

**AZ EMBERI AGYMŰKÖDÉS VIZSGÁLATA A
KLINIKUMBAN ELÉRHETŐ KÉPALKOTÓ
ELJÁRÁSOKKAL**

Ph.D. tézis
Dr. Auer Tibor

Témavezető: Prof. Dr. Dóczi Tamás
Dr. Schwarcz Attila

Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Idegsebészeti Klinika
2008

Előszó

A mágneses rezonanciás képalkotó (MRI) technikák elsajátítását 2005-ben kezdtem a PTE Orvostudományi Kar PhD hallgatójaként. Bár igyekeztem minél több eljárással megismerkedni (diffúzió súlyozott képalkotás (DWI), diffúziós tenzor képalkotás (DTI), volumetria, relaxometria, MR spektroszkópia), az eredményeim nagy része a Pécsi Diagnosztikai Központban található alacsony térerejű (1T) szkenneren végzett funkcionális MRI (fMRI) vizsgálatokról szóltak. Témavezetőim és Dr. Janszky József irányításával az országban először vezettük be az fMRI rutinszerű használatát a műtét előtti kivizsgálásban. Részt vettem a képalkotás és a kiértékelés optimalizálásában, valamint a klinikai felhasználhatóság meghatározásában, bővítésében. Ebben nagy segítséget jelentett a Max Planck Intézet göttingeni NMR laboratóriumával való közös munka, amelyből két módszertani cikk is született. A Neurológiai Klinikával és a PDK-tal való együttműködés eredményeként lehetőségem volt több klinikai betegség és normál kognitív folyamat vizsgálatára, melyekből összesen 4 magyarországi és 7 külföldi publikáció született.

A klinikánkon elérhető, 1T-s, humán MR készülékre beállított fMRI eredményességét már félezer sikeres vizsgálat mutatja; de legalább ilyen fontos az a több mint száz mérés, amely félszáz beteg gyógyítását segítette.

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani a PhD dolgozatomhoz szükséges munkában közreműködő és segítséget nyújtó személyeknek.

Köszönöm témavezetőim, Dóczi Tamás professzor úr és Schwarcz Attila folyamatos, lelkes támogatását és értékes javaslataikat, melyek alapvető mértékben hozzájárultak a dolgozat illetve a tudományos közlemények megszületéséhez.

Külön köszönet illeti Komoly Sámuel professzor urat és Janszky Józsefet, akik amellet, hogy lehetőséget adtak a Neurológiai Klinika erőforrásainak használatára, az idegtudományi ismereteikkel és baráti támogatásukkal segítették munkámat.

Hálás köszönet illeti Gallyas Ferenc professzor urat a kezdetektől nyújtott támogatásért és a számos elmélyült beszélgetésért, melyek hatására nemcsak a központi idegrendszer, hanem az élő szervezet működéséről alkotott képem nagymértékben kibővült.

Hálával tartozom Németh Bélának, Kövér Ferencnek és Bódi Péternek a lehetőségért, hogy a PDK-ban az MRI vizsgálatokat elvégezhettem. Az ő támogatásuk is alapvetően hozzájárult a közlemények, valamint a PhD dolgozat megszületéséhez.

Köszönöm továbbá Jens Frahm professzor úrnak és munkatársának Klaus-Dietmar Merboldtnak, akik kibővítették ismereteimet az MR képalkotás és a fMRI-kiértékelés terén.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm családom odaadó szeretetét és folyamatos támogatását.

Rövidítések

BOLD	Vér OxigénSzintjétől Fügő
BW	(spektrális ablak) SávSzélesség
DTI	Diffúziós Tenzor Képkötés
DV	Déjà Vu
EEG	Elektro-EncefaloGráfia
EPI	Echo-Planar Imaging
fMRI	funkcionális Mágnesen Rezonanciás Képkötés
FT	RostKövetés (rostok lefutásának ábrázolása)
IWG	Belső SzóGenerálás
MR	Mágnesen Rezonancia
MRI	Mágnesen Rezonanciás Képkötés
NMR	MagMágneses Rezonancia
PET	Pozitron Emissziós Tomográfia
PFM	Passzív UjjMozgatás
SFO	(Folyamatos) UjjÉrintés
SISCOM	Subtraction Ictal SPECT Co-registered to MRI
SNR	Jel-Zaj Arány
SPECT	Single-Photon-Emission Computed Tomography
SPM	Statisztikai Paraméteres Térképezés
T	Tesla (mágneses térerősség mértékegysége)
T ₂ *	effektív Transzverzális/Spin-Spin Relaxációs Idő
TE	Echo Idő
TR	Repetíciós Idő
TTC	Kettős Küszöbű Korreláció

Bevezető

Míg a mágneses rezonanciás képalkotó (MRI) vizsgálatok külföldön a hagyományos strukturális diagnosztika mellett már alapvető szerepet játszanak az agy mikrostruktúra és az agyműködés feltérképezésében, addig Magyarországon csak az alapvető rutin diagnosztikus mérésekre nyílik lehetőség. Ennek fő oka a készülékek nagy leterheltsége; de ugyanilyen fontos az is, hogy a kutatók többsége meg van győződve róla, hogy az ilyen térerejű (0.5-1.5T) szkennerek nem képesek a mai modern képalkotói eljárások jó minőségű elvégzésére. Ily módon a magyar neuroradiológia MRI technikákkal foglalkozó területe nagymértékben elmaradt a világ élvonalától. Dolgozatom egyik fő mondanivalója, hogy **a képalkotás és a kiértékelés megfelelő beállítása mellett** a hazai klinikai készülékek igenis alkalmasak a modern diagnosztikai eljárások rutinszerű alkalmazására; sőt akár idegtudományi kutatói munka is végezhető velük.

