

A sclerosis multiplex viselkedési és képalkotó markerei

Ph.D. Tézis összefoglaló

Dr. Kincses Bálint

Klinikai és Kísérletes Idegtudományi Program, Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola,
Neurológiai Klinika, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Szegedi Tudományegyetem

Témavezető: Dr. Kincses Zsigmond Tamás Ph.D., D.Sc

Radiológiai Klinika, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Szegedi Tudományegyetem

2020

A tézis alapját képező eredeti közlemények:

- I. **Kincses, B.;** Herak, B.J.; Szabo, N.; Bozsik, B.; Farago, P.; Kiraly, A.; Vereb, D.; Toth, E.; Kocsis, K.; Bencsik, K.; Vecsei, L.; Kincses, Z.T. Gray Matter Atrophy to Explain Subclinical Oculomotor Deficit in Multiple Sclerosis, *Frontiers in neurology* (2019) DOI: 10.3389/fneur.2019.00589 **IF: 2.635**
- II. **Kincses, B.;** Spisak, T.; Farago, P.; Kiraly, A; Szabo, N.; Vereb, D; Kocsis, K.; Bozsik, B.; Toth, E.; Vecsei, L.; Kincses, Z.T. Brain MRI diffusion encoding direction number affects Tract-Based Spatial Statistics results in multiple sclerosis, *Journal of Neuroimaging* (2020) DOI: 10.1111/jon.12705, **IF: 2.08**

A tézis alapját képező eredeti közlemények kumulatív impakt faktora: 4.715

Bevezetés

A sclerosis multiplex (SM) egy nőknél gyakrabban előforduló súlyos betegség, amely elsősorban a fiatal felnőtteket érinti. A klinikai tünetekért a fokálisan és diffúzan jelentkező gyulladás és ezek következményes elváltozásai felelősek. Míg klasszikusan a fehérállományi elváltozások jellemzőek a betegségre, a diffúz mikrostrukturális és neurodegeneratív eltérések is előfordulnak. Számos tünet jelentkezhet a betegségben, például opticus neuritis vagy szenzoros és motoros zavarok. A klinikai állapot súlyosságának felmérésére alkalmas a kiterjesztett rokkantsági skála (EDSS). Ez egy könnyen regisztrálható, klinikai szempontból széles körben használt skála, mely nem igényel speciális eszközt. Előnyei mellett néhány limitációja van; nem érzékeny a kisebb változásokra és bizonyos funkciók - például a kogníció és az oculomotoros eltérések- alulreprezentáltak.

Az mágneses rezonancia képalkotásnak (MRI) az SM diagnózisában, monitorozásában és differenciál diagnózisában óriási szerepe van; valamint az SM biomarker kutatásban számos kutatás vizsgálta ezen MRI markerek potenciális szerepét. A fiziológiás és kóros folyamatokat, illetve terápiára kialakult választ kísérő, objektíven mérhető és értékelhető jellemzőkre biomarkerként tekinthetünk. Például a FLAIR /T₂ súlyozott képeken megjelenő új lézió a klinikailag izolált szindróma átalakulását jelzi relapszus-remittáló SM-be. Azonban összefüggése a klinikai státusszal nem egyértelmű. Az SM-ben leírt vér-agy gát sérülés és gyulladás gadolinium (Gd) halmozó lézióként ábrázolódik. Továbbá, gyenge előrejelzője a hosszú távú, kumulatív rokkantságnak és fogyatékoságnak. A hyperintenz léziók azonosítására alkalmas szekvenciák a *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR) és a T₂ súlyozott felvételek. A klinikai rokkantsággal közepes összefüggést mutatnak a hyperintenz léziók, tehát további paraméterekre van szükség a klinikai károsodás teljesebb jellemzésére. Néhány FLAIR/T₂ hyperintenz lézió hypointenzként jelenik meg a T₁-súlyozott felvételeken, ami megegyezik a széleskörűen elterjedt „*black hole*”-okkal. A hypointenz léziók mérsékelten erős összefüggést mutatnak a klinikai állapottal, és ez erősebbnek bizonyult, mint a hyperintenz léziók esetében. Az agyi és gerincvelői atrófia jó biomarkernek bizonyult SM-ben. A normálisnak tűnő fehérállomány mikrostrukturális változások megfigyelhetőek olyan speciális szekvenciákkal, mint a diffúzió tenzor képalkotás és a *magnetic transfer imaging*. Számos mérhető MRI paramétert azonosítottak, melyek a betegség gyulladással, neurodegeneratív, vagy mindkettőt jellegét reprezentálja. Nem világos, hogy a klinikai rokkantságot a neurodegeneráció, a gyulladás vagy a kettő együttesen alakítja ki, de a képalkotó markerek kombinációja képes megjósolni a klinikai állapotot. Továbbá, annak tisztázása, hogy az egyes klinikai tünetek, mint például az oculomotoros eltérések, háttérben az egyes mechanizmusok

