

Strukturális agyi eltérések vizsgálata egészséges alanyokban: MRI vizsgálatok

Ph.D. tézis

Perlaki Gábor

Témavezetők:

Prof. Janszky József, az MTA doktora

Dr. Schwarcz Attila, Ph.D.

Programvezető:

Prof. Janszky József, az MTA doktora

A doktori iskola vezetője:

Prof. Komoly Sámuel, az MTA doktora



Pécsi Tudományegyetem
Klinikai Idegtudományi Doktori Iskola
PÉCS, 2014

1. Bevezetés

Az individuális különbségek háttérében álló strukturális eltérések vizsgálata ez idáig főként posztmortem szövettani, illetve léziós betegeken történő megfigyeléseken alapult. A különböző strukturális mágneses képalkotó technikák megjelenésével (pl. MRI volumetria és diffúziós képalkotás) azonban lehetőségünk nyílt az egyedi különbségek makroszkópikus és mikroszkópikus strukturális háttérének egészséges alanyokon, illetve agyi lézió nélküli betegeken történő vizsgálatára is. Míg kezdetben ezek a módszerek igen időigényesek voltak, és a végeredményt erősen befolyásolta a vizsgált agyterületek szubjektív, kézzel történő kijelölése, addig az újabb fejlesztések, mint például az automatizált MRI volumetria, a voxel alapú morfometria (VBM), valamint a diffúziós adatok Tract Based Spatial Statistics (TBSS) analízissel történő voxel alapú elemzése lehetőséget nyújtanak a makroszkópikus és mikroszkópikus strukturális változások automatizált, objektív és gyors megítélésére. Ezen automatikus módszerek már elegendően érzékenyek ahhoz, hogy képesek legyenek viszonylag homogén (pl. egészséges kontroll alanyokból álló) csoportokon belüli releváns strukturális különbségek kimutatására.

A strukturális MRI technikák előnyeit kihasználva, számos tanulmány irányult egy adott csoporton belüli (alanyok közötti), illetve bizonyos csoportok közötti strukturális eltérések kimutatására. Mind a makro-, mind a mikrostrukturális mérőszámok esetén számos faktorról való összefüggést találtak. Ilyen faktorok például az életkor, a nem, a kezesség, a koffeinbevitel, a testtömeg index, a térbeli tájékozódási tapasztalat, a kognitív képességek vagy a nyelvi funkciók. Ezen tanulmányok bizonyítják, hogy a strukturális agyi változások számos funkcionális, viselkedési, demográfiai, táplálkozási, környezeti és biológiai paraméterrel hozhatók kapcsolatba.

Az utóbbi időben, a kifinomultabb elemző technikák hozzáférhetőségével egyre elterjedtebb, hogy a szélső végletek (pl. beteg vs. egészséges alanyok) csoport-összehasonlításán túl viszonylag homogén (pl. egészséges kontroll alanyokból álló) csoportokon belüli strukturális különbségek után kutatnak. Egy egészséges felnőtt populáción belül is olyan számottevő különbségek vannak az agyi struktúrában, melyeknek funkcionális és viselkedési kihatásai lehetnek. Az egészséges alanyok strukturális változásainak vizsgálata gyarápíthatja jelenlegi tudásunkat az emberi agyról, mely egy alapvető lépés, mielőtt betegcsoportok strukturális abnormalitásai után vizsgálódunk.

2. Célkitűzések

Az értekezés célkitűzése volt a makro- és mikrostrukturális agyi változások egészséges alanyokon történő tanulmányozása olyan modern képfeldolgozó módszerek segítségével, mint az MRI volumetria, a voxel alapú morfometria (VBM) vagy a diffúziós adatok TBSS analízissel történő kiértékelése.

Az első kísérletünkben balkezes alanyokon vizsgáltuk a fehérállományi mikroszerkezet és a nyelvi lateralizáció közti kapcsolatot DTI és fMRI adatok kombinált kiértékelésével. Korábbi vizsgálatokkal ellentétben, jelen kísérlet a nyelvi lateralizáció mikrostrukturális korrelátumainak a teljes agyra kiterjedő, voxel alapú TBSS analízissel történő vizsgálatát tűzi ki célul.