Agyműködés vizsgálata

Az idegsebészeti műtétek tervezésénél az egyik legfontosabb szempont, hogy a beavatkozás a lehető legkisebb mértékben károsítsa az agyi funkciókat. Az ún. elokvens agyterületek megóvásához ismernünk kell azok pontos egyedi elhelyezkedését. Ennek megállapítására számos invazív eljárás létezik: a karotiszba adott amobarbitál (Wada) teszt segítségével meghatározható, hogy az adott funkcióért felelős központ melyik féltekében van. Ennél pontosabb lokalizációt tesz lehetővé az elektromos stimuláció szubdurális elektródák alkalmazásával vagy az intraoperatív szenzoros kiváltott válasz vizsgálata. A vizsgálatok hátránya, hogy kivitelezésükhöz speciális eszközök szükségesek, és nagymértékben invazívak; esetleg külön műtétet is igényelnek.

Napjainkban egyre nagyobb teret nyerő fMRI alkalmas az agyi funkciók vizsgálatára, ráadásul mindezt nagy tér- és időbeli felbontással és invazív beavatkozástól mentesen. Az irodalomban számos közlemény született annak bizonyítására, hogy az fMRI megbízhatósága megegyezik az invazív eljárásokéval. Mindez lehetővé teszi, hogy egy elváltozásról (pl. tumor vagy epilepsziás góc) megállapíthassuk, hogy részt vesz-e bizonyos – fMRI-vel jól vizsgálható – agyi funkciókban. Ezzel anélkül növelhető a műtéti biztonság, hogy szükség lenne további preoperatív, invazív beavatkozásokra, melyek egyrészt a beteget és a kezelő személyzetet, másrészt az egészségügyi kiadásokat is terhelik.

Roy és Sherrington már 1896-ban felfedezte, hogy az agyi tevékenység fokozódására növekszik az aktív terület vérellátása is. Erre a megfigyelésre épül a pozitron-emissziós tomográf (PET) vizsgálat is. Fox és mtsai. megfigyelték, hogy az aktív agyterületben jobban növekszik az artériás vérbeáramlás, mint az oxigén-felhasználás. Ez pedig azzal jár, hogy a deoxihemoglobin szintje lokálisan lecsökken, mintegy kimosódik. Ogawa és mtsai. ezt a megfigyelést felhasználva vizsgálták az idegi aktivitást az agyterületen áramló vér oxigenizáltsági fokának megváltozásától függően (blood oxygenation level dependent: BOLD) MRI segítségével.

Aktív agyterületekben a paramágneses tulajdonságú deoxihemoglobin, szintje csökken. Ezért lokálisan a mágneses szuszceptibilitás csökken, ami – egy arra érzékeny ún. T_2^* -súlyozott képalkotással regisztrált – jelintenzitás fokozódásához vezet.

FMRI kiértékelése

Bár a funkcionális adatok kiértékelésére számos akár kereskedelmi forgalomban lévő program(csomag) is rendelkezésre áll, még mindig vannak a kiértékelésnek nem egyértelmű vagy fejlesztésre váró pontjai. Talán a legfontosabb kérdés az aktivációs küszöb

meghatározása, hiszen ettől függ, hogy egy területet aktívnek mondunk-e; azaz az épségére a műtét során kiemelt figyelmet kell-e fordítanunk.

A legelterjedtebb eljárás egy statisztikai küszöböt és az aktivációs terület (klaszter) kiterjedtségét használja. Az elsővel meghatározza azon voxeleket, melyek szignifikáns jelváltozás mutattak a vizsgálat során; majd a másodikkal csak azokat az aktív klasztereket fogadja el „valódi” aktivációnak, amelyek legalább a küszöbként megadott számú szomszédos voxelt tartalmaznak. A módszer legnagyobb hátránya, hogy nagymértékű szubjektív „állítgatást” igényel. Példaként, amikor egy műtét előtt a beavatkozás környékén a maximális nagyságú aktivációt akarjuk megjeleníteni, csökkentenünk kell a statisztikai küszöböt. Ilyenkor azonban számos, „elszórt” aktiváció jelenik meg, melyik nagy része fals. Ezeket kizárhatjuk a klaszter-küszöb alkalmazásával/növelésével. Sok esetben azonban előfordulhat, hogy az „elszórt” aktivációs klaszterek – a statisztikai küszöb csökkenésével – egy nagyobb klaszterre olvadnak össze, amit már nehéz kizárni.

Egy másik megoldás az irodalomban egy ideje már ismert a Kettős Küszöbű Korrelációnak (TTC) nevezett eljárás, melyet a göttingeni NMR laboratóriumban fejlesztettek ki több ezer kiértékelés tapasztalatai és élettani magfontolások alapján. Az eljárás keresztkorrelációval vizsgálja a voxelek jelmenetét, majd az eredményül kapott korrelációs koefficiensek (CC) eloszlása alapján határoz meg két statisztikai küszöböt. Az ingerlés nélküli vizsgálatok igazolják, hogy alapesetben a CC eloszlása jó megközelítéssel Gauss-szerű. Ingerlést alkalmazva erre rátevédik az aktív és deaktív voxelek pozitív és negatív CC eloszlása, ami a végső eloszlásgörbe két szélének a Gauss-görbétől való eltérését okozza. Ezen eloszlások elkülönítésére szolgál a két küszöb. A magasabbhoz ($p = 0.0001$) tartozó erősen aktív és deaktív voxelek alkotják az aktivációs klaszterek „magjait”, amikhez a velük szomszédos alacsonyabb – de még az alsóbb küszöböt meghaladó – CC-ű voxelek tartoznak. Más szóval, a felső küszöb határozza meg a klaszterek helyét, míg az alsó azok kiterjedését. Ennek alapján

a fenti példában az aktiváció kiterjedése az alsó küszöb csökkentésével növelhető anélkül, hogy máshol „elszórt” fals aktiváció jelenne meg.