milyen mértékben vesznek részt, segítheti a jövőbeni neuroprotektív vagy remyelinizációt segítő terápiák kiválasztását.

A diffúzió a molekulák minden hőmérsékleten megjelenő anyagmozgással nem járó elmozdulása. Adott idő alatt egy részecske elmozdulása arányos a diffúziós együtthatóval. A diffúzió legegyszerűbb formája izotropikus, azaz a részecskék bármilyen irányba azonos valószínűséggel mozognak. Ezzel szemben anizotróp közegben a diffúzióknak kitüntetett irányai vannak. A biológiai szövetekben található barrierek, mint például a membránok, a víz diffúzióját arra merőleges irányba korlátozzák, míg a párhuzamos irányba engedik. Az emberi központi idegrendszerben jól szervezett struktúrák, például pályákba rendezett idegrostok találhatóak. Az anizotróp közegre jellemző irányfüggő diffúziós együttható leírására egy tenzor modell alkalmas. Legalább hat nem kollineáris diffúziós irány elegendő a tenzor meghatározására, azonban a gyakorlatban több irányt használunk a jel-zaj arány (SNR) növelésére. A tenzor modellből számos származtatott paraméter áll rendelkezésre a fehérállomány minőségi jellemzésére. A frakcionális anizotrópia (FA) egy voxelen belül a diffúziós aszimmetriát jellemzi. A geometriai megfeleltetésében, a legelnyújtottabb diffúziós irány és az arra merőleges irány viszonyát írja le. Az átlagos diffuzivitás (MD) és a fő sajátvektorok (λ_1 , λ_2 , λ_3) az egyes irányokba mért diffúziós koefficiensek átlagát, illetve a fő diffúziós irányok mentén mért diffúziót jelzik.

A diffúziós tenzor képalkotás (DTI) a fentebb említett tenzor modellt alkalmazza, hogy a szövetek mikrostruktúráját *in vivo* jellemezze. Mivel a diffúzió súlyozott mérést jellemzően viszonylag kis SNR jellemzi, a diffúzió kódolási irányok számának (NDED) növelése szükséges. Ezenkívül a speciális analitikai módszerek érzékenyek lehetnek a tenzor értékének eltéréseire. A széles körben alkalmazott *tract-based spatial statistics* (TBSS) egy könnyen használható és robusztus eljárás a DTI képek elemzésére. Az algoritmus egy olyan félautomata módszer, amely a mikrostruktúrát jellemző DTI paraméterekben megfigyelhető csoport különbség kimutatására alkalmas, vagy az ezzel összefüggő klinikai vagy viselkedési paraméterekre. Az NDED-nek konkrét hatása lehet ezen elemzési módszerre.