Második kísérletünk célkitűzése volt a nemek közti hippokampális térfogatkülönbség tanulmányozása automatizált MRI volumetria és voxel alapú morfometria (VBM) segítségével, valamint a fejméretre történő normalizálás két gyakori módszerét (általános lineáris modell: intrakraniális térfogat, mint kovariáns; térfogatarány: az agyszövet intrakraniális

térfogathoz viszonyított aránya) alkalmazva. A korábbi nemek közti hippocampális térfogatkülönbségre irányuló vizsgálatok nem minden esetben vezettek konzisztens eredményre. Feltételezésünk, hogy a korábbi vizsgálati eredmények diszkrepanciája részben a különböző fejméret korrekciós technikáknak tudható be, amit sajnos gyakran figyelmen kívül hagynak.

3. Anyagok és módszerek

A fehérállomány mikroszerkezete és a nyelvi lateralizáció balkezesekben:

Teljes agyra kiterjedő MRI vizsgálat

A vizsgálatba 16 egészséges balkezes nőt (életkor: 20-25 év) válogattunk be. Kizárólag balkezeseket céloztunk annak érdekében, hogy a vizsgálaton résztvevő alanyok minél nagyobb százalékban mutassanak atípusos beszéd lateralizációt. A beszéd lateralizáció megállapítása belső szógenerálás fMRI paradigma segítségével történt. A nyelvi lateralizáció mikrostrukturális korrelátumainak meghatározására a diffúziós adatok TBSS analízissel való kiértékelését alkalmaztuk. A fehérállomány mikrostrukturális szerkezetét a frakcionális anizotrópia (FA) és az átlagos diffúzió (MD) mennyiségekkel jellemeztük.

Nemek közti különbség a hippocampusz térfogatában? Volumetriás és voxel alapú morfolometriás vizsgálatok

A vizsgálatba 99 egészséges önkéntes egyetemi hallgatót (66 nő és 33 férfi; átlagos életkor: 22.9 ± 2.2 és 23.5 ± 2.4) vontunk be, akiknél T1-súlyozott MR felvételek készültek. A nemek közti hippocampális méretkülönbséget automatizált MRI volumetria és voxel alapú morfolometria (VBM) segítségével, valamint általános lineáris modell és térfogatarány alapján történő fejméret korrekciókat alkalmazva vizsgáltuk.

4. Eredmények

A fehérállomány mikroszerkezete és a nyelvi lateralizáció balkezesekben: Teljes agyra kiterjedő MRI vizsgálat

A TBSS analízis segítségével szignifikáns összefüggést találtunk a beszéd lateralizáció és a fehérállomány mikrostrukturális szerkezete közt. A jobb oldali beszéd lateralizáció a bal oldali superior longitudinal fasciculus (SLF), valamint a bal oldali parietális fehérállomány dezorganizációjával (csökkent FA és emelkedett MD) mutatott összefüggést.

Nemek közti különbség a hippokampusz térfogatában? Volumetriás és voxel alapú morfometriás vizsgálatok

Az abszolút hippokampális volumen szignifikánsan nagyobb volt férfiakban, mint nőkben. Abban az esetben viszont, amikor az eltérő fejméretből eredő különbségeket térfogatarány segítségével korrigáltuk, a hippokampusz mérete szignifikánsan nagyobbnak mutatkozott nőkben, mint férfiakban. Ugyanakkor nem találtunk nemek közti hippokampális méretkülönbséget, ha a fejméretet lineáris modellen keresztül kontrolláltuk. A relatív hippokampális térfogat szignifikáns inverz korrelációt mutatott az intrakraniális volumennel, mely a térfogataránnyal történő fejméret korrekció tökéletlenségére utal. Tizenöt fejméretre illesztett férfi-női pár abszolút hippokampális térfogatát vizsgálva nem találtunk nembeli különbséget.