FMRI csoportanalízis

Az egyre bonyolultabb agyi funkciók vizsgálata során gyakran olyan paradigmákat alkalmazunk, amelyek kismértékű változást okoznak az idegi aktivitásban. Ez az érzékelendő jelintenzitás-változás csökkenéséhez vezet, ami megnehezíti a kiértékelést. Továbbá, a hossz- és keresztmetszeti vizsgálatok során általában olyan aktivációt keresünk, ami egy csoport agyműködését jellemzi. Ilyen esetekben csoportanalízist kell végeznünk. Ez a funkció szintén megtalálható a legtöbb szoftvercsomagban, melyek bár jól felépítettek és a statisztikában járatos személyek számára számos lehetőséget biztosítanak; a bonyolultságuk – mely már az egyes mérések kiértékelésénél is tapasztalható – megakadályozza az „átlag”-felhasználó számára az átláthatóságot. Ez sok esetben vezethet téves eredményekhez.

Másrészről a korábban bemutatott TTC eljárás nemcsak a fals aktivációkat mérsékeli, de – igazodva az adott méréshez – jelentősen csökkenti a hibaforrások többségét okozó felhasználói beavatkozást. A TTC előnyei azonban mindezidáig csak az egyes mérések kiértékelésénél használhattuk ki.

FMRI szerepe az idegsebészeti műtétek tervezésében

Idegsebészeti műtéteknél a beteg életén kívül vigyáznunk kell a legfontosabb agyi központok épségére is. Ez különösen igaz az epilepszia sebészeti kezelésénél, lévén nem „életmentő” műtét. Bizonyos kognitív folyamatok hálózatokhoz kötöttek (vagy kétoldali reprezentációval bírnak), és az egyes központok kiesését a hálózat többi eleme (például az ellenoldali központ képes kompenzálni. Ez megeshet például egy műtét után, de akár még a műtét előtt is a kóros idegi működés (epileptogén góc) hatására. Azon központokat viszont, melyek működése

elengedhetetlen bizonyos agyi tevékenységhez „elokvens” területeknek nevezzük. Ezen területek épsége kiemelten fontos az idegsebészeti beavatkozások során. Számos tanulmány kimutatta, hogy az fMRI képes kiváltani a költséges és megterhelő invazív eljárásokat.

Az egyik leggyakoribb beavatkozás az epilepsziasebészetben a temporális lebeny epilepszia (TLE) műtéti kezelése, mely elsődleges a gyógyszeres kezeléssel szemben és az esetek 60-90%-ában rohammentességhez vezet. Ezen műtétek során gyakran el kell távolítani a meiotemporális struktúrákat is, ami – a műtét után – memóriakárosodáshoz vezethet. Eddig a Wada-teszt számított „standard” eljárásnak a műtét utáni károsodás megítélésében, de több tanulmány kimutatta, hogy ez az fMRI segítségével könnyebben, gyorsabban és legalább olyan pontossággal megbecsülhető.

A beszédképesség megőrzése érdekében a műtétek előtt tudnunk kell, hogy hol helyezkednek el a beszédközpontok. Az fMRI a tanulmányok szerint ugyanolyan helyességgel tudja ezt megítélni, mint a Wada-teszt, ráadásul nem csak féletekei pontossággal.

A memória- és beszédközpontok mellett a vizuális és szenzomotoros kéreg is rutinszerűen ábrázolható fMRI segítségével, ami megkönnyíti a műtéti tervezésnél – vagy funkcionális neuronavigációval akár műtét közben is – a reszekció mértékének biztonságos meghatározását.

Epilepsziás rohamok vizsgálata fMRI-vel.

Jelenleg az EEG-vel egyidejűleg végzett fMRI vizsgálat képes az epilepszia funkcionális eltéréseit a legnagyobb tér- és időbeli felbontással ábrázolni. Bár a módszer a legtöbb idegsebészeti központban még nem elérhető, a jövőben ez lehet az egyik legfontosabb eszköz az epilepszia kóros elektrofiziológiai eseményeinek és azok kiindulási helyének azonosítására („spike mapping”). Újabban az alvás és zavarainak vizsgálatában is eredményesen alkalmazzák.

Minden előnye mellett azonban az eljárásnak korlátai is vannak. A skalp EEG az elektromos mezőt csak a forrástól bizonyos távolságra képes érzékelni, így sok – elsősorban mélyebb – aktivitást nem tud felderíteni. Az invazív intrakraniális EEG-vel jól regisztrálható a szubkortikális elektromos aktivitás – de csak az elektróda közelében. Mivel az egész agyat nem tűzdelhetjük tele elektródokkal, így a mintavételezés hibája szinte mindig fennáll; és az elektródoktól távol eső területek epilepsziás aktivitását nem tudjuk érzékelni. PET és SPECT vizsgálatok csak a jelölőanyag halmozódása alatti epilepsziás aktivitást tudják detektálni; így általában jól ábrázolják a rohamterjedést, de a kiindulást nem.

Az már régóta ismert, hogy az iktális aktivitás együtt jár a helyi perfúzió emelkedésével. Ráadásul az epilepsziás aktivitás többnyire jóval nagyobb mértékű, mint a „normál” agyi aktivitás. Ebből következik, hogy egy epilepsziás roham általában jóval nagyobb hemodinamikai változást okoz, mint a „normál” agyműködés. Vagyis egy epilepsziás roham alatt végzett (iktális) fMRI-vel jó tér- és időbeli felbontással vizsgálható a roham alatti agyműködés az egész agyban és az egész roham alatt. Bár az irodalomban egyre több iktális fMRI vizsgálatot közölnek klinikai és szubklinikai rohamokról, eddig egyetlen tanulmány sem született, mely az egész agyban az egész roham alatt vizsgálta volna az epilepsziás aktivitás keletkezését és terjedését térben és időben.