Sok más tünet mellett SM-ben gyakran jelentkezik oculomotoros eltérés, ami a páciensek 57-70%-ban fordul elő. Azonban EDSS-ben a szemmozgás zavarok alul vannak reprezentálva. Jelentősége abban a megfigyelésben rejlik, hogy a szemmozgási rendellenességek jelenléte nagyobb rokkantsággal és nagyobb fogyatékoság progresszióval jár. A finom eltérések észrevétlenül maradhatnak a betegágy mellett végzett vizsgálat során. A szemmozgás követő eszközök viszont alkalmasak a szemmozgások objektív és kvantitatív mérésére és érzékenyebbek a szubklinikai rendellenességek kimutatására.

A szemmozgások célja, hogy a céltárgy képét az éleslátás helyén tartsuk. Ezen akaratlagos és reflexes mozgások a gyors, rángásszerű szakkádok, a lassú követő szemmozgások és a vergens mozgás. Hat külső szemmozgató izom felelős ezen bonyolult szemmozgások kialakításáért, melynek koordinálásában corticalis és subcorticalis területek vesznek részt. Az akaratlagos szemmozgások kérgi aktivitása a frontális szemmozgató központban (FEF) alakul ki szoros kölcsönhatásban más központokkal, mint például a szupplementer és pre-szupplementer szemmozgató központtal, a dorsolateralis prefrontalis kéreggel és a parietális kéreggel. A corticalis központokból az információ a superior colliculoson keresztül közvetetten és közvetlenül továbbítódik az oculomotoros agyideg magvakhoz. Az információáramlás során különféle subcorticalis, agytörzsi és cerebellaris központok modulálják a folyamatot. A finom szemmozgás zavar strukturális háttere azonban SM-ben nem teljesen tisztázott. Az oculomotoros rendszer kiterjedtsége és szoros kapcsolat más rendszerekkel alkalmassá teszi, hogy vizsgáljuk szerepét mint potenciális biomarker.

Célkitűzés

SM betegek oculomotor deficitjének vizsgálatát tűztük ki célul. A betegség korai szakaszában a tekintet precíz irányításáért felelős kiterjedt hálózat károsodhat. A háttérben álló strukturális elváltozás nem teljesen tisztázott. Egy általunk fejlesztett prosaccade és antisaccade feladatban teszteltünk SM pácienseket. A rendellenes szemmozgások magasabb rendű patológiás hátterét úgy vizsgálták, hogy a viselkedési eltéréseket összevetettük az MRI paraméterekkel, például a lézió helyével vagy a szürkeállomány atrófiájával.

Annak érdekében, hogy kutatásunkat kibővítsük a szemmozgás zavarokért felelős fehérállományi károsodások azonosítására is, első lépésként egy másik kutatásban a DTI szekvenciánkat optimalizáltuk. A rendelkezésre álló DTI szekvenciák gyakran időigényesek, és az optimális paraméterekre szükség van a mérési idő csökkentéséhez, de a biológiailag fontos különbségek felismeréséhez. Mivel az NDED közvetlenül arányos a mérési idővel, annak csökkentését az alkalmazott statisztikai teszt eredményére vizsgáltuk. Az optimális protokollok szükségesek a kutatási szekvenciák klinikai gyakorlatba történő átültetéséhez. Célunk az volt, hogy felmérjük az NDED hatását a TBSS teljesítményére adott betegpopulációban. Mielőtt a TBSS megközelítés belép a klinikai rutinba, meg kell értenie az alapvető felvételi paraméterek hatását az elemzési eredményekre.

Módszerek

Résztvevők

Harminckilenc SM-beteg és 34 egészséges kontroll vett részt az első és 78 beteg és 126 egészséges egyén a második vizsgálatban. Az összes SM résztvevő klinikai adatait rögzítettük. A Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően valamennyi alany tájékozott, írásbeli hozzájárulást adott.

