

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Funkcionális MRI alapú
agyi hálózatelemzés és hemodinamikai
modellszámítás alkalmazása
különböző kórképekben**

Nagy Marianna

Témavezető: Dr. Emri Miklós



DEBRECENI EGYETEM
Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola

Debrecen, 2024

Funkcionális MRI alapú agyi hálózatelemzés és hemodinamikai modellszámítás alkalmazása különböző kórképekben

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében az elméleti orvostudományok tudományágban

Írta: Nagy Marianna okleveles egészségügyi mérnök

Készült a Debreceni Egyetem Molekuláris Orvostudomány doktori iskolája (Élettan és neurobiológia programja) keretében

Témavezető: Dr. Emri Miklós, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Panyi György, MTA doktora

tagok: Kormosné Dr. Goda Katalin Klára, PhD

Dr. Vandulek Csaba, PhD

A doktori szigorlat helyszíne és időpontja: Debreceni Egyetem
ÁOK, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet Igazgatói szoba,
2025. január 16. 11:00 óra

Az értekezés bírálói:

Dr. Varga Imre, PhD

Dr. Sipos Dávid, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Panyi György, MTA doktora

tagok: Kormosné Dr. Goda Katalin Klára, PhD

Dr. Vandulek Csaba, PhD

Dr. Varga Imre, PhD

Dr. Sipos Dávid, PhD

Az értekezés védésének helyszíne és időpontja: Debreceni
Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme,
2025. január 16. 13:00 óra

1. A doktori értekezés előzményei és célkitűzései

Az idegtudomány az egyik leggyorsabban fejlődő kutatási terület, amely szorosan összefonódik más tudományágakkal, ilyen például a matematika, a mérnöki tudományok, az informatika és a pszichológia. Az idegtudományi kutatások fő célja az agy működésének megértése, a központi idegrendszer funkcióinak rendszerszintű tanulmányozása és a funkcionálisan aktív területek meghatározása.

A funkcionális mágneses rezonancia (fMRI) egy olyan képalkotó módszer, melyet az agyi anyagcsere regionális, időbeli változásainak követésére fejlesztettek ki. Ezek az anyagcsere módosulások a feladat által kiváltott kognitív állapotváltozások vagy a nyugalmi vizsgálat során az agyban zajló folyamatok következményei lehetnek. A neurális aktivitás számos összetett élettani folyamathoz kapcsolódik, amelyekben az anyagcsere–melléktermékek, az agyi vérátáramlás (cerebral blood flow – CBF), az agyi vértérfogat (cerebral blood volume – CBV), az agyi oxigénmetabolizmus ($CMRO_2$) és a vér oxigénellátása együttesen hozzák létre a vér oxigén szintjétől függő (Blood Oxygen Level Dependent – BOLD) választ az fMRI-ben. A BOLD kontrasztban megfigyelt átmeneti és késleltetett változásokat hemodinamikai válasznak nevezzük. Idegi aktivitás után egy rövid ideig ez a lokalizált válasz egy egyértelmű és reprodukálható időbeli lefolyást

követ, amelyet hemodinamikai válasz függvénynek (hemodynamic response function – HRF) neveznek. A HRF leírja az agyi vérátáramlás, vértérfogat és oxigénellátás idegi aktivitással összefüggő lokális változásait, és modellezi a vizsgálat során várható BOLD jel térbeli lefolyását. Egy neurális esemény által kiváltott hemodinamikai válasz pontos modellezése fontos szerepet játszik az fMRI adatok elemzésében.

1.1. Hemodinamikai paraméterek becslése

1.1.1. Balloon modell

A Balloon modell a vértérfogaton és a deoxyhemoglobin (dHb) koncentráción alapuló BOLD jel jellemzésére alkalmas hemodinamikai modell. A modell első része leírja az idegi aktivitás és a regionális agyi vérátáramlás (rCBF) kapcsolatát. A második rész a BOLD jel rCBF által kiváltott vértérfogat és dHb tartalom változásától függ. Ez az úgynevezett „Balloon modell”, ami a felfújó „ballon” analógiájával írja le a postkapilláris vénás tér viselkedését. A hemodinamikai modellel a „neuronal efficacy”, „signal decay” és „transit time” paraméterek becsülhetők meg az alkotott kép legkisebb egységeire (voxelekre).

1.1.2. Blind dekonvolúció

Az agyi tevékenység fMRI jelből történő rekonstruálása számos kihívást rejt magában. Például a mért jelek nem neurális hemodinamikai forrásokból származó komponenseket is tartalmazhatnak, amelyek befolyásolhatják a konnektivitás becsléseit. Két módszert ismerünk, amelyek az agyi régiók közötti kapcsolatok elemzésén túl, hemodinamikai paraméterek becslésére is alkalmasak, ezek a blind dekonvolúció (BLD) és a dynamic causal modeling (DCM).

A dekonvolúció egy olyan módszer, amely a képet a minta valódi intenzitásának becsléseként kezeli, a képalkotási folyamat matematikai inverzét hajtja végre a pontszórási függvény alkalmazásával, hogy jobb közelítést kapjon a kép intenzitására. Az fMRI adatfeldolgozás esetében ez azt jelenti, hogy megbecsüljük azt a hemodinamikai választ, amely a legjobban megjósolja a mért fMRI-jelet az impulzusválasz és a neurális válasz konvolúciójával. A blind dekonvolúció a két konvolúciós jel szétválasztásának problémáján alapszik, ha mindkét jel ismeretlen vagy csak részben ismert.

A HRF-et három paraméter jellemez: (1) válasz magassága/intenzitása (height) (H), (2) válasz hossza/félérték szélesség (full width at half maximum – FWHM), és (3) csúcsra érés

ideje/válasz késleltetése (time to peak) (T2P). A válasz magassága a HRF amplitúdója, a T2P a késleltetést méri, az FWHM pedig a BOLD válasz időtartamához kapcsolódik.

1.2. Agyi hálózatelemzés módszerei makroszkopikus skálán

Az agyunk egy nagyon összetett szerv, amely anatómiailag különálló, de egymással szorosan összefüggő régiókból áll. Ezek a területek egy komplex kapcsolatrendszeret alkotnak, amelyben folyamatos az információáramlás: így hozzák létre az agyi hálózatot.

A humán agyi hálózatok elemzése (azaz az emberi agy konnektivitási mintáinak feltérképezése) egyre nagyobb érdeklődést váltott ki az idegtudomány területén, mivel a hálózattudomány és a gráfelmélet új módszereket adott a kutatók kezébe. A hálózatanalízis során a strukturális kapcsolatokat vagy a funkcionális kapcsolatokat az előre meghatározott agyi régiópárok (region of interest – ROI) esetében elemzik.