Diffúziós Tenzor Képzéskészítés

fMRI-vel jól vizsgálhatók az egyes agyterületek, de alig ad információt azok kapcsolatairól valamint a fehérállományról. Az aktiváció kiesését – például koponya-agy sérülés után – okozhatja az agyterület sérülése, de akár az agyterület kapcsolatainak károsodása is. Mindez feltétlenül indokolja olyan modalitásoknak a bevonását az MR vizsgálatba, amely a károsodás pontos helyéről és mértékéről, valamint a rehabilitáció esélyeiről információt adhat.

A diffúziós tenzor képalkotás (DTI) képes ábrázolni a fehérállományi struktúrákat. Bár szigorú értelemben véve nem funkcionális eljárás – mivel nem egy dinamikus változást mér – az általa szolgáltatott információ az agyterületek kapcsolatairól kiegészíti a fMRI eredményeit.

A DTI alapjait jelentő diffúzió súlyozott MR képalkotás már a 80-as évek közepe óta ismert. Segítségével mikroszkopikus szinten vizsgálhatóak az agyi vízmolekulák és környezetük: diffúzió súlyozott képalkotás során a vízmolekulák átlag 10-15 μ m-es utat tesznek meg, és eközben kapcsolatba kerülnek a különböző szöveti struktúrákkal: pl. sejtmembránokkal, rostokkal és makromolekulákkal. Patológias folyamatokban azonnali diffúziós változások figyelhetők meg, így a rutin vizsgálatként is elterjedt diffúzió súlyozott képalkotás például az akut agyi iszkémia kimutatásának talán legérzékenyebb módszere.

A diffúzió ugyanakkor egy háromdimenziós folyamat és a víz diffúziós sebessége a tér egyes irányjaiban nem feltétlenül egyforma, izotropikus, amit a 80-as évek végén már megfigyeltek a központi idegrendszer fehérállományában. Ez a diffúziós anizotrópia abból fakad, hogy a különböző struktúrák, főleg az irányultsággal rendelkezők (pl. a myelinhüvely) az egyes irányokban nem egyformán korlátozzák a vízmolekulák diffúzióját, és a diffúziós anizotrópia utalhat az idegrostok irányára. Ennek meghatározására vezették be a diffúziós tenzor (DT) fogalmát. A tenzor egy matematikai forma, amely arra szolgál, hogy leírjon egy tulajdonságot – jelen esetben a diffúziót – egy adott koordináta-rendszer tengelyeinek – jelen esetben a tér különböző irányainak – megfelelően. A DT-adatok értékelése segítségével meghatározható a víz diffúziós profiljának jellemzésére szolgáló frakcionális anizotrópia (FA), melynek értéke 0 (tökéletesen izotropikus – gömb profilú – diffúzió) és 1 (végtelenül anizotropikus – végtelen hosszú, henger profilú – diffúzió) között változhat.

A DTI legelterjedtebb felhasználása az ún. fiber-tracking (FT), azaz „rost-követés”, mely a diffúziós tenzorok követésével képes kirajzolni az egyes idegpályákat. Ez a módszer

önmagában alkalmas lehet pályák károsodásának és egyéb eltéréseinek diagnózisára pl. koponyatrauma után, vagy agydaganat, illetve szklerózis multiplex esetében; továbbá kóros agyi kapcsolatok kimutatására dyslexiában vagy szkizofréniában. FMRI-vel kombinálva a FT segíthet felderíteni az adott feladat végzésében résztvevő agyi hálózatot.

Alacsony mágneses térerő

A hemodinamikai válasz a mikroszkopikus mágneses szuszceptibilitás változásától függ, amit a deoxihemoglobin koncentrációjának változása okoz. Ezért a hemodinamikai válasz nagysága elvileg arányos a statikus mágneses tér erősségével. Mindeztáig csak kevés számú alacsony térerőn végzett fMRI tanulmány készült. Továbbá az összes összehasonlító vizsgálat, amelyben EPI-szekvenciát használtak alacsony és magas térerőn, a nagyobb térerő megkérdőjelezhetetlen előnyét hozta ki. Ezért azok a szerzők, akik sikerrel végeztek fMRI vizsgálatot 1T térerőn, az eredményeiket sokszor „vitathatónak” érezték. Ugyanakkor a magasabb térerő érzékenyebb a makroszkopikus mágneses szuszceptibilitási műtermékekre is, ami számos klinikai esetben (pl. mezeitemporális vagy más a levegővel telt üregekhez, illetve szinuszokhoz közeli struktúrák vizsgálata) kifejezetten hátrányos. Ilyen eset például az idegsebészeti műtétek után állapot is, amikor az agykoponyán hiány marad vissza. Ilyen esetekben az EPI méréseket súlyosan megzavarja a hiány okozta szuszceptibilitási műtermék a műtét környékén – éppen ott, ahol mérni szeretnénk.

Hazánkban a legtöbb MR-készülék alacsonyabb térerőn (max. 1.5T) működik, és a legtöbb gyártó újabb, nagyobb térerejű készülékek vásárlására buzdít annak alapján, hogy azok – a jobb jel-zaj aránynak köszönhetően – alkalmasak az újabb eljárásokra. Azonban a mai alacsony térerejű készülékekkel is jobb homogenitás és megfelelő érzékenység érhető el a technikai fejlődésnek köszönhetően. Ezért azok az eljárások, melyek korábban nagyobb térerőt igényeltek (mint az fMRI is), most alacsonyabb térerőn is sikerrel használhatóak. Ezért

vált lehetővé, hogy a többnyire 1-1.5T-nál is alacsonyabb térerejű intraoperatív MRI készülékekkel is végezhessünk fMRI vizsgálatokat.

