

**Ez emberi agy makro- és mikrostruktúrájának variabilitása,
illetve annak jelentősége a neurológiai kórképek vizsgálatában**

PhD értekezés összefoglaló

Dr. Király András

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, Neurológiai Klinika,
Szegedi Tudományegyetem

Szeged

2019

Tézishez kapcsolódó eredeti közlemények

- I.** **András Király**, Nikoletta Szabó, Eszter Tóth, Csete, Péter Faragó, Krisztián Kocsis, Anita Must, László Vécsei, Zsigmond Tamás Kincses: *Male brain ages faster: the age and gender dependence of subcortical volumes*.
Brain imaging and behavior. 2016 Sep; 10(3): 901-10.
IF: 3.985

- II.** **András Király**, Nikoletta Szabó, Árpád Párdutz, Eszter Tóth, János Tajti, Gergő Csete, Péter Faragó, Péter Bodnár, Délia Szok, Bernadett Tuka, Éva Pálinkás, Csaba Ertsey, László Vécsei, Zsigmond Tamás Kincses: *Macro- and microstructural alterations of the subcortical structures in episodic cluster headache*.
Cephalalgia: an international journal of headache. 2017 Jan 1:333102417703762.
IF: 3.882

- III.** **András Király**, Zsigmond Tamás Kincses, Nikoletta Szabó, Eszter Tóth, Gergő Csete, Péter Faragó, László Vécsei: *Gray matter atrophy in presymptomatic Huntington's patients*.
Ideggyógyászati szemle. 2016 Jul 30; 69(7-8):261-7.
IF: 0.376

- IV.** Zsigmond Tamás Kincses, Nikoletta Szabó, István Valálik, Zsolt Kopniczky, Livia Dézsi, Péter Klivényi, Mark Jenkinson, **András Király**, Magor Babos, Erika Vörös, Pál Barzó, László Vécsei: *Target identification for stereotactic thalamotomy using diffusion tractography*.
PLoS One. 2012 Jan 4; 7(1)
IF: 3.73

Rövidítések

AD	Axial diffusivity (főtengellyel párhuzamos diffuzivitás)
BET	Brain Extraction Tool
CH	Cluster headache (cluster fejfájás)
DTI	Diffusion tensor imaging (diffúziós tenzor képalkotás)
FA	Fractional anisotropy (frakcionális anizotrópia)
FAST	FMRIB's Automated Segmentation Tool
FDT	FMRIB's Diffusion Toolbox
FIRST	FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool
FLIRT	FMRIB's Linear Registration Tool
FSL	FMRIB's Software Library
GLM	General linear model (általános lineáris modell)
MD	Mean diffusivity (átlagos diffuzivitás)
MRI	Magnetic resonance imaging (mágneses képalkotás)
RD	Radial diffusivity (radialis, főtengelyre merőleges diffuzivitás)
ROI	Region-of-interest (vizsgálat szempontjából érdekes, körülhatárolt terület)
SIENAX	Structural Image Evaluation, using Normalization, of Atrophy (single-time-point estimation)
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TFCE	Threshold free cluster enhancing approach (kiindulási küszöbérték nélküli klaszterezés)
VBM	Voxel-based morphometry (voxel alapú morfometria)
Vim	Ventral intermedial nucleus (thalamus)
Vop	Ventral oral posterior nucleus (thalamus)

1. Bevezetés

Minden emberi agy pontos alakja - beleértve annak mikro- és makroszkopikus jellemzőit - olyan egyedi, mint az ujjlenyomatok, ami egyéni anatómiai változékonyságot eredményez. Az elmúlt két évtizedben ezen variabilitás megértésének drámai előrehaladása nemcsak a kortikális mintázatok, anatómiai jellemzők (pl. kortikális vastagság, térfogat, forma), illetve a mikroszkopikus szinten meghatározott sejtmintázatok leírásában érhető tetten, hanem az agy anatómiai és funkcionális kapcsolatainak vizsgálatában is. A fenti tulajdonságok feltérképezéséhez, valamint az eredmények értékeléséhez szükség van egy szabványosított 3D-koordináta-keretrendszerre, mely lehetővé teszi, hogy számos alanytól származó adatot (strukturális vagy funkcionális) egyesítsenek a populáció szintű átlagok létrehozása érdekében. Ezáltal, ha az egyéni eltérés ettől az átlagtól elég erős ahhoz, hogy kimutatható legyen, lehetővé válik az egyéni variancia feltérképezése. A térbeli standardizáció két alapvető összetevőt igényel: (i) a 3D-s szabványos koordináta tér meghatározása, és (ii) egy leképezési függvény, amely egy 3D-s agyi képet igazítja a "natív" helyről az adott szabványtérig. Az első komponenst általában egy reprezentatív 3D MR képet jelent, mely a leképezési függvény céljaként szolgál (sablon vagy atlasz). A natív képet ehhez az atlaszhoz igazítjuk a leképezési függvénnyel, amely a kísérleti tervezéstől függő számú szabadságfokot tartalmazhat. Az atlasz és a leképezés optimális választása függ az életkortól, a nemtől, a féltekei aszimmetriától, az anatómiai megfeleltetéstől, a térbeli normalizációs módszertantól és a vizsgált kórképtől.

Vizsgálataink során néhány ilyen szempontot vizsgáltunk, pl. 1) hogyan befolyásolja a nem és a normál öregedés az agy morfológiáját, 2) a normális féltekei aszimmetria milyen szerepet játszik a oldalpreferenciát mutató neurológiai betegségekben (pl. fejfájásban), 3) a progresszív neurodegeneratív rendellenességek, mint például a Huntington-kór, milyen hatással vannak az agy szerkezetére, vagy 4) az idegsebészeti beavatkozások esetében, mint a thalamotomia gyógyszeres rezisztens tremor terápia esetén, képesek vagyunk-e kezelni az egyéni variabilitást.

1.1. *Nemi különbségek*

Számos normál funkció, valamint neuropszichiátriai és fejlődési rendellenesség különbözőképpen jelenik meg a két nem között. Mivel a fenti folyamatok alapvetően az idegrendszer felépítésében gyökereznek, a szexuális dimorfizmus alapjául szolgáló

neuroológiai struktúrák azonosítása fontos betekintést nyújthat a betegségek eredetébe és a lehetséges kezelési célpontokba. Míg a tanulmányok általában egyetértenek abban, hogy a férfiak esetében nagyobb az abszolút agyi térfogat és a fejméret, addig a nők általában vastagabb kéreggel rendelkeznek az agy számos régiójában. Kevés bizonyíték van a szubkortikális szürkeállományi (GM) struktúrák, beleértve az amygdala, nucleus caudatus, accumbens, hippocampus, amygdala, pallidum, putamen és thalamus szexuális dimorfizmusára. Tekintettel arra, hogy a bazális ganglionok nagy sűrűségben tartalmaznak nemi hormon receptorokat, a nemeknek fontos szerepe lehet a fenti struktúrák térfogatára.

1.2. *Életkor*

Még egy normál kognícióval rendelkező "egészséges" agyban is előfordulhatnak olyan kismértékű, de MRI-vel már esetleg kimutatható neurodegeneratív folyamatok, melyek fokozott kockázatát jelenthetik a későbbi kognitív hanyatlásnak. Ezeknek a finom eltéréseknek az észlelése, illetve a fizikai vagy kognitív (dys)funkciókhoz való kapcsolása az öregedés folyamatának során lehetővé teszi számunkra, hogy megértsük az agy normális öregedésének biológiai alapjait. Számos keresztmetszeti MRI vizsgálattal mutattak már ki az életkorral összefüggő, szövettípusonként sokszor eltérő változásokat a regionális agyi térfogatokban. Általánosságban elmondható, hogy a közelmúltban végzett kutatási eredmények következtetésesek abban, hogy a "normál" öregedés megnövekedett agy-gerincvelői folyadék (CSF) térfogattal, csökkent teljes agyi és a szürkeállományi térfogattal, valamint vékonyabb regionális kortikális vastagsággal jár (elsősorban a frontális és a temporális lebeny területén). Az egyes szubkortikális struktúrák életkor szerinti térfogat változásával kapcsolatos eredmények még ellentmondásosabbak. Az öregedésnek a fehérállományra gyakorolt hatásával kapcsolatos eredmények szintén igen szerteágazóak.