1.2.1. Effektív konnektivitás alapú agyi hálózatelemzés DCM módszerrel

A DCM egy modellalapú megközelítés az agyi konnektivitás tanulmányozására, amely magában foglalja a BOLD válasz biofizikai modelljét. Bayes-i keretrendszerrel használ az idegi

aktivitást (és konnektivitást) valamint az aktivitást követő vascularis változásokat jellemző paraméterek egyidejű becsléséhez.

1.2.2. Modellválasztás

Hagyományosan a DCM-et olyan hipotézisek tesztelésére használják, amelyek néhány régiót tartalmazó hálózatokat írnak le, és Bayes-féle modellszelekcióval hasonlítanak össze. Ez egy olyan eljárás, amely „megjósolja” a hipotézisek (vagy modellek) közül a legvalószínűbbet.

1.2.3. Szomszédossági mátrixok gráfelméleti elemzése

A gráf alapú hálózati analízisek alkalmazása lehetővé teszi az összes ROI közötti általános kapcsolati minta meghatározását, a globális hálózati struktúra közötti különbségek feltárását, és annak vizsgálatát, hogy a különböző modulok (vagyis a ROI-k összekapcsolt klaszterei) hogyan kommunikálnak egymással. Az idegtudományban a gráfelméletet általában funkcionális vagy effektív konnektivitás topológiai mintázatainak vizsgálatára használják. A gráf alapú hálózatelemzés hasznos információkat szolgáltat az emberi agyi hálózatok topológiai architektúrájáról, például a kisvilág-szerkezetről, a moduláris felépítésről és a szorosan összekapcsolt vagy kiemelt fontosságú csomópontokról. A kisvilág-jelleg a hálózatok olyan tulajdonsága, amelyekben a

legtöbb csomópont nem szomszédja egymásnak, de minden más csomópontból kis számú lépéssel elérhető.

A hálózatelemzési technikák alkalmazása lehetővé teszi a szerkezeti és funkcionális vizsgálatok során kapott agyi konnektivitási minták összehasonlítását. Például az fMRI-, Elektroencephalographia (EEG) és Magnetoencephalographia (MEG) vizsgálatokból származó funkcionális kapcsolódási mintákban a kisvilági sajátosságok felfedezése felveti a kérdést, hogy a funkcionális kapcsolatok mennyire szorosan illeszkednek a szerkezeti kapcsolatokhoz.

1.3. A kutatásban vizsgált betegcsoportokhoz kapcsolódó irodalom áttekintése

1.3.1. Agyi hálózatok

A nagyméretű agyi hálózatok az agy kiterjedt régióinak gyűjteményei, amelyek az fMRI BOLD jel elemzésével vizsgálhatók. A mozgások végrehajtásáért különféle agyterületek felelősek: az elsődleges motoros kéreg (M1), a szupplementer motoros terület (SMA) és a premotoros kéreg (PM). Az M1 idegi impulzusok generálásával szabályozza a mozgás végrehajtását, a PM pedig a különféle mozgásminták elindítását szabályozza.

A nyugalmi fMRI lehetővé teszi számunkra, hogy több agyi hálózat szerveződését és összekapcsolhatóságát vizsgáljuk, amelyeket más technikák segítségével nem lehet könnyen feltérképezni.

A default mode network (DMN), vagyis az alaphelyzeti hálózat egy nagyméretű nyugalmi hálózat, amely a mediális prefrontális kéregből, posterior cinguláris cortex/precuneus és az angularis gyrusból áll.

A dorsal attention network (DAN), vagyis a dorsális figyelmi hálózat egy szintén nagyméretű hálózat, amely a gyrus parietalis superiorból, inferiorból és a frontális látómezőkből áll.

A salience network (SN), vagyis a midcingulo – insuláris hálózat, amely elsősorban az elülső insulából és a hátsó elülső cinguláris kéregből (dACC) áll.

A szenzomotoros hálózat (SMN), más néven szomatomotoros hálózat, a szomatoszenzoros (postcentrális gyrus) és a motoros (precentralis gyrus) régiókat foglalja magában, és kiterjed a kiegészítő motoros területekre (SMA) is.

A vizuális hálózat (VN) információkat dolgoz fel, és az occipitalis lebeny medialis részén található.

Az auditory network (AN), vagyis a hallásért felelős hálózathoz tartozik az elsődleges és másodlagos hallókéreg, beleértve a Heschl gyrust, a planum polare-t és a planum temporale-t, az oldalsó superior temporális gyrust és a hátsó insularis kérget.

Az executive control network, vagyis az irányító, végrehajtó hálózat a dorsolaterális prefrontális kérget (DLPFC) és az elülső cinguláris kérget (ACC) tartalmazza.

1.3.2. Felső és alsó végtagi mozgások hatásának vizsgálata stroke-os betegekben aktivációs fMRI-vel

A stroke az agyszövet elhalását jelenti, amely egy agyi terület nem megfelelő vérellátása és oxigénhiánya, illetve agyvérzés következtében jöhet létre. A szakirodalomban sok kutatócsoport vizsgálta fMRI-vel a motoros területek közötti kapcsolatokat és kapcsolódási mintázatokat stroke-ot követően a paretikus felső végtag mozgása során egészséges kontrollesoporthoz viszonyítva. A vizsgálatok egybehangzó megállapítása, hogy az egészséges kontrollokhöz képest a krónikus motoros deficitben szenvedő betegek gyakran fokozott aktivitást mutatnak, különösen a kontralaterális primer motoros kéregben (M1), a kétoldali ventrális és dorsalis premotoros kéregben (PMv, PMd), valamint a szupplementer motoros területen (SMA). A kéz motoros funkcióinak helyreállításával, és a háttérben álló neurális mechanizmusokkal foglalkozó gazdag szakirodalommal ellentétben az alsó végtagok funkcionális helyreállítását előidéző átszervezési folyamatok kevésbé ismertek. Nagyon valószínű, hogy az alsó végtagi funkciók helyreállítása más mechanizmusokat foglal

magában, mint a kéz motoros funkcióinak helyreállítása, tekintettel arra, hogy a felső és alsó végtag a mindennapi életben eltérő szerepet tölt be.

1.3.3. Nyugalmi agyi hálózatok vizsgálata cukorbetegség esetében

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) meghatározása szerint a diabetes mellitus (DM) egy krónikus anyagcsere–betegség, amelyet a hasnyálmirigy inzulintermelésének öröklött és/vagy szerzett hiánya vagy a termelt inzulin hatástalansága okoz.

