

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**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

Tartalom

Rövidítések jegyzéke.....	4
1. Bevezetés.....	8
1.1. Funkcionális MRI.....	9
1.2. Hemodinamikai válaszfüggvény	10
1.2.1. HRF alakjának elemzése	11
1.3. Hemodinamikai paraméterek becslése	12
1.3.1. Balloon modell	12
1.3.2. Blind dekonvolúció	13
1.4. Agyi hálózatelemzés módszerei makroszkopikus skálán	16
1.4.1. Effektív konnektivitás alapú agyi hálózatelemzés DCM módszerrel.....	17
1.4.2. Modellválasztás	21
1.4.3. Szomszédossági mátrixok gráfelméleti elemzése.....	23
1.5. A kutatásban vizsgált betegcsoportokhoz kapcsolódó irodalom áttekintése	25
1.5.1. Agyi hálózatok	25
1.5.2. Felső és alsó végtagi mozgások hatásának vizsgálata stroke-os betegekben aktivációs fMRI-vel	27
1.5.3. Nyugalmi agyi hálózatok vizsgálata cukorbetegség esetében.....	30
1.5.4. Nyugalmi agyi hálózatok vizsgálata obezításban	34
1.6. Célkitűzés	35
2. Anyagok és módszerek.....	36
2.1. DCM és BLD technikák összehasonlítása.....	36
2.2. Stroke-os betegek passzív lábmozgásának elemzése aktivációs fMRI-vel.....	38
2.2.1. Demográfiai adatok	38
2.2.2. Funkcionális MRI.....	39
2.2.3. Adatelemzés	40
2.2.4. Dynamic causal modeling	41
2.2.5. Modelltér szisztematikus felépítése.....	41
2.2.6. Modellsaládok összehasonlítása és modellválasztás	42
2.2.7. Hemodinamikai paraméterek.....	43
2.2.8. Statisztikai elemzés	43
2.3. Cukorbeteg és elhízott betegek nyugalmi fMRI vizsgálatának összehasonlító elemzése	44
2.3.1. Demográfiai adatok	44
2.3.2. Képi adatok.....	44

2.3.3. Felvételek előfeldolgozása	45
2.3.4. Régió kiválasztás és koordináta beállítás	45
2.3.5. Egyéni szintű effektív konnektivitás számolás cross–spektrális DCM segítségével.....	48
2.3.6. Csoport szintű kapcsolat elemzés PEB segítségével	48
2.3.7. Gráfelmélet – alapú hálózatelemzés	49
3. Eredmények.....	53
3.1. DCM és BLD technikák összehasonlítása.....	53
3.2. Stroke–os betegek passzív lábmozgásának elemzése aktivációs fMRI–vel.....	55
3.3. Cukorbeteg és elhízott betegek nyugalmi fMRI vizsgálatának összehasonlító elemzése	59
3.3.1. BMR modellek leírása.....	59
3.3.2. A csoportszintű modellek globális hálózati jellemzői	60
3.3.3. A T2DM és az obesitás közötti különbségek RSN szinten	61
3.3.4. Regionális különbségek az effektív konnektivitásban.....	64
4. Megbeszélés	66
4.1. DCM és BLD technikák összehasonlítása.....	66
4.2. Stroke–os betegek passzív lábmozgásának elemzése aktivációs fMRI–vel.....	66
4.3. Cukorbeteg és elhízott betegek nyugalmi fMRI vizsgálatának összehasonlító elemzése	71
5. Összefoglalás.....	75
5.1. Hemodinamikai paraméterbecslési módszerek összehasonlítása	75
5.2. Stroke–os betegek passzív lábmozgásának elemzése aktivációs fMRI–vel.....	75
5.3. Cukorbeteg és elhízott betegek nyugalmi fMRI vizsgálatának összehasonlító elemzése	75
6. Summary	77
6.1. Comparison of DCM and BLD methods.....	77
6.2. Analysis of passive leg movements in stroke patients with task–based fMRI	77
6.3. Comparative analysis of T2DM and obese patients based on resting state fMRI	78
7. Irodalomjegyzék.....	79
8. Tárgyszavak.....	97
8.1. Tárgyszavak.....	97
8.2. Keywords.....	97
9. Köszönetnyilvánítás	98
10. Az értekezés alapját képező közlemények listája.....	99

Rövidítések jegyzéke

ACM: arteria cerebri media

AN: auditory network

BLD: blind dekonvolúció

BMC: Bayesian model comparison – Bayes-féle modell összehasonlítás

BMI: body mass index – testtömeg index

BMR: Bayesian model reduction – Bayes-féle modellredukció

BOLD: blood oxygen-level dependent – vér oxigén szintjétől függő

CBF: cerebral blood flow – agyi vérátfolyás

CBV: cerebral blood volume – agyi vértérfogat

CEN: control executive network

cM1: contralateral primary motor cortex – kontralaterális elsődleges motoros kéreg

CMRO₂: cerebral metabolic rate of oxygen – agyi oxigénmetabolizmus

CompCor: component based noise correction method –

CPM: continuous passive movement – folyamatos passzív mozgás

cPM: contralateral premotor cortex – kontralaterális premotoros kéreg

cS1: contralateral primary sensory cortex – kontralaterális elsődleges érzőkéreg

cSMA: contralateral supplementary motor area – kontralaterális szupplementer motoros terület

CSD: cross spektrális DCM

CT: computed tomography – computer tomográfia

D: hemodynamic decay – hemodinamikai jelgyengülés

DAN: dorsal attention network

dC: deviation of the network's clustering coefficient – a hálózat klaszterezési együtthatójának eltérése

DCM: dynamic causal modeling

dECM: differences of effective connectivity matrix – csoport szintű kapcsolati különbségek

D-FPN: dorsal frontoparietal network

dHb: deoxyhemoglobin

dL: path length – úthossz eltérése

DM: diabetes mellitus

DMN: default mode network

dLPFC: dorsolateral prefrontal cortex – dorsolaterális prefrontális kéreg

dMPFC: dorsomedial prefrontal cortex – dorsomediális prefrontális kéreg

E: gradiens echo jel intra- és extravascularis komponenseinek aránya

ECM: effective connectivity matrix – effektív konnektivitási mátrix

EM: várakozási maximalizálási algoritmus

Exc_p: exceedance probability – „meghaladási” valószínűség

Exp_p: expected probability – várható valószínűség

FA: flip angle – kibillenési szög

FE_EPI: field-echo echo planar imaging

FDR: false discovery rate

FLIRT: FMRIB's Linear Image Registration Tool

fMRI: functional magnetic resonance imaging – funkcionális mágneses rezonanciás képalkotás

FSL: Functional magnetic resonance imaging of the brain software library

FWHM: Full width at half maximum – félérték szélesség

GIFT: Group ICA of fMRI toolbox

GLM: general linear model – általános lineáris modell

H: response height – hemodinamikai válasz magassága/intenzitása

HbA1c: hemoglobin A1c

HRF: hemodynamic response function – hemodinamikai válaszfüggvény

ICA: independent component analysis – független komponens analízis

ICA-AROMA: ICA-based Automatic Removal Of Motion Artifacts

ICN: internal connectivity matrices – belső kapcsolati hálózatok

iM1: ipsilateral primary motor cortex – ipsilaterális elsődleges motoros kéreg

iPM: ipsilateral premotor cortex – ipsilaterális premotoros kéreg

IR: insulin resistance – inzulin rezisztencia

iS1: ipsilateral primary sensory cortex – ipsilaterális elsődleges érzőkéreg

iSMA: ipsilateral supplementary motor area – ipsilaterális szupplementer motoros terület

lAPFC2: left anterior prefrontal cortex – bal anterior prefrontal cortex

lIPL: left inferior parietal lobe – bal alsó parietális lebeny

M1: primary motor cortex – elsődleges motoros kéreg

MCFLIRT: intra-modal motion correction linear image registration tool

MDT: medial dorsal thalamus – középső dorsális thalamus

MNI: Montreal Neurological Institute

mPFC: medial prefrontal cortex – középső prefrontális kéreg

MRI: magnetic resonance imaging – mágneses rezonanciás képalkotás

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale

NO: nitrogén-monoxid

oHb: oxyhemoglobin

p: probability – valószínűség

PCC: posterior cingulate cortex

PEB: Parametric Empirical Bayes

PET: positron emission tomography – pozitron emissziós tomográfia

pFDR: FDR korrigált p érték

PM: premotor cortex – premotoros kéreg

rCBF: regional cerebral blood flow – regionális agyi vérátfolyás

rIPL: right inferior parietal lobe

rMTG: right middle temporal gyrus – jobb középső temporalis gyrus

ROI: region of interest

rs fMRI: resting state functional magnetic resonance imaging – nyugalmi funkcionális mágneses rezonanciás képalkotás

RSN: resting state networks – nyugalmi állapotú hálózatok

S1: primary sensory cortex – elsődleges érzőkéreg

SD: standard deviation – szórás

SMA: supplementary motor area – szupplementer motoros terület

SMN: sensorimotor network – szenzomotoros hálózat

SN: salience network

SPECT: single photon emission computed tomography – egyfoton-kibocsátásos, számítógépes metszeti képalkotás

SUSAN: Smallest Univalued Segment Assimilating Nucleus

SWP: small-world propensity – „kisvilághajlandóság”

T: tranzitidő

T1DM: type 1 diabetes mellitus – 1-es típusú cukorbetegség

T2DM: type 2 diabetes mellitus – 2-es típusú cukorbetegség

T2P: time to peak – csúcstra érés ideje/válasz késleltetése

TE: echo time – echo idő

TFE: turbo field echo

TI: inversion time – inverziós idő

TR: repetition time – repetíciós idő

vMPFC: ventromedial prefrontal cortex – ventromediális prefrontális kéreg

VN: visual network

VOI: volume of interest

WDCM: weighted directed connectivity matrices – súlyozott, irányított konnektivitási mátrixok

WHO: World Health Organization – Egészségügyi Világszervezet

WUCM: weighted undirected connectivity matrices – súlyozott, nem irányított konnektivitási mátrixok

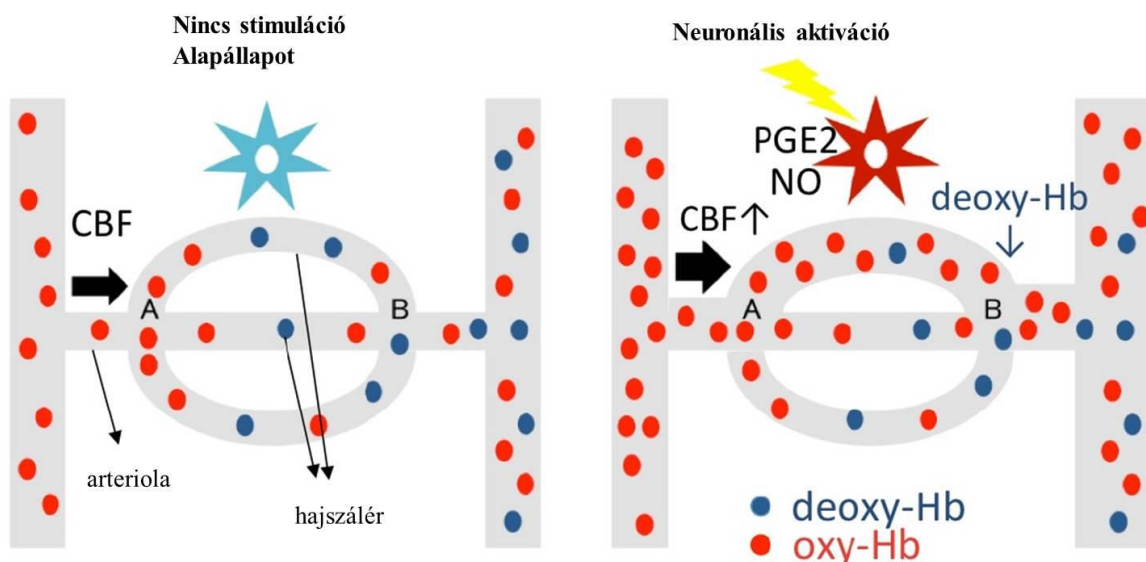
1. Bevezetés

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 (Ulmer & Jansen, 2013).

A neurális aktiváció és a regionális agyi vérátáramlás (regional cerebral blood flow – rCBF) kapcsolatának vizsgálata 1890-ben kezdődött Roy és Sherrington felfedezésével, akik először írták le a neurovasculáris csatolást (Roy & Sherrington, 1890). A neurovasculáris kapcsolat azoknak az élettani folyamatoknak az alapja, amelyek az agyi aktivitáshoz szükséges vér glükóz- és oxigén szintjének szabályozásában vesznek részt. A neurovasculáris kapcsolati modell a lokális vérperfüzió olyan változásainak leírására szolgál, amelyek a neurális aktivitás megváltozására adott válaszként fordulnak elő (1. ábra).

A neurovasculáris kapcsolat az emberi szervezetben funkcionális mágneses rezonanciás képalkotás (fMRI), pozitron emissziós tomográfia (PET), SPECT és transcraniális Doppler vizsgálattal tanulmányozható (Teskey & Tran, 2021).