5. Konklúziók

A fehérállomány mikroszerkezete és a nyelvi lateralizáció balkezesekben: Teljes agyra kiterjedő MRI vizsgálat

Balkezes nőkben erős bizonyítékot találtunk arra vonatkozóan, hogy az atípusos beszéddominancia a bal oldali superior longitudinal fasciculus

(SLF), valamint a bal oldali parietális fehérállomány mikrostrukturális változásaival mutat kapcsolatot. A tézisben bemutatott tanulmány az egészséges populációkon belül megfigyelhető egyéni variabilitások fontosságát hangsúlyozva gazdagítja a nyelvi hálózat strukturális-funkcionális összefüggéseivel kapcsolatos jelenlegi szakirodalmat. Adataink alapján feltételezhető, hogy a bal oldali, beszédfunkciókhoz köthető fehérállományi területek dezorganizációja összefügg a jobb oldali beszéddominancia kialakulásával. A jobb féltekei nyelvi dominanciának kizárólag a bal féltekei fehérállományi pályák integritásától való függése egy hasznos kiindulópont lehet további vizsgálatok számára, melyek az atípusos beszéd lateralizáció kialakulását vizsgálják. Eredményeink új betekintést nyújtanak a beszéd lateralizációba, illetve a nyelvi rendszer strukturális-funkcionális összefüggéseibe.

Nemek közti különbség a hippocampusz térfogatában? Volumetriás és voxel alapú morfometriás vizsgálatok

A nemek közti hippocampális térfogatkülönbséget különböző módszertani megközelítésekben vizsgálva azt találtuk, hogy a GLM és a térfogatarány segítségével történő fejméret korrekciós technikák eltérő eredményekre vezetnek (nincs nembeli különbség vs. nagyobb hippocampális térfogat a nőkben). Vizsgálatunk alapján úgy gondoljuk, hogy a hippocampális méret tekintetében nincs különbség a két nem közt, és a térfogataránnyal történő fejméret korrekció eredményeként kapott látszólagos nembeli különbségnek valószínűleg a fejméretben megfigyelt férfi-női különbséghez köthető. A GLM és a térfogatarány fejméret korrekciókon alapuló eredmények egyezősége/ellentmondása alapján nem célszerű egy adott hipotézis plauzibilitása mellett/ellen érvelni, tekintve, hogy a két módszer különböző dolgot reprezentál. Eredményeink alapvető

fontosságúak lehetnek olyan esetekben, amikor a fejméretre korrigált hippocampális térfogatnak diagnosztikus jelentőséget tulajdonítunk a különböző neurológiai és pszichiátriai betegségek súlyosságának megítélésében.

6. Publikációk

6.1 A disszertáció alapjául szolgáló közlemények

G. Perlaki, G. Orsi, E. Plozer, A. Altbacker, G. Darnai, S.A. Nagy, R. Horvath, A. Toth, T. Doczi, N. Kovacs, P. Bogner, A. Schwarcz, J. Janszky, Are there any gender differences in the hippocampus volume after head-size correction? A volumetric and voxel-based morphometric study, *Neurosci Lett* 570 (2014) 119-123. **IF : 2.055 (in 2013)**

G. Perlaki^{*}, R. Horvath^{*}, G. Orsi, M. Aradi, T. Auer, E. Varga, G. Kantor, A. Altbacker, F. John, T. Doczi, S. Komoly, N. Kovacs, A. Schwarcz, J. Janszky, White-matter microstructure and language lateralization in left-handers: a whole-brain MRI analysis, *Brain Cogn* 82 (2013) 319-328. **IF : 2.683**

^{*}Equal contribution in first authorship

6.2 Egyéb közlemények

A. Altbacker, E. Plozer, G. Darnai, **G. Perlaki**, G. Orsi, S.A. Nagy, T. Lucza, A. Schwarcz, T. Koszegi, N. Kovacs, S. Komoly, J. Janszky, Z. Clemens, Alexithymia is associated with low level of vitamin D in young healthy adults, *Nutr Neurosci* (2014). [Epub ahead of print, PMID: 24593042] **IF : 2.114 (in 2013)**

G. Orsi, M. Aradi, S.A. Nagy, **G. Perlaki**, A. Trauninger, P. Bogner, J. Janszky, Z. Illes, T. Doczi, Z. Pfund, A. Schwarcz, Differentiating white matter lesions in multiple sclerosis and migraine using monoexponential and biexponential diffusion measurements, *J Magn Reson Imaging* (2014). [Epub ahead of print, PMID: 24677284] **IF : 2.788 (in 2013)**

E. Plozer, A. Altbacker, G. Darnai, **G. Perlaki**, G. Orsi, S.A. Nagy, A. Schwarcz, T. Koszegi, G.L. Woth, T. Lucza, N. Kovacs, S. Komoly, Z. Clemens, J. Janszky, Intracranial volume inversely correlates with serum