Az életkor és a nem közötti együttes hatások vizsgálata arra utal, hogy a szürkeállomány csökkenése fokozott férfiak esetében. A vizsgálatok közötti eltérések különböző korosztályok vagy különböző elemszámok használatából, valamint különböző képfeldolgozási és statisztikai (többnyire egyváltozós) módszerek alkalmazásából adódhatnak. Míg a kor, a nem és a fejméret (intracranialis térfogat) a legáltalánosabban használt "zavaró" változók a képfeldolgozás során, a vizsgálatok sokszor eltérnek abban, hogy az analízisekben ezek közül melyik változó szerepel, illetve milyen módszert használnak korrekcióra.

Első tanulmányunkban az öregedés és a nemek szerepét, illetve ezek együttes hatását vizsgáltuk a szubkortikális struktúrák méretének esetében.

1.3. *Lateralizáció*

Az agyféltekék régiók közötti strukturális kapcsolatainak (akár nagy-, akár kisléptékű kapcsolódási minták) aszimmetriája fontos téma a lateralizált agyi funkciók idegi alapjainak vizsgálatában. Egyes neurológiai betegségekre jellemző lehet, hogy a tünetek csak az egyik vagy másik oldalt érintik, esetleg az egyik oldalon elkezdődve válnak később kétoldalivá. Előbbire tipikus példa a cluster fejfájás, utóbbira pedig a Parkinson-kór. Az ilyen kórképek esetében, az adatok kutatási célú feldolgozása során, gyakran használnak pool-ozott adatokat, azaz pl. az MR felvételeket a tünetek alapján forgatják úgy, hogy a végén a tünetek minden alany esetében virtuálisan ugyanazon oldalra esnek. Ezt a megközelítést alkalmazzák sokan annak ellenére, hogy bebizonyosodott, hogy pl. normálisan is aszimmetria van a fehérállományi diffúziós paraméterekben. Ilyen aszimmetriát írtak le rendre a fasciculus arcuatusban és a cingulumban. Hasonlóképpen, a szubkortikális struktúrák diffúziós paramétereit is aszimmetrikusnak találták egészséges egyéneknél.

Második vizsgálatunk során a szubkortikális szürkeállományi struktúrák diffúziós paramétereinek normál és megváltozott lateralizációját vizsgáltuk epizodikus cluster fejfájás esetén. A cluster fejfájás egy elsődleges fejfájás típus, kiemelkedő jellemzője a rendkívül súlyos, mindig egyoldali, periorbitalis fájdalom, azonos oldali autonóm tünetek. A rosszullétek rendszerint néhány hétig tartó klaszterekben fordulnak elő, melyeket hosszabb fejfájásmentes időszak követ.

1.4. *Huntington-kór*

A Huntington-kór (HD) egy autoszomális domináns módon öröklődő neurodegeneratív betegség. A 4. kromoszómán kódolt Huntingtin gén (IT15) CAG triplet expanziója elsősorban a striatalis neuronok pusztulását okozza. Bár a mutáns Huntingtin fehérje pontos viselkedését nem teljesen értjük, úgy tűnik, hogy a sejtkárosodás hátterében toxikus (vagy nem kellően hatékony védekező) mechanizmusok állhatnak, melyek már az intrauterin életben is elkezdődhetnek. A korai tünetek a striatum funkciójának és kapcsolatainak tulajdoníthatók (mozgásszabályozás, hangulat, magasabb szintű kognitív funkciók). A tünetek kialakulásának kezdete, mely a CAG ismétlődés számától erősen függ, általában a korai felnőttkorra tehető, ugyanakkor a neurodegeneratív változások már évekkel korábban

megjelenhetnek. A diagnózis a tüneteken és a genetikai vizsgálatokkal is alátámasztott családtörténeten alapul. A CAG ismétlődés hossza a tüneteinek életkori megjelenésének és az előrehaladás mértékének kb. 60%-áért felel. A hosszabb ismétlődés korábbi kezdetet és a tünetek gyorsabb előrehaladását eredményezi. A fennmaradó 40%-ot környezeti tényezők és más, a betegség mechanizmusát esetlegesen befolyásoló gének teszik ki. A képalkotó technikákkal, mint például a CT és az MRI, a nucleus caudatus atrofíája a korai, az teljes agyi atrophia pedig a betegség előrehaladott stádiumaiban láthatók. Az atrophia mintájára vonatkozó eredmények azonban igencsak szórnak.

Harmadik vizsgálatunkban 24 hónapon át vizsgáltuk az agyi atrophia mértékét presymptomatikus Huntington-kóros betegek esetében.

1.5. *Egyének közötti variabilitás*

A terápia rezisztens tremor kezelésére korábban a szelektív sztereotaktikus termolízis technikát, manapság a thalamus ventralis intermedius magjának (Vim) elektromos stimulációját használják. Ideális esetben ezt az eljárást helyi érzéstelenítéssel végzik a beteg éber állapotában. A beavatkozás során egy hőmérséklet-kontrollált elektródát vezetnek a thalamusba. Amennyiben Ekkor nemkívánatos hatás nem lép fel a beszéd, a nyelv, a koordináció és az esetlegesen még meglévő tremor tesztelése során, a szondát ismét felmelegítik, hogy egy kb. 3 mm-es állandó lézió jöjjön létre. Ideális esetekben a léziót követően a remegés véglegesen megszűnik, anélkül, hogy megzavarná az érzék- vagy a mozgásvezérlést. Az pontos célzás kulcsfontosságú a sikeres sebészeti beavatkozás szempontjából. A kívánt thalamikus magot általában sztereotaktikus koordináták alkalmazásával végzik el, amelyek az commissura anterior – commissura posterior (AC-PC) vonalhoz viszonyítva hstározták meg. Ugyanakkor ez a módszer nem veszi kellőképpen figyelembe az egyéni anatómiát. A közelmúltban a valószínűségi traktográfiát sikeresen alkalmazták a funkcionális idegsebészeti beavatkozás két fő thalamikus célpontjának - a ventralis intermedius (Vim) és a ventralis oralis posterior (Vop) magok - kapcsolati profiljának feltérképezéséhez. Ezenkívül lehetőség van a thalamikus magok szegmentálására az MR diffúziós traktográfiával meghatározott kapcsolódási minták alapján is.

Negyedik tanulmányunkban megvizsgáltuk a funkcionális idegsebészet számára fontos thalamus magok helyének normális térbeli variabilitását.

1.6. *Módszertani áttekintés*

1.6.1. *Térfogatmérés*

Az elmúlt évtizedekben a mágneses rezonancia képalkotás (MRI), a képfelbontás és a szöveti kontraszt kiváló szintje miatt, az *in vivo* makroszkópos neuroanatomia vizsgálatának alapvető módszerévé vált. Az agyi képalkotásban az egyes agyterületek térfogatának és alakjának pontos és mennyiségi mérése, illetve ezek időbeli változásának követése fontos. Ugyanakkor a kortikális és szubkortikális területek pontos és robusztus szegmentálása nagy kihívást jelent mind a kézi, mind az automatizált módszerek számára. A kézi módszerektől eltérően a félig automatizált és automatizált módszerek nem igénylik az agystruktúrák kézi meghatározását. Ezek a módszerek olykor bár különböző matematikai megközelítéseket használnak ugyanarra a célra, ugyanakkor közös jellemzőkkel is rendelkezhetnek, például különböző geometriai paramétereknek a használata a térbeli normalizáció sztereotaxiás sablonjára való hivatkozáshoz, vagy a szöveti intenzitás különbségeinek felhasználása a szegmentáláshoz és referenciához történő igazításhoz, esetleg az előbbi kettőnek a kombinációja. Ezek a térbeli transzformációk lehetővé teszik a csoportos összehasonlításokat, mivel homológ agyterületeket lehet összehasonlítani az alanyok vagy - az agyi aszimmetria elemzésekor - a feltekék között. Tanulmányainkban az FSL (FMRIB Szoftvercsomag) részét képező automatizált módszereket (FIRST, SIENAX and VBM) használtuk, mivel széles körben és könnyen használható, jól dokumentált, többplatformos, kellően pontos és robusztus, párhuzamos számítási képességekkel rendelkező és szabadon hozzáférhető.