A korábbi nyugalmi állapotú fMRI vizsgálatok kimutatták a T2DM–betegeknél megfigyelhető, széles körben elterjedt kérgi és subcortikális régiókban található finom agyi változásokat, de ezek a vizsgálatok viszonylag ellentmondásos eredményekről számoltak be. A T2DM korábbi tanulmányainak megállapításai szerint feltételezzük, hogy az agyi kapcsolódási mintázatok különbözhetnek a cukorbeteg és az elhízottak esetében.

1.3.4. Nyugalmi agyi hálózatok vizsgálata obez betegek esetében

Korábbi tanulmányok elhízott alanyok funkcionális agyi konnektivitását tárták fel, és csökkent konnektivitásról számoltak be a jobb elülső cinguláris kéregben és a bal insulában, valamint megnőtt a konnektivitás a kétoldali precuneusban, putamenben és

posterior cinguláris kéregben. Fokozott BOLD jeleket figyeltek meg az insula és az orbitofrontalis kéregben.

1.4. Célkitűzés

A kutatómunka során az aktivációs és nyugalmi agyi hálózatelemzés klinikai alkalmazhatóságát vizsgáltuk, az alábbi célkitűzések megfogalmazásával:

1. Az agyi neurális működéseket követő hemodinamikai választ leíró modellek paraméterbecslésére kidolgozott BLD és DCM módszerek összehasonlító elemzése egészséges személyek nyugalmi fMRI méréseinek felhasználásával.
2. Stroke-os betegcsoportban a szenzomotoros hálózat elemzése aktivációs fMRI mérések alapján:
 - a) A passzív lábmozgás által kiváltott külső ingert is tartalmazó, a mérési adatokat legjobban leíró szenzomotoros hálózati topológia kiválasztása.
 - b) A meghatározott hálózati topológiában a paresises és nem paresises oldal stimulációja során aktivált hálózatok közötti eltérések karakterizálása.
3. Nyugalmi állapotban mért effektív konnektivitási módszerekkel keresünk különbségeket T2DM betegek és az elhízottak agyi hálózati kapcsolatrendszere között, feltételezve azt, hogy az obezitás megelőzi a prediabetikus állapotot.

2. Módszerek

2.1. DCM és BLD technikák összehasonlítása

50 egészséges, fiatal, jobbkezes személy (átlagéletkor: 28,15 év (SD=3,58); nő/férfi megoszlás: 26/24) került kiválasztásra a Human Connectome Project (HCP) adatbázisából.

A funkcionális és strukturális képeket a St. Louis-i Washington Egyetemen készítették egy 3T Siemens Skyra MR készülék segítségével. A 3D T1 súlyozott MP-RAGE szerkezeti képfelvétel után (TE=2,14 ms, TR=2400 ms, TI=1000 ms, FA=8, 0,7x0,7x0,7 mm-es voxelméret) egy BOLD kontraszt érzékeny gradiens echo sorozat is készült (TE=33,1 ms, TR=2400 ms, FA=52, felbontás=3x3 mm).

Nyugalmi állapotú fMRI-adatokkal dolgoztunk, melyek négy, egyenként körülbelül 15 perces sorozatban, két külön alkalommal készültek. Az alanyok nyitott szemmel, relaxált állapotban feküdtek az MR gépben. Az egyes MR képfelvételezés során a ferde axiális adatgyűjtések váltakoztak a fáziskódolás között jobbról balra (right to left – RL) az egyik sorozatban, és a fáziskódolás között balról jobbra (left to right – LR) a másik sorozatban.

A HCP adatbázisból származó fMRI képanyag egy minimális előfeldolgozási protokoll szerint került feldolgozásra, amelynek része a spin echo field map alapú gradiens torzítás korrekció, a mozgáskorrekció, a térbeli standardizáció (MNI152 tér), valamint a

globális intenzitás normalizáció. A blind dekonvolúció végrehajtása előtt további zajszűrési lépéseket végeztünk el. Független komponens analízissel (independent component analysis – ICA) végzett régiókiválasztás után voxel-szintű idősorokból számított első főkomponens alapján és regionális átlaggörbe alapján meghatározott idősorokat generáltunk az összehasonlításhoz.

Ahhoz, hogy a két módszerrel számolt hemodinamikai paraméterek összehasonlíthatók legyenek, a DCM által becsült Balloon modell paramétereit HRF paraméterekké konvertáltuk.

Munkánk során a különböző módszerekkel becsült hemodinamikai válasz összehasonlíthatóságát vizsgáltuk. A regionális hemodinamikai paramétereket becsülő módszerek összehasonlíthatóságában fontos szempont volt, hogy a paraméterek közel normális eloszlást mutassanak, kevés kiugró érték mellett. Továbbá kikötöttük, hogy a vizsgált paraméterek variabilitása közel homogén legyen. A paraméterek eloszlását Shapiro–Wilk teszttel vizsgáltuk. Az alkalmazott módszertől függő eltérésüket Wilcoxon teszttel karakterizáltuk.

2.2. Stroke-os betegek passzív lábmozgásának elemzése aktivációs fMRI-vel

Tíz stroke-os beteget (stroke kezdetétől eltelt átlagos idő: 18,2 nap (SD=11,4); átlagéletkor: 64 év (SD=7,2); férfi/nő: 5/5)

választottunk ki egy korábbi terápiás tanulmányunk betegcsoportjából.

A funkcionális és strukturális MR felvételek a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Kenézy Gyula Campus Központi Radiológiai Diagnosztika osztályán készültek, 1,5T Siemens Magnetom Essenza MR készülékkal. 3D T1 súlyozott MR–RAGE strukturális (TE=4,73 ms, TR=1,540 ms, TI=800 ms, FA=15, 0,9x0,9x0,9 mm-es voxelméret) felvételek készültek. BOLD kontraszt érzékeny gradiens echo pulzusszekvenciával készült a két funkcionális sorozat (TE=42 ms, FA = 90, felbontás=3x3 mm, TR=4000 ms, szeletvastagság = 3,3 mm). A két sorozat külön–külön a bal vagy a jobb boka passzív mozgását jelenti. Mindkét sorozat 100 funkcionális képből áll, amelyek 400 másodpercig tartottak, és 40 másodperces aktív és inaktív blokkok követték egymást a munkamenet során. Az inaktív blokkok alatt nem alkalmaztunk ingert, míg az aktív blokkokban a bal vagy a jobb boka lassú (~1Hz-es) passzív mozgását végezte a gyógytornász. A mozgási műtermékek csökkentése érdekében a betegek lábát és csípőjét az ágyhoz erősítettük.

Az előfeldolgozás előtt a bal féltekében lévő laesiójú betegek szerkezeti és funkcionális felvételeinek bal és jobb oldalát tükröztük. Ez a lépés megkönnyítette a populáció szintű statisztikai elemzést az összes betegre vonatkozóan, és ezzel megakadályoztuk,

hogy a populációt két csoportra osszuk fel a stroke oldalától függően. A képfeldolgozási folyamatunk a korábbi stroke-os betegek motoros kontrolljára vonatkozó DCM-vizsgálatokban alkalmazott lépéseket követte.