1. tanulmány

Visuo-motoros feladat

A vizsgálati alanyok egy saját fejlesztésű prosaccade és antisaccade feladatot végeztek. A szemmozgásokat Tobii TX300 szemmozgás követő rendszerrel rögzítettük. A rögzített adatokat offline módon dolgoztuk fel és a szakkádokat automatikusan észleltük. Az összes vizsgálatban az elmozdulás-idő diagramot vizuálisan újra ellenőriztük, és a nem megfelelő vizsgálatokat kizártuk. Értékeljük a szakkád latenciát, a csúcsebességet, amplitúdót, gaint és időtartamot. A sikeresen elvégzett próbákban az antiszakkád latenciát, gaint, csúcsebességet határoztuk meg valamint az összes próbából az antiszakkád teljesítményt. Ezenkívül a szakkád feladat során mindkét szemnél egy diszkonjugációs indexet (DI) számítottunk ki az abdukáló és az addukáló szem sebességének arányából.

Mágneses rezonancia képalkotás

Az 1. vizsgálatban a mágneses rezonancia képalkotást egy 3 T-s GE Discovery 750w MR szkennelvel végeztük. Nagyfelbontású T1 súlyozott anatómiai képeket, CUBE T2 FLAIR-t a léziók detektálására, CUBE *double inversion recovery*-t (DIR) és spin echo (SE) T1 súlyozott képeket készítettünk.

Képanalízis és statisztikák

A léziók terhelését manuálisan határoztuk meg a periventricularis, infratentorikus és juxtacorticalis régiókban a FLAIR és DIR képeken majd a viselkedési paraméterekkel korreláltattuk. Az SE T1 képeket használtuk a *black hole* terhelésének meghatározására. A nagy felbontású T1 súlyozott képeket voxel-alapú morfometriás (VBM) elemzéshez használtuk. Csoportos különbségeket kerestünk a mért paraméterek között mixed ANOVA modell segítségével. Az MRI markerek és a viselkedési paraméterek közötti korreláció analízist végeztünk.

2. tanulmány

Mágneses rezonancia képalkotás

A 2. vizsgálatban egy 1,5 T-s GE Signa Excite HDxt MR szkennert használtunk. T1-súlyozott képeket és 60 irányú diffúzió súlyozott felvételeket készítettünk, 6 diffúzió súlyozás nélküli referencia képpel.

Képfeldolgozás és irány csökkentés

Az MR képek elemzését az FMRIB Szoftverkönyvtár (FSL, FMRIB) és egy saját fejlesztésű MATLAB program segítségével végeztük. Az eredeti adatokból (60 diffúzió gradiens irány) a diffúziós kódolási irányokat $n = 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55$ értékre redukáltuk az alábbiak szerint. A teljes szögeloszlási energia maximalizálását használtuk a redukációs eljárás során úgy, hogy az egyenletes eloszlást megtartsuk. A DTI számolásba a csökkentett számú diffúziós irányok részhalmazát alkalmaztuk. Az egyes fehérállományi maszkokat (WM) *region-of-interest* (ROI)-ként használva, kiszámoltuk az egyes paramétereket a fehérállományba. Megállapítottuk a FA, MD, axiális diffúzivitás (AD) és radiális diffúzivitás (RD) átlagát és szórását a WM maszkok alatt minden alanyra. Minden alany esetében kiszámítottuk az eltérést az eredeti 60-irányú képétől, azaz a 60-irányú képet referenciaként használtuk. A FA, MD, RD és AD eltéréseket szintén kiszámítottuk a különféle fehérállományi régiókban, oly módon, hogy a WM-maszkot különálló intervallumokra osztottuk, nevezetesen olyan területeket, ahol a 0,2-0,4, 0,4-0,6, 0,6-0,8, 0,8-1 FA érték volt a referencia (60 irányú) képen. Külön-külön elvégeztük a TBSS elemzést minden DTI paraméterre, hogy a diffúziós irányok számának hatását vizsgáljuk a TBSS eredményekre. A két csoport összehasonlítását (126 HC és 78 MS) a redukált irányok következő 4 alcsoportjában hajtottuk végre: a 15, 30, 45, 60 irány. Egy további elemzés során a TBSS analízis utolsó lépésének küszöbértékét úgy választottuk, hogy a *skeleton* mérete ugyanaz maradjon. Kiszámítottuk a *skeletonba* levő voxelek és a szignifikáns voxelek számát. Megvizsgáltuk továbbá a FA, MD, RD és AD értékek átlagát és szórását a szignifikáns voxelekben. A szignifikáns voxelekben kiszámítottuk az átlagos csoportkülönbségeket.