1.6.2. *Diffúziós tenzor képalkotás*

A diffúziós súlyozott képalkotás (DWI) vízmolekulák Brown-mozgásán alapul. A diffúziós tenzoros képalkotás (DTI) a diffúziós képalkotás egyik alkalmazása, mely lehetővé teszi a fehérállomány jellemzőinek nem invazív vizsgálatát. Ezzel a megközelítéssel, bár a képalkotás térbeli felbontása milliméteres tartományban van, az információ a szövet mikrostruktúráját jellemzi.

A több irányból megmért diffúziót leíró ellipszoid felületnek van egy fő hosszanti és két kisebb, az előzőre és egymásra merőleges tengelye, amelyek leírják az ellipszoid szélességét és mélységét. A tengelyek mindegyike merőleges egymásra és az ellipszoid középpontján keresztezik egymást. A tengelyek iránya és hossza egyszerű matematikai algoritmussal (szinguláris érték dekompozíció) becsülhető. Ebben az elrendezésben a tengelyeket sajátvektoroknak, azok hosszát sajátértéknek nevezzük. A hosszúságokat a görög λ betű

jelöli. Mivel a diffúzió jelentősen nem gátolt az axonok mentén, a leghosszabb vektor párhuzamos a fő rostiránnyal (λ_1 - axiális / párhuzamos diffúzivitás vagy AD). A leghosszabbra merőleges két kisebb vektornak a hossza λ_2 és λ_3 (sugárirányú vagy merőleges diffúzivitás) lesz. A két kisebb tengely diffúzivitásait gyakran átlagolják a radiális diffúzivitás (λ_{\perp} vagy RD) méréséhez. Az átlagos diffúzivitási (MD) vagy látszólagos diffúziós együttható (ADC) - amely a teljes diffúzivitást összegzi - a három fő diffúziós irány átlaga. Ez az érték nagyobb, ha a vízmolekulák a gömb minden irányában nagyobb távolságokba diffundálhatnak (például az agykéregben lévő víz diffúziójának mértéke a cerebrospinalis folyadékban (CSF) lévőéhez képest). A diffúziós tenzorból kiszámítható a frakcionális anizotrópia (FA), mely a fehérállomány helyi integritására utal. A frakcionális anizotrópia (FA) megközelítőleg 1 az anizotróp (ellipszoid, ahol a radiális diffúzivitás kisebb, mint axiális) és nulla az izotróp (gömb alakú, ahol a diffúzivitás egyenlő minden irányban) közegekben.

1.6.3. Valószínűségi traktográfia

Amint azt fentebb leírtuk, a diffúzióknak jól strukturált szövetekben, például a fehérállományban, van egy jellemző iránya. Mivel a sejtmembránok gátolják a diffúziót, annak nagysága viszonylag kicsi a fő rostirányra merőlegesen, ugyanakkor azzal párhuzamosan változatlan. A diffúziós MRI-vel a diffúzió fő iránya - amely a fő rostirányt is jelöli - minden voxelben meghatározható a legnagyobb mértékű diffúzió mérésével. A fő diffúziós irány vektorainak feltérképezésével a fehérállományi pályák leképezhetők. Traktográfiai módszerekkel így teljes fehérállományi pályák rekonstruálhatóak a lokális diffúzió domináns orientációjának egymás utáni illesztésén alapulva. Számos, traktográfiahoz használt, algoritmus létezik, de a valószínűségi megközelítések különösen vonzóak, mert az egyes agyi régiók között valószínűségi kapcsolódási térképeket hozhatunk létre, illetve a pályák a szürkeállományba is követhetőek. A valószínűségi traktográfia egy érdekes alkalmazási lehetősége a szubkortikális struktúrák kapcsolati rendszer alapú szegmentálása, melyet először Behrens és Johansen-Berg írtak le. Ebben a megközelítésben minden egyes thalamikus voxel kapcsolatának valószínűségét 10 kortikális célterülethez megbecsülték. Ezzel a módszerrel a thalamus kapcsolódási mintája jól illeszkedett a thalamus ismert mikroszkopikus belső szerkezetéhez.

2. Célkitűzés

Ennek az értekezésnek a célja az életkor, a nem, a normál féltekei lateralizáció és az egyének közötti variabilitás hatásainak vizsgálata az egészséges, a cluster fejfájásban, gyógyszerrezisztens tremorban szenvedő vagy Huntington-kóros alanyokon végzett tanulmányainkon keresztül. Továbbá bemutatjuk bizonyos thalamus magok retrospektív azonosítását négy, sztereotaxiás *Vim* és *Vop* thalamotomián átesett, beteg esetében.

3. Alanyok

3.1. *Agyi atrófia tünetmentes Huntington-kórban*

Hét tünetmentes, HD mutációt hordozó (átlagéletkor: $36,43 \pm 10,29$ év) és tíz egészséges kontroll alanyt (átlagéletkor: $37,1 \pm 9,23$ év) mértünk le. Az utánkövetéses vizsgálathoz hat betegről származó adat állt rendelkezésre. Az MRI méréseket három alkalommal ismételtük meg: kezdeti mérés, majd 12 és 24 hónap múlva. A betegeknek nem volt motoros (a Unified Huntington's Disease Rating Scale megfelelő szakasza alapján) vagy kognitív tünete a vizsgálati időszak alatt (a Mini Mental State Examination, Digit Span Test, Backward Digit Span, Listening Span Task és Semantic Fluency Task eredményei alapján). A kontroll alanyok sem neurológiai, sem pszichiátriai kórképben nem szenvedtek.

3.2. *Szubkortikális szürkeállományi struktúrák egészséges alanyokban*

3.2.1. *Nemi különbségek és életkor*

A vizsgálatban 53 egészséges férfi (átlagéletkor: $31,08 \pm 10,03$ év) és ötven, korban illesztett egészséges nő (átlagéletkor: $33,00 \pm 11,34$ év) vett részt. Az alanyoknál semmiféle neurológiai vagy pszichiátriai rendellenesség nem fordult elő.

3.2.2. *Lateralizáció*

Kilencvennyolc egészséges alany (átlagéletkor: $32,59 \pm 10,43$ év, férfi: 50 fő) vett részt a vizsgálatban. A kontrollok befogadási kritériumai: 18-80 évesek, nincs neurológiai (beleértve az elsődleges fejfájást és más, tartós fájdalommal járó kórképeket) vagy pszichiátriai betegségeik. Minden résztvevő jobbkezes volt.

3.2.3. *A thalamus magok lokalizációjának egyének közötti variabilitása*

Kilenc egészséges, neurológiai vagy pszichiátriai betegségben nem szenvedő alanyt vettünk be a vizsgálatba (átlagéletkor: $28,36 \pm 7,09$ év, férfi: 3 fő). Ezenkívül négy, sztereotaxiás thalamotomián átesett beteg vett részt (az eredményeket lásd az Esetriportoknál).

3.3. *Szubkortikális szürkeállományi struktúrák cluster fejfájásban*

A cluster fejfájásos (CH) betegek bevonási kritériumai: 18-80 éves korig, elsődleges cluster fejfájás a Nemzetközi Fejfájás Társaság diagnosztikai kritériumai szerint, nem részesültek intervallum kezelésben, nem volt kísérő neurológiai (beleértve egyéb elsődleges fejfájást és más, tartós fájdalommal járó kórképeket) vagy pszichiátriai betegségük, nem szedtek rendszeresen neuropszichiátriai gyógyszert, negatív rutin MRI vizsgálat. Különös figyelmet fordítottunk a depresszió kizárására, amelyhez a Hamilton-kérdőívet használtuk (>16 pont szerepelt kizárási kritériumként). A cluster fejfájós csoportban 12 bal oldali fejfájós (LHS-CH) és 10 jobb oldali fejfájós (RHS-CH) alany volt. Minden résztvevő jobbkezes volt.