A motoros hálózati komponensek meghatározásához az FSL szoftverben implementált független komponens analízist (MELODIC ICA) használtuk. Az így kapott független komponensek és karakterisztikus idősorainak vizuális értékelésével kiválasztottuk a motoros hálózati területeknek megfelelő komponenseket (M1, PM és SMA). A komponens keresést a primer szomatoszenzoros kéreg (S1) azonosításával fejeztük be.

Elemzésünk során a DCM sztochasztikus változatát alkalmaztuk, amely modellezi a rejtett neurális aktivitás endogén vagy véletlenszerű fluktuációját.

A DCM modellter felépítéséhez mindkét fMRI sorozathoz bilaterális modelleket hoztunk létre a mozgatott végtag ellenoldali és ipsilaterális agyféltekéihez viszonyítva. A mért adatok alapján a motoros hálózatban a legvalószínűbb kapcsolódási architektúrák megtalálásához egy kétoldalú alapmodellt definiáltunk: a PM, SMA és M1 régiók közötti extrinsic (azaz régiók közötti) irányított kapcsolat minden régió mindegyikkel összekapcsoltan mindkét féltekében, és a féltekék között az M1 és az SMA régiókat kötöttük össze. Az S1 és más régiók közötti kapcsolatok vizsgálatához

mindkét oldalon négy lehetséges hálózati modellt határoztunk meg: (1) S1 nem kapcsolódik a PM-hez, az SMA-hoz és az M1-hez, (2) S1 csak az M1-hez kapcsolódik, (3) S1 csak a PM-hez kapcsolódik, (4) S1 kapcsolódik a PM-hez és az M1-hez.

A külső inger célterületeinek ellenőrzéséhez a mozgással ellentétes oldalon három funkcionális variációt vettünk figyelembe: (1) a PM-re és S1-re irányuló inger, (2) a PM, S1 és M1 felé irányuló inger, (3) az S1-re és M1-re irányított inger.

Az összes vizsgált alany esetében kiértékeljük a 12 modell variánst, majd két különböző csoport szintű Bayes-féle modell összehasonlítással (BMC) kiválasztottuk a legjobb modellcsaládot a stimuláció és az S1 kapcsolatai szerint.

A DCM nemcsak a kapcsolatrendszer vizsgálja a modell-illesztés során, hanem Balloon modell segítségével megbecsüli a számításba bevont agyi területek hemodinamikai paramétereit is: hemodinamikai jelgyengülés (D), tranzitidó (T) és a gradiens echo jel intra- és extravascularis komponenseinek aránya (E).

Tanulmányunkban a subacute stroke betegek hemodinamikai paramétereit vizsgáltuk, amelyeket a mérési adatokat legjobban leíró DCM modell segítségével számítottunk ki a statisztikai elemzéshez.

Mivel a nem paretikus és paretikus boka (jobb-bal, illetve bal-jobb betegről függően) folyamatos passzív mozgatása lateralizált agyi

aktivációkat indukált, a statisztikai elemzés előtt a lateralitás szempontjából át kellett címkézni az agyi régiók nevét. Ezért az ipsi- és a kontralaterális nomenklatúrát (amelyeket i, illetve c előtagokkal jelöltünk) használtuk az agyi régiók helyzetének jelölésére a kétféle inger, azaz a cM1, cSMA, cPM, cS1 és iM1, iSMA, iPM, iS1 esetében. Ez lehetővé tette az aktiválódott (vagy passzív) régiók kapcsolat erősségének és hemodinamikai paramétereinek összehasonlítását a paretikus és nem paretikus bokák folyamatos passzív mozgatása (continuous passive movement – CPM) során.

Az adatok normalitását Shapiro–Wilk tesztekkel vizsgáltuk. Mivel ezek a tesztek nem normál eloszlást mutattak, Monte–Carlo alapú permutációs tesztekkel végeztünk, hogy jellemezhesük a paretikus és nem paretikus bokák ingerrel kapcsolatos különbségeit az endogén konnektivitás mátrix elemeiben (A mátrix), ill. a modulációs hatások paramétereiben (B mátrix). Hasonlóképpen, sem a külső stimulus erőssége (C mátrix), sem a hemodinamikai paraméterek nem mutattak normál eloszlást, ezért ezekre az adatokra ugyanazt az összehasonlítási technikát alkalmaztuk.

A többszörös összehasonlítások korrigálásához a false discovery rate (FDR) módszert alkalmaztuk a statisztikai tesztekkel számított p-értékek korrekciójára.

2.3. Cukorbeteg és elhízott betegek nyugalmi fMRI vizsgálatának összehasonlító elemzése

Kilencvenhat személy anyagából választottuk ki a kutatásunkhoz felhasznált adatokat. A betegek vizsgálati anyagai a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Klinikáján készültek. Összesen 70 alanyt elemeztük, akiknek T1 súlyozott és 10 perces nyugalmi fMRI felvételei készültek. Negyvenhárom 2-es típusú cukorbetegséggel diagnosztizált beteg (17 nő, 26 férfi) és 27 elhízott alany (19 nő, 8 férfi) alkotja a két betegcsoportot.

A strukturális és funkcionális képek a Debreceni Egyetem Klinikai Központban a radiológiai szolgáltatást végző Diagnoscan cég Philips Achieva 3T MR készülékével készültek. 3D T1 súlyozott turbo field echo (TFE) strukturális (TE=3,7 ms, TR=8 ms, FA=8, szelet 0,5 x 0,5 x 1 mm-es voxelméret) felvételek készültek. A nyugalmi funkcionális MR képek az egész agyat lefedték, a field-echo echo-planar imaging (FE_EPI) szekvenciával (TE=35 ms, TR=2300 ms, FA=90, felbontás=1,25x1,25 mm, szeletvastagság=4mm) készültek.