Eredmények

Oculomotoros változások SM-ben

A szakkád latencia szignifikánsan hosszabbnak bizonyult SM betegekben. A proszakkád csúcsebesség enyhén kisebb volt az SM csoportban, de ez nem bizonyult szignifikánsnak. Két esetben szignifikáns interakciós hatást találtunk: (i) a csoport x mozgás

típusban, ami azt jelenti, hogy HC-ben megfigyelt gyorsabb addukciós sebesség az abdukcióshoz képest megfordult SM betegekben, és (ii) a csoport x távolsága, ami azt jelenti, hogy a HC csoportban a közelebbi céltárgy esetén tapasztalt lassabb csúcssebesség kissé kisebb volt az SM csoportban. Jelentős különbség volt a két csoport között az antiszakkád teljesítményben. A HC csoport több mint 80% ($\pm 12,2\%$) pontosságot ért el, míg ez az SM csoportban csak 64% ($\pm 22,5\%$) volt. A diszkonjugációs index alapján öt betegnél fedeztünk fel szubklinikai internukleáris ophtalmoparesist (INO).

A T2 lézió terhelés és a lézió helye nem mutatott szignifikáns összefüggést a mért MRI paraméterekkel. Pozitív összefüggést találtunk az antiszakkád latencia és a *black hole*-ok száma között (Spearman rho: 0,45, $p = 0,011$), valamint negatív korrelációt találtunk az antiszakkád csúcssebesség és a *black hole*-ok száma között (Spearman rho: $-0,47$). , $p < 0,01$) A VBM elemzés során azt találtuk, hogy az antiszakkád csúcssebesség korrelált a parietális területek szürkeállományi valószínűségével. Vagyis a kisebb antiszakkád csúcssebesség alacsonyabb szürkeállomány valószínűséggel járt a bal parietális területeken.

Az NDED hatása a TBSS elemzésre

Referenciaértéknek a „60 irányú” csoport értékét vettük. Az NDED növekedésével az AD és FA értékek csökkenő tendenciáját tapasztaltuk. Az RD növekedett, és az MD állandó volt. Ezenkívül, a post-hoc elemzés alapján a 40, 35, 35, 20 irányok szignifikánsan nem tértek el a „60 irány”-os csoporttól az AD, FA, MD és RD esetében. Az irányok csökkenésével az alacsonyabb FA területek nagyobb mértékben túl lettek becsülve, kivétel az MD esetében. A78 SM beteg és 126 egészséges kontroll TBSS elemzése során ez eredmények kissé eltértek az NDED függvényében, amikor a küszöbérték állandó volt. A *skeleton* teljes mérete csökkent a diffúziós irányok számának növekedésével. Hasonlóképpen csökkent a szignifikánsan eltérő voxelek száma. Amikor azonban a *skeleton* mérete állandó volt, az FA-ben és RD-ben talált szignifikáns voxelek száma hasonló volt, míg az MD-ben és AD-ben a 15 iránynál visszaesés mutatkozott. Ami a csoportkülönbségeket illeti, a *skeleton* szignifikáns voxelein belül az átlagos FA érték csökkenő tendenciát mutatott a kódolási irányok emelkedésével. Ez kifejezettebb volt AD-ben, de MD-ben és RD-ben hiányzott. Ezenkívül az SM csoport kisebb FA értéket mutatott minden iránynál, és magasabb értékeket az AD, MD és RD értékekben. Statisztikailag szignifikáns interakciós hatás volt megfigyelhető a betegségcsoport és az NDED között minden paraméter esetében, függetlenül a *skeleton* méretre. Ez azt jelenti, hogy a csoportok átlagos különbsége az irány függvényében eltérően változik mindkét *skeleton* méret esetében.