Huszonhét cluster fejfájós beteg vett részt a vizsgálatban. Öt beteg került kizárássra társbetegség (depresszió, jóindulatú daganat, egy alany estében foghúzást követően a fejfájás megszűnt = másodlagos cluster fejfájás), illetve az MRI-vizsgálatok során észlelt strukturális rendellenesség miatt. Végül huszonkét beteg vett részt (átlagéletkor: $38,10 \pm 11,33$ év, férfi: 19 fő) a vizsgálatban.

Olyan klinikai változók, mint pl. a betegség időtartama, az fejfájásos periódusok között eltelt idő és a rosszullétek átlagos időtartama, minden beteg esetében rögzítésre került. Ezenkívül az összes beteg számára megbecsültük a beteg teljes élettartamára vonatkoztatott cluster fejfájással telt napok számát.

A kontroll csoport azonos volt a szubkortikális szürkeállományi struktúrák lateralizációjának vizsgálatához használttal.

A tanulmányokat a Szegedi Tudományegyetem Etikai Bizottsága (hatósági szám: 87/2009) hagyta jóvá, valamint az összes alany írásos beleegyezését adta.

4. Képalkotás

A képalkotást egy 1,5 teslás GE Signa Excite MRI-scannerrel végeztük.

Nagy felbontású axiális T1 súlyozott képek (3D IR-FSPGR: TR / TE / TI: 10,3 / 4,2 / 450 ms, kitérítési szög: 15 °, FOV: 25 * 25 cm, mátrix: 256 * 256, szeletvastagság: 1 mm, ASSET: 2) és diffúzió súlyozott képek (DTI: 60 irányú diffúzió súlyozott képek 6 nem diffúzió súlyozott

referencia képpel, TR / TE: 13500 / 93,8 ms, kitérítési szög: 90 °, FOV: 23x23 cm, mátrix: 96x96, síkbeli felbontás: 2,4x2,4 mm, melyet a szkennel 0,89x0,89 mm-esre újraszámolt, szeletvastagság: 2,4 mm, b: 1000s / m2, NEX: 2, ASSET: 2) készültek minden résztvevőről.

A cluster fejfájós betegek esetében az MR képalkotás legalább egy hónappal az utolsó fejfájás vége után történt.

A thalamotomián áteső tremoros betegek esetében a preoperatív vizsgálatok a kontroll alanyoknál alkalmazott szekvenciákkal egyeztek meg. A műtét után három hónappal történtek a posztoperatív vizsgálatokat, mely során nagy felbontású T1 súlyozott képek (a preoperatívakkal azonos paraméterekkel) és sagittalis 3D FLAIR képek (3D FLAIR: TR / TE / TI: 6000 / 134.6 / 1839 ms, kitérítési szög: 90 °, FOV: 23 * 23 cm , mátrix: 256 * 256, szeletvastagság: 2 mm) készültek a thalamotomiás lézió lokalizálására.

5. Képfeldolgozás

Az adatok feldolgozásához az FMRIB szoftvercsomagból (FSL 5.0, Oxford Centre for Functional MRI of the Brain (FMRIB), www.fmrib.ox.ac.uk/fsl) származó programokat használtuk.

5.1. Agyszövet típusok térfogatai

A teljes intracranialis, a térfogati skálázási tényező (v-scale, melyet a későbbiekben a fejméret normalizálására használhatunk fel), valamint a szürke- és fehérállományi térfogatokat SIENAX-szal becsültük meg. Az agy és nem agyi szövetek szegmentálására a SIENAX egy deformálható modellt (gömb alakú tesszellált felületet) alkalmaz, amely a modellnek az agyfelszínhez történő illesztéséhez egy sor lokális adaptív algoritmust, valamint intenzitás alapú szövetszegmentációt használ.

5.2. Kortikális vastagság

A csoportok közötti helyi szürkeállományi térfogat / topográfiai különbségek vizsgálatára az FSL "optimalizált" VBM protokollját alkalmaztunk. A szövet típusok szegmentálását követően kapott szürkeállományi képeket az MNI152 standard térhez igazítottuk. Ezeket a képeket átlagoltuk, hogy egy tanulmány specifikus sablont hozzunk létre, amelyhez a natív szürkeállományi képeket nem-lineárisan újra regisztráltuk. Végül permutáció-alapú nem-paraméteres teszteléssel voxelenkénti lineáris modellt (GLM) alkalmaztunk. A modell kódolta a csoport hovatartozást a Huntington-kórral kapcsolatos agyi atrophia azonosítására.

A küszöb meghatározását egy kiindulási küszöbérték nélküli klaszterező technikával (threshold-free cluster enhancing, TFCE) végeztük.

5.3. *Szubkortikális szürkeállományi struktúrák térfogata*

A szubkortikális struktúrák térfogatainak szegmentálására FIRST elemzést alkalmaztunk. A FIRST egy modell alapú szegmentálási / regisztrációs módszer. Ez a megközelítés a szubkortikális struktúrákra (amygdala, nucleus caudatus, hippocampus, pallidum, putamen és thalamus) specifikus deformálható felületi hálót használ, lehetővé téve a forma és az intenzitás közötti valószínűségi kapcsolatok teljes kiaknázását. A modellt 15 különböző szubkortikális struktúrán tréningezték 336 kézzel szegmentált T1 súlyozott MR kép felhasználásával. A nucleus accumbens nem vizsgáltuk a nem kellően megfelelő szegmentáció miatt.

5.4. *Szubkortikális szürkeállományi struktúrák diffúziós paraméterei*

A szubkortikális szürkeállomány struktúrák belső mikrostruktúrájának elemzéséhez mindegyikükre diffúziós paramétereket becsültünk, majd azokat összehasonlítottuk a két csoport között. Ehhez az FDT alprogrammal először korrigáltuk az örvényáramokat és a mozgási műtermékeket a nyers diffúziós adatoknak az első nem diffúzió súlyozott referencia képhez történő 12 szabadsági fokú lineáris regisztrálásával. Ezt követően minden voxelre diffúziós tenzort illesztettünk. Az agy minden egyes voxelére kiszámítottuk a frakcionális anizotrópiát (FA), az átlagos diffuzivitást (MD), a párhuzamos / axialis diffuzivitást (AD) és a fő diffúziós irányra merőleges / radialis diffuzivitást (RD). Az egyes alanyok FIRST elemzéssel szegmentált szubkortikális struktúráinak bináris maszkjait FLIRT segítségével 6 szabadsági fokkal (csak forgatás és eltolás) regisztráltuk az alanyok saját diffúzió súlyozott felvételeihez. A regisztrált maszkokat 0,5-es értéken küszöböltük, majd újra binarizáltuk, hogy elkerüljük a regisztrálás miatt bekövetkező méretnövekedést. Az összes regisztrált képet vizuálisan ellenőriztük és korrigáltuk úgy, hogy ne tartalmazzanak részeket a szubkortikális struktúrákhoz közel eső agykamrákból vagy fehérállományból. Az átlagos diffúziós paramétereket az így módon lefedett területek alatt számítottuk ki.

5.5. *Valószínűségi traktográfia*

A diffúzió súlyozott adatokra vonatkozó kezdeti előfeldolgozási lépések megegyeznek az 5.3. szakaszban leírtakkal. A képekről ezután a koponyát eltávolítottuk a BET alprogram

alkalmazásával, majd a diffúzió súlyozott képeket a FLIRT segítségével egy 6 szabadsági fokú lineáris regisztrálással a nagyfelbontású T1-súlyozott képhez igazítottuk. Valamennyi voxel esetében a pályák irányultságának valószínűsíthető eloszlását az FDT-ben elérhető valószínűségi traktográfia többszörös kiterjesztésével végeztük.