Az előfeldolgozás során a nipyre keretrendszert használtuk. A T1 súlyozott képek előfeldolgozása agy- és szövetszegmentációból állt, valamint lineáris és nemlineáris transzformációt alkalmazó térbeli normalizációból (MNI152 tér) állt. A funkcionális képek előfeldolgozását a mozgáskorrekcióval kezdtük, amihez az FMRIB

Software Library MCFLIRT segédprogramot használtuk. A mozgási műtermékek csökkentésére 24 regressziós változót generáltunk a hat merev test fejmozgási paraméteréből (három tengely mentén transláció és forgás). A kiugró adatok elemzésre gyakorolt hatásának csökkentése érdekében korlátoztuk azok nagyságát. A funkcionális képeket az FSL FLIRT eszközzel regisztráltuk a strukturális képekhez. Ezután az fMRI-felvételeket MNI152 térbe transzformáltuk. Ennél a lépésnél az első négy volume–ot töröltük az idősből. Az FSL BET–tel végzett agyi szegmentálást követően az anatómiai CompCor módszert alkalmaztuk a fehérállományban és a liquorban mért fMRI idősorok komponenseinek kiszámításához, amelyek az elemzés szempontjából nem tekinthetők relevánsnak. A térbeli szűrést a SUSAN FSL alkalmazással végeztük el, 6 mm–es félérték szélességű Gauss–kernellel. Az fMRI jelben megjelenő mozgási műtermékek további korrekcióját a független komponens analízisen alapuló ICA–AROMA–val végeztük. A 0,009 Hz és 0,08 Hz közötti időbeli sávszűréssel emeltük ki a nyugalmi állapot idegi fluktuációihoz kapcsolódó jelfrekvenciákat a további elemzéshez. 36 régiót (ROI) azonosítottunk hét nyugalmi hálózatban (RSN): default mode network (DMN), dorsal attention network (DAN), a control executive network (CEN), salience network (SN), szenzomotoros hálózat (SMN), a vizuális hálózat (VN) és auditory

network (AN). Az alanyonkénti neurális fluktuációk közötti variabilitás figyelembevételéhez a koordinátákat a független komponens analízis eredményei alapján módosítottuk. A Matlab GIFT modulját használtuk az ICA kiszámításához mindkét csoportban. Az egyes nyugalmi hálózatok szinkron fluktuációinak megfelelő komponenseket a következőképpen választottuk ki: először megszámláltuk, mennyi 3-nál nagyobb T statisztikai értékkel rendelkező nyugalmi hálózati régiót találtunk az egyes komponensek Student-t statisztikai képében. Ezután kiválasztottuk a legtöbb egyezést mutató komponenst. Azokban az esetekben, amikor több komponenst találtunk, azt használtuk, amelyik a legmagasabb átlagos T értékkel rendelkezik. Az egyéni koordinátákat úgy állítottuk be, hogy megkerestük a T csúcserőtelét a rekonstruált ICA képeken az eredeti elhelyezéstől számított 8 mm-es sugarú körön belül.

A large scale nyugalmi agyi hálózaton belüli effektív konnektivitási számításokat DCM módszerrel végeztük, amely szabadon elérhető a Statistical Parametric Mapping (SPM12 v6906) Matlab-toolboxban. Az effektív konnektivitás becsléséhez a nyugalmi fMRI adatokra optimalizált cross-spektrális DCM módszert használtuk. Meghatároztuk azokat a paramétereket, amelyek egy teljesen összekapcsolt hálózathoz illeszkednek a cross-spektrális DCM-

ben, 36 régióval, amelyek 1296 endogén kapcsolati paramétert hoztak létre mind a 70 alany esetében.

A DCM–keretrendszer újabb fejlesztéseivel modellezhetjük az alanyok közötti vagy magasabb szintű kapcsolatokat parametrikus empirikus Bayes (PEB) módszer segítségével. Elemzésünket csoportszinten két külön úton végeztük. Először felmértük a becsült DCM paraméterek fő hatását mind a T2DM, mind az obez csoportban, két különálló PEB modellben. Másodsor, egy alanyok közötti PEB elemzést terveztünk az összes alannal, hogy feltárjuk a vizsgált csoportok közötti kapcsolati különbségeket.

A PEB analízis a Bayes–féle modellredukcióval (BMR) kombinálva egy–egy csoportszintű effektív kapcsolati mátrixot (ECM) hozott létre mindkét csoportra, valamint egy csoportszintű kapcsolati különbségeket (dECM) tartalmazó mátrixot. A további elemzés során ezt a három mátrixot használtuk a T2DM és az elhízott csoport közötti, nyugalmi hálózati topológiai különbségek jellemzésére.

Az ECM–ek és a dECM felépítése hasonló: 36x36–os kapcsolati mátrixokat határoznak meg, amelyek elemei hét RSN–be vannak rendezve.

A bemutatott gráfmodellek segítségével három szintű gráfelemzést végeztünk globális (agyi), moduláris (RSN) és regionális szinten.

Az agyi szintű elemzés során a súlyozott irányítatlan kapcsolódási mátrixból (WUCM) kinyerhető egyik fontos globális jellemző a

kisvilági tulajdonság. Az agyi hálózatok esetében a kisvilág karakterisztika bármely két régió között erős lokális klaszterezés (kötődés) és erős átlagos kölcsönhatás együttes leírására szolgál.

A súlyozott hálózatok kisvilági jellegének mérésére “kisvilági-hajlandóságot” (SWP) alkalmaztuk. Ez a módszer figyelmen kívül hagyja a sűrűség-függőséget, és megtartja az alapvető hálózati jellemzőket, például a kapcsolaterősséget. Az SWP egy kvantitatív mérőszám annak mérésére, hogy egy hálózatban a régiók milyen mértékben vesznek részt a kisvilági modell kialakításában.

A gráfelméleti megközelítésben az RSN-eket hálózati modulokként kezeltük, így lehetővé vált a gráfelmélet végponti csoportokra (modulokra) kidolgozott metrikáinak használata. Az RSN-ek topológiai különbségeinek leírásához az egyes RSN hálózaton belüli és az RSN-párokra vonatkozó hálózatközi tulajdonságokat használtunk. Minden általunk globális szinten számított gráftulajdonságból a hálózaton belüli és a hálózatok közötti kapcsolatok szerint 7x7-es RSN-mátrixot generáltunk, a hét vizsgált RSN-nek megfelelően.

A dECM mátrixból mérhetőek a két csoport közötti regionális különbségek.

Külön-külön számoltuk ki, hogy az egyes régiók átlagosan mekkora konnektivitás növekedésben és -csökkenésben vesznek részt. Csak a szignifikáns kapcsolati különbségekről számoltunk be, vagyis

olyan régiókról, amelyek az átlagos csökkenés 5%-os kvantilisa alatt, és a 36 régió közötti összeköttetés átlagos növekedésének 95%-os kvantilisa felett vannak.

3. Az értekezés új tudományos eredményei

3.1. DCM és BLD technikák összehasonlítása

A BLD és a DCM technikákkal számított HRF görbék alakját leíró hemodinamikai paraméterek összehasonlításában előnynek tekintettük, ha azok a vizsgált egészséges populációban közel normális eloszlást mutatnak minden régióban. A HRF karakterisztikák közül az idő paramétereket találtuk összehasonlíthatónak, mivel a BLD-t alkalmazó módszerek eltérő skálán határozzák meg a Height paramétert, mint a DCM változatok.