A képalkotás és a kiértékelés megfelelő beállítása mellett – melyek elég érzékenyek az aktiváció detektálására alacsony térerőn – az újabb képalkotói eljárások szélesebb körben is hozzáférhetőek lesznek az ideggyógyászati/idegsebészeti betegek és orvosok számára; az alacsonyabb térerejű (és olcsóbb) készülékek használatával bevethetőek lesznek akár szűrővizsgálatokra is; továbbá több kutatóhely is profitálhat az újabb eljárások előnyeiből.

fMRI korlátai

A többi képalkotó eljárással (SPECT, PET) összevetve az fMRI nem igényel semmilyen radioaktív kontrasztanyagot. Jelen tudásunk szerint teljesen ártalmatlan, így egy alanyon akár többször is végezhető követéskor, szűréskor vagy bonyolult kognitív vizsgálatoknál. Térbeli felbontásban és hozzáférhetőségben (mind elérhetőség, mind költségek terén) is messze megelőzi a többi eljárást.

Másrészről az fMRI rendelkezik a legalacsonyabb érzékenységgel, így a vizsgálatok során az adott inger többszöri alkalmazása szükséges, ami erősen meghatározza, hogy milyen vizsgálatok végezhetőek. Egyszeri vagy ritka (nem befolyásolható); illetve hosszantartó események – mint például egy epilepsziás roham vagy egyéb rohamszerű folyamatok – nehezen vagy egyáltalán nem detektálhatóak fMRI-vel. A másik fő korlátozó tényező, hogy nem mindenkin végezhető MRI: például epilepsziás betegek roham alatti nagy mozgásokkal, „mozgékony” kisgyerekek, szívritmus-szabályzóval vagy tetoválással rendelkező betegek. De akár a nagy haskörfogat is komoly akadály lehet, ami egyre nagyobb problémát jelent például az Egyesült Államokban.

Bár nem létezik mindenre alkalmas eljárás, és sokszor nincs is választási lehetőségünk; mégis – a fent említett előnyök miatt – az fMRI egyre inkább kiváltja és háttérbe szorítja a többi

funkcionális képalkotó eljárást mind a rutin diagnosztikában, mind az idegtudományi kutatásokban.

Célkitűzések

1. (i) alacsony térerőn végzett fMRI vizsgálatok képalkotásának és a kiértékelésének optimalizálása, és (ii) a megbízhatóságának ellenőrzése 3T térerőn végzett vizsgálatokkal összehasonlítva
2. alkalmazhatóságának demonstrálása a rutin diagnosztikában: az idegsebészeti műtétek tervezésében, a műtét alatti funkcionális neuronavigációban, valamint a műtét utáni ellenőrzésben
3. (i) egy új, a TTC előnyeit felhasználó eljárás kidolgozása a fMRI adatok csoportanalíziséhez, és (ii) a megbízhatóságának igazolása ugyanazon adatok SPM-mel való kiértékelésével összehasonlítva
4. alacsony térerőn, epilepsziás roham alatt végzett iktális-fMRI segítségével (i) a kezdeti hemodinamikai változás (vagyis a feltételezett rohamindító terület) meghatározása, és (ii) a rohamterjedést kísérő hemodinamikai változás ábrázolása
5. súlyos koponya-agy sérülése okozta funkcionális és strukturális károsodás szintjének meghatározása alacsony térerőn végzett fMRI és DTI-FT kombinálása, valamint az DTI-FT eredmények egy egészséges alanyéival való összehasonlítása által
6. idegi aktivitás ábrázolása Déjà Vu (DV) alatt agyi képalkotó eljárással (SPECT)

Eredmények

1. Agyi aktivitás ábrázolása MRI segítségével alacsony térerőn

1.1. A képalkotás paramétereinek és a kiértékelés optimalizálása

A jel/zaj viszony maximalizálásához alacsony térbeli felbontást (3.1 x 3.1 x 5 mm), hosszabb repetíciós időt (TR = 2000 ms) és az elérhető legalacsonyabb sávszélességű spektrális ablakot (BW = 752 Hz) alkalmaztuk. Az optimalizálandó paraméterek közül kiemelendő a hosszabb echo-idő (TE = 80 ms), ami megfelelően kompenzálja az alacsonyabb térerő kisebb érzékenységét a mágneses szuszceptibilitásra. Hosszabb TE mellett a jel/zaj viszony drasztikusan csökken, ugyanakkor a T_2^* -ból eredő kontraszt nő.

Később – a térbeli felbontás növelése érdekében – megnöveltük a repetíciós időt 2500 ms-ra; így sikerült elérnünk a 3 x 3 x 3 mm-es (izotropikus) felbontást. Ezekkel a paraméterekkel jó minőségű fMR képeket nyertünk a klinikailag releváns paradigmák – a belső szógenerálás (IWG), az ujjérintés (SFO), passzív ujjmozgás (PFM) és a mentális navigáció – során.

1.2. 1T és 3T térerőn végzett fMRI összehasonlítása

Alacsony térerőn nyert méréseink eredményeit nagy térerőn (3T) végzett fMRI mérések eredményeivel is összehasonlítottuk. Mindkét esetben az időbeli (TR = 2500 ms) és térbeli (3 x 3 x 3 mm) felbontás azonos volt, míg a többi paramétert a térerőknek megfelelően állítottuk be. Mindkét esetben ugyanazon a nyolc alanyon vizsgáltuk az IWG, az SFO és a PFM paradigmák által kiváltott agyi aktivitást. A kiértékelést a széles körben elterjedt SPM5 szoftveren kívül TTC eljárással is kiértékeljük.

Az egyes mérések SPM5-tel végzett kiértékelése 3-szor több aktiválódott pixelt mutatott 3T, mint 1T térerőn a vizsgált Broca- és szenzomotoros régiókban. A TTC-vel végzett analízis azonban azonos mennyiségű aktivált pixelt eredményezett mindkét térerőn; és ez a szám

megegyezett az SPM5-tel kiértékelt 3T-s vizsgálatok eredményével. Az SPM5-tel végzett csoportanalízis közel azonos mennyiségű aktiválódott pixelt mutatott mindkét térerőn.

A vizsgálattal igazoltuk, hogy a képalkotás (elsősorban a TE) és kiértékelés megfelelő beállítása mellett jó felbontással, jó minőségű fMRI végezhető alacsony térerőn is a rutin diagnosztikában leggyakrabban használt paradigmákkal. A mérések közötti variabilitást jobban figyelembe vevő TTC kiértékelő eljárással pedig még nagyobb érzékenység érhető el alacsonyabb térerőn.