25(OH)D level in healthy young women, *Nutr Neurosci* (2014). [Epub ahead of print, PMID: 24524629] **IF : 2.114 (in 2013)**

C.R. von Jako, **G. Perlaki**, G. Orsi, A. Schwarcz, T. Doczi, A miniature optical neuronavigation system for CT-guided stereotaxy, *Stereotact Funct Neurosurg* 92 (2014) 1-7. **IF : 1.477 (in 2013)**

M. Aradi, E. Koszegi, G. Orsi, **G. Perlaki**, A. Trauninger, A. Toth, A. Schwarcz, Z. Illes, Quantitative MRI analysis of the brain after twenty-two years of neuromyelitis optica indicates focal tissue damage, *Eur Neurol* 69 (2013) 221-225. **IF : 1.362**

M. Aradi, A. Schwarcz, **G. Perlaki**, G. Orsi, N. Kovacs, A. Trauninger, D.O. Kamson, S. Erdelyi-Botor, F. Nagy, S.A. Nagy, T. Doczi, S. Komoly, Z. Pfund, Quantitative MRI studies of chronic brain white matter hyperintensities in migraine patients, *Headache* 53 (2013) 752-763. **IF : 3.189**

T. Bereczkei, A. Deak, P. Papp, **G. Perlaki**, G. Orsi, Neural correlates of Machiavellian strategies in a social dilemma task, *Brain Cogn* 82 (2013) 108-116. **IF : 2.683**

A. Horváth, M. Aradi, **G. Perlaki**, G. Orsi, C. Szalay, A. Schwarcz, A. Büki, F. Kövér, T. Dóczi, P. Bogner, A kórnás agy strukturális és funkcionális vizsgálata multiparametrikus MR-technikával, *Magyar Radiológia* 87 (2013) 32-39. **IF: 0.0**

Z. Kalmar, N. Kovacs, I. Balas, **G. Perlaki**, E. Plozer, G. Orsi, A. Altbacker, A. Schwarcz, L. Hejjel, S. Komoly, J. Janszky, Effects of spinal cord stimulation on heart rate variability in patients with chronic pain, *Ideggyogy Sz* 66 (2013) 102-106. **IF : 0.343**

A. Mike, E. Strammer, M. Aradi, G. Orsi, **G. Perlaki**, A. Hajnal, J. Sandor, M. Banati, E. Illes, A. Zaitsev, R. Herold, C.R. Guttmann, Z. Illes, Disconnection mechanism and regional cortical atrophy contribute to impaired processing of facial expressions and theory of mind in multiple sclerosis: a structural MRI study, *PLoS One* 8 (2013) e82422. **IF : 3.534**

S.A. Nagy, M. Aradi, G. Orsi, **G. Perlaki**, D.O. Kamson, A. Mike, H. Komaromy, A. Schwarcz, A. Kovacs, J. Janszky, Z. Pfund, Z. Illes, P. Bogner, Bi-exponential diffusion signal decay in normal appearing white

matter of multiple sclerosis, *Magn Reson Imaging* 31 (2013) 286-295. **IF : 2.022**

S.A. Nagy, I. Juhasz, H. Komaromy, K. Pozsar, I. Zsigmond, **G. Perlaki**, G. Orsi, A. Schwarcz, N. Walter, T. Doczi, P. Bogner, A Statistical Model for Intervertebral Disc Degeneration: Determination of the Optimal T2 Cut-Off Values, *Clin Neuroradiol* (2013). [Epub ahead of print, PMID: 24218066] **IF : 1.615**

A. Toth, N. Kovacs, **G. Perlaki**, G. Orsi, M. Aradi, H. Komaromy, E. Ezer, P. Bukovics, O. Farkas, J. Janszky, T. Doczi, A. Buki, A. Schwarcz, Multimodal magnetic resonance imaging in the acute and sub-acute phase of mild traumatic brain injury: can we see the difference?, *J Neurotrauma* 30 (2013) 2-10. **IF : 3.968**