Diszkusszió

Vizsgálatunkban a vizuálisan irányított pro- és antiszakkád feladatok teljesítményét vizsgáltuk SM betegekben és a lehetséges kapcsolatukat fokális agyi eltérésekkel. Számos szemmozgás paraméter közül, megnyúlt szakkád latenciát és rosszabb antiszakkád teljesítményt találtunk SM betegekben. A konjugált szemmozgások alapos vizsgálata 5 alanyonál szubklinikai INO-t tárt fel. Az MRI paramétereket illetően a *black hole* számmal összefüggést mutatott az antiszakkád latencia és csúcssebesség, de a T2 lézió terheléssel és helyével egyik szemmozgás paraméter sem állt összefüggésben. Kiemelendő, hogy a bal oldali inferio-parietális és temporo-parietális junkció területeinek atrófiája összefüggött az antiszakkád csúcssebességével.

Az eltérő paradigmákkal talált oculomotoros eltérések SM-ben gyakoriak. Korábbi tanulmányokban leginkább a kognitív folyamatokat jobban igénybe vevő szakkád feladatok eltéréseit írták le. Az antiszakkád teljesítmény érintett és összefüggött a kognitív teljesítménnyel. Vizsgálatunkba az antiszakkád csúcssebesség és nem pedig a szakkád feladatban mért paraméterek, összefüggést mutatott a *black hole* számmal és a temporo-parietális terület fokális atrófiájával. A proszakkád megnyúlt latenciája tükrözheti a megkésett szakkád indítást. Az antiszakkád latencia megnyúlás azonban egy elhúzódó akaratlagos döntéshozási folyamatot vagy egy, az ellenkező irányba, megnyúlt szakkád indítást is jelenthet vagy mindkettőt egyszerre. A szakkád és antiszakkád latencia különbsége a reflexív részen túli lépésekhez szükséges idővel állhat összefüggésbe, mint a gátlás vagy vektor inverzió. Ezért a korrelációk elsősorban a szemmozgások magasabb rendű kognitív folyamatait tükrözhetik, nem pedig a reflexív részeket. Az antiszakkád nem reflexív része diszfunkcionális lehet, ami hibát okozhat. Bár késik, de nem akkora szinten, hogy az hibát okozzon, annak csak késleltetett latenciájában figyelhető meg. Ez különösen fontos lehet sclerosis multiplexben, ahol a demyelinizáció és a lassú idegvezetés a betegség jellemzője.

Több kognitív funkció (arousal és mentális terhelhetőség) is összefüggésbe áll a szakkád csúcssebességgel. Kutatásunkban a bal inferior parietális lobulus, a bal temporo-parietális junkció és a bal V5/MT mozgás szenzitív vizuális régió fokális szürkeállományi variabilitása összefüggést mutatott az antiszakkád csúcssebességgel. Ezen területek megegyeznek a figyelmi feladatokban részt vevő területekkel. Corbetta és munkatársai egy feltűnően hasonló paradigmában az intraparietális terület aktivitását írták le fenntartott figyelmi feladatban és egy céltárgy feltűnése során a jobb temporo-parietális junkcióban különösen, ha a tárgy nem várt helyen jelent meg. Ezen két kondíció a *top-down* és a *bottom-up* figyelmi alhálózatokkal egyezik meg. Továbbá a parietális területek direkt összeköttetésbe állnak a superior

colliculussal és a hídi magvakkal is. Másik lehetőség szerint a parietális területnek szerepe van a szakkádok kialakításában. A parietális tekintő központ és a posterior parietális terület szerepet játszik a szakkádok kialakításában és a téri figyelmi funkciókban. Továbbá humán és állat kísérletek alapján ezen területeknek szerepe van az antiszakkád végrehajtás során kritikus vektor inverziós lépésben.