A thalamus és az agykérgi célpontok bináris maszkjait kézzel készítettük el minden egyes alany számára. A valószínűségi traktográfiát 5000-szer indítottuk el a thalamikus maszk minden egyes voxeléből. A számlálót minden alkalommal növeltük, amikor egy egyedi útvonal elérte a kortikális célterületet. Az így kapott thalamikus voxelekben tárolt értékek azt a valószínűséget ábrázolják, hogy azok a voxelek hány alkalommal kapcsolódtak az adott kortikális célpont maszkhoz. A thalamotomiához használt célmagok lokalizációjának alanyok közötti variabilitásának vizsgálatához egy specifikus távolság megőrző regisztrációs módszert használtunk, valamint további lépéseket tettünk a DTI és a T1-súlyozott képek közötti esetleges regisztrálási torzulások kiküszöbölésére.

A thalamotomián átesett betegek esetében a posztoperatív FLAIR képeket 6 szabadsági fokú lineáris regisztrációval igazítottuk a preoperatív T1-súlyozott strukturális képekhez azért, hogy megfeleltethessük a thalamotomiás lézió helyét a Vim mag valószínűségi traktográfiával előre jelzett, valószínűsíthető helyzetével. Ideális esetekben a thalamus operatív elváltozása, amelyet a posztoperatív FLAIR képeken azonosítottunk, a thalamus azon régiójában helyezkedett el, amely a legnagyobb valószínűséggel kapcsolódott a premotoros kéreghez.

6. Statisztika

6.1. *Agyi atrófia tünetmentes Huntington-kórban*

Voxelenkénti általános lineáris modellt (GLM) használtunk permutáció alapú nem parametrikus tesztelés (5000 véletlenszerű permutáció) alkalmazásával. Az ANCOVA jellegű GLM design, amelyet a VBM elemzéshez használtunk, kódolta a mérés időpontját és a nemet. A küszöb meghatározását egy kiindulási küszöbérték nélküli klaszterező technikával (TFCE) végeztük. Az eredményeket többszörös összehasonlításra korrigáltuk, és a szignifikancia küszöbeként $p < 0,05$ értéket választottunk.

6.2. *Szubkortikális szürkeállományi struktúrák egészséges alanyokban*

6.2.1. *Nemi különbségek és életkor*

A nyers és a fejméretre normalizált térfogatokat, valamint a szubkortikális struktúrák diffúziós paramétereit a csoportok között összehasonlítottuk. Az egyes szegmentált szubkortikális struktúrák átlagos diffúziós paramétereiket szintén megbecsültük. A statisztikai elemzéshez az életkort segédváltozóként kódoló többváltozós variancia analízist (MANCOVA) használtunk (IBM SPSS Statistics 20). Mindkét csoport esetében kiszámoltuk a szubkortikális struktúrák, a szürke- / fehérállományi arány, az egyes agyszövetípusok térfogata és az életkor közötti összefüggéseket (IBM SPSS Statistics 20). Az életkori korreláció esetében a csoportok közötti különbségeket Fisher r-to-z transzformációjával számoltuk ki. Az eredményeket Bonferroni szerint korrigálták (p_{corr}) és $p < 0,05$ értéket választottuk a szignifikancia küszöbértéknek.

6.2.2. *Lateralizáció*

A szubkortikális struktúrák méretének és diffúziós paramétereinek bal-jobb arányát a paraméterek bal/jobbs hányadosával becsültük meg. Az 1-nél nagyobb arány nagyobb, míg az 1 alatti érték kisebb struktúrákat vagy diffúziós paramétereiket jelöl a bal oldalon. A lateralizáció tesztelésére egymintás t-próbát használtunk. Az eredményeket a 6.3. fejezetben leírt bootstrapping módszerrel teszteltük.

6.2.3. *A thalamus magok lokalizációjának egyének közötti variabilitása*

Minden alany esetében kiszámoltuk az euklideszi távolságot a thalamus (*Vop* esetében) premotoros, valamint (*Vim* esetében) motoros kéreghez legnagyobb valószínűséggel kapcsolódó voxelének, illetve a standard tér (Oxford Thalamic Connectivity Map) megfelelő voxelének koordinátái között. Ugyanezt megtettük az összes lehetséges párosításban minden alany között, megkapva az átlagos páronkénti távolságot mind a *Vim*, mind a *Vop* esetében.

Az így kapott maszkok (alanyok közötti) pozícióbeli hasonlóságának megítéléséhez az egyes maszkpárok átfedését a Crum és munkatársai által javasolt módszer szerint számítottuk ki. Az átfedés mértékét a Tanimoto-koefficiens (TC) szerint határoztuk meg, amely a két régió metszéspontjában lévő voxelek számának arányát jelenti a két régió uniójában lévő voxelek számához képest.

6.3. *Szubkortikális szürkeállományi struktúrák cluster fejfájásban*

A csoport különbségeket olyan standard általános lineáris modell (GLM) alkalmazásával vizsgáltuk, ahol a modell a csoporttagságot, nemeket és az életkort kódolta. A regressziós modell megoldását a legkisebb négyzetek módszerével becsültük meg. Mivel a kontroll csoportban és a betegcsoportokban az alanyok száma jelentősen különbözött, bootstrap megközelítést használtunk a megállapítások stabilitásának igazolására. Hasonló megközelítést alkalmaztunk a klinikai változók, a térfogatok és a diffúziós paraméterek közötti korrelációk vizsgálatához.

7. Eredmények

7.1. *Agyi atrófia tünetmentes Huntington-kórban*

A VBM analízissel a vizsgálat két éve alatt fokozatos szürkeállományi atrophíát figyeltünk meg a kétoldali frontális régiókban, a temporalis és az insularis, valamint az elülső és hátulsó cinguláris kéregben. A szubkortikális struktúrák tekintetében a bal oldali nucleus caudatus fejeének állománya csökkent a vizsgálati időszak alatt.

7.2. *Szubkortikális szürkeállományi struktúrák egészséges alanyokban*

7.2.1. *Nemi különbségek*

A MANCOVA (átlagéletkor = 32,02 év) azt mutatta, hogy a koponya méretére történő normalizálás nélkül a szubkortikális struktúrák és az egyes agyszövet típusok térfogata szignifikánsan nagyobbak voltak a férfiaknál, mint a női csoportban. A szürke-/fehérállomány arány nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között. Nem találtunk szignifikáns különbséget a szubkortikális struktúrák bal / jobb térfogat arányai között. Figyelemre méltó azonban, hogy csak a férfi csoport esetében a jobb oldali nucleus caudatus és a bal oldali thalamus nagyobbak voltak, mint az ellenoldali párjuk.

A koponya méretére történő normalizálás után a MANCOVA (átlagéletkor = 32,02 év) szignifikánsan nagyobb szubkortikális szürkeállományi térfogatot mutatott a bal és a jobb oldali hippocampusnál a női csoportban. Meglepő módon azt találtuk, hogy a nők csoportjában a teljes és a kortikális szürkeállomány nagyobb volt a férfiakéhoz képest. A férfi csoportban a jobb oldali nucleus caudatus és a bal oldali thalamus térfogatai szignifikánsan nagyobbak voltak, mint ezeknek a struktúráknak az ellenoldali párja.

A csoportok között a szubkortikális struktúrák diffúziós paramétereiben nem volt különbség. Ugyancsak nem találtunk különbséget a csoportok között ezen struktúrák diffúziós paramétereinek bal / jobb arányában sem.

7.2.2. *Életkor (nemenként külön, koponya méretre történő normalizálással és anélkül)*

A férfiak csoportjában a teljes és a kortikális szürkeállományi térfogatok, valamint a jobb oldali thalamus térfogata negatív korrelációt mutatott az életkorral többszörös összehasonlításra történő korrigálással. A bal oldali thalamus térfogatát tekintve szignifikáns negatív korrelációt mutatott az életkorral. A női csoportban a jobb oldali hippocampus, valamint a teljes és a kortikális szürkeállomány, a bal és a jobb oldali thalamus szignifikáns negatív korrelációt mutatott az életkorral. A szürke- / fehérállomány aránya negatív korrelációt mutatott az életkorral mind a férfiak, mind a nők esetében. Azonban a korrall összefüggő szürke- / fehérállomány arány magasabb volt a női csoportban. Érdekes módon a hippocampus bal / jobb térfogat aránya szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az életkorral a női csoportban.