2. FMRI használata a diagnosztikában (műtétek tervezése, funkcionális neuronavigáció)

Magyarországon elsőként alkalmaztuk a fMRI-t a rutin diagnosztikában. 48 betegen összesen 114 vizsgálatot végeztünk az IWG, a szöveghallgatás, az SFO, a PFM paradigmákkal.

Számos esetben a műtét alatti neuronavigációt is kiegészítettük a fMRI eredményeivel.

Eredményeink igazolják, hogy megfelelő beállítások mellett (a) a klinikailag releváns paradigmák könnyen használhatóak; (b) alacsony térerőn is megbízható, jó minőségű eredményeket nyújtanak; (c) nagy pontossággal ábrázolják az elokvens területeket; (d) használhatóak mind az idegsebészeti műtétek tervezésénél, és a funkcionális neuronavigációban egyaránt. Pontos, rugalmas és akár valós idejű funkcionális információt nyújt az idegsebésznek, kiváltva a korábbi, invazívabb és megterhelőbb eljárásokat. (e) Végül, ezek a vizsgálatok elvégezhetőek a hazánkban elérhető legtöbb klinikai szkenneren.

3. Új, csoport analízisre szolgáló eljárás

Nyolc alanyon végeztünk fMRI vizsgálatot SFO és IWG paradigmákat használva 3T térerőn.

A képeken mozgáskorrekciót, standard MNI térhez való normalizálást és Gauss filtert alkalmaztunk. A TTC módszert alapul véve meghatároztuk az egyes alanyokhoz tartozó korrelációs koefficiens (CC) térképeket. Az összes alany összes voxeléhez tartozó CC

eloszlása alapján meghatároztuk a csoportra jellemző két, a $p = 0.0001$ és $p = 0.05$ értékekhez tartozó CC küszöböt. A küszöböket ezután a csoport CC térképére alkalmaztuk, amely egy adott voxelhez tartozó maximális (MAX), vagy átlagos (MEAN) CC értékeket tartalmazta.

Míg a TTC MAX eljárással az SPM-éhez nagyon hasonló képet kaptunk, addig a TTC MEAN egy sokkal konzervatívabb eredményt adott, mely sokkal inkább azokat a voxeleket mutatta, melyek nemcsak néhány alanyánál aktiválódtak.

Az új módszer átlátható, egyszerű, gyors; az adott vizsgálat adataihoz igazodva jobban figyelembe veszi a fiziológiai variabilitást; és a TTC módszerből fakadóan sikeresen – és az SPM-nél (és egyéb, egyetlen statisztikai küszöböt alkalmazó módszereknél) nagyobb mértékben – eliminálja a fals aktív voxeleket.

4. Epilepsziás agyi aktivitás ábrázolása

Egy 20-éves nőbeteget vizsgáltunk jobb arcfél klónussal. A strukturális képeken epileptogén lézió nem volt látható. Az iktális-fMRI vizsgálatot 1T térerejű klinikai szkenneren végeztük. A kiértékeléshez TTC eljárást használtunk egy belső hemodinamikai referencia görbével, amit a szájklonusért felelős bal motoros területből nyertünk. A referencia görbét léptetve meghatároztuk az egyes időpontokban aktív agyterületeket, majd azok jelmenetéből az aktivációk kezdetét. „Lag-map” segítségével színkódolva ábrázoltuk az egyes régiók aktiválódási időpontját.

(a) Az első aktiváció több mint egy perccel a roham klinikai kezdete előtt a bal inzuláris kéregben jelentkezett. (b) A jobb archoz tartozó motoros területen öt másodperces preiktális fázist találtunk. Továbbá, különböző időpontokban aktivációt figyeltünk meg az azonos oldali bazális ganglionokban, és az azonos oldali nagyagy- és kisagykéreg különböző területein.

A leírt módszerrel az epilepsziás aktivitás és a roham terjedése is vizualizálható. Tudomásunk szerint ez az első tanulmány, amely térben és időben egyszerre ábrázolja az egész agyban az

aktivitást egy klinikai roham alatt. Megfigyeléseink segíthetnek megérteni a roham terjedésének kórélettanát, továbbá a rohamindító terület azonosításával nagyban segíthetik a sebészek munkáját.

5. FMRI kombinálása DTI-FT eredményeivel

Egy súlyos koponya-agysérülést szenvedett beteget fMRI és DTI segítségével vizsgáltunk 1T térerőn. A DTI-mérést – az összehasonlítás érdekében – egészséges alanyon is elvégeztük. A kiértékelés a TTC eljárás segítségével (fMRI), valamint a DTIstudio (DTI) szoftverrel történt. Alacsony térerőn készített DTI képek (a) láthatóvá tették az egyes idegpályákat; (b) a klinikai vizsgálatokkal összhangban igazolták a súlyos koponya-agysérült beteg pályakárosodásait; (c) magyarázatot szolgáltatottak a fMRI eredményeinek értékeléséhez.

Az alacsony térerőn végzett DTI – megfelelően optimalizálva – (a) megbízható; (b) hasznos lehet koponya-agysérülést elszenvedett beteg vizsgálata során, és segítséget nyújthat számos más, idegpályákat érintő betegség diagnosztikájában. (c) Végül, ez a vizsgálat elvégezhető a hazánkban elérhető legtöbb klinikai szkenneren.