G. File, G. Bajzik, T. Doczi, G. Orsi, **G. Perlaki**, Z. Lelovics, M. Aradi, A. Schwarcz, Brain tissue water content determination based on T1 relaxation time of water and quantitative cerebral 1H MRS at 3T using water as an internal reference, *Ideggyogy Sz* 65 (2012) 325-332. **IF : 0.348**

I. Gerlinger, **G. Perlaki**, G. Orsi, M. Aradi, É. Szabadi, H. Komáromy, L. Vitéz, F. Kövér, Az otitis media suppurativa chonica cholesteatomatosa CT- és MRI-vizsgálata. A diffúzió súlyozott MRI-vizsgálat jelentősége, *Otorhinolaringologia Hungarica* 58 (2012) 19-24. **IF: 0.0**

D.O. Kamson, Z. Illes, M. Aradi, G. Orsi, **G. Perlaki**, E. Leel-Ossy, S. Erdelyi-Botor, L. Poto, A. Trauninger, Z. Pfund, Volumetric comparisons of supratentorial white matter hyperintensities on FLAIR MRI in patients with migraine and multiple sclerosis, *J Clin Neurosci* 19 (2012) 696-701. **IF : 1.253**

R. Steier, M. Aradi, J. Pal, **G. Perlaki**, G. Orsi, P. Bogner, F. Galyas, P. Bukovics, J. Janszky, T. Doczi, A. Schwarcz, A biexponential DWI study in rat brain intracellular oedema, *Eur J Radiol* 81 (2012) 1758-1765. **IF : 2.512**

C. Szalay, M. Aradi, A. Schwarcz, G. Orsi, **G. Perlaki**, L. Nemeth, S. Hanna, G. Takacs, I. Szabo, L. Bajnok, A. Vereczkei, T. Doczi, J. Janszky, S. Komoly, P. Ors Horvath, L. Lenard, Z. Karadi, Gustatory perception alterations in obesity: an fMRI study, *Brain Res* 1473 (2012) 131-140. **IF : 2.879**

R.A. Horvath, A. Schwarcz, M. Aradi, T. Auer, N. Feher, N. Kovacs, T. Tenyi, C. Szalay, **G. Perlaki**, G. Orsi, S. Komoly, T. Doczi, F.G. Woermann, C. Gyimesi, J. Janszky, Lateralisation of non-metric rhythm, *Laterality* 16 (2011) 620-635. **IF : 1.135**

Z. Kalmar, N. Kovacs, **G. Perlaki**, F. Nagy, Z. Aschermann, Z. Kerekes, B. Kaszas, I. Balas, G. Orsi, S. Komoly, A. Schwarcz, J. Janszky, Reorganization of motor system in Parkinson's disease, *Eur Neurol* 66 (2011) 220-226. **IF : 1.811**

G. Orsi, **G. Perlaki**, N. Kovacs, M. Aradi, Z. Papp, K. Karadi, C. Szalay, Z. Karadi, L. Lenard, T. Tenyi, E. Plozer, R. Gabriel, F. Nagy, T. Doczi, S. Komoly, H. Jokeit, A. Schwarcz, J. Janszky, Body weight and the reward system: the volume of the right amygdala may be associated with body mass index in young overweight men, *Brain Imaging Behav* 5 (2011) 149-157. **IF : 1.661**

G. Perlaki^{*}, G. Orsi^{*}, N. Kovacs, A. Schwarcz, Z. Pap, Z. Kalmar, E. Plozer, A. Csatho, R. Gabriel, S. Komoly, I. Janszky, J. Janszky, Coffee consumption may influence hippocampal volume in young women, *Brain Imaging Behav* 5 (2011) 274-284. **IF : 1.661**

^{*}Equal contribution in first authorship

R. Steier, M. Aradi, J. Pal, P. Bukovics, **G. Perlaki**, G. Orsi, J. Janszky, A. Schwarcz, E. Sulyok, T. Doczi, The influence of benzamil hydrochloride on the evolution of hyponatremic brain edema as assessed by in vivo MRI study in rats, *Acta Neurochir (Wien)* 153 (2011) 2091-2097; discussion 2097. **IF : 1.520**