A férfi csoportban a koponya méretre normalizált teljes agytérfogat, a teljes és a kortikális szürkeállományi térfogat, a bal és a jobb putamen, a jobb nucleus caudatus, valamint a bal és a jobb oldali thalamus térfogata szignifikáns negatív korrelációt mutatott az életkorral. A női csoportban az életkorral szignifikáns negatív korrelációt mutattunk ki a koponya méretre normalizált teljes agytérfogat, a teljes és a kortikális szürkeállományi térfogat, valamint a bal és jobb thalamus térfogatának esetében. Érdekes módon a normalizált szürkeállományi térfogat életkorral történő csökkenése gyorsabban zajlott a férfiak esetében, mint a nőknél.

A bal oldali putamen FA értéke csak a férfiak esetében mutatott pozitív korrelációt az életkorral. Egyebekben, az életkor és a szubkortikális szürkeállományi struktúrák diffúziós paramétereinek között nem volt összefüggés, sem a férfi, sem a női csoport esetében. Nem találtunk különbséget a szubkortikális szürkeállományi struktúrák diffúziós paramétereinek bal / jobb aránya és az életkor korrelációiban a férfi és női csoportok között.

7.2.3. *Lateralizáció*

A szubkortikális struktúrák méretének és diffúziós paramétereinek lateralitását 94 egészséges alanyon vizsgáltuk. A jobb oldali nucleus caudatus, a bal oldali putamen és a bal oldali thalamus koponya méretre normalizált térfogatai szignifikánsan nagyobbak voltak, mint ezen struktúrák ellenoldali párjának a térfogata. A bal oldali amygdala, nucleus caudatus, putamen

és a jobb oldali pallidum FA értéke magasabb volt, mint ezen struktúrák ellenoldali párjának az FA értéke. Az összes jobb oldali struktúra AD és MD értéke - a thalamus kivételével - magasabb volt, mint az ellenoldali párjuké. A jobb oldali amygdala, nucleus caudatus, pallidum, putamen és a bal oldali hippocampus RD értéke magasabb volt, mint az ellenoldali párjuké.

Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a szubkortikális struktúrák mérete és diffúziós paramétere szignifikáns lateralizálódást mutatnak egészséges alanyokban.

7.2.4. A thalamus magok lokalizációjának egyének közötti variabilitása

A manuális összehasonlítás során az EPI torzítások nem befolyásolták a thalamus alakját és pozícióját. A legnagyobb téves regisztrálást az elülső és hátsó tengely mentén találtuk, de ez még mindig minimális volt (az AC és PC esetén $0,6 \pm 0,5$ mm). A harmadik kamra szélessége nem különbözött az alanyok között, illetve a corpus callosum legmagasabb pontjának helyzete csak egyetlen alany esetében mutatott 1 mm-es eltérést a többiekhez képest. A premotorosok kéreggel kapcsolatban álló thalamikus magok következetesen lokalizálódtak minden egyes alanyban, mivel azonban az egyes alanyok agyának alakja különbözött egymástól, a *Vop* és *Vim* magok pontos helyzete lényegesen különbözött az alanyok között.

Az alanyok esetében legnagyobb valószínűséggel meghatározott *Vop* átlagos távolsága az Oxford Thalamic Connectivity térkép által jelzett várható helytől 5,08 mm volt. Az egyenértékű távolság 6,26 mm volt a *Vim* esetében. Az alanyok közötti átlagos páronkénti távolság a *Vop* esetében $7,33 \pm 3,37$ mm (tartomány: 0-14,56 mm), a *Vim* esetében pedig $7,42 \pm 3,35$ mm (tartomány: 2 - 14,28 mm) volt. A traktográfiával meghatározott *Vop* és *Vim* koordináták átlagos távolsága a Hyam módszerrel meghatározott sztereotaktikus célponttól $7,19 \pm 4,36$ mm (tartomány: 2,45 - 14,89 mm) volt a *Vim* és $9,58 \pm 4,82$ mm (tartomány: 3,0 - 17,12 mm) a *Vop* esetében. A Tanimoto-koefficiens által kiszámított átlagos páronkénti átfedés a *Vim* esetében 31,8% (tartomány: 3,2% - 66,2%), míg a *Vop* esetében 40,2% (tartomány: 15,5% - 66,2%) volt.

7.3. Szubkortikális szürkeállományi struktúrák cluster fejfájásban

7.3.1. Tértfogatok és diffúziós paraméterek

Mivel elemzésünk az egészséges alanyok szubkortikális struktúráinak térfogatainak és diffúziós paramétereinek szignifikáns lateralizációját mutatta, a bal és a jobb oldali fejfájós betegeket külön csoportként kezeltük, és a betegek felvételeit nem forgattuk a midsagittális

tengely körül. A viszonylag kisebb csoportméretek miatt bootstrap statisztikákat használtuk a megállapításaink stabilitásának tesztelésére. A GLM analízis azt mutatta, hogy a jobb oldali amygdala FA értéke szignifikánsan magasabb volt a *CH* és az *LHS-CH* betegeknél, mint az egészséges személyeknél. Hasonló tendenciát találtunk a bal amygdala esetén az *RHS-CH* betegeknél. A jobb oldali amygdala MD és RD értékei egészségeseknél magasabbak voltak a *CH*, valamint az *LHS-CH* betegekhez képest. Hasonló tendenciát találtunk az *RHS-CH* betegeknél. A jobb oldali nucleus caudatus AD értéke magasabb volt a *CH*, az *RHS-CH* és az *LHS-CH* betegeknél az egészséges alanyokhoz képest. Hasonló tendenciát tapasztaltunk a *CH* és az *LHS-CH* betegek MD és RD értékeivel. A jobb oldali pallidum esetében az FA alacsonyabb volt a *CH* és az *LHS-CH* betegeknél a kontrollokhoz képest. A jobb oldali pallidum RD értéke magasabb volt a *CH* és az *LHS-CH* betegekben, mint az egészséges személyeknél. A jobb oldali pallidum koponya méretre normalizált térfogata kisebb volt az *RHS-CH* betegeknél, mint az egészséges alanyoknál. A teljes agytérfogat vagy a szürke- és a fehérállomány térfogata nem különbözött a csoportok között.

7.3.2. Korrelációk a klinikai paraméterekkel

A teljes agy és a kortikális szürkeállomány koponya méretre normalizált térfogata pozitív korrelációt mutatott a *CH* betegek fejfájásos napjainak összesített számával. Hasonló összefüggést találtunk az *LHS-CH* betegek esetében. A teljes szürke- és fehérállományi térfogattal való korreláció hasonló, de nem szignifikáns tendenciát mutatott a *CH* betegekben. A bal és a jobb hippocampus, valamint a jobb oldali caudatus koponya méretre normalizált térfogata pozitív; a bal és a jobb oldali thalamus AD értéke, illetve a bal oldali hippocampus AD, MD és RD értéke negatív korrelációt mutatott a *CH* betegek fejfájásos napjainak összesített számával.

A bal oldali pallidum, a bal és jobb oldali thalamus koponya méretre normalizált térfogata pozitív; a bal oldali hippocampus AD értéke negatív, a bal oldali pallidum MD értéke negatív korrelációt mutatott a fejfájásos napok összesített számával az *RHS-CH* betegeknél. A bal hippocampus koponya méretre normalizált térfogata pozitív korrelációt mutatott az *LHS-CH* betegek fejfájásos napjainak összesített számával.

7.4. A thalamotomiával kapcsolatos esetriportok

Négy alany esett át stereotaxiás thalamotomián. A sebészi léziók minden alany esetében – többnyire - a megfelelő lokalizációban (a thalamus *Vim* / *Vop* magjának területén) voltak.

Ugyanakkor, a beavatkozás után minden alany statusában megjelent néhány nem várt mellékhatás. Az ezek hátterében álló kapcsolatrendszeri eltéréseket a léziókból a kortex irányába futtatott valószínűségi traktográfia eredményei magyarázták.