A BLD és a DCM módszerek között jelentős eltérések vannak a T2P és az FWHM esetében minden DMN régióban. A HRF a BLD1 és BLD-mean módszerek szerint átlagban 4,96 és 4,47 másodperc, addig a DCM1 és DCM-CSD-ben 6,48 és 6,03 másodperc után tetőzik. A görbe gyorsabb letörése is megfigyelhető a két BLD módszerben átlagosan 3,99 és 3,56 másodperc félérték szélességgel a DCM módszerekben tapasztalt 6,3 és 6,32 másodperccel szemben.

A paraméterek normalitás vizsgálatát Shapiro–Wilk–teszttel végeztük el. A T2P paraméter esetében mind a 4 régióban a DCM CSD módszerrel kapott értékek közelítenek legjobban a normális eloszláshoz. Az FWHM vizsgálatában is a DCM–CSD becslései követik legjobban a normális eloszlást, ami alól kivétel az rIPL régió.

A négy HRF becslési módszer közül a DCM 1 esetében nem találtunk varianciát a görbe paraméterekben. A DCM hátránya azonban, hogy csak regionális szintű számításokat tudunk végezni, azaz hemodinamikai parametrikus térképek nem készíthetők ezzel az eljárással.

3.2. Stroke–os betegek passzív lábmozgásának elemzése aktivációs fMRI–vel

Kutatómunkánkban megvizsgáltuk az S1 régióval kibővített motoros hálózat kapcsolati topológiáját, és a passzív mozgáshoz kapcsolódó effektív konnektivitás különbségeit a paretikus és nem paretikus bokák között subacute stroke betegekben. Mivel a motoros hálózat pontos effektív kapcsolódási struktúrája stroke–ban nem teljesen ismert, fMRI–alapú modellkeresési eljárást alkalmaztunk, hogy azonosítsuk a motoros hálózathoz legjobban illeszkedő modellesaládot.

Tanulmányunkban a DCM–alapú effektív konnektivitási technikát használtuk a motoros hálózat tulajdonságainak leírására az alkalmazott CPM–stimulációk során. Azért erre a módszerre esett a választásunk, mert segít megérteni a modellezett hálózati régiók aktivációjának ok–okozati összefüggéseit és figyelembe veszi a neurális aktivitás BOLD jel által becsült időbeli változását. A modell szelekció során két modellcsaládot határoztunk meg, amelyek négy, illetve három modellt tartalmaznak az S1 kapcsolatok modell–kombinációinak, illetve a külső inger hatásának megfelelően. Az alkalmazott BMC szelekció azt mutatta, hogy a külső szenzoros stimuláció az S1 és PM régiókhoz kötődött az egészséges láb mozgásának hatására, de a paresises boka mozgása esetén az M1–be érkező hatást is ki tudtunk mutatni. BMC–szelekcióval azt találtuk, hogy a folyamatos passzív lábmozgató feladat során az S1 kapcsolat az M1–gyel és a PM–mel (F_4^{S1} család) volt a legvalószínűbb hálózati topológia 0,784 várható valószínűséggel és 0,998 “meghaladási” valószínűséggel. A stimulus hatást leíró modellcsalád kiválasztásánál megfigyeltük, hogy az S1, M1 és a PM (F_2^{stim} család) együttesingerlése volt a legvalószínűbb 0,845 várható valószínűséggel és 0,999 “meghaladási” valószínűséggel. Ezen eredmények alapján a választottuk ki a legjobb modellt a hálózati paraméterek statisztikai elemzéséhez.

A győztes modell külső kapcsolatainak statisztikai összehasonlítása után a nem paretikus és paretikus CPM során arra a következtetésre jutottunk, hogy három kontralaterális öngátlás (cM1, cS1 és cSMA), egy kontralaterális interregionális kapcsolat (cSMA→cM1) és egy féltekék közötti kapcsolat (cM1→iM1) szignifikánsan különbözött. Az ellenoldali SMA→M1 kapcsolat erőssége eltérő volt a két CPM során: az SMA 0,085 Hz-cel (SD=0,049 Hz) növelte az M1 idegi aktivitását a nem paretikus oldali mozgás során. Ez a hatás -0,005 Hz-re változott (SD=0,084 Hz) az ellentétes CPM során, ami azt jelenti, hogy ez a kölcsönhatás csak nem paretikus esetben lép fel. Az 50%-kal erősebb cM1→iM1 interakció (0,276 Hz és 0,170 Hz) a paretikus CPM során azt jelezheti, hogy a stroke után a nem érintett M1 részlegesen kompenzálja a sérült motoros kéreg működését.

Eredményeink azt mutatják, hogy a stroke befolyásolhatja az agyi infarktustól távoli területek, különösen az S1 funkcionális összeköttetését, ami tovább csökkentheti a motoros teljesítményt.

Kimutattuk, hogy a motoros hálózatok régióinak hemodinamikai paraméterei (Balloon modell paraméterek: D, T és E) statisztikailag hasonlóak voltak a két stimuláció során. Ez az eredmény azt sugallja, hogy a kapcsolati erősségekben észlelt különbségek valós idegi aktivitásból erednek, és a hemodinamikai változásnak nem volt zavaró hatása a mérések során.

3.3. Cukorbeteg és elhízott betegek nyugalmi fMRI vizsgálatának összehasonlító elemzése

Kutatómunkánk során megpróbáltuk megkülönböztetni az effektív kapcsolódási mintákat egy nagyméretű agyi hálózatban elhízott és cukorbeteg egyéneket tartalmazó csoportok között. Megállapítottuk, hogy a DCM keretrendszer új fejlesztései hasznosak lehetnek az effektív konnektivitási változások elemzésében egy megfelelően összetett rendszerben, és a csoportszintű PEB modellek gráfelméleti jellemzése jelentős topológiai eltéréseket tárhat fel a csoportok kapcsolódási pontjai között.

Csökkenett konnektivitás volt kimutatható a 2-es típusú cukorbetegségben a hátsó cingularis cortex (PCC) és a jobb középső temporális gyrus (rMTG) között az obez csoporthoz viszonyítva. A PCC magas metabolikus rátával, kiterjedt funkcionális és szerkezeti kapcsolatokkal rendelkezik, valamint kulcsfontosságú szerepet játszik a magasabb rendű kognitív működésben és az összetett információfeldolgozásban.