6. Idegi aktivitás ábrázolása SPECT segítségével, módosított SISCOM-analízist használva

A betegünkön mélyagyi stimulációt (DBS) végeztünk a bal globus pallidus interna (GPi) területén a perinatális agykárosodás következtében fellépő szekunder hemidystonia kezelésére. A műtét előtt fMRI vizsgálatot végeztünk a beszéddominancia meghatározására. A műtét után strukturális MRI segítségével ellenőriztük az elektródák helyzetét. A DBS paramétereinek beállítása során, olyan stimulációs beállítást találtunk (steady-state), mely alatt a beteg reprodukálható DV-ről számolt be, így lehetőségünk nyílt annak részletes vizsgálatára; a beteg előzetes beleegyezése alapján. Egy hónappal a műtét után SPECT

vizsgálatot végeztünk a DV alatti agyi aktivitás vizualizálására. A SISCOM analízis során – a TTC eljárásnál leírt módon – két küszöböt alkalmaztunk.

A preoperatív fMRI jobb oldali beszéddominanciát mutatott. A posztoperatív MR alapján, az elektróda áthatolt a GPi-n, de nem érte el a meiotemporális struktúrákat. A steady-state alatt a beteg óránként 3-5, reprodukálható DV-t észlelt, de csak ha a szeme nyitva volt, és kérdéseket intéztünk hozzá. A DV-k néhány másodpercig tartottak, és nem kísérték őket hallucinációk vagy illúziók. A SISCOM analízis alapján a DV alatt hiperperfúzió volt látható a jobb oldali hippocampus-ban, a gyrus parahippocampalis-ban és a kisagyban, valamint bal oldalon a kisagyban, az inzulában és a gyrus temporalis medius-ban. Ugyanakkor, hipoperfúziót láttunk a kétoldali szenzomotoros kéregben és más frontális és parietális területeken.

Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a déjá vu létrejöttét több körülmény is (GPi stimulációja, beszéddominancia, külső stimulusok) befolyásolhatja.

Publikációs lista: (kumulatív IF: közlemények: 26.17; absztraktok: 15.21)

PhD dolgozat alapjául szolgáló közlemények:

Auer T, Schwarcz A, Janszky J, Horváth Zs, Kosztolányi P, Dóczi T. [Application of functional MR-images acquired at low field in planning of neurosurgical operation close to an eloquent brain area] *Ideggyogy Sz.* 2007;60:35-40.

Schwarcz A, **Auer T**, Komoly S, Dóczi T, Janszky J. [Functional MRI at 1 Tesla. Basic paradigms and clinical application] *Ideggyogy Sz.* 2007;60:337-41.

Auer T, Schwarcz A, Ezer E, Czeiter E, Aradi M, Hudvágner S, Janszky J, Büki A, Dóczi T. [Diffusion tensor and functional MR imaging of severe traumatic craniocerebral injury at low magnetic field] *Ideggyogy Sz.* 2007;60:480-8.

Auer T, Schwarcz A, Horváth RA, Barsi P, Janszky J. Functional Magnetic Resonance Imaging in Neurology. *Ideggyogy Sz.* 2008;61:16-23.

Auer T, Schwarcz A, Doczi T, Merboldt KD, Jens Frahm J. A novel group analysis for functional MRI of the human brain based on a two-threshold correlation (TTC) method. *J Neurosci Methods.* 2008;167:335-9. IF: 2.243

Auer T, Vető K, Dóczi T, Komoly S, Juhos V, Janszky J, Schwarcz A. Identifying seizure onset zone and visualizing seizure spread by fMRI: a case report. *Epileptic Disord.* 2008;10(2):93-100. IF: 1.202

Kovács N, **Auer T**, Balás I, Karádi K, Zábó K, Schwarcz A, Klivényi P, Jokeit H, Horváth K, Nagy F, Janszky J. Neuroimaging and cognitive changes during déjà vu. *Epilepsy Behav.* 2008;(Epub ahead of print) IF: 2.026

Schwarcz A, **Auer T**, Janszky J, Doczi T, Merboldt KD, Frahm J. TTC Post-Processing is Beneficial for Functional MRI at Low Magnetic Field: A Comparative Study at 1 T and 3 T. *Eur Radiol.* 2008;18(11):2594-600. IF: 2.556

PhD dolgozat alapjául szolgáló absztraktok:

Auer T, Schwarcz A, Dóczi T, Vető K, Juhos V, Janszky J. Visualization of seizure spread including activation and deactivation by ictal fMRI. *Epilepsia* 2006;47:36-68. Suppl 3. IF: 3.526

Kovács N, **Auer T**, Balás I, Karádi K, Zábó K, Schwarcz A, Klivényi P, Jokeit H, Horváth K, Nagy F, Janszky J. Neuroimaging déjà vu: An infrequent adverse reaction of pallidal deep brain stimulation. *Movement Disord.* 2008;23(1):67. Suppl.S. IF: 3.323

Kovács N, **Auer T**, Balás I, Karádi K, Zábó K, Schwarcz A, Klivényi P, Jokeit H, Horváth K, Nagy F, Janszky J. Bilateral effects of unilateral thalamic deep brain stimulation: A neuroimaging study. *Movement Disord.* 2008;23(1):68. Suppl.S. IF: 3.323

Egyéb közlemények:

Auer T, Schwarcz A, Aradi M, Kalmár Zs, Pendleton C, Janszky I, Horváth RA, Szalay Cs, Dóczi T, Komoly S, Janszky J. Right-left discrimination is related to the right hemisphere. *Laterality* 2008;13(5):427-38. IF: 1.364

Auer T, Barsi P, Bóné B, Angyalosi A, Aradi M, Szalay Cs, Horváth R, Kovács N, Kotek Gy, Fogarasi A, Komoly S, Schwarcz A, Janszky J. History of simple febrile seizures is associated with hippocampal abnormalities in adults. *Epilepsia* 2008;49(9):1562-9. IF: 3.526

Auer T, Pintér S, Kovács N, Kalmár Zs, Nagy F, Horváth RA, Koszó B, Kotek Gy, Perlaki G, Köves M, Kálmán B, Komoly S, Schwarcz A, Woermann FG, Janszky J. Does obstetric brachial plexus injury influence speech dominance? *Ann Neurol.* 2008; (accepted for publication) IF: 8.051