8. Diskusszió

Tanulmányaink során vizsgáltuk az életkor, a nem és a lateralizáció hatásait a szubkortikális szürkeállományi struktúrák térfogataira és diffúziós paramétereire, valamint megmutattuk az egyéni variabilitás jelentőségét az emberi agy egyes jellemzőinek esetében.

Ennek során három egymást követő vizsgálatban egy teljes sor elemzést végeztünk: A) szubkortikális struktúrák szegmentálására egy automatizált, deformálható felületi háló alapú módszert használtunk (FSL-FIRST); B) az egyes agyszövet típusok térfogatait intenzitás alapú szegmentációs módszerrel határoztuk meg (FSL-SIENAX); C) a kortikális vastagság mérésére voxel-alapú morfometriát használtunk (VBM); D) diffúziós tenzor képalkotást (DTI, FSL-FDT) használtunk a szubkortikális struktúrák diffúziós paramétereinek meghatározásához (melyet a belső mikrostruktúra határoz meg); E) a thalamus (FSL-PROBTRACKX) valószínűségi traktográfia alapú szegmentációját futtattuk, hogy kimutassuk a thalamikus *Vim* és *Vop* magok helyzetének egyének közötti variabilitását.

Vizsgálataink legfontosabb eredményei a következőképpen foglalhatók össze:

(1) Általában véve a férfiak agyát (mind a szürke- és fehérállomány, mind a szubkortikális struktúrák tekintetében) nagyobbak találtuk, mint a nőké. Azonban a legtöbb különbség eltűnt, miután a koponya méretére normalizáltunk. Továbbá, a teljes intracranialis térfogat korrekcióját követően a nők esetében nagyobb kortikális és szubkortikális szürkeállományi térfogatok voltak. Figyelemre méltó, hogy a hippocampus térfogata a női csoportban szignifikánsan nagyobb volt a férfiakhoz képest. Szignifikáns féltekei hatását csak a férfiak csoportjában észleltük: a jobb oldali nucleus caudatus és a bal oldali thalamus térfogata nagyobb volt az ellenoldali párjukhoz képest.

(2) Megállapítottuk, hogy a szubkortikális szürkeállomány mennyisége életkor függő csökkenést mutat. Ez szignifikáns maradt a nucleus caudatus, a putamen és a thalamus esetében bilaterálisan a férfiaknál, illetve a thalamus esetében bilaterálisan a nőknél a koponya méretére történő korrekció után is. A 21 és 58 év közötti korosztályban a szürkeállományi térfogat lineáris csökkenését tapasztaltuk az öregedéssel. Meglepő módon ez

a folyamat gyorsabban jelentkezett a férfiaknál. Ezenkívül, csak a férfi csoportban, a bal oldali putamen növekvő FA értékeit találtuk az életkorral.

(3) Az egészséges alanyokban a méret (nucleus caudatus, putamen és thalamus esetében) és a szubkortikális szürkeállományi struktúrák diffúziós paramétereinek jelentős féltekei lateralizációját találtuk. Ezt az lateralizációt az egészséges személyek nagy csoportján demonstrálva megmutattuk, hogy az egyoldali tünetekkel járó betegségeknél az adatok érintett oldaltól függő összevonása (felvételek forgatása) nem javasolt a megfigyelések számának növeléséhez.

(4) Megállapítottuk, hogy a mag méretéhez képest a thalamotomiás *Vim* és a *Vop* célmagok térbeli elhelyezkedésének ingadozása jelentős. Eredményeink felhívják a figyelmet annak a fontosságára, hogy az ilyen kicsi célpontokat személyre szabottan kell meghatározni, illetve az általunk használt megközelítés erre a célra megfelelő és a közzététel óta már használatban is van. Azt is kimutattuk, hogy a négy sikeres thalamotómián átesett beteg esetében a műtéti lézió valóban a - traktográfia alapú szegmentációval meghatározott - célmagok területén található.

(5) Megmutattuk, hogy már a klinikai tünetek megjelenése előtt is progresszív szürkeállományi térfogat csökkenés tapasztalható Huntington-kóros betegeknél. Ez a szürkeállományi atrófia a betegségért felelős genetikai elváltozás által okozott progresszív neurodegenerációra utal.

Meglátásunk szerint, a fenti megállapításainknak két szempontból van jelentősége: (i) a szubkortikális struktúrák vizsgálatának módszertana, valamint (ii) a nem és az öregedéshez köthető szürkeállományi atrófia lehetséges funkcionális következményei.

8.1. ***Módszertani megfontolások***

Míg az öregedéssel csökkenő teljes agyi és szürkeállományi térfogatok szempontjából a kutatási eredmények általában konvergálnak egymáshoz, szerintünk a szubkortikális szürkeállományi térfogatok életkori és nemi vonatkozású eltéréseiről szóló megállapítások következetlensége a módszertani különbségekből és a viszonylag kis mintaméretekből ered. A korábbi tanulmányok többsége VBM megközelítést alkalmazott a nemi különbségek

azonosítására a szubkortikális magokban. Bár a VBM kiváló eszköz a fokális szürkeállományi denzitás változásainak vizsgálatához, a deformálható felszíni hálómodell alapú megközelítések, mint például a FIRST, közvetlenül a szubkortikális struktúrák térfogati analizisére lettek hangolva. Bár az életkor, a nem és a fej mérete (intracranialis térfogat) a leggyakrabban használt "zavaró" változók, a vizsgálatok nagyban különböznek abban, hogy a változók melyikét alkalmazzák és milyen módszert használnak a korrekcióra. Mindazonáltal fontos, hogy megfelelően kommunikáljuk a transzformációs megközelítések és az intracranialis térfogat használatához kapcsolódó megfontolásokat a szubkortikális szürkeállományi struktúrákkal kapcsolatos megállapításaink során, mivel ez számos lehetőséget vonhat maga után az eredmények értelmezésekor.

A szubkortikális szürkeállományi struktúrák diffúziós paramétereiről csak néhány tanulmány készült eddig. Vizsgálatainkban az egészséges személyek egy nagyobb csoportját használtuk, valamint féltekei aszimmetriát találtunk a különböző, 60 irányú mérésből származó diffúziós paraméterekben.

A pontos sztereotaxiás atlaszok ellenére, amelyeket a célzás hagyományos módszerei során használnak, jelentős egyének közötti variabilitás áll fenn. Eredményeink alapján a *Vop* és *Vim* magok helyzetének szignifikáns változékonyságát jelzik, különösen akkor, ha figyelembe vesszük a mag és a műtéti lézió méretét. Fontos hangsúlyozni az, hogy a variabilitás becslésében csak fiatal, egészséges egyének szerepeltek. Az agy patológiája tovább növelheti ezt a változékonyságot.

8.2. *(Patho) biológiai megfontolások*

8.2.1. *Agyi atrófia tünetmentes Huntington-kórban*

Huntington-kórban az atrófia jelentősen gyorsabb, mint az egészséges öregedés esetén. Bár vizsgálatunkban nem találtunk összefüggést a kortikális vastagság és a CAG ismétlődésének száma között, korábbi tanulmányokból tudjuk, hogy a magasabb CAG ismétlés a tünetek korai megjelenéséhez és gyorsabb progressziójával jár. A betegek nagyobb csoportjában a CAG ismétlődő számának 1-gyel történő növekedése az agyi atrófia fokozódását évente 0,12%-kal növelte.

8.2.2. *Az életkor és a nemek hatása az agyi (mikro) struktúrára*

A mögöttes sejtszintű, molekuláris és funkcionális mechanizmusok azok a szempontok, melyeket figyelembe kell venni a szürkeállományi térfogat kor és nemi vonatkozású eltéréseinek vizsgálata során. Korábban elsősorban a neuronális és a szinaptikus ritkulás

kritikus szerepét feltételezték. Azonban a post mortem szövettani vizsgálatok eredményei azt sugallják, hogy a normál öregedéssel jelentkező szürkeállományi atrófia háttérben inkább a sejtek méretének, mint azok számának a csökkenése áll. A legfrissebb eredmények az öregedés szürke- és fehérállományi diffúziós változásokra gyakorolt hatását is magukba foglalják, ami megmagyarázhatja a kognitív variabilitást, sőt akár a hanyatlást is.