A szemmozgásokkal szoros kapcsolatban álló kognitív eltérések SM-ben magyarázhatóak a szürke- és fehérállomány együttes károsodásával. A megfigyelt oculomotoros eltérések strukturális háttérének további tisztázására a fehérállományi mikrostruktúra vizsgálata szükséges. A diffúzió tenzor képalkotás paramétereinek optimális kiválasztása elengedhetetlen a mérési idő lecsökkentéséhez, de a fennálló patológia megfelelő detektálásához is. Mivel az NDED közvetlenül arányos a mérési idővel, ennek hatását vizsgáltuk a betegség okozta elváltozások detektálásába, különös tekintettel a TBSS segítségével talált csoport különbségekre. Az FA és AD értékek túlbecslését találtuk 30 irány alatt. Az alacsony FA értékű területek érzékenyebbek voltak a túlbecslésre. A TBSS analízissel kapcsolatban, alacsony NDED esetén az FA értékek túlbecslése megnövekedett *skeleton*-hoz és szignifikáns voxel számhoz vezetett.

A diffúziós irányok csökkentése az FA és AD értékek túlbecsléséhez, az RD értékek alulbecsléséhez vezet, de az MD értékeket nem változtatja meg. A túlbecslés sokkal számottevőbb, ha az irányok egyenetlenül oszlanak el a térbe. Ahogy korábban hangsúlyoztuk, a tenzorra nagy hatással van a gradiens irányok és az idegrostok relatív kapcsolata, különösen alacsony irányoknál. A különböző gradiens elrendezések teljesítményének vizsgálata valós adatokon sokkal összetettebb, mivel az SNR téri és szöveti eltéréseket mutat, valamint a megjelenő egyéb képi műtermékek miatt. A gradiens irányok növekedésével az SNR emelkedését figyelték meg, ami FA esetén 53, míg MD esetén 51 iránynál elérte a platóját a fehérállományban. Továbbá, az FA és AD értékek sokkal nagyobb mértékben érintettek, mint az „izotróp indexek” (MD, RD), mivel ezek több irányból származó információt átlagolnak össze. A relatíve magas FA értékű (általában nagyobb, mint 0,2-0,3) területek alkotják a TBSS megközelítésben a *skeleton*-t, ami önmagában csökkenti a torzítást hiszen az alacsonyabb FA-vel rendelkező területek hajlamosabbak a túlbecslésre. Jelen kutatásban átfogó elváltozásokat láttunk az SM betegek és egészséges alanyok fehérállományi DTI paramétereinek között. Ezen kiterjedt különbségek háttérében a magas elemszám is állhat, hiszen ilyenkor a kisebb különbségek is felszínre kerülnek. Emellett az SM alanyok nagy száma is hozzájárulhat, mivel beválogatásukkal a fokális fehérállományi léziók, amiknek alacsonyabb az FA és magasabb az MD értéke, nagyobb százalékban töltik ki a *skeleton*-t. A szignifikáns voxelekben mért átlagos

FA és AD különbség csökkent az NDED-el, azaz a két csoport átlagos értékei eltérő mértékben függtek az irányok számától. A legnagyobb különbséget alacsony NDED esetén kaptuk. Az egyik lehetséges magyarázat az SM-ben megjelenő patológiai elváltozás lehet. A teljes agyban csökken az FA érték, ami érzékenyebb a túlbecslésre. Így a TBSS módszerrel a *skeleton* megállapítása nem egyértelmű, habár a szignifikáns csoport különbség az egyes irányok között nagyon alacsony. A két *skeleton* méretet figyelembe véve a DTI paraméterek hasonló trendet követtek. Továbbá, a szignifikáns voxelek száma és a *skeleton* mérete eltért az egyes mérési sémákban, és csökkent az NDED-el. A *skeleton* túlbecslésének hátterében az alacsony FA területek FA értékének túlbecslése állhat. Valamint az emelkedett szignifikáns voxelszám egyszerűen a több voxelből ered. Ha a *skeleton* méretre korrigálunk, ezen hatás eltűnik. Ezzel szembe az MD és AD-ben talált szignifikáns voxelek száma alacsonyabb volt 15 irány esetén.