Bajzik G, **Auer T**, Bogner P, Aradi M, Kotek Gy, Repa I, Doczi T, Schwarcz A. Quantitative Brain Proton MR Spectroscopy Based on Measurement of the Relaxation Time T1 of Water. *JMRI.* 2008;28(1):34-8. IF: 2.637

Kellermayer R, Zsombok A, **Auer T**, Gallyas F. Electrically induced gel-to-gel phase-transition in neurons. *Cell Biol Int.* 2006;30:175-82. IF: 1.363

Tóth V, Rásonyi Gy, Fogarasi A, Kovács N, **Auer T**, Janszky J. Juvenile myoclonic epilepsy starting in the eighth decade. *Epileptic Disord.* 2007;9:341-5. IF: 1.202

Tóth V, Hejmel L, Kalmár Zs, Fogarasi A, **Auer T**, Gyimesi C, Szucs A, Janszky J. Effect of epileptic seizures on the heart rate. *Ideggyogy Sz.* 2008;61(5-6):155-61.

Egyéb absztraktok:

Auer T, Gallyas F. Electrically produced gel-to-gel phase transition in neurons. *Ideggyogy Sz.* 2005;58:198-215.

Czeiter E, Szellar D, Ezer E, Meszaros I, Kover F, **Auer T**, Schwarcz A, Doczi T, Buki A. Analysis of the Pecs severe traumatic brain injury database: The effect of guideline implementation on outcome. *J Neurotraum.* 2006;23(5):758. IF: 3.453

Deak A, Revesz G, **Auer T**, Doczi T, Janszky J, Schwarcz A. Neural correlates of viewing emotional stimuli. *Perception* 2007;36:135-135, Suppl. IF: 1.585

Előadások:

Auer T. Electric-shock experiments support the gel-to-gel phase-transition theory of the formation of "dark" neurons (whole-cell ultrastructural compaction). Házi TDK Konferencia, February 12, 2005, Pécs, Hungary

Auer T, Schwarcz A, Dóczi T, Vető K, Juhos V, Janszky J. Visualization of seizure spread including activation and deactivation by ictal fMRI. Magyar Epilepszia Liga Tudományos Ülése, May 25, 2006, Pécs, Hungary

Auer T, Schwarcz A, Vető K, Komoly S, Juhos V, Janszky J, Dóczi T. Identifying seizure onset zone and visualizing seizure spread in epilepsy by fMRI. Magyar Neuroradiológiai Társaság XV. Kongresszusa , October 26, 2006, Szeged, Hungary

Auer T. Post-processing and analysis of fMRI-data. MTA Magyar Tudomány Ünnepe: fMRI szerepe a kognitív és affektív folyamatok feltárásában. November 21, 2006, Pécs, Hungary

Auer T, Schwarcz A, Merboldt KD, Frahm J, Dóczi T. A novel group analysis for fMRI of the human brain based on a two-threshold correlation (TTC) method. Magyar Neuroradiológiai Társaság XV. Kongresszusa, October 25, 2007, Debrecen, Hungary

Auer T, Kovács N, Schwarcz A, Balás I, Zámbo K, Tasnádi E, Klivényi P, Jokeit H, Nagy F, Janszky J. Déjà vu elicited by pallidal deep brain stimulation: a Neuroimaging study. Magyar Neuroradiológiai Társaság XV. Kongresszusa, October 25, 2007, Debrecen, Hungary

Auer T, Schwarcz A, Janszky J, Dóczi T. FMRI-examinations in Pécs: What good is 1T magnetic field? Pécsi Akadémiai Bizottság – Neurobiológus Doktoranduszok Fóruma, November 16, 2007, Pécs, Hungary

Llumiguano C, **Auer T**, Kosztolányi P, Kovács N, Schwarcz A, Dóczi T, Balás I. 1H-MRS experiences after bilateral DBS of STN in Parkinson's Disease. The Movement's Disorders Society's 11th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June 3, 2007, Istanbul, Turkey

Poszterek:

Auer T, Gallyas F. Electric-shock experiments support the gel-to-gel phase-transition theory of the formation of "dark" neurons (whole-cell ultrastructural compaction). Magyar

Idegtudományi Társaság Kongresszusa, May 28, 2005, Pécs, Hungary

Auer T, Gallyas F. Electrically produced gel-to-gel phase transition in neurons. CNS Injury International Symposium, April 30, 2005, Pécs, Hungary

Auer T, Gallyas F. Electric shock causes gel-to-gel phase-transition in neurons. Magyar Anatómiai Társaság Kongresszusa, June 18, 2005, Pécs, Hungary

Auer T, Schwarcz A, Dóczi T, Vető K, Juhos V, Janszky J. Visualization of seizure spread including activation and deactivation by ictal fMRI. 7th European Congress on Epileptology, July 2, 2006, Helsinki, Finland

Deak A, Revesz G, **Auer T**, Doczi T, Janszky J, Schwarcz A. Neural correlates of viewing emotional stimuli. 30th European Conference on Visual Perception, August 27, 2007, Arezzo, Italy

Deak A, **Auer T**, Revesz Gy, Janszky J, Schwarcz A, Doczi T. Arousal and valence-dependent brain activity responding to IAPS pictures. 1st DGPA Spring School 'The Biopsychology of Emotions', March 27, 2008, Kloster Seeon, Germany

Janszky J, Angyalosi A, Barsi P, Fogarasi A, Schwarcz A, **Auer T**. Simple febrile seizure I childhood and hippocampal MRI alterations in adulthood. Magyar Epilepszia Liga Tudományos Ülése, May 26, 2008, Pécs, Hungary

Szalay Cs, Schwarcz A, **Auer T**, Janszky J, Dóczy T, Hanna S, Rábai M, Karádi Z. Gustatory stimulation elicited changes in the human brain: an fMRI study. Magyar Idegtudományi Társaság Kongresszusa, January 24, 2007, Szeged, Hungary