A férfi és női szürkeállományi mennyiségek aránytalan változásának háttérét még nem tisztázták, de a hormonszintek változása és az agy következményes érzékenysége a hormonális hatások tekintetében minden bizonnyal része a jelenségnek. A nemi hatások mellett a közelmúltbeli eredmények kiemelik az agyféltekei lateralizáció hatását a struktúra-funkció összefüggésekre, úgy mint az egyes struktúrák (pl. bal hippocampus) és az adott képességek (pl. szókincs) szempontjából releváns funkciók közötti specifikus kapcsolatokra. Feltételezhető, hogy ez a különbség a kezességhez kapcsolódik, azonban mi nem találtunk ilyen kapcsolatot. Egy friss tanulmány, amely egészséges felnőttek szürkeállományát vizsgálta mágneses susceptibilitás súlyozott képalkotás (SWI) alkalmazásával, nem mutatta ki a kezességgel való kapcsolatot.

A DTI metrikák korrall összefüggő változásainak értelmezése a bazális ganglionok esetében eltérő és bonyolultabb lehet, mint a fehérállományban. A fehérállomány mikrostruktúrájával ellentétben a bazális ganglionok főleg neuronokból és glia-ból állnak. A szubkortikális szürkeállományi struktúrák közül a nucleus caudatusnak és a putamennek megegyezik a filogenezise, azonban a globus pallidus később alakul ki. A nucleus caudatus és a putamen neuronjai gömb alakú dendritikus arborizációval rendelkeznek, amely sűrűn van borítva dendrit tüskékkel. Ez lehetővé teszi a víz szabadon történő diffundálását ezen szerkezetekben. Ezzel szemben a globus pallidus neuronális dendritjei hosszúak, simák és ritkán elágazóak. A globus pallidus rostjait myelin borítja és az egyes rostok kötegekbe vannak rendeződve, így a víz diffúziója korlátozottabb és irányítottabb. Leírták már a striatumban lévő idegsejtek számának csökkenését is az életkorhoz köthető térfogatcsökkenés háttérben. A párhuzamosan jelentkező gliosis és szöveti tömörülés akadályozhatja a víz diffúzióját. A fennmaradó atrófiás neuronok sejtmembránjai kevésbé folyékonyak és merevebbek lesznek az öregedéssel, továbbá az erek falai öregedés során bizonyos mértékű hyalinos degenerációt mutatnak, vastagabbá válnak, ezáltal az érfalon keresztül történő vízdifúzió nehezebbé válik. Az extracelluláris és intracelluláris vízfrakciónak a diffúziós jelhez való hozzájárulása szintén nem egyforma. A diffúziós paraméterek változásainak kombinációja az extra- és az intracelluláris vízfrakciók (például a szerkezet globális zsugorodása vagy intracelluláris

ödéma) vagy például a víz diffúzióját korlátozó fehérje lerakódások változásával magyarázható. Ezek az életkorhoz kapcsolódó változások fokozzák a víz diffúziójának gátoltságát. Ezenkívül a striatum, különösen a putamen, olyan régió, amely bőséges vérellátottsággal rendelkezik az egyéb agyi régiókhoz képest. Ezért a vérmozgás által okozott pszeudo diffúziós hatás itt fokozott lehet.

8.2.3. Szubkortikális szürkeállományi struktúrák cluster fejfájásban

A közelmúltban végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy a neurodegeneráció diffúziós változásokat eredményezhet a kapcsolódó bazális ganglionokban.

A mi vizsgálatunkban mindkét oldali amygdala FA értéke magasabb volt. Az amygdala a fájdalom érzelmi és affektív aspektusainak fontos központjaként ismert. Ezenkívül a káros ingerek feldolgozásának fontos elosztó pontja, strukturális és funkcionális kapcsolatokat mutat a fájdalom feldolgozással érintett agykérgi és szubkortikális struktúrákkal. Számos tanulmány kimutatta, hogy az amygdala krónikus fájdalomban jelentős plaszticitást mutat, melyet a félelemmel kapcsolatos emlékek kialakításával hoztak összefüggésbe, legalábbis annak kulcsfontosságú tényezőjeként említették.

8.2.4. A szubkortikális szürkeállományi struktúrák finomszerkezeti meghatározásának szerepe funkcionális idegsebészeti beavatkozások során

A pontos sztereotaxiás atlaszok ellenére, amelyeket a célzás hagyományos módszerei során használnak, jelentős egyének közötti variabilitás áll fenn. A nagyobb léptékű thalamikus morfológia különbségei már ismertek: a capsula interna helyzete által definiált medio-laterális aspektus, valamint a thalamus magassága az egyének között változik. A pulvinar rendszer helyzete még az azonos AC-PC távolsággal rendelkező személyek között is változik. Továbbá, mint azt Morel is hangsúlyozta, ezek az eltérések még a thalamuson belül sem homogének, különösen a medio-laterális tengely mentén.

9. Limitációk

Ezeknek az elemzéseknek vannak lényeges korlátai is. Először is, ezek keresztmetszeti (egy időpontos) vizsgálatok a szubkortikális szürkeállományi struktúrák fokális zsugorodásának vagy a diffúziós paraméterek megváltozásának tekintetében. Az agyi atrophia és a diffúziós paraméterek dinamikájának mélyreható megértése érdekében utánkövetéses vizsgálatokra van

szükség, amelyek ugyanakkor nehezen kivitelezhetőek az öregedés szempontjából érdekes időkeretben.

Cluster fejfájás esetében nincs pontos információ az utolsó rosszullét óta eltelt időről. További hátránya a másodlagos elemzések viszonylag alacsony teljesítménye (bal és jobb oldali fejfájós csoportok külön-külön) a korlátozott elemszámú betegcsoportok miatt. Tekintettel a hypothalamus központi szerepére cluster fejfájásban, döntő fontosságú ennek a méretének és mikrostruktúrájának a vizsgálata. Sajnos a hypothalamus szegmentálását a környező struktúrákhoz képest alacsony intenzitás különbség korlátozza.

Meg kell jegyezni, hogy a thalamotomiás esetekben a műtét előtt nem terveztük a célterület meghatározását traktográfia alapú szegmentációval. Az analízis egyik lehetséges limitációja, amelyet nem lehet figyelmen kívül hagyni, az a téves regisztrálás, amikor a nagy felbontású T1-súlyozott és diffúziós súlyozott képeket egymáshoz igazítjuk. A diffúzió súlyozott felvételek jelentős torzulást szenvedhetnek a susceptibilitási műtermékek miatt, azonban elemzésünk azt mutatta, hogy ez a torzítás a thalamus régióban minimális volt. E tanulmány kiterjesztése a sztereotaxiás idegsebészeti eredmények összehasonlítására traktográfias célzással és anélkül döntő fontosságú. További fejlődésre lehet számítani, ha további képalkotási módokat (pl. relaxometria, fMRI) is alkalmazunk. Fontos hangsúlyozni az, hogy a variabilitás becslésében csak fiatal, egészséges egyének szerepeltek. Az agy patológiája tovább növelheti ezt a változékonyságot.

10. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani Vécsei László Professzor Úrnak munkám támogatásáért és a lehetőségért, hogy munkámat a Neurológiai Klinikán végezhessem. Szeretném kifejezni legmélyebb hálámat témavezetőmnek, Dr. Kincses Zsigmond Tamásnak, a kitűnő útmutatásért és türelméért. Nagyon köszönöm munkatársaimnak és barátaimnak a sok gyakorlati segítséget, valamint a lehetőséget, hogy munkámat egy kiváló, baráti légkörben végezhessem. Kutatásom nem lett volna lehetséges a segítségük nélkül. Köszönöm családomnak, hogy mindvégig támogattak és jó szavakkal bátorítottak engem.