Összefoglalás

Összefoglalva, a szemmozgások jelentősen érintettek SM-ben, mely több viselkedési paraméter változásában is megfigyelhető. Ezen túlmenően számos esetben megfigyeltük az oculomotoros rendszer szubklinikai eltéréseit, ami a szemmozgás követő rendszerek lehetséges használatára hívja fel a figyelmet, hogy a betegség okozta terhet megfelelően tudjuk számszerűsíteni. A szürke- és fehérállományi eltérések összefüggést mutattak a kognitív folyamatokkal, mint például a figyelemmel kapcsolatos agyi területekkel. A fehérállomány integritásának megfelelő vizsgálatához a diffúzió tenzor képalkotáshoz használt szekvenciát optimalizáltuk a diffúziós irányok függvényében. Az irányok okozta torzítás kifejezettebbnek bizonyult az alacsony FA értékű területeken, és 30 feletti irány esetén állandósulni látszott. Továbbá, az NDED enyhe hatását találtuk TBSS-re, ezért indokolt az eltérő NDED-el készült TBSS-vizsgálatok eredményeinek körültekintő összehasonlítása. Az összes származtatott DTI paramétert figyelembe véve 30 irány elegendőnek bizonyulhat, hogy SM és egészséges alanyokat vessünk össze TBSS analízissel. Fontos szempont, hogy alacsony NDED esetén magasabb FA határértéket használjunk, hogy a fals pozitív eredményeket elkerüljük. Az optimalizált szekvenciával a fehérállományi integritás és összefüggése az oculomotoros eltérésekkel vizsgálható. Mivel a szemmozgás követő rendszerek ígéretes eszközök a betegség progresszió monitorozására, a szemmozgások prediktív biomarkerként betöltött szerepének vizsgálatára alanyaink utánkövetése alkalmas lehet.

Köszönetnyilvánítás

Tiszteletemet és hálámat szeretném kifejezni témavezetőmnek Dr. Kincses Zsigmond Tamásnak a segítségével és útmutatásáért.

Szeretném megköszönni kollégáimnak és barátaimnak Szabó Nikolettának, Spisák Tamásnak, Király Andrásnak, Veréb Dánielnek, Kocsis Krisztiánnak, Bozsik Bencének, Faragó Péternek, Tóth Eszternek, Bodnár Péternek, Katona Melindának a segítségét és a szakmai beszélgetéseket. Külön köszönetet szeretnék mondani Lóczi Brigittának és Hérák János Benjáminnak, akik hallgatói munkájukkal segítettek a méréseket. Külön köszönet Laczi Jánosnak és Tóth Zoltánnak a segítségükért és az MRI-vel kapcsolatos gyakorlati tudásuk megosztásáért.

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Vécsei László és Dr. Klivényi Péter professzoroknak, a Neurológiai Klinika korábbi és jelenlegi vezetőjének, amiért lehetőséget biztosítottak arra, hogy munkámat a Neurológiai Klinikán végezhessem.

Köszönettel tartozom a Neurológiai Klinika minden munkatársának a segítségért és támogatásáért.

Szeretnék köszönetet mondani családomnak, feleségemnek és a barátaimnak a türelmükért és támogatásukért.

Végül, de nem utolsósorban, szeretnék köszönetet mondani minden olyan alanynak, aki részt vett a tanulmányokban és hozzájárult ehhez a munkához.