A diabéteses csoportban csökkent kapcsolódási erősséget mutattunk ki az rIPL-ben is. Mivel az rIPL, hasonlóan az rMTG-hez, demenciával összefüggő agyterület, feltételezésünk szerint ebben a régióban a megváltozott kapcsolat ígéretes indikátora lehet a

T2DM–mel összefüggő lehetséges jövőbeli kognitív hanyatlás előrejelzésében. Hipotézisünk megerősítése érdekében azonban indokolt hasonló vizsgálatok elvégzése demenciában szenvedő betegek bevonásával.

Globális skálán eltérő gráfjellemzőket figyeltünk meg a cukorbetegknél, alacsonyabb klaszterizációs együtthatóval és nagyobb karakterisztikus úthosszal, mint az elhízott betegeknek.

A dECM esetén a pozitív értékek nagyobb kapcsolódást mutatnak a T2DM–ben, a negatív értékek pedig az obezitáshoz viszonyított kapcsolat csökkenését jelzik.

Megállapítottuk, hogy a régiók összesített kapcsolati erőssége a T2DM–ben (6,01 Hz) magasabb, mint az obezitásban (4,11 Hz), szintén ezt figyeltük meg az átlós (S_{diag}) értékekben a cukorbetegség (0,25) és obezitás (0,19) esetében. Ez azt jelenti, hogy a régiók általában jobban kapcsolódnak egymáshoz és a regionális öngátlás erősebb a cukorbetegek esetében.

A T2DM csoport hálózatának SWP–je magasabb volt (átlag=0,75, SD=0,006), mint az elhízott csoporté (átlag=0,72, SD=0,007), ami azt jelenti, hogy a cukorbetegek hálózata kissé eltolódott reguláris hálózatok felé a véletlenszerű hálózatoktól várható megnövekedett átlagos rövid úthossz (dL) miatt, amely cukorbetegségben 0,32 (SD=0,009), míg az obezitás esetében 0,27 (SD=0,01) átlagértékű volt. A cukorbetegség azonban kisebb eltérést mutat a

klaszterizációs szintben (dC), mint az obezitás (0,28, SD=0,011, ill. 0,17, SD=0,007).

A „választékosság” segítségével mértük, hogy az azonos RSN-ekből származó régiók általában milyen erősen kapcsolódnak egymáshoz. Azt találtuk, hogy az RSN-ek kevésbé „választékos”-ak a T2DM-ben (0,063), mint az obezitásban (0,127).

A súlyozott irányított kapcsolódási mátrixokból (WDCM) számított RSN-szintű karakterisztikát a 7x7-es RSN-mátrixok mutatják be, ahol a hálózaton belüli paraméterek a főátlóban összegződnek, az átlón kívüli értékek pedig a hálózatok közötti paramétereket jelentik. Megállapítottuk, hogy mind a „választékosság”, mind a hálózatok közötti kapcsolat erőssége magasabb a T2DM-ben. Ezek a változások főként a DMN, DAN és SN összekapcsolhatóságából származnak. Szignifikáns hálózatok közötti egyensúlyhiányt találtunk cukorbetegségben (negatív $\log_{10}(p) > 3$), ahol a DMN a kapcsolati egyensúlytól való legtöbb eltéréshez kapcsolódik ($-\log_{10}(p) = 7,725$).

A régiószintű elemzéshez a dECM-et használtuk az egyes régiók közötti kapcsolati különbségek vizsgálatára. A konnektivitás legszembetűnőbb, a 5%-os alsó kvantilist meghaladó csökkenése az összes régió közül a jobb középső temporális gyrusban (rMTG) tapasztalható átlagosan 0,013 Hz-es csökkenéssel és a jobb alsó parietális lebenyben (rIPL) 0,01 Hz-es csökkenéssel. Másrészt a bal

elülső prefrontális kéregben az SN-ben (lAPFC2) és a mediális dorsalis thalamusban (MDT) a T2DM emelkedése a legmagasabb, 0,01 Hz-cel, illetve 0,009 Hz-cel.

Az egyik fő megállapításunk az volt, hogy a hálózatok közötti kapcsolat erőssége általában megnövekedett a T2DM-ben az elhízott betegek csoportjához képest. Érdekes módon az általános kapcsolaterősség nőtt a cukorbetegségben, különösen az SN-ben.

Feltételezzük, hogy a hyperglykaemia által kiváltott glukotoxicitás hozzájárulhat az agyi hálózatok változásához, ami a konnektivitás csökkenését eredményezi. Mivel cukorbetegjeink glükóz szintje megfelelően volt kontrollálva, és nem mutattak kognitív tüneteket, ezért arra a megállapításra jutottunk, hogy a hyperkonnektivitás egyfajta kompenzációs mechanizmus lehet a betegség progressziójának korai szakaszában. A hálózatok közötti megnövekedett kapcsolaterősség főként a DMN, a DAN és az SN között volt látható.

A hálózatelemzés érzékeny eszköz lehet a T2DM és az obezitás által okozott subklinikai agyi elváltozások értékelésében, amelyek a kognitív klinikai tünetek előtt jelentkezhetnek. A hálózati károsodások és a kognitív funkciók közötti kapcsolat alapján azt feltételezzük, hogy a konnektivitás elemzése egy nagyméretű nyugalmi hálózatban potenciális biomarkerként szolgálhat a kognitív diszfunkció és a neurodegeneráció terén.

A különböző kapcsolatok és ezek nagy száma arra utal, hogy a T2DM összefüggésbe hozható az agyi konnektivitás nagymértékű, globális szintű megváltozásával.

4. Összefoglalás

Az emberi agy funkcionális konnektivitásának makroszkópikus szintű vizsgálata nyugalmi és aktivált állapotban a klinikai kutatások egyik széles körűen használt, folyamatosan fejlődő eszköztára. Kutatási projektünkben nyugalmi és aktivációs funkcionális MRI-vel meghatározható neurobiológiai paraméterek klinikai alkalmazhatóságát vizsgáltuk egészséges és különböző kórképekben szenvedő személyek esetében.

4.1. Hemodinamikai paraméterbecslési módszerek összehasonlítása

A hemodinamikai változásokat jellemző paraméterek meghatározására a blind dekonvolúció és a Dynamic Causal Modeling eljárásokat teszteltük a Human Connectome Projectben elérhető fiatal, egészséges felnőttek nyugalmi fMRI méréseinek felhasználásával. Megállapítottuk, hogy a DCM módszer jobban reprodukálható eredményt ad, ezért ezt tekintjük elfogadható módszernek a klinikai kutatások számára. Hátránya azonban, hogy csak regionális szintű számításokat tudunk végezni, azaz teljes

agyra kiterjedő hemodinamikai parametrikus térképek nem készíthetők ezzel az eljárással.