Neurovasculáris csatolás

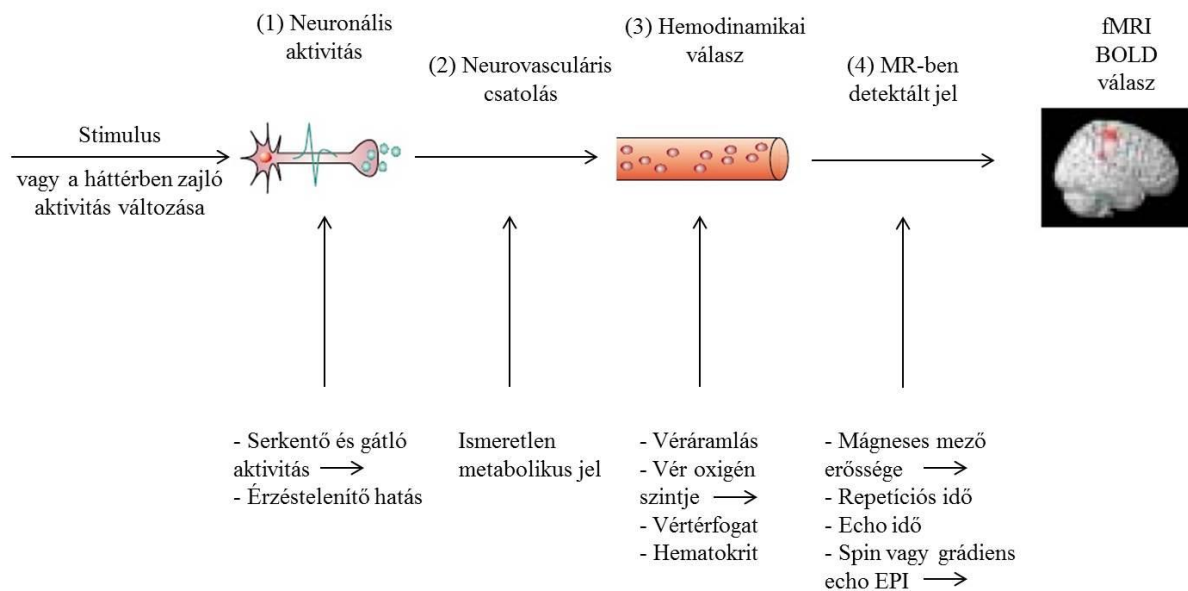


1. ábra. Neurovasculáris csatolás. A stimuláció nélküli alapállapothoz képest a fokozott szinaptikus és idegi aktivitás neurotranszmitter (pl. glutamát) felszabadulást eredményez. A glutamát vazoreaktív hírvivőket indukál, beleértve a nitrogén-monoxidot (NO) és a prosztaglandint E2 (PGE2). A PGE2 a hajszálereket, a NO pedig az arteriolákat tágítja a simaizmokra gyakorolt hatása révén, ami fokozott CBF-et eredményez. Az idegsejtek aktiválása során oxigén használódik, így az oxyhemoglobin (oHb) deoxyhemoglobinná (dHb) alakul. Ezt a folyamatot, amellyel a szinaptikus/neurális tevékenységek hemodinamikai változásokat idéznek elő, neurovasculáris kapcsolásnak nevezzük (forrás: Hanakawa, 2015).

1.1. Funkcionális MRI

Az fMRI egy olyan képalkotó módszer, amelyet az agyi anyagcsere regionális és időbeli változásainak követésére fejlesztettek ki (Bandettini és mtsai, 1992; Jung és mtsai, 2021; Ogawa és mtsai, 1990). Ezek az anyagcsere módosulások a feladat által kiváltott kognitív állapotváltozások vagy a nyugalmi vizsgálat során az agyban zajló folyamatok következményei lehetnek (Glover, 2011).

A neurális aktivitás számos összetett élettani folyamathoz kapcsolódik, amelyekben az anyagcsere–melléktermékek, a CBF, az agyi vértérfogat (cerebral blood volume – CBV), az agyi oxigénmetabolizmus (CMRO₂) és a vér oxigénellátása együttesen hozzák létre a vér oxigén szintjétől függő (Blood Oxygen Level Dependent – BOLD) választ az fMRI-ben. A BOLD válasz magyarázatát a 2. ábra szemlélteti.



2. ábra. A BOLD jelnek több összetevője van: (1) az ingerre vagy háttérmodulációra adott neurális válasz; (2) a neurális aktivitás és a hemodinamikai válasz kiváltása közötti összetett kapcsolat (neurovasculáris kapcsolat); (3) maga a hemodinamikai válasz; és (4) ennek a válasznak a detektálása MRI-vel (forrás: Arthurs & Boniface, 2002).

A BOLD kontraszt jellegzetesen T2 vagy T2* súlyozás során figyelhető meg, mert a kontraszt az alkalmazott echo idővel egyenes arányban növekszik. A hemodinamikai átrendeződés időben késleltetve alakul ki, aktivitás után 1–2 másodperc elteltével kezdődik, a maximális hatást csak 4–5 másodperc múlva éri el. A megfigyelt BOLD jel sokkal lassabb (~s), mint a neuronok aktiválódása (~ms) (Logothetis és mtsai, 2001), és nem tükrözi a neurális aktiváció gyors változásait. Matematikailag értelemben a BOLD jel a gyors neurális jelek és a lassú hemodinamikai függvények konvolúciójának eredménye.

A feladatalapú fMRI-t széles körben alkalmazzák azon agyi régiók azonosítására, amelyek funkcionálisan részt vesznek egy adott feladat végrehajtásában, míg a nyugalmi (resting-state, rs) fMRI elsősorban a BOLD jelek spontán aktivitásának mérésére összpontosít, ahol a résztvevők nem végeznek konkrét feladatokat.

Az agy néhány területén (például a vizuális kéregben és az elsődleges motoros kéregben) a BOLD jel átmeneti csökkenése figyelhető meg közvetlenül aktiváció után, még a jel növekedése előtt. Ezt úgy értelmezhetjük, hogy az aktivitásra bekövetkező véráramlás fokozódás a vér helyi deoxigenizációját tükrözi a hajszálerekben. Ez a „kezdeti lecsökkenés” pontosabban meghatározhatja az aktiváció helyét.

1.2. Hemodinamikai válaszfüggvény

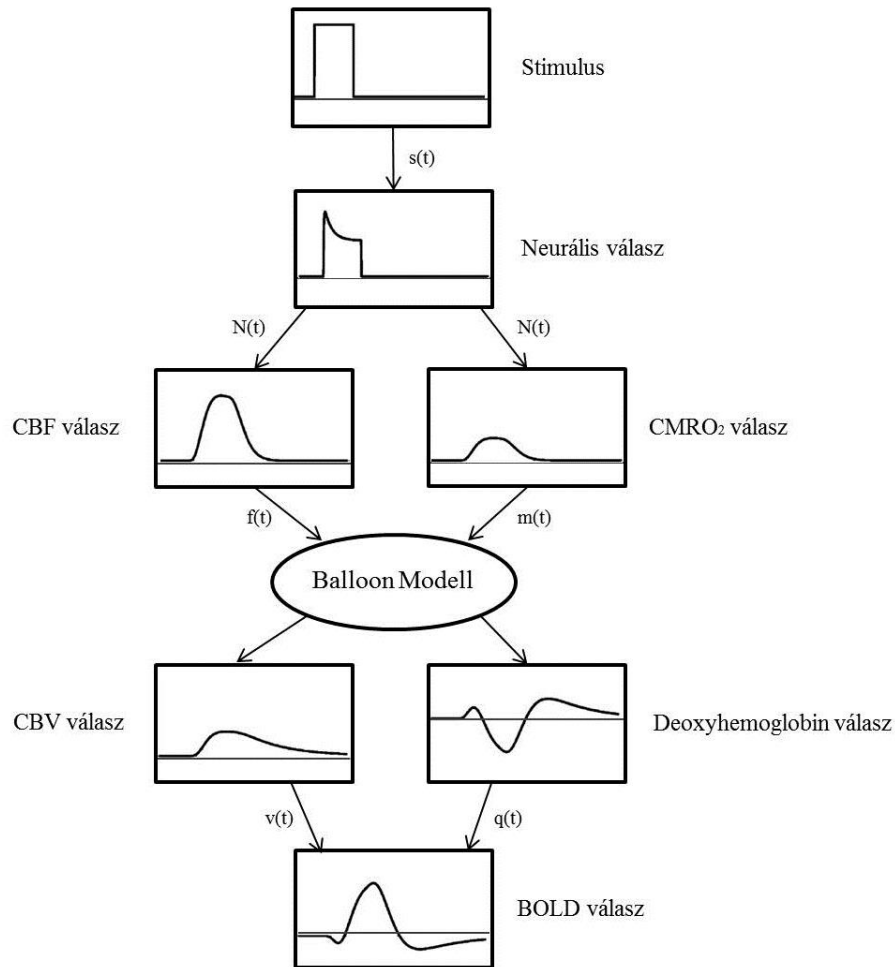
A BOLD kontrasztban megfigyelt átmeneti és késleltetett változásokat hemodinamikai válasznak nevezzük. Idegi aktivitás után egy rövid ideig ez a lokalizált válasz egy egyértelmű és reprodukálható időbeli lefolyást követ, amelyet hemodinamikai válasz függvénynek (hemodynamic response function – HRF) neveztek el (Friston, 1994; Glover, 1999; Kim és mtsai, 2020). A HRF leírja az agyi vérátáramlás, vértérfogat és oxigénellátás idegi aktivitással összefüggő lokális változásait, és modellezi a vizsgálat során várható BOLD jel térbeli lefolyását (Logothetis & Wandell, 2004). A neurális aktivitás növekedésével a metabolizmus is fokozódik, ezáltal megnő az oxigén felhasználás; ennek hatására megváltozik az oHb és dHb koncentrációja a közeli érrendszerben, megnő a dHb koncentrációja, miközben az oHb koncentrációja lecsökken (Heeger & Ress, 2002; Maloney és mtsai, 1997; Li és mtsai, 2015). A megnövekedett áramlás a vénákban ballonszerű rugalmasságuk miatt értágulatot idéz elő, ami a (többnyire oxigén szegény) vénás vérmennyiség gyarapodását eredményezi (Buxton és mtsai, 1998; Shim és mtsai, 2018). Számos közlemény vizsgálta a hemodinamikai válasz modelljét, a kutatások során különféle módszerekkel mérték a vér térfogatát, áramlását, oxigenizációját és mágneses szuszceptibilitását (Germuska & Wise, 2019; Zou és mtsai, 2021; Shim és mtsai, 2018). A kutatások alátámasztották, hogy a hemodinamikai válasz görbében megfigyelhető kezdeti süllyedés, azaz “initial dip” szorosabban köthető az idegsejtek aktivitásához, mint a hemodinamikai válasz más, lassúbb lefolyású komponenseihez (Ivanov és mtsai, 2017; Buxton, 2001). Általánosan elfogadott tény, hogy a megnövekedett véráramlás a fokozott szinaptikus aktivitásból következik. Ennek az az oka, hogy a véráramlás a glükózfogyasztás arányában növekszik, illetve, hogy a glükóz metabolizmus összefügg a szinaptikus aktivitással.

A véráramlás normál körülmények között korrelál a glükóz fogyasztással és az oxigénfogyasztással, de nem feltétlenül van ok–okozati összefüggésben azzal. Ezt támasztja alá az is, hogy a véráramlást nem befolyásolja sem a tartós hypoxia (csökkent vér oxigénszint), sem pedig a hypoglikaemia (csökkent vércukorszint) (Mintun és mtsai, 2001). Továbbá fontos szem előtt tartani, hogy a véráramlás rendkívül lassú a neurális aktivitást kísérő változásokhoz képest: az agy általában addigra már teljesíti a feladatot, és tovább lép, mire az érrendszer reagál a változásra.

1.2.1. HRF alakjának elemzése

Egy neurális esemény által kiváltott hemodinamikai válasz pontos modellezése fontos szerepet játszik az fMRI adatok elemzésében. A HRF vizsgálata során meghatározott paraméterekből (amplitúdó, késleltetés és időtartam) következtetni lehet a hemodinamikai hatás intenzitására, a kezdeti késésre, és az agyi anyagcsere időtartamára. A függvény kezdeti– és csúcsra érési késése a különböző agyterületek aktivációjának idejéről, míg a szélessége az aktiváció időtartamáról ad információt (Lindquist és mtsai, 2008).

A hemodinamikai válaszfüggvény részletes elemzése azt mutatja, hogy az fMRI jel kétszer csökken az alapvonal alá: kezdetben lecsökken a jel intenzitása, majd egy elnyújtott stimulus utáni negatív BOLD jel (azaz „undershoot”) figyelhető meg. A kezdeti jelcsökkenés összefügghet a $CMRO_2$ növekedésével. Ebben a rövid időszakban megnő az oxigénfogyasztás, ami a dHb növekedéséhez és az oHb csökkenéséhez vezet, ez pedig BOLD jel visszaesését okozza. A stimulus utáni negatív BOLD jel a CBV lassú, a stimulus előtti szintre való visszatéréssel magyarázható. A választ keltő hatás befejeződésével a CBV érték továbbra is magasabb, mint az alapvonal, még akkor is, ha mind a $CMRO_2$, mind a CBF visszatér a saját kezdeti szintjére. Ezért az inger megszűnése után a dHb koncentráció is magasabb lesz, mint az alapvonal érték, ami negatív BOLD jelet eredményez mindaddig, amíg a CBV érték vissza nem tér az alapvonalhoz (Buxton és mtsai, 2004) (3. ábra).



3. ábra. (1) az inger $s(t)$ kiváltja a neurális választ $N(t)$; (2) a $N(t)$ kiváltja a CBF választ $f(t)$ és a CMRO₂ választ $m(t)$; (3) az $f(t)$ és $m(t)$ serkenti a balloon modellt a CBV $v(t)$ és a teljes dHb válasz $q(t)$ kiváltására; és (4) $q(t)$ és $v(t)$ együtt előállítják a BOLD jelet (forrás: Buxton és mtsai, 2004).

1.3. Hemodinamikai paraméterek becslése

1.3.1. Balloon modell

A Balloon modell a vértérfogaton és a dHb koncentráción alapuló BOLD jel jellemzésére alkalmas hemodinamikai modell (Zayane & Laleg-Kirati, 2015). A neurális aktivitás és a véráramlás függvényének leírása Buxton és munkatársai (1998) munkáján, illetve Friston és munkatársai (2000) hemodinamikai állapotváltozásokat leíró matematikai modellel való kiterjesztésén alapul. 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” (Buxton és mtsai, 1998), ami a felfújott „ballon” analógiájával írja le a postkapilláris vénás tér viselkedését (Deneux & Faugeras, 2006; Riera és mtsai, 2004; Robinson és mtsai, 2006). Egy hemodinamikai modell közvetít a szinaptikus aktivitás és a mért BOLD válaszok között. Ez a

modell lényegében ötvözi a Balloon modellt és az rCBF neurális aktivitás által okozott változásainak lineáris dinamikai modelljét.

A hemodinamikai modellel a következő paraméterek becsülhetők meg az alkotott kép legkisebb egységeire (voxelekre):

1. *The Neuronal Efficacy* (e)

A neurális aktivitás által kiváltott perfúziós jel növekedését jelenti denzitásban kifejezve (azaz a kiváltott tranziensek másodpercenkénti számában). Biofizikai szempontból nem túl érdekes, mert tükrözi az ingerre érkező neurális választ, valamint az ebből következő szinaptikus aktivitást, ami hozzájárul a jel kiváltásához. Ennek a paraméternek a változásai befolyásolják a kiváltott hemodinamikai válaszokat (Friston és mtsai, 2000).

2. *Signal Decay* (ts) – *Jelcsökkenés*

Ez a paraméter tükrözi a jel romlását vagy megszűnését. A neurális aktivitás perfúziós változásokban történő kifejezése, néhány száz mikrométeren felül, jelentős neurogén komponenst tartalmaz (amely növelhető a vasculáris endothelium elektromos vezetésével). A több mm-es térbeli méretarányánál azonban valószínű, hogy a gyorsan diffundáló térbeli jelek közvetítik az rCBF növekedését az arterioláris simaizom relaxációja révén (Friston és mtsai, 2000).

3. *Transit Time* (t_0) – *Görbe csúcsra érésének ideje*

Ez egy fontos paraméter, amely meghatározza a jel dinamikáját. A nyugalmi vénás térfogatot elosztva a nyugalmi áramlással, körülbelül egy másodpercre becsülhető (0,98 s). Más szavakkal, körülbelül egy másodpercbe telik, amíg a vérsejt áthalad a vénás térbe. A megnövekedett átlagos tranzitidő lelassítja a BOLD jel dinamikáját az áramlás változásaihoz viszonyítva. A válasz alakja ugyanaz marad, de lassabban ábrázolódik (Friston és mtsai, 2000).

1.3.2. Blind dekonvolúció

Az agyi tevékenység fMRI jelből történő rekonstruálása számos kihívást rejt magában. Például a mért jelek nem neurális hemodinamikai forrásokból származó összetevőket is tartalmazhatnak, amelyek befolyásolhatják az oksági konnektivitás becsléseit.

Két módszert ismerünk, amely az agyi régiók közötti kapcsolatok elemzésén túl hemodinamikai paraméterek becslésére is alkalmas, ezek a blind dekonvolúció 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 (<https://gobertpartners.com/whats-the-meaning-of-deconvolution>). Az fMRI adatfeldolgozás esetében ez azt jelenti, hogy megbecsüljük azt a hemodinamikai választ, amely a legjobban megjósolja a mért fMRI-jélet 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 (Levin és mtsai, 2011).

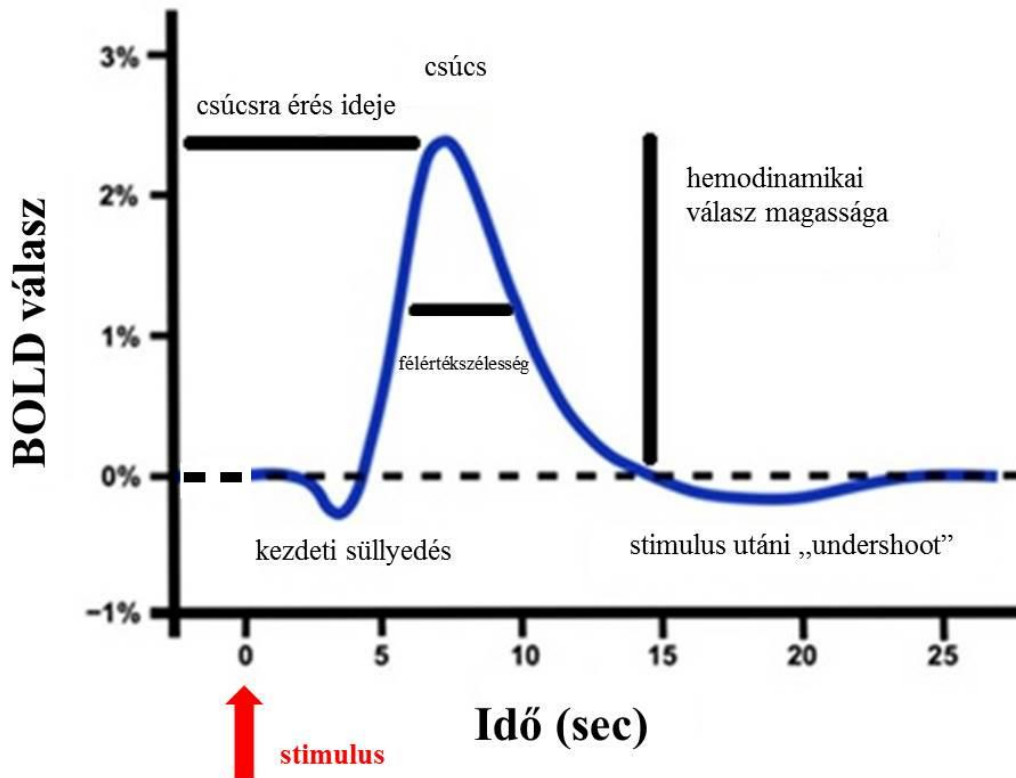
A blind dekonvolúció esetében problémát jelent, hogy a hemodinamikai rendszer valódi paraméterei és a látens bemenetek nem ismertek, ezért az fMRI időbeli lefutása szempontjából a neurális jel rekonstrukciója nem egyedi. Ennek az az oka, hogy a hemodinamikai paraméterek határozzák meg a BOLD jel késleltetését a mögöttes neurális aktivitáshoz viszonyítva.

Wu és munkatársai (2013) olyan módszert dolgoztak ki, amelyben a nyugalmi állapotú fMRI-t spontán eseményhez kapcsolódó folyamatnak tekintették, amelyekből kivonták a HRF-eket, feltételezve, hogy kanonikusak, és egy Weiner-szűrőn alapuló dekonvolúciós modellben alkalmazták a látens neurális változók meghatározásához. A hemodinamikai dekonvolúció vak („blind”), mert csak egy változó érhető el (fMRI idősor), amelyből mind a látens neurális idősor, mind a HRF becslésre kerül. Egyszerűen fogalmazva, a technika a nyugalmi állapotú fMRI-t eseményekhez kapcsolódó idősróként modellezi, a véletlenszerűen előforduló eseményeket pontfolyamatként modellezve (Rangaprakash és mtsai, 2018).

A legújabb parametrikus megközelítések együttesen becsülik meg a látens idegi változókat és a HRF-et, utóbbit komplex biofizikai, matematikai modellekkel jellemezve (pl.: hemodinamikai modell (Friston és mtsai, 2000; Buxton és mtsai, 1998; Mandeville és mtsai, 1999).

A HRF-et három paraméter jellemez (Handwerker és mtsai, 2004; Aguirre és mtsai, 1998): (1) válasz magassága/intenzitása (height) (H), (2) válasz hossza/félérték szélesség (FWHM), és (3) csúcra érés ideje/válasz késleltetése (time to peak) (T2P). Általában a T2P 3–8, az

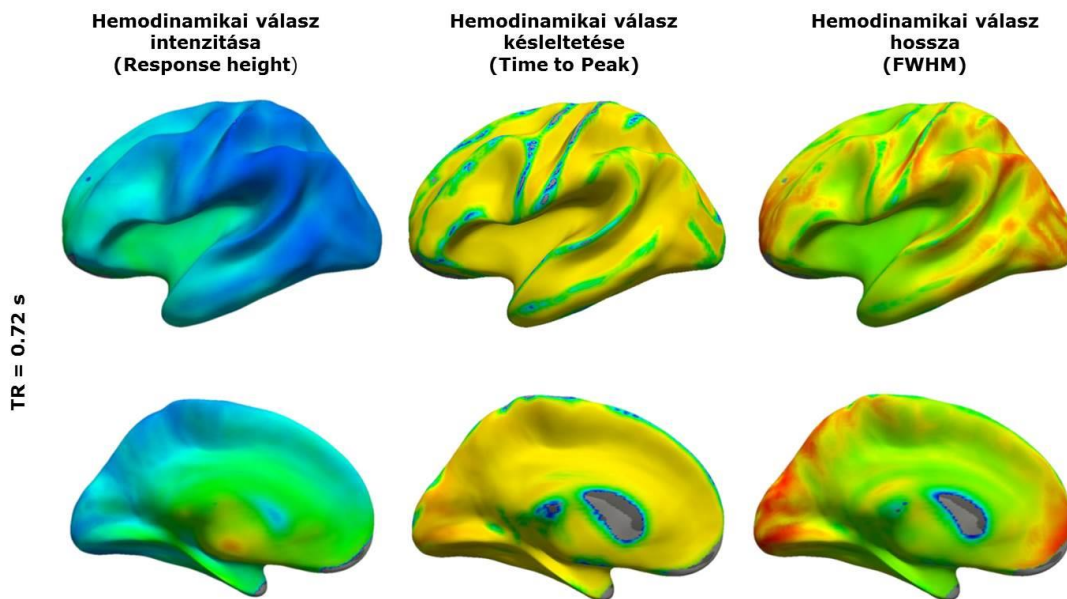
FWHM 2–4 másodperc (Handwerker és mtsai, 2004). A válasz magassága a HRF amplitúdója, a T2P a késleltetést méri, az FWHM pedig a BOLD válasz időtartamához kapcsolódik (Rangaprakash és mtsai, 2021) (4. ábra).



4. ábra. A regionális BOLD válasz, amelyet egy rövid perifériás inger generál, hemodinamikai válaszfunkció (HRF) néven ismert. A HRF általában kis kezdeti süllyedést mutat, amit egy magas csúcs követ, majd egy változó inger utáni „undershoot” (forrás: https://andysbrainbook.readthedocs.io/en/latest/glossary/terms/BOLD_Response.html).

A BOLD válasz nagy részét a pozitív csúcs képezi, gyorsan túlszárnyalva a kezdeti kis csökkenést. Ebben a fázisban a regionális agyi véráramlás aránytalanul növekszik az anyagcsere-szükségletekkel párhuzamosan. Ennek eredményeként az oxy- és a deoxy Hb aránya átmenetileg növekszik, és megnövekszik az MR jel is. Még egy nagyon rövid inger mellett is a domináns HRF válasz lassú és késleltetett, gyakran csak 5–15 másodperccel később jelentkezik. A stimulus utáni „undershoot” egy olyan változó, ami leggyakrabban a hosszan tartó ingerkísérletekben figyelhető meg. Mechanizmusa vitatott, de valószínűleg az artériás vér térfogatának lassú helyreállításából és a regionális agyi véráramlás késői inger- és agyi aktivitástól függő csökkenéséből ered.

Az 5. ábrán a hemodinamikai válasz paramétereinek eloszlását figyelhetjük meg. Az ábra Freesurfer szoftverrel előállított populációs átlagot megjelenítő felfűjt agyfelszint prezentálja.



5. ábra. Hemodinamikai parametrikus térkép. Az ábrán 15 egészséges fiatal átlagolt rsfMRI képeiből számolt térképek láthatók, amelyek a hemodinamikai válasz paramétereinek eloszlását szemléltetik (bal félteke oldalról és középről).

1.4. 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 kapcsolatrendszert alkotnak, amelyben folyamatos az információáramlás: így hozzák létre az agyi hálózatot (van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010).

Az agyban lévő kapcsolatok több szinten is leírhatók. Makroskálán a kutatók az agykérgi területeket írják le, amelyek teljes agyi hálózatokba kapcsolódnak. Ezen a skálán a BOLD jel lassú, alacsony frekvenciájú ingadozások szisztematikus mintázatát mutatja. Mikroskálán a kutatók az agyat az egyes sejtek vagy subcelluláris komponensek szerint írják le. Mezoskálán a kutatók az agyat a különböző sejtípusok és azok belső kapcsolatai alapján írják le (Haueis, 2021).

A konnektivitás kifejezés az agy szerveződésének több olyan aspektusára utal, amelyek biztosítják az optimális információfeldolgozást. Makroszkopikusan az agyi konnektivitás három fő fogalomra osztható:

- Anatómiai vagy strukturális konnektivitás: neuronok vagy neurális elemek halmazait összekapcsoló hálózatok.

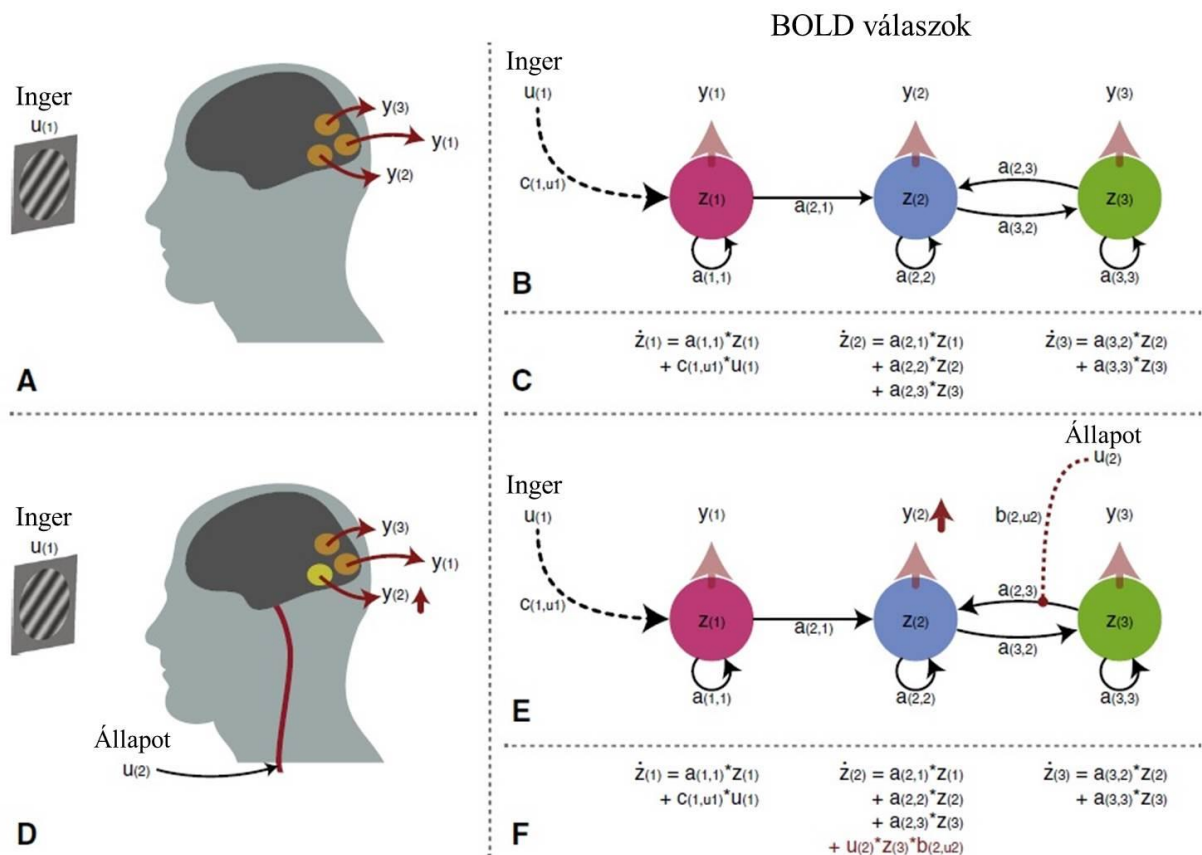
- Funkcionális konnektivitás: a régiók átlagos BOLD görbéinek statisztikai hasonlóságából készített kapcsolatmátrixokat használja az agyműködés globális és regionális jellemzésére.
- Effektív konnektivitás: az egyik régió irányított hatása a másikra (Friston, 2009), melyhez neurális kölcsönhatásokat leíró modellt használ és ezáltal kiegészítheti a funkcionális hálózati analíziseket. Az effektív agyi konnektivitás vizsgálatához elsősorban a Granger kauzalitás, a DCM és a Bayes-hálózatok lehetnek érdekes metódusok a kutatók számára (Friston, 2009; Zhang és mtsai, 2015).

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 (Sporns és mtsai, 2005; Kelly és mtsai, 2012; Sporns, 2013). A hálózatanalízis során a strukturális kapcsolatokat vagy a funkcionális kapcsolatokat az előre meghatározott agyi régiópárok (ROI: Region Of Interest) esetében elemzik (Shappell és mtsai, 2019).

A következő fejezetekben az effektív és funkcionális konnektivitást vizsgáló technikák közül a gráfelméleti módszerek tekintetében a kisvilág tulajdonságú gráfokat, illetve a DCM módszereket fogjuk kiemelni.

1.4.1. Effektív konnektivitás alapú agyi hálózatelemzés DCM módszerrel

A dynamic causal modeling (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 vasculáris változásokat jellemző paraméterek egyidejű becsléséhez (Tsvetanov és mtsai, 2021).



6. ábra. Ez az ábra két „bemenetből” áll (u); $u(1)$ =vizuális inger bemenet, $u(2)$ =gyógyszerbevitel. Amikor az alany ingereket kap alap állapotban (A), három agyi régió mutat aktivitást. (B) Az egyetlen régióból származó BOLD jelet az alapul szolgáló idegi aktivitás z változása okozza, amelyet a kísérlet során nem mértek. A mozgásegyenletek (C) az egyes régiók mögöttes idegi aktivitásának változásának sebességét mutatják, z. A gyógyszeres állapot vizsgálata során kölcsönhatás mutatható ki a 2. régióban (D). Ez a kölcsönhatás befolyásolja a külső kapcsolat erősségét a (2,3) (E). E hatás erősségét a $b(2, u2)$ érték határozza meg (F) (forrás: Kahan & Foltynie, 2013).

A DCM a regionális spontán neurális aktivitás gyakoriságát hálózati kontextusban modellezi. A spontán aktivitás mértéke a neurális tüzelési frekvencia, amit Hertz-ben (Hz) mérünk. Ebben a modellben a kapcsolati erősségi paraméterek az agyi területek egymásra gyakorolt gátló vagy gerjesztő hatását jelentik. Ezért egy hálózati kapcsolat mértéke lehet pozitív vagy negatív, annak megfelelően, hogy gerjesztésről, vagy gátlásról beszélünk, mértéke pedig Hz-ben kifejezve ezen additív hatás erősségét jellemzi. A DCM modellezi a régiók öngátló és öngerjesztő hatását is, de nagyságrendi okok miatt ezt logaritmus skálával jellemezzük. A log skála negatív értékei 0 és 1 közötti Hertz értéket vagy gyenge öngátlást jeleznek, míg a pozitív értékek 1 feletti Hertz értéket vagy erős öngerjesztést jelentenek. A DCM számos változót vesz figyelembe, mint például a hemodinamikai válasz, az áramlás dinamikája, az aktivitástól függő jel, a térfogat változása és a dHb szintje. A DCM az 1.3.1. fejezetben tárgyalt kiterjesztett Balloon modellt (Friston és mtsai, 2000) használja az idegsejtek aktivitása miatt bekövetkező hemodinamikai változások leírására (6. ábra).

A fMRI DCM módszert általában az agyi hálózatok effektív kapcsolódási mintázatainak elemzésére használják. Az agyban létező legtöbb (esetleg az összes) kapcsolat kétirányú, ezért az egyik régió másokra gyakorolt hatásának matematikai vizsgálata érdekében figyelembe kell vennünk, hogy az egyik régió hatása a másokra időben késleltetett (Daunizeau és mtsai, 2011). Ahhoz, hogy az effektív konnektivitást számszerűsíteni tudjuk, egy olyan modellt kell létrehoznunk, amely a megfigyelt BOLD (y) jelet reprodukálja (ezt generatív modellnek nevezzük). A generatív modell olyan eljárásként képzelhető el, amely idősorokat generál a mögöttes folyamatokból (pl. neurális fluktuációk és kapcsolati erősségek). A generált idősorok a modell paramétereitől függenek, amelyeket különbözőképpen értelmezhetünk, például egy paraméter egy adott neurális kapcsolat erősségét jellemezheti. A modell megadása után az adatok szimulálhatók, és megbecsülhető, hogy melyik szimuláció jellemzi legjobban a megfigyelt adatokat. Ez két lépésben történik: először is a modell inverziója (azaz becslési eljárás) történik, ami értékeli a modellt abból a szempontból, hogy az mennyire írja le a mérési adatokat (vagyis, hogy mennyire hasonlítanak a megjósolt és megfigyelt válaszok). A második szakaszban a hipotézisek tesztelése történik a különböző modellekből kapott eredményekkel (például különböző hálózati architektúrákkal), egyéni vagy csoport szinten. Ezt a két szakaszt Bayes-modell inverzióknak és összehasonlításnak nevezzük (Zeidman és mtsai, 2019/a).

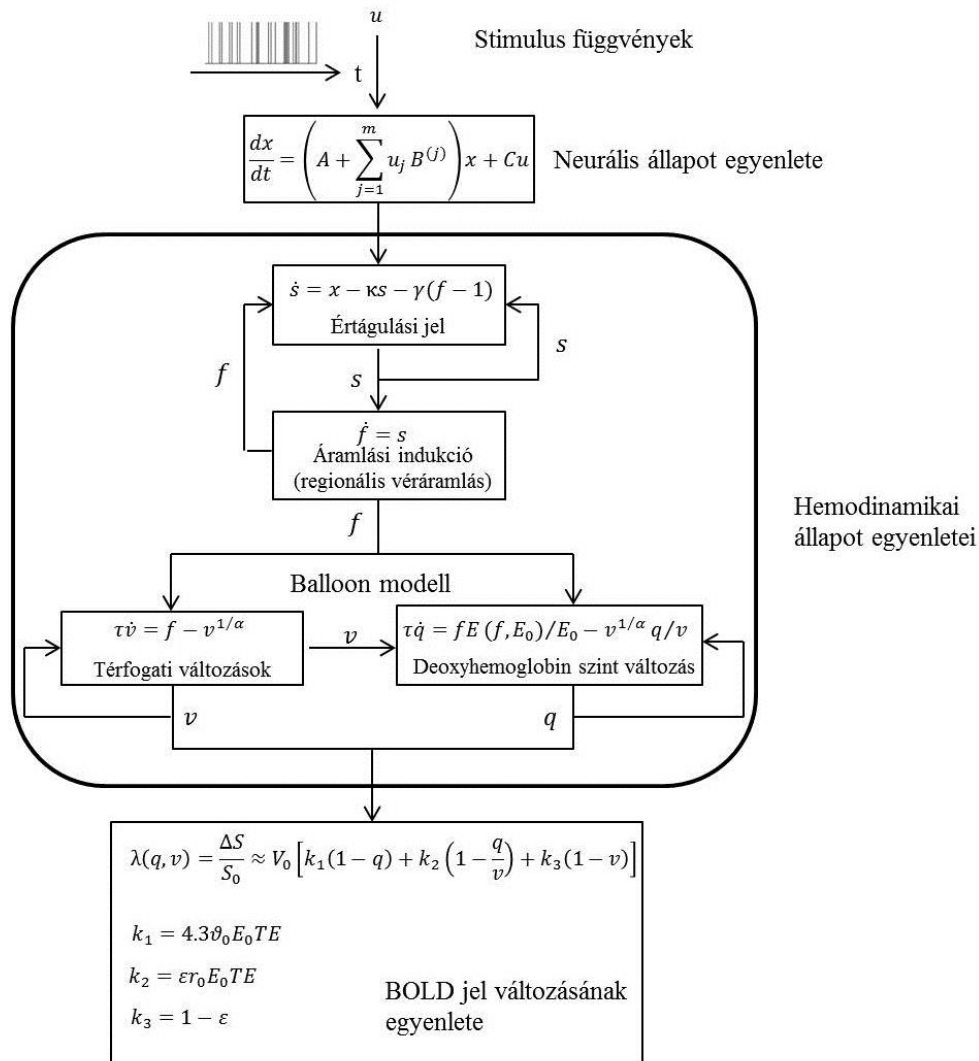
A neuroimaging vizsgálatok jellemzően hierarchikus felépítésűek. Az első (egyéni belüli) szinten képalkotó modalitással készült mérésekből (pl. fMRI, EEG, MEG) következtethetünk az egyének idegi válaszára megfelelő modellek megadásával és illesztésével. A modellparaméterek ezután a második (egyének közötti) szintre kerülnek, ahol az egyének közötti hasonlóságok és különbségek kerülnek vizsgálatra. A neuroimaging adatok ok-okozati interakcióinak modellezésére a DCM a leggyakrabban alkalmazott módszer. A DCM (standard/determinisztikus DCM) leggyakrabban azt feltételezi, hogy a modellezett rendszer teljesen determinisztikus, ami azt jelenti, hogy a rejtett idegi aktivitás időbeli alakulása egy adott régióban a bejövő kapcsolatokról és külső inputokról tevődik össze.

A DCM elemzés célja egy modell kapcsolati paramétereinek megbecslése, valamint annak értékelése, hogy egy adott modell mennyire magyarázza a megfigyelt adatokat. Ez lehetővé teszi, hogy következtetéseket tudjunk levonni a hálózat felépítéséről, valamint, hogy a régiók közötti kapcsolatok erősségét és irányát számszerűsíthessük. A modell differenciálegyenletek halmaza, amely leírja a stimulációtól az idegi aktivitáson át a megfigyelt adatokig történő átalakulásokat.

Annak érdekében, hogy a konnektivitásról neurális szinten tudjunk nyilatkozni, olyan effektív konnektivitási modelleket kell alkalmaznunk, amelyek a neurális dinamika modelljét egy biofizikailag elfogadható modellel kombinálják, amely leírja az átalakulást a neurális aktivitástól a detektált jelig (Friston és mtsai, 2003). A neurális állapot és a megfigyelt jel közötti kapcsolat nemlineáris biológiai folyamatok sorozataként modellezhető, és az alkalmazott képalkotási modalitástól függ. Az fMRI adatok esetében ez a kapcsolat a neurális aktivitásból ered, ami a vazodilatációs jel növekedését okozza. Ezzel együtt a régióba történő áramlás arányosan növekszik a vér térfogattal és a dHb koncentráció változásával, ami a BOLD válaszban megfigyelhető módosulást okozza (Buxton és mtsai, 1998; Friston és mtsai, 2000). Ezt nevezzük „hemodinamikus forward modellnek”, amely a rejtett állapotot térképezi fel a megfigyelt adatokhoz képest. Ez a leképezés számos olyan paramétertől függ (fMRI esetén a hemodinamikai paraméterektől), amelyeket a kapcsolati paraméterekhez hasonlóan meg kell becsülni. Amint megvan a kapcsolati paraméterek értéke, valamint a modellt meghatározó paraméterek, kiszámítható az y (BOLD jel) várható értéke a következő matematikai kifejezéssel (1. képlet).

$$y(t) = \lambda(v, q, E_0). \tag{1}$$

A BOLD jel egy extra- és intravasculáris komponensre van felosztva, ezek a jelkomponensek a dHb tartalomtól függenek, és a jelet v és q nemlineáris függvényévé teszik (Friston és mtsai, 2000) (7. ábra).



7. ábra. Az ábrán a hemodinamikai modell sematikus összefoglalása látható a DCM-ben. A kísérletileg vezérelt bemeneti függvények (u) idegi válaszokat idéznek elő (x), amelyeket egy bilineáris differenciálállapot–egyenlet modellez, és amelyek hemodinamikai választ váltanak ki (forrás: Stephan és mtsai, 2007).

Tehát, a DCM mögött álló központi gondolat az, hogy az agyat egy determinisztikus, nemlineáris dinamikusan rendszerként fogjuk fel, amelyet különféle impulzusok (input) érnek és ezekből változatos kimeneteket produkál (Friston és mtsai, 2003). Az effektív konnektivitás a nem megfigyelt agyi állapotok (például a különböző régiók neurális aktivitása) közötti kapcsolatot paraméterezi.

1.4.2. Modellválasztás

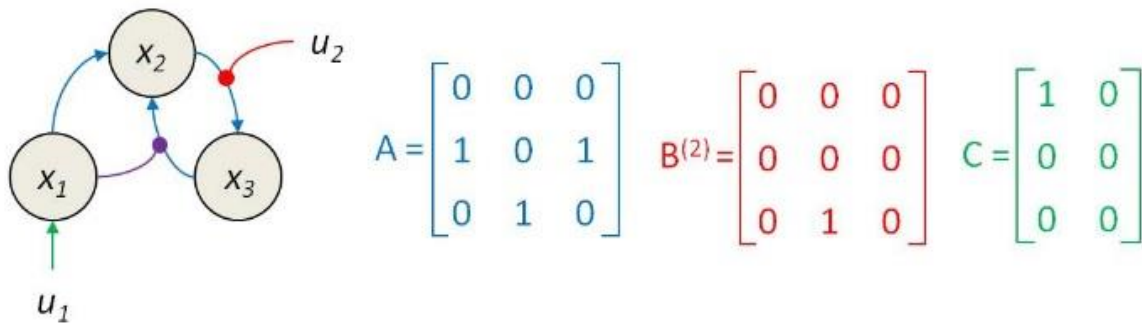
Hagyományosan a DCM-et olyan hipotézisek tesztelésére használják, amelyek néhány régiót tartalmazó hálózatokat írnak le, és Bayes-féle modellszelekcióval hasonlítanak össze. Ez egy olyan eljárás, amely „megjósolja” a hipotézisek (vagy modellek) közül a legvalószínűbbet (Razi és mtsai, 2017). A régiók vagy csomópontok számának növelése a DCM-ben kihívásokat rejt magában, például a külső (csomópontok közötti) kapcsolatok vagy élek

száma a csomópontok számának négyzetével növekszik. Ez olyan modellekhez vezethet, amelyekben rendkívül sok szabad paraméter található, és a paraméterek között feltételes függőségek vannak. Ezen túlmenően a modellek inverziójához szükséges számítási idő exponenciálisan növekszik a szabad paraméterek számával. Mivel a sztochasztikus DCM-nek mind a rejtett (neurális) állapotokat, mind a paramétereket meg kell becsülnie, számításilag intenzívebb. Ezzel szemben a spektrális DCM sokkal alacsonyabb számítási igényű, és alkalmas nagyméretű, 32–64 agyrégiót tartalmazó modellek invertálására (Razi és mtsai, 2017).

Nyugalmi fMRI esetében a külső inputok hiányában a neurális dinamikát a belső aktivitás, az úgynevezett endogén vagy neurális ingadozások adják. A nyugalmi fMRI idősorok generatív modelljei ugyanolyan formájúak, mint a feladat alapú fMRI DCM-ei, de figyelmen kívül hagyják az exogén modulációs bemeneteket. Jelenleg két séma létezik a nyugalmi fMRI modellek inverziójára. Bár mindkét séma ugyanazt a Bayes eljárást alkalmazza a modell inverziójához, a paraméterbecsléshez használt adatok felhasználásában különböznek. Az első séma az adatokat az időtartományban fordítja, és a modell önmagában az idősor előrejelzésére szolgál. Ezt sztochasztikus DCM-nek nevezik (Li és mtsai, 2011). A sztochasztikus DCM a DCM keretrendszer egy kiterjesztésére utal, ahol feltételezzük, hogy a hálózati csomópontokon belüli tevékenységet a kísérletileg szabályozott bemeneteken és más területekről származó hatásokon kívül ismeretlen (véletlen vagy sztochasztikus) inputok irányítják (Lemieux és mtsai, 2011). Ehhez nemcsak a modell paramétereinek becslésére van szükség, hanem a rejtett állapotokra is, amelyek valószínűségi változókká válnak. Az időbeli jellemzőket tekintve a rejtett állapotok időben változó, míg a modell paraméterei időben invariánsak. Ez olyan problémát jelent, amely számításigényes, különösen akkor, ha a rejtett állapotok (azaz gráfok) száma túl nagy. A probléma finomítására egy determinisztikus modellen alapuló DCM-et fejlesztettek ki (Friston és mtsai, 2014; Razi és mtsai, 2015). Ez a séma a sztochasztikus modell korlátozott inverzióját biztosítja a neurális fluktuációk cross-spektrális sűrűségének paraméterezésével. Az endogén fluktuációk implicit paraméterezése azt jelenti, hogy az állapotok többé nem valószínűségi (ellentétben a sztochasztikus DCM-mel). Tehát, a spektrális DCM megbecsüli a megfigyelt (komplex) cross-spektrumokat generáló modellek időinvariáns paramétereit. Egy korábbi tanulmányban (Razi és mtsai, 2015) a kis számú csomópontot tartalmazó modellek rejtett állapotaiban összehasonlították a spektrális és sztochasztikus DCM-et endogén fluktuációkkal (más néven állapotzajjal). Megmutatták, hogy a spektrális DCM nemcsak pontosabb és számításilag hatékonyabb,

hanem érzékenyebb is a csoportkülönbségekre. Ez teszi a spektrális DCM-et ideális módszerre a nagy agyi hálózatok effektív konnektivitásának vizsgálatára.

A feladat alapú effektív konnektivitás leírja, hogy az egyik agyrégió milyen ok–okozati hatást gyakorol a másira (Friston, 1994). A feladat alapú effektív konnektivitás pontosabb betekintést tesz lehetővé a konnektivitás és az ok–okozati összefüggésre vonatkozóan, az eredmények erősen feladat– és modellfüggőek (Friston és mtsai, 2003; Paul és mtsai, 2021).



8. ábra. Az A, B, C mátrixok. A mátrixok megfelelnek a kapcsolati erősségeknek, a kapcsolatok bemeneti modulációinak, bemeneti állapot csatolások és a kapcsolatok állapotmodulációinak (forrás: <https://mbb-team.github.io/VBA-toolbox/wiki/dcm/>).

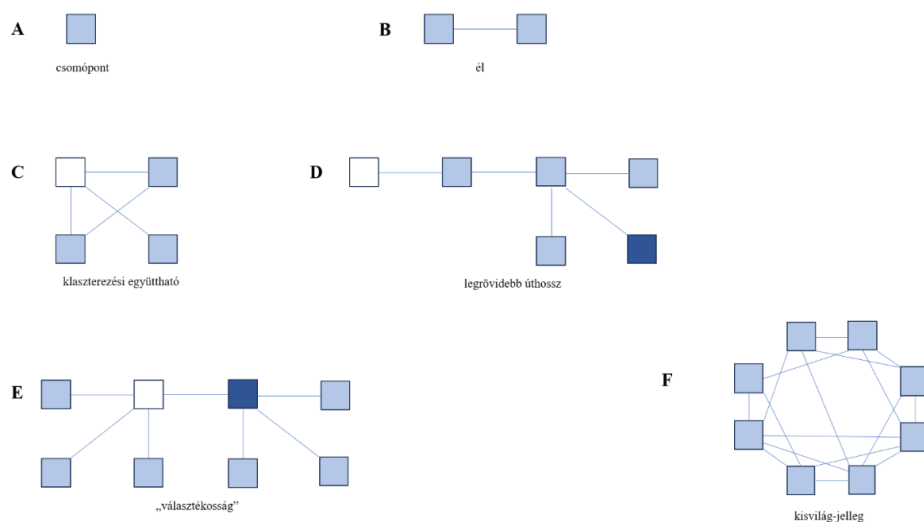
Az A mátrix, más néven kapcsolati mátrix, leírja az agyi régiók közötti kapcsolatokat és azt a hatást, amelyet egy neurális rendszer gyakorol a másira. A B mátrixok a konnektivitás változását írják le, a C mátrix jeleníti meg a külső u bemenetek neurális aktivitásra gyakorolt közvetlen hatását (Sadeghi és mtsai, 2020) (8. ábra).

1.4.3. Szomszédossági mátrixok gráfelméleti elemzése

Az emberi agy egy összetett hálózat, amely a makroskálán egy gráfként ábrázolható, ahol a csomópontok (9/A ábra) az agyi régiókat, az élek (9/B ábra) pedig a régiók közötti (strukturális vagy funkcionális) kapcsolatokat jelölik (Bullmore & Sporns, 2009). A gráfelmélet nagyon hatékony eszköznek bizonyul a komplex agyi hálózat megértésében, jellemzésében és számszerűsítésében. A gráfelmélet és a hálózatelemzés első alkalmazása 1736-ra tehető, amikor Leonhard Euler megoldotta a königsbergi hidak problémáját (Euler, 1736). Egy gráf lehet irányított vagy nem irányított, attól függően, hogy a csomópontok közötti élek tartalmazznak-e irányinformációt (pl. ok – okozati kölcsönhatás). A gráfokat súlyozottnak vagy binárisnak tekinthetjük, attól függően, hogy a csomópontok közötti élekhez vannak-e különböző erősségek rendelve. A különböző hálózatok topológiai mintázatait olyan mérőszámokkal jellemezhetjük, mint például a klaszterezési együttható, az átlagos legrövidebb úthossz, a kisvilág-jelleg, és a „választékosság” (Newman, 2010). A

klaszterezési együttható annak a mérésére szolgál, hogy a gráf csomópontjai milyen mértékben hajlamosak egymással klasztereket kialakítani (9/C ábra). A legrövidebb úthossz két csomópont esetében a legrövidebb utat jelenti. Az átlagos legrövidebb úthossz az összes legrövidebb út átlaga (9/D ábra). A „választékosság” azt jelenti, hogy a hálózat csomópontjainak kapcsolódási mintázata topológiai szempontból hasonló, értéke annál nagyobb, minél erősebb ez a hasonlóság (9/E ábra). A kisvilág-jelleg a hálózatok olyan tulajdonsága, amelyekben a legtöbb csomópont nem szomszédja egymásnak, de minden más csomópontból kis számú lépéssel elérhető. Kisvilág típusú hálózatokban a klaszterezési együttható magas, és az átlagos úthossz rövid (9/F ábra). Az elméleti vizsgálatok rámutattak arra, hogy az agyi régiók nagyobb valószínűséggel lépnek kölcsönhatásba a szomszédos területekkel, ugyanakkor néhány távolabbi kapcsolatra is szükségük van ahhoz, hogy az információ átvitelt felgyorsítsák egymás között (Bullmore & Sporns, 2012; Chen és mtsai, 2013). Az emberi agy összetett szerkezete miatt nagy jelentősége van azoknak a méréseknek, amelyek képesek az agyi hálózat kisvilág tulajdonságait mérni (He & Evans 2010; Liao és mtsai, 2017).

A legújabb tanulmányok azt mutatják, hogy az agyi hálózatok kisvilág tulajdonságai különböző kognitív tevékenységek (amelyek szellemi erőforrásainkat veszik igénybe) hatására változnak (Cao és mtsai, 2016; Liang és mtsai, 2016), ugyanakkor ez a jelenség neurológiai és mentális rendellenességek esetében is megfigyelhető (Abós és mtsai, 2017).



9. ábra. Gráf paraméterek. A gráfok alapvető építőkövei a csomópontok (A) és az őket összekötő élek (B). A klaszterezési együttható (C) azt méri, hogy egy adott gráf csomópontjai milyen mértékben kapcsolódnak egymáshoz. Az úthossz (D) a csomópontok közötti legrövidebb utat jelenti. A „választékosság” (E) két szomszédos csomópont fokszámának korrelációja. A kisvilág szerkezet (F) erősen összekapcsolt klasztereket és rövid úthosszakokat mutat bármely két csúcs között (forrás: Tijms és mtsai, 2013).

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 (Sporns, 2013).

1.5. A kutatásban vizsgált betegcsoportokhoz kapcsolódó irodalom áttekintése

1.5.1. Agyi hálózatok

A nagyméretű agyi hálózatok az agy kiterjedt régióinak gyűjteményei, amelyek az fMRI BOLD jel elemzésével vizsgálhatók (Riedl és mtsai, 2016). Az agyi hálózatokkal foglalkozó kutatások alapján ismerünk „nyugalmi állapotú hálózatokat” (resting state networks – RSN-ek) (Greicius és mtsai, 2003), amelyek akkor „aktívak”, amikor nem végzünk feladatot, és aktivált hálózatokat, amelyek valamilyen feladat során aktiválódott agyi területeket foglalják magukban. Számos nyugalmi hálózatot azonosítottak, beleértve a vizuális, figyelem, hallási és default mode hálózatot (Beckmann és mtsai, 2005). A nyugalmi állapotú hálózatokról általában stabil és következetes funkcionális kapcsolódási mintázatokat mutatnak (Zhang és mtsai, 2008).

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 (Penfield & Boldrey, 1937), a PM pedig a különféle mozgásminták elindítását szabályozza (Hoshi & Tanji, 2000). Az SMA szerepe is a mozgás megtervezése, de ez a terület akkor is aktiválódik, ha a mozgást nem hajtják végre, hanem csak gondolkodnak rajta (Svoboda & Li, 2018). Ezek a régiók hozzák létre a pyramidalis motoros hálózatot (Biswal és mtsai, 1995), amely elsősorban a mozgások sokféleségének lebonyolításáért és ellenőrzéséért felelős (Lam és mtsai, 2018). Az extrapyramidalis rendszer a basalis ganglionokat, a diencephalon és a kisagy által létrehozott hálózatot jelenti, mely a mozgás megtervezését, illetve finomhangolását végzi, az afferensekből (izomorsó, ínorsó, stb.) jövő információ által.

A nyugalmi fMRI lehetővé teszi számunkra, hogy több agyi hálózat szerveződését és összekapcsolhatóságát vizsgáljuk, amelyeket más technikák segítségével nem lehet könnyen feltérképezni. A független komponens analízis (Independent Component Analysis – ICA)

fontos módszernek bizonyult a belső kapcsolati hálózatok (Internal Connectivity Networks – ICN) nyugalmi állapotú fMRI adatokból történő azonosítására (Damoiseaux és mtsai, 2006).

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. Leginkább arról ismert, hogy akkor aktív, ha a személy nem a külvilágra koncentrálna, másokra, illetve önmagára gondol, a múltat emlékezik és tervezi a jövőt (Buckner és mtsai, 2008).

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 (Fox és mtsai, 2006).

A salience network (SN), vagyis a midcingulo – insuláris hálózat, amely elsősorban az elülső insulából és a hátsó elülső cinguláris kéregből (dACC) áll. Részt vesz az ingerek észlelésében és szűrésében (Menon & Uddin, 2010). A SN számos funkcióhoz járul hozzá, beleértve a kommunikációt, a társadalmi viselkedést és az öntudatot az érzékszervi, érzelmi és kognitív információk integrálása révén (Menon, 2015).

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 (Chenji és mtsai, 2016). Az SMN a motoros feladatok során aktiválódik, például az ujjak összeérintése során (Biswal és mtsai, 1995).

A vizuális hálózat (VN) információkat dolgoz fel, és az occipitalis lebeny medialis részén található. A szemből érkező látópálya a thalamus lateralis genicularis magján keresztül halad, majd eléri a látókérget (Tong, 2003).

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 (Fernández és mtsai, 2020; Rademacher és mtsai, 2001). Aktiváció során az előző régiókon felül az elülső cinguláris kéregben, az elülső supramarginalis gyrusban és a thalamusban is változásokat figyeltek meg. Bár ezeket a régiókat elsősorban az arteria cerebri media (ACM) látja el, a korábbi nyugalmi hálózatokhoz hasonlóan, ez úgy tűnik, hogy funkcionálisan kapcsolódó területekre korlátozódik, nem pedig az ACM által ellátott teljes fronto–parietális területre (Beckmann és mtsai, 2005).

Az executive control network, vagyis az irányító, végrehajtó hálózat a dorsolaterális prefrontális kérget (DLPFC) és az elülső cinguláris kérget (ACC) tartalmazza. Ez a hálózat korábban az irreleváns információs minták gátlásához kapcsolódott (Gilhooly és mtsai, 2007) és a belső reprezentációk megerősítése során az egyén támogatásához (Geary, 2005). Ez a hálózat akkor aktiválódik, ha az előre meghatározott folyamatok nem elegendőek az aktuális feladat megoldásához (Heinonen és mtsai, 2016).

1.5.2. 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 (Sacco és mtsai, 2013). Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2021-es jelentése alapján a stroke a harmadik vezető halálok, az összes halálozás kb. 10%-áért felelős (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>). A stroke következményeként általában a beszéd, a mozgás, és a kognitív funkciók sérülnek. States és munkatársai (States és mtsai, 2009) kimutatták, hogy közvetlenül stroke után a betegek 2/3-ának van mozgási nehezítettsége. A stroke általában csak az agy egyik féltekéjét károsítja. Az agyban az idegek kereszteződése miatt a stroke okozta tünetek az ellentétes oldalon figyelhetők meg. A stroke legfőbb rizikótényezői közé tartoznak: az alkoholfogyasztás, a dohányzás és a diabetes mellitus.

Az ischaemiás stroke-ot követő kognitív funkciók helyreállítása nagyrészt a neurális átrendeződésnek tulajdonítható, hogy ezáltal ellensúlyozza az elveszett vagy károsodott agyi hálózati kapcsolatokat. A stroke utáni idegrendszeri újjászerveződés és funkcionális felépülés vizsgálatához sok tanulmány a funkcionális MR képalkotást használja (Calautti és mtsai, 2007; Cramer és mtsai, 1997; Gandolla és mtsai, 2021). Aktív és passzív mozgás alapú fMRI kísérletek (Lazaridou és mtsai, 2013; Cheng és mtsai, 2012) segítségével a kutatók a stroke utáni motoros diszfunkciót vizsgálták és a lehetséges agyi átszerveződést tanulmányozták. A stroke utáni funkcionális felépülés szorosan kapcsolódik a motoros rendszer átszerveződési folyamataihoz mind az ipsilaterális (a laesioval azonos oldalon lévő), mind az ellenoldali (kontralaterális) féltekén (Cirillo és mtsai, 2020). Korábbi kutatások kimutatták, hogy stroke-ot követően az ellentétes oldali aktivitás megnőtt a károsodott féltekében az elvesztett/károsodott agyi kapcsolatok kompenzálásához (Cramer és mtsai, 1997; Seitz és mtsai, 1998). Tangmanee és munkatársai (2021) bebizonyították, hogy a stroke betegek neurológiai és funkcionális felépülése nagyobb arányban megy végbe a stroke subacut fázisában.

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 kontrollcsoporthoz viszonyítva. Az egészséges résztvevők felső végtagi motoros feladatainak tipikus mintázatait a kanonikus szenzomotoros területek fokozott aktivitása jellemzi, ideértve az ellenoldali premotoros kérget (PM), a primer szenzomotoros kérget (S1, M1), a szupplementer motoros területet (SMA) és kisagyat (Keisker és mtsai, 2009). A vizsgálatok egybehangzó megállapítása, hogy az egészséges kontrollokhoz 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) (Harrington és mtsai, 2020; Rehme és mtsai, 2012). Ezt a felvetést támasztja alá Crofts és munkatársai (2020) tanulmánya is, akik azt mutatták ki a felső végtag vizsgálata esetében, hogy az ellenoldali szenzomotoros kéreg aktivációja megnövekedett a paresises oldali kézmozgások során az egészséges oldali kézmozgásokhoz viszonyítva. A megnövekedett idegi aktivitás ellenére, a premotoros régiók és az elsődleges motoros kéreg közötti feladat-függő kapcsolatok általában gyengülnek a sérült/érintett féltekén belül, különösen az ipsilaterális SMA és az M1 között (Bajaj és mtsai, 2016; Wang és mtsai, 2016). A felső végtag mozgásos vizsgálataira utalnak, hogy a primer szenzoros és motoros kéregben (S1 és M1) és a kisagyban az aktivitás intenzitása és térbeli kiterjedése érzékeny a mozgási sebességre (Saleh és mtsai, 2016).

A kéz motoros funkcióinak helyreállításával, és a háttérben álló neurális mechanizmusokkal foglalkozó gazdag szakirodalommal ellentétben az alsó végtagok funkcionális visszaállítását előidéző átszervezési folyamatok azonban kevésbé ismertek. Nagyon valószínűnek tűnik, hogy az alsó végtag helyreállítása más mechanizmusokat foglal magában, mint a kéz motoros funkcióinak rendbehozása, tekintettel arra, hogy a felső és alsó végtag a mindennapi életben eltérő szerepet tölt be: az előbbi gyakran részt vesz a mozgásban (Yeo és mtsai, 2011), míg a kéznek a finoman hangolt, gyakran egyoldalú mozgásokban van különös szerepe (Lotze és mtsai, 2012). Úgy tűnik, hogy az idegi aktivitás és a motoros hálózati kapcsolat kevésbé lateralizált az alsó végtagok mozgásainál, és a féltekék közötti gátlás is kevésbé fejlett a láb mozgásainál a felső végtagok mozgásaihoz képest (Nakata és mtsai, 2019). Az agykérgi szabályozás ezen eltérő mintái arra utalhatnak, hogy a stroke utáni agykérgi átrendeződés a felső és alsó végtagi mozgások háttérben álló idegi dinamika tekintetében is eltérő lehet. Ezt a hipotézist alátámasztja néhány, stroke-os betegeken végzett funkcionális képalkotó

vizsgálat, amelyekben az alsó végtagok működési zavarait elemezték. Míg a stroke utáni lábmozgások mindkét féltekében aktivációt váltottak ki, a paretikus láb erősebb károsodása korrelációt mutatott a kontralaterális szenzomotoros kéreg és az SMA magasabb neurális aktivitásával (Kim és mtsai, 2006). Továbbá azt is megállapították, hogy az ipsilaterális primer szenzomotoros kéreg magasabb aktivitása jobb alsó végtagi motoros teljesítményt jelez. Enzinger és munkatársai (2009) azt találták, hogy a premotoros területek kevesebb aktivitásbeliváltozást mutatnak a stroke által érintett láb mozgása során, mint a felső végtagi mozgásoknál. Különböző eredmények találhatók az agyvérzés utáni idegi aktivitásra és az alsó végtagi mozgások összekapcsolhatóságára vonatkozóan a mozgási feladat és a motoros funkció tekintetében is (Peters és mtsai, 2018; Vinehout és mtsai, 2019). Desrosiers és munkatársai (2003) szerint az alsó végtagok funkcióinak helyreállítása jellemzően gyorsabb és gyakran jobb, mint a kéz motoros funkcióinak helyreállítása.

Egy korábbi, az alsó végtag passzív mozgását tartalmazó terápiát alkalmazó kutatásunkban megvizsgáltuk a passzív lábmozgatás hatásait a BOLD kontraszt válaszaira mindkét féltekében (Vér és mtsai, 2016). Eredményeink azt mutatták, hogy a paretikus boka passzív mozgatása megnövelte a BOLD válaszreakciókat az ellentétes oldali pre- és postcentralis gyrusban, a temporális superior gyrusban, a központi opercularis kéregben, valamint az azonos oldali postcentralis gyrusban, a frontális operculum cortexben és a cerebellumban. Az agyi érrendszeri rendellenességek befolyásolhatják a BOLD jel HRF alakját. A HRF alakja különösen fontos cerebrovasculáris betegségben és agyi infarktusból szenvedő betegek vizsgálatakor, akiknél megváltozott az agyi véráramlás. Fridriksson és munkatársai (2006) egy stroke-túlélőt vizsgáltak tanulmányukban, akinek szabálytalan HRF-görbéje volt, amely a feladat során tartósan negatív tartományban volt. Roc és munkatársai (2006) elhúzó BOLD hemodinamikai válaszról számoltak be kiterjedt érszűkülettel rendelkező betegek esetében. A neurovasculáris csatlásban bekövetkezett változásokat traumatikus agysérülés után is megfigyelték, ami erősen összefügg a funkcionális helyreállítással (Werner & Engelhard, 2007).

Több DCM-mel foglalkozó közlemény tűzte ki célul a motoros hálózat legjobban illeszkedő modelljének megtalálását (Volz és mtsai, 2015; Diekhoff-Krebs és mtsai, 2017), és a legtöbb esetben a legjobb modell a minden régiót egymással összekötő, teljesen összekapcsolt modell volt. A felső végtag esetében Rehme és munkatársai (2012) az intra- és interhemispherikus kapcsolatok időbeli alakulását vizsgálták a motoros felépülés során a stroke-ot követő akut és a korai krónikus fázis között. 17 lehetséges modellt elemezték, és megállapították, hogy a

teljesen összekapcsolt modell adja a legjobb eredményt csoportok és sorozatok során. Hasonló tanulmányban Bajaj és munkatársai (2016) egészséges és paretikus kézzel végzett ujjérintési feladat során tanulmányozták a motoros hálózat kapcsolódási mintázatát az érintett és egészséges féltekén. Nyolc kapcsolati modellt definiáltak, és azt találták, hogy a teljes modell jól illeszkedik a mért adatokhoz az érintett féltekén, amikor a feladatot az érintett kézzel hajtják végre. Hasonló kutatások során Volz és munkatársai (2015) összehasonlították a felső és az alsó végtag mozgása során bekövetkező motoros hálózati kapcsolatok változását. 39 modellt vizsgáltak meg, és megállapították, hogy a legjobb a teljesen összekapcsolt modell. Binder és munkatársai (2021) a paretikus kéz és láb mozgásának hátterében álló idegi aktivitás vizsgálatához DCM elemzést alkalmaztak az effektív konnektivitás meghatározására egy kétoldalú kérgi hálózaton belül. Összesen 12 kapcsolati modellt készítettek, amelyek biológiailag elfogadható hipotéziseket képviselnek az interregionális kapcsolódásról. A nyertes modell az lett, amelyikben szinte minden régió minden régióval össze volt kapcsolva, kivéve a PMv és az SMA közötti féltekék közötti kapcsolatot. 2020-ban megjelent tanulmányunkban a motoros hálózatot, valamint a nem paretikus és paretikus bokák CPM-je során bekövetkező kapcsolati különbségeket vizsgáltunk mindkét agyféltekében subacute stroke-os betegeknél. Kutatásunk során modelleszaladokat határoztunk meg a külső inger és az S1 régió kapcsolódási mintázatának függvényében, és a Bayes-féle modellválasztási technikát alkalmaztuk (Nagy és mtsai, 2020).

1.5.3. Nyugalmi agyi hálózatok vizsgálata cukorbetegség esetében

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) meghatározása szerint a diabetes mellitus (DM) krónikus anyagcsere-betegség, amelyet a vércukorszint emelkedése jellemez, ami idővel a szív, az erek, a szem, a vese és az idegek súlyos károsodásához vezet (WHO, 2024). A cukorbetegség két fő formája az 1-es típusú cukorbetegség (T1DM) és a 2-es típusú cukorbetegség (T2DM), amelyek az esetek több mint 85%-át teszik ki (Forouhi & Wareham, 2014). A T1DM cukorbetegség gyermekek és serdülők körében a leggyakoribb (Mayer-Davis és mtsai, 2018). A T2DM elsősorban a felnőtteket érinti, de előfordulása a serdülők és a fiatal felnőttek körében drámaian növekszik (Lascar és mtsai, 2018).

A T2DM-mel kapcsolatos perifériás mikro- és makrovascularis szövődményeket, például neuropátiákat, retinopátiákat vagy nephropathiákat széles körben tanulmányozták (Rosenson és mtsai, 2011), az utóbbi években azonban nagy figyelmet szentelnek a hosszú távú anyagcsere-elváltozásokkal kapcsolatos szövődményekre is (Craft, 2012). Az érintett mechanizmusok nem teljesen tisztázottak; a kognitív károsodás, vascularis demencia,

Alzheimer-kór, stroke vagy szorongás/depresszió azonban összefüggésbe hozható a cukorbetegséggel (Strachan és mtsai, 2009). Ebben az értelemben a diabeteses agy (kontrollált vagy kontrollálatlan hyperglukaemiával) mikro- és makrostrukturális változások széles spektrumával jár, ami neurodegenerációhoz, neurovascularis degradációhoz, és progresszív kognitív működési zavarhoz vezet (Hamed, 2017; Moran és mtsai, 2019). Több epidemiológiai és preklinikai tanulmány kimutatta, hogy szoros kapcsolat van a T2DM és a kognitív károsodás között (Arnold és mtsai, 2018; Biessels & Despa, 2018). A cukorbeteg kognitív funkciói jelentősen csökkennek, beleértve az információfeldolgozás sebességét, a figyelmet, a végrehajtó funkciókat és a munkamemóriát (Xue és mtsai, 2019). Bár a T2DM-ben a kognitív diszfunkció mechanizmusa még mindig nem tisztázott, a feltételezések szerint a cukorbetegséget jellemző állapotok, mint például az inzulinrezisztencia (IR), a hyperglukaemia és a krónikus gyulladás, összefüggésbe hozhatók a kognitív diszfunkcióval (van Sloten és mtsai, 2020).

A T2DM-betegek kognitív károsodásának hátterében álló mechanizmusok tisztázása elengedhetetlen a diagnózis és a terápiás hatás becslése céljából, mielőtt ezeknél a betegeknél demencia alakulna ki. A T2DM a neurodegenerációval és a kognitív hanyatlással való összefüggése egyre nagyobb figyelmet kap a kutatások során. A cukorbetegség hosszú távú tünetei a kognitív diszfunkció és a demencia különböző típusainak megjelenése. Bár a mögöttes mechanizmusok még nem teljesen ismertek, folyamatos kutatások folynak az agy metabolikus és kognitív változásainak komplex rendszerként történő megértésére. Az fMRI vizsgálatok során a T2DM-betegek bizonyos agyi régiókban funkcionális változásokat mutatnak, és ezek a változások eltérnek a normál öregedéssel kapcsolatosaktól. Például az alacsony frekvenciájú fluktuáció eltérő amplitúdója, a regionális homogenitás és a funkcionális konnektivitás a T2DM-betegeknél a kognitív tesztek gyenge teljesítményével társul (Chen és mtsai, 2014; Moheet és mtsai, 2015). Ezek a vizsgálatok a helyi spontán agyi aktivitásra összpontosítottak, vagy a kiválasztott agyi régiókban elemezték a funkcionális konnektivitást. A hálózatelemzés új lehetőséget kínál az öregedés biológiájának hálózati szintű vizsgálatához (Tacutu és mtsai, 2011), a T2DM (Sándor és mtsai, 2017) és a neurodegeneratív betegségek (de Haan és mtsai, 2017) sokféle szinten történő kutatásához, beleértve a géneket, fehérjéket, szinapszisokat, neuronokat, idegpályákat, neuronpopulációkat és rendszereket (Petersen & Sporns, 2015). Ezért a fent említett fMRI kutatások támpontot adnak a T2DM-hez kapcsolódó agyi diszfunkció feltárásához a makroszkopikus

csomópontok és a teljes agyi szintű kapcsolódás szempontjából, amelyek megoszthatják a hálózat univerzális törvényeit (Liu és mtsai, 2018).

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. Több kutató például csökkent idegi aktivitást figyelt meg T2DM-betegek kisagyában (Wang és mtsai, 2014; Peng és mtsai, 2016). Ezzel szemben egy másik tanulmány fokozott aktivitást mutatott ki ebben a régióban (Xia és mtsai, 2013). Ezenkívül csak egy tanulmány mutatott csökkent aktivitást a precentrális gyrusban (Zhou és mtsai, 2014). Ezek a jelentett eltérések potenciálisan a korlátozott mintaszámnak, a változó klinikai demográfiai adatoknak és a különböző vizsgálatokban alkalmazott módszereknek tulajdoníthatók (Xia és mtsai, 2017). A 2-es típusú cukorbetegségben csökkent a glükóz metabolizmusa a hátsó cinguláris kéregben és a precuneusban. Ezeket a régiókat az Alzheimer-kórban a glükóz hypometabolizmusa is jellemzi (Cavanna és mtsai, 2006; Friedland és mtsai, 1983), amelyek közül a T2DM-et általában rizikófaktornak tekintik.

A legtöbb nyugalmi fMRI tanulmány, ami a T2DM-ra vonatkozik, a nyugalmi hálózatok funkcionális kapcsolatainak változásaira következtet, ami az agyi régiók kapcsolati erősségét mutatja meg. Chen és munkatársai összehasonlították a DMN funkcionális kapcsolatait a homeosztázis modell alapján készült inzulinrezisztencia mérésekkel (Chen és mtsai, 2014). Rámutattak arra, hogy a nyugalmi funkcionális konnektivitás romlott azoknál a cukorbetegknél, akiknek a plazma glükózsztintje 8–9 mmol/l körül volt, és a glikált hemoglobin A1c (HbA1c) szintje 7–9% volt. A HbA1C teszt a glükózmolekulák százalékos arányát jelenti, amelyek a hemoglobinnal egyesülve glikált hemoglobint képeznek. Amint a glükózmolekulák összekapcsolódnak a hemoglobinnal, az egyesülés (glikált hemoglobin) megmarad, amíg a vörösvértestek élnek, ami átlagosan körülbelül 60–120 nap. A vörösvértestek és a hozzájuk kapcsolódó glikált hemoglobin elemzése feltárja a beteg átlagos vércukorszintjét 2–4 hónap során. Normál HbA1c érték: 3,5–6 % (15–42 mmol/mol). A 6,5%-nál nagyobb glikozilált hemoglobin szint megerősíti a cukorbetegség jelenlétét. Jelenleg ezt a tesztet javasolt elvégezni a cukorbetegek diagnosztizálásához és megfelelő folyamatos kezeléséhez (Juarez és mtsai, 2014; Sherwani és mtsai, 2016; Hua és mtsai, 2017). Chen és munkatársai (2014) azt is feltételezték, hogy a cukorbetegség csökkentheti a DMN-t alkotó agyi területek aktivitását, ami összhangban áll Musen és munkatársai (2012), és Zhou és munkatársai (2010) megállapításaival is. Dai és munkatársai (2017) azt találták, hogy a 2–

es típusú cukorbetegknél az agyi vérátáramlás csökken a vizuális, a kisagyi és a DMN-régiókban, a következő faktorok korrigálása után: életkor, hematokrit, nem, magas vérnyomás és szürkeállomány térfogata. Arra is rámutattak, hogy a 2-es típusú cukorbetegséget az agyi véráramlás csökkenése jellemzi a DMN-ben, a vizuális és a kisagyi hálózatokban, amelyek a perfúziós változásokat összekapcsolják a kognitív sérülésekkel. A T2DM-szal összefüggő kognitív hanyatlást vizsgáló, nagy skálájú konnektivitási elemzéseket és gráfelméleti módszereket kombináló tanulmányok csak a közelmúltban jelentek meg (Huang és mtsai, 2020; van Bussel és mtsai, 2016; Xu és mtsai, 2019). Azonban a neurális kapcsolatok közötti kauzális (irányított) hatásokat ritkán elemzik a T2DM-ben; Liu és munkatársai (2018) a Granger kauzalitást használták, hogy megtalálják az agyi hubok (több agyi hálózatban részt vevő csomópontok) konnektivitásának változásait.

Az agyi régiókra gyakorolt irányított hatások becslésére az egyik legszélesebb körben alkalmazott módszer a DCM a nyugalmi fMRI adatokon (Friston és mtsai, 2014), amely alkalmas a 32–64 agyi régió tartományán belüli hálózatok elemzésére (Razi és mtsai, 2017). A DCM előnye a többi rendelkezésre álló módszerrel szemben az, hogy a mért fMRI adatok helyett a hálózat minden csomópontjának (azaz agyterületének) neurális aktivitását modellezi, és megbecsüli a köztük lévő kapcsolatok erősségét. Ennek a megközelítésnek a célja a komplex neurobiológiai rendszerek elemzése és az agy mögöttes mechanizmusainak feltérképezése. Ennek elérése érdekében a DCM a Ballon-modellt (Friston és mtsai, 2000) hemodinamikai szűrőként használja a becsült neurális jelen túl, amelyből konnektivitási analízist hajtanak végre. A DCM keretrendszer a Bayes-statisztikát alkalmazva lehetőséget nyújt a „free energy” változásokon alapuló modell illesztés vizsgálatára is (Penny és mtsai, 2004). A legújabb fejlesztések lehetővé teszik a csoport szintű effektív konnektivitás vizsgálatát a parametrikus empirikus Bayes (PEB) hierarchikus modellezési módszerrel, hogy megbecsüljék a csoport szintű konnektivitást vagy a teljes posterior paramétersűrűség csoportbeli különbségeit, figyelembe véve a kapcsolatok bizonytalanságát a becsült értékük alapján (Friston és mtsai, 2016). A T2DM korábbi tanulmányainak megállapításai szerint feltételezzük, hogy az agyi kapcsolódási mintázatok különbözhetnek a cukorbeteg és az elhízottak esetében (Aranyi és mtsai, 2022).

Jelenleg kevés szakirodalom áll rendelkezésre a large scale DCM eredmények gráfelméleti elemzésével kapcsolatban, de bebizonyosodott, hogy az alanyok közötti kapcsolatok átlagolása használható a gráf jellemzőinek mérésére (Parker Jones és Seghier, 2016). Itt csoportszintű PEB modelleket használunk a T2DM és az elhízott csoportok reprezentatív

effektív kapcsolati mátrixainak előállítására, amelyeket ezután súlyozott irányított és irányítatlan szomszédsági mátrixokká alakíthatunk.

1.5.4. Nyugalmi agyi hálózatok vizsgálata obezitásban

Az obezitás előfordulásának drámai emelkedése felhívta a figyelmet a probléma világméretű jelentőségére (Arora, 2012). Egy személy akkor számít túlsúlyosnak, ha a testtömegindexe (BMI) 25–29,9, és elhízottnak, ha a BMI-je 30 felett van (WHO, 2000). A belgyógyászkoknál megszokott gyakorlat az, hogy ha a BMI ≥ 30 , akkor számít túlsúlyosnak az illető, ha a BMI=29,9, akkor nem tekintjük túlsúlyosnak. Az obezitás számos egészségügyi, pszichológiai és szociális problémához kapcsolódik, amelyek közül a legpusztítóbb a 2-es típusú cukorbetegség (Al-Goblan és mtsai, 2014). Mind a 2-es típusú cukorbetegség, mind az obezitás összefüggésben áll az inzulinrezisztenciával. A legtöbb elhízott személynél, annak ellenére, hogy inzulinrezisztensek, nem alakul ki hyperglükæmia. A Langerhans-sziget hasnyálmirigy β -sejtjei megfelelő mennyiségű inzulint bocsátanak ki, amely elegendő ahhoz, hogy normál körülmények között leküzdje az inzulin koncentráció csökkenését, így fenntartva a normál glükóz szintet (Røder és mtsai, 1998).

Számos agyi képalkotó vizsgálat, amely az élelmiszerekkel kapcsolatos feldolgozást vizsgálta, rávilágított, hogy az elhízott egyének agyi aktivitása megváltozott az ízlelési és szomatoszenzoros régiókban, valamint a jutalommal kapcsolatos területeken (Del Parigi és mtsai, 2002; Stice és mtsai, 2008). Például az éhséghez és jóllakottsághoz kapcsolódó kérgi területek eltérő módon aktiválódnak elhízott egyedeknél, a sovány egyénekhez képest, amelyek magukban foglalják a prefrontális kéreg, a hypothalamus, a thalamus, számos limbikus/paralimbikus terület, bazális ganglionok, temporális kéreg és kisagy (Del Parigi és mtsai, 2002; Kullmann és mtsai, 2012) területét.

A táplálékválasztás aktiválja azokat az agyi régiókat, amelyek részt vesznek az energiaszabályozásban (hypothalamus), az interocepcióban, a belső élmények (insula, posterior cinguláris kéreg), és a jutalom feldolgozásában (mediális prefrontális kéreg, ventrális striatum) és a kognitív kontrollban (dorso-lateralis prefrontális kéreg, anterior cinguláris kéreg) (Harding és mtsai, 2018; Voigt és mtsai, 2021).

A homeosztatisz állapotok (éhség, jóllakottság) és a BMI hatással vannak a hypothalamus, a striatum, az insula és a prefrontális régiók közötti funkcionális kapcsolatokra (Cassidy & Tong, 2017; Livneh és mtsai, 2017). Pontosabban, éhség során az insula, a hátsó cinguláris kéreg és a ventromediális prefrontális kéreg között nyugalmi állapotban megnövekedett

kapcsolat erősséget mutattak ki (Al-Zubaidi és mtsai, 2019). Ezen kívül a BMI-t összefüggésbe hozták a hypothalamus és a striatum, az insula és a ventromediális prefrontális kéreg közötti fokozott konnektivitással nyugalmi állapotban (Wijngaarden és mtsai, 2015).

Korábbi tanulmányok, amelyek elhízott alanyok funkcionális agyi konnektivitását tárták fel csökkent kapcsolat erősségről számoltak be a jobb elülső cinguláris kéregben és a bal insulában, valamint megnőtt a konnektivitás a kétoldali precuneusban, putamenben és posterior cinguláris kéregben (García-García és mtsai, 2013; Kullmann és mtsai, 2012). Ezen kívül fokozott BOLD választ figyeltek meg az insulában és az orbitofrontális kéregben (Opel és mtsai, 2015).

Kortikális térfogat- és vastagságsökkenést figyeltek meg az insulában, a thalamusban és az orbitofrontális kéregben (Shott és mtsai, 2015). Park és munkatársai (2015) tanulmányukban multimodális képalkotást használtak a normál súlyú és a túlsúlyos alanyok közötti kapcsolati különbségek feltárására. Jelentős eltéréseket figyeltek meg a strukturális kapcsolatokban a thalamusban, az insulában, a putamenben és az orbitofrontális kéregben mindkét csoport esetében.

1.6. 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. Effektív konnektivitási módszerekkel keresünk különbségeket a T2DM nyugalmi agyi kapcsolatai és az elhízottak kapcsolatrendszeré között, feltételezve azt, hogy az obezitás megelőzi a prediabetikus állapotot.

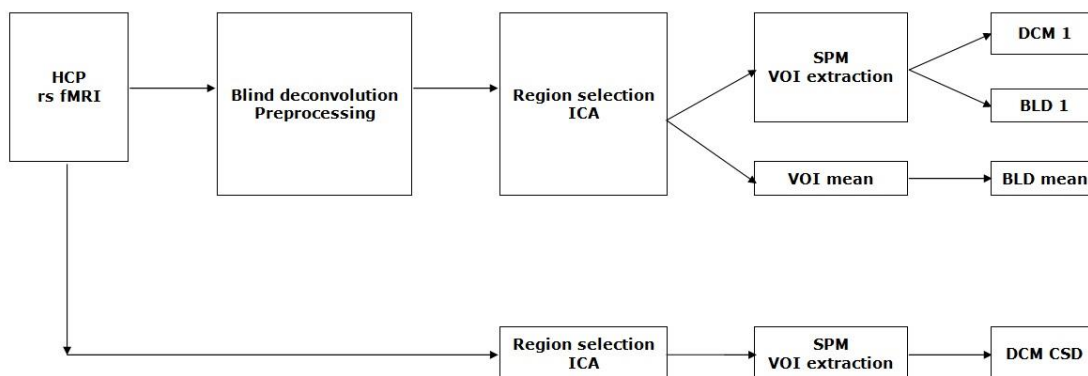
2. Anyagok és módszerek

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 (Van Essen és mtsai, 2013). A HCP egy nyílt, large scale neuroimaging adatbázis, amelynek célja, hogy definiálja a makroszkopikus emberi agyi hálózatot egészséges fiatal felnőttek nagy közösségében, és amelyet széles körben használnak a neuroimaging kutatásokban.

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.



10. ábra. A HCP nyugalmi fMRI méréseinek előfeldolgozásának és a hemodinamikai paraméterek kinyerésének folyamata blind dekonvolúció és DCM módszerekkel.

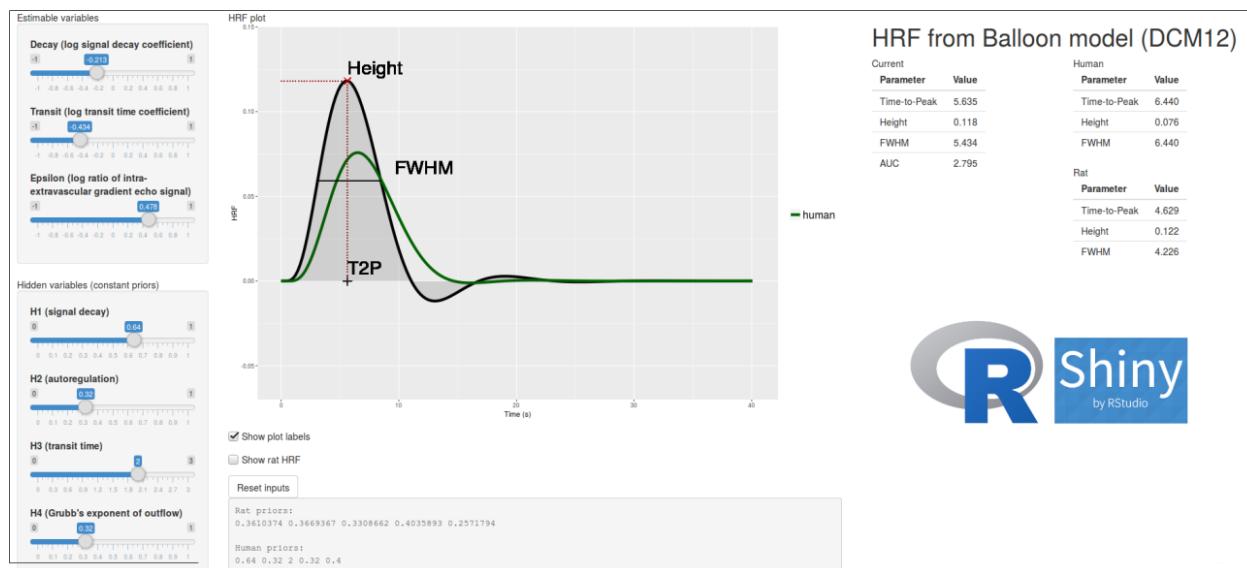
A HCP adatbázisból származó fMRI képanyag egy minimális előfeldolgozási protokoll szerint került feldolgozásra (Glasser és mtsai, 2013) (10. ábra), amelynek része spin echo field map alapú gradiens torzítás korrekció, mozgáskorrekció, térbeli standardizáció MNI152 térben, valamint globális intenzitás normalizáció. A blind dekonvolúció végrehajtása előtt

további, a Wu és munkatársai (2013) által ajánlott zajsűrési lépéseket végeztünk el. Az alábbi paraméterek regressziója történt az fMRI jelből:

- 6 elmozdulás paraméter
- átlagolt fehérállományi jel
- átlagolt CSF jel
- átlagolt teljes agyi jel

Független komponens analízis (ICA) alapján történő régiókiválasztás után kétféle technikával kaptunk regionális idősorokat: 1) a voxel-szintű idősorokból számított első főkomponens alapján nyertük ki a DCM 1 és BLD 1, valamint a DCM CSD módszerek és 2) átlagolt voxel-szintű idősorok alapján a BLD mean módszer esetében.

Ahhoz, hogy a módszerekkel számolt hemodinamikai paraméterek összehasonlíthatók legyenek, a DCM által becsült Balloon modell paramétereit HRF paraméterekké konvertáltuk. Ehhez a ReDCM (verzió: 0.2.1) R csomagot használtuk (R verzió: 3.4) (Aranyi és mtsai, 2021). A Balloon modell által generált HRF görbék vizuális vizsgálata interaktív webes alkalmazásban is elérhető (11. ábra).



11. ábra. HRF paraméterek kinyerése DCM-mel becsült Balloon modell paraméterek alapján.

Munkánk során a különböző módszerekkel becsült hemodinamikai válasz összehasonlíthatóságát vizsgáltuk. A regionális hemodinamikai paramétereket becselő 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 eltérést Wilcoxon teszttel karakterizáltuk.

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

2.2.1. Demográfiai adatok

A stroke–os betegek effektív konnektivitásának vizsgálata kapcsán a DE KK Neurológiai Klinikájának munkatársaival dolgoztunk együtt.

10 stroke–beteget (stroke kezdetétől eltelt átlagos idő: 18,2 nap (SD=1,4); átlagéletkor: 64 év (SD=7,2); férfi/nő: 5/5) választottunk ki egy korábbi terápiás tanulmányunk betegcsoportjából (Vér és mtsai, 2016). A betegek demográfiai és klinikai adatait az 1–es táblázat foglalja össze.

Beteg/ Nem	Életkor (években)	Elváltozás típusa és helye (CT alapján)	Stroke kezdetétől eltelt idő	Alsó végtag paresisének súlyossága	NIHSS
1/Férfi	63	Cerebrális infarctus a jobb ACM régiójában	1 hónap	bal oldali enyhe– középsúlyos paresis	1
2/Nő	65	Cerebrális infarctus a bal ACM régiójában	1 hónap	jobb oldali súlyos paresis	3
3/Nő	62	Kétoldali lacunaris infarctusok, nincs friss laesio	1 hónap	jobb oldali középsúlyos paresis	3
4/Férfi	56	Cerebrális infarctus a jobb ACM régiójában	1 nap	bal oldali középsúlyos paresis	3
5/Férfi	52	Nincs friss laesio	9 nap	bal oldali középsúlyos paresis	3
6/Nő	82	Hypodens laesiok a jobb féltekében	6 nap	bal oldali középsúlyos paresis	2
7/Nő	75	Cerebrális infarctus a bal ACM régiójában, régicerebrális infarctus a jobb ACM regiójában	12 nap	jobb oldali enyhe paresis	2
8/Nő	71	Laesiok a frontális kamraszarvak és a cella media területén a jobb féltekében	11 nap	bal oldali középsúlyos paresis	2
9/Férfi	59	Nincs friss laesio	5 nap	jobb oldali enyhe paresis	1
10/Férfi	58	Nincs friss laesio, régicerebrális laesiok a törzsdúcok területén	9 nap	bal oldali középsúlyos paresis	2

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, NIH Stroke pontozó skála

ACM: arteria cerebri media

1. táblázat. A betegek demográfiai, patológiai és klinikai paramétereit, NIH Stroke Skála (Nagy és mtsai, 2020).

Korábbi vizsgálatunkban (Vér és mtsai, 2016) a National Institute of Health Stroke pontozó skálát (NIHSS) alkalmaztuk a betegek funkcionális állapotának és a stroke súlyosságának felmérésére. A NIHSS az egyik leggyakrabban használt skála a klinikai területen (Brott és mtsai, 1989), a skála 11 elemet tartalmaz, amelyek egy adott funkcióhoz kapcsolódnak, és amelyeket 0 és 4 közötti pontszámmal értékelik, egyes elemek azonban 0–tól 2–ig terjedő skálával rendelkeznek (Lyden, 2017). A 0 normális működést jelent. Minél nagyobb a szám, annál inkább károsodott az adott funkció. A tanulmányba azokat a betegeket válogattuk be, akik ischaemiás stroke következtében a közepes vagy súlyos alsó végtagi paresisben

szenvedtek és akik az NIHSS skála 6-os elemében (a beteg képes-e bizonyos ideig 30 fokban felemelni a lábát) szereplő pontozásban ≥ 1 pontszámot értek el.

A 2-es táblázatban található az enyhe, közepsúlyos és súlyos paresis definíciói. A NIHSS 6-os elemének pontszámaiból az alsó végtag izomerejére és a paresis súlyosságára lehet következtetni.

NIHSS 6-os elem	0	1	2	3	4
Motoros lábmozgatás	A beteg legalább 5 másodpercig fel tudja emelni a lábát	A láb félmagasságra süllyed az 5 másodperces szakasz végére	A gravitációval szemben némi erő kifejtés, a beteg leejti a lábát az 5 másodperces szakasz végére	A beteg nem tud erőt kifejteni a gravitációval szemben	Nincs mozgás
		Enyhe, közepsúlyos paresis		Súlyos paresis	

2. táblázat. Az enyhe, közepsúlyos és súlyos paresis definíciói (NIHSS 6-os elem) (Nagy és mtsai, 2020).

A beválasztási kritérium az ischaemiás stroke diagnózisa volt, amelyet klinikai és computer tomographiás (CT) vizsgálatok egyaránt igazoltak. Olyan subacut stádiumú betegeket választottunk ki, akik a stroke kezdetétől számított 30 napon belül voltak. Pavlova és munkatársai (2019) által meghatározott állapotok a következők: akut szakasz stroke után 1 hétig tart, a subacut fázis stroke után 1 héttől 1 hónapig, a krónikus státusz pedig a stroke kezdetétől eltelt legalább 1 hónap. További kiválasztási szempont volt az MR vizsgálat során a beteg együttműködési képessége. Etikai engedély száma: DE OEC RKEB/IKEB 3772–2012; DE OEC RKEB/IKEB 3983–2013.

2.2.2. Funkcionális MRI

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 készülékkel. 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 (~1 Hz-es)

passzív mozgását végezte a gyógytornász. A mozgási műtermékek csökkentése érdekében a betegek lábát és csípőjét az ágyhoz erősítettük.

2.2.3. Adatelemzés

2.2.3.1. Felvételek előfeldolgozása

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 (Grefkes és mtsai, 2008; Saleh és mtsai, 2016). Az FMRIB Software Library (FSL) brain extraction modulját használtuk a nem agyi régiók funkcionális és strukturális felvételekből való törlésére (Smith, 2002). A nagy felbontású, szegmentált T1 képeket térben standardizáltuk az FSL lineáris és nemlineáris regisztrációs segédprogramjai (Jenkinson és mtsai, 2012) segítségével, hogy megfeleljenek