A. Vereczkei, C. Szalay, M. Aradi, A. Schwarcz, G. Orsi, **G. Perlaki**, Z. Karadi, L. Nemeth, S. Hanna, G. Takacs, I. Szabo, L. Bajnok, E. Mohos, L. Lenard, T. Doczi, J. Janszky, S. Komoly, O.P. Horvath, Functional MRI investigation of brain activity triggered by taste stimulation, *Magy Seb* 64 (2011) 289-293. **IF : 0.0**

M. Aradi, R. Steier, P. Bukovics, C. Szalay, **G. Perlaki**, G. Orsi, J. Pal, J. Janszky, T. Doczi, A. Schwarcz, Quantitative proton MRI and MRS of the rat brain with a 3T clinical MR scanner, *J Neuroradiol* (2010). **IF : 1.213**

S.A. Nagy, M. Aradi, Z. Pfund, G. Orsi, **G. Perlaki**, P. Bogner, Regionális látszólagos diffúziós koefficiens változások az életkor függvényében

normál és sclerosis multiplex csoportokban, EGÉSZSÉG-AKADÉMIA 1 (2010) 239-247. **IF : 0.0**

T. Auer, S. Pinter, N. Kovacs, Z. Kalmar, F. Nagy, R.A. Horvath, B. Koszo, G. Kotek, **G. Perlaki**, M. Koves, B. Kalman, S. Komoly, A. Schwarcz, F.G. Woermann, J. Janszky, Does obstetric brachial plexus injury influence speech dominance?, Ann Neurol 65 (2009) 57-66. **IF : 9.317**

R.A. Horvath, A. Fogarasi, R. Schulz, **G. Perlaki**, Z. Kalmar, V. Toth, N. Kovacs, A. Ebner, J. Janszky, Ictal vocalizations occur more often in temporal lobe epilepsy with dominant (left-sided) epileptogenic zone, Epilepsia 50 (2009) 1542-1546. **IF : 4.052**

7. Köszönetnyilvánítás

A disszertációban bemutatott munka nem jöhetett volna létre számos ember önzetlen támogatása nélkül, akiknek hálával tartozom, és szeretném megköszönni vitathatatlan hozzájárulásukat a dolgozathoz.

Köszönettel tartozom témavezetőimnek Prof. Janszky Józsefnek és Dr. Schwarcz Attilának az idegtudományi kutatások alapjainak megtanításáért, folyamatos támogatásukért, erőfeszítéseikért, valamint az értekezés megírásában nyújtott segítségükért. Ugyancsak szeretném őszinte hálámat kifejezni Németh Bélának, Dr. Kövér Ferencnek, Prof. Dóczi Tamásnak, Prof. Komoly Sámuelnek és Prof. Bogner Péternek, akik a munkám eszközbeli és anyagi háttérét biztosították. Mindegyiküknek meghatározó szerepe volt a tanulmány létrejöttében.

Külön köszönetet érdemel Dr. Aradi Mihály és Dr. Orsi Gergely, akikkel kutatóként és barátként tudunk együtt dolgozni. Számos kérdésemre válaszoltak türelmesen és fáradhatatlanul, megosztva velem az MRI területén szerzett tudásukat. Beszélgetéseinkből rengeteget profitáltam.

Szintén hálás vagyok a Pécsi Diagnosztikai Központban és a Pécsi Tudományegyetemen dolgozó kollégáimnak, elsősorban Dr. Horváth

Rékának, Nagy Szilvia Anettnek, Biczó Kristófnak és Bódi Péternek a gyümölcsöző közös erőfeszítésekért, melyek céljaink elérését segítették. Köszönet illeti PhD-hallgató társaimat, mindenekelőtt Altbacher Annát, Dr. Plózer Enikőt, Darnai Gergelyt, Dr. Tóth Arnoldot és Dr. Horváth Andreát a mindennapi segítségükért, tanácsaikért.

A legnagyobb köszönettel feleségemnek, Zsófiának tartozom a folyamatos lelki támaszért, megértésért és bátorításért. Különösen hálás vagyok szüleimnek, akik szeretete és megingathatatlan támogatása nélkül ez a munka nem jöhetett volna létre.

A dolgozat a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0017 „Új biomarkerek azonosítása különös tekintettel az idegrendszerben lerakódó szabad vas-toxicitására, a vastoxicitás kiváltotta oxidatív stresszre és innate immunreakcióra transzlációs vizsgálatokkal” című pályázat támogatásával készült.