4.2. Stroke-os betegek passzív lábmozgásának elemzése aktivációs fMRI-vel

Kutatásunk során 10 stroke-os beteg esetében az fMRI mérések közben végzett passzív lábmozgás hatására bekövetkező hálózati eltéréseket vizsgáltuk. Az elemzéshez 12, a szenzomotoros rendszerhez kapcsolódó modellcsaládot határoztunk meg, amelyekben a külső inger fogadását és az elsődleges érzőkéreg (S1) kapcsolódási mintázatát variáltuk. A DCM Bayes-féle eljárásával kiválasztott modellben az S1 kapcsolat az M1-gyel és a PM-mel mutatta a legvalószínűbb hálózati topológiát. A stimulus hatását leíró modellcsalád esetében megfigyeltük, hogy az S1, M1 és a PM együttes ingerlése volt a legvalószínűbb. Kimutattuk továbbá, hogy a paretikus és az egészséges láb passzív mozgását szignifikánsan eltérő öngátlás kíséri (M1, S1, SMA), a vizsgált kapcsolatok között pedig az SMA-M1 és az ipsi- és kontralaterális M1-M1 konnektivitás mutatott jelentős eltérést. Eredményeink igazolják, hogy a nyugalmi és aktivációs fMRI mérésekkel meghatározható agyi effektív konnektivitási paraméterek elemzése a stroke-terápiák hatékonyságának mérésére használható, objektív módszer lehet.

4.3. Cukorbeteg és elhízott betegek nyugalmi fMRI vizsgálatának összehasonlító elemzése

Munkánk célja az volt, hogy megvizsgáljuk a cukorbetegségben bekövetkező agyi effektív kapcsolódási változásokat a hét ismert nyugalmi hálózat esetében. Az elemzéshez 43 2-es típusú diabetes mellitussal diagnosztizált (T2DM) és 27 obez páciens nyugalmi fMRI méréseit használtuk. A DCM analízis eredményeként kapott hálózatokat gráfelméleti módszerekkel karakterizáltuk. Kimutattuk, hogy a T2DM betegségben és az obezitásban vizsgált hálózatok topológiája eltérő, valamint olyan régiókat is sikerült azonosítanunk, amelyek egymásra gyakorolt hatásai funkcionális változásokat idézhetnek elő az agyban. Kimutattuk, hogy az ilyen típusú, összetettebb elemzések alkalmazása segíthet a betegség neurális mechanizmusainak további megértésében, vagy esetleg olyan biomarkerek megtalálásában, amelyek előre jelezhetik a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásához vezető okokat.

Összességében megállapítható, hogy az fMRI alapú DCM analízis során becsült effektív regionális kapcsolatok és a hemodinamikai paraméterek a klinikai kutatások hasznos eszköze lehet, amit a stroke terápia, valamint a cukorbetegség neurológiai hatásának vizsgálatában is sikerült igazolnunk.



Nyilvántartási szám: DEENK/433/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Nagy Marianna
Doktori Iskola: Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10073133

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Aranyi, S. C., Képes, Z., **Nagy, M.**, Opposits, G., Garai, I., Káplár, M., Emri, M.: Topological dissimilarities of hierarchical resting networks in type 2 diabetes mellitus and obesity. *J. Comput. Neurosci.* 51 (1), 71-86, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10827-022-00833-9>
IF: 1.5
2. **Nagy, M.**, Aranyi, S. C., Opposits, G., Papp, T., Láncki, L., Berényi, E., Vér, C., Csiba, L., Katona, P., Spisák, T., Emri, M.: Effective connectivity differences in motor network during passive movement of paretic and non-paretic ankles in subacute stroke patients. *PeerJ.* 8, 1-22, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.8942>
IF: 2.984

További közlemények

3. Winkler-Ferenczi, Z., Pelyvás, B., **Nagy, M.**, Marosi, M., Béres, M., Varga, R., Bencze, J., Szűcs, P., Berényi, E., Englohner, A., Meszár, Z., Papp, T.: Repeated diagnostic ultrasound exposure modifies the structural properties of CA1 dendrites and alters the hippocampal transcriptome. *Sci. Rep.* 14 (1), 1-12, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-024-62621-y>
IF: 3.8 (2023)
4. Meszár, Z. M., Kókai, É., Varga, R., Ducza, L., Papp, T., Béres, M., **Nagy, M.**, Szűcs, P., **Varga, A.**: CRISPR/Cas9-Based Mutagenesis of Histone H3.1 in Spinal Dynorphinergic Neurons Attenuates Thermal Sensitivity in Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 23 (6), 3178, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.3390/ijms23063178>
IF: 5.6





5. Payette, K., de Dumast, P., Kebiri, H., Ezhov, I., Paetzold, J. C., Shit, S., Iqbal, A., Khan, R., Kottke, R., Grehlen, P., Ji, H., Lánctzi, L., **Nagy, M.**, Béres, M., Nguyen, T. D., Natalucci, G., Karayannis, T., Menze, B., Cuadra, M. B., Jakab, A.: A comparison of automatic multi-tissue segmentation methods of the human fetal brain using the FeTA Dataset.
Sci. Data. 8, 1-16, 2021.
IF: 8.501
6. Payette, K., Dumast, P. d., Kebiri, H., Ezhov, I., Paetzold, J. C., Shit, S., Iqbal, A., Khan, R., Kottke, R., Grehlen, P., Ji, H., Lánctzi, L., **Nagy, M.**, Béres, M., Nguyen, T. D., Natalucci, G., Karayannis, T., Menze, B., Cuadra, M. B., Jakab, A.: An automatic multi-tissue human fetal brain segmentation benchmark using the Fetal Tissue Annotation Dataset.
Scientific Data. 8 (167), 1-14, 2021.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41597-021-00946-3>
IF: 8.501
7. Opposits, G., **Nagy, M.**, Barta, Z., Aranyi, S. C., Szabó, D., Makai, A., Varga, I., Galuska, L., Trón, L., Balkay, L., Emri, M.: Automated procedure assessing the accuracy of HRCT-PET registration applied in functional virtual bronchoscopy.
EJNMMI Res. 11 (1), 1-13, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13550-021-00810-w>
IF: 3.434
8. Aranyi, S. C., **Nagy, M.**, Opposits, G., Berényi, E., Emri, M.: Characterizing Network Search Algorithms Developed for Dynamic Causal Modeling.
Front. Neuroinform. 15, 1-14, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fninf.2021.656486>
IF: 3.739
9. Aranyi, S. C., Opposits, G., **Nagy, M.**, Berényi, E., Vér, C., Csiba, L., Katona, P., Spisák, T., Emri, M.: Population-level Correction of Systematic Motion Artifacts in fMRI in Patients with Ischemic Stroke.
J. Neuroimaging. 27 (4), 397-408, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jon.12408>
IF: 1.953

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 40,012

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 4,484

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2024.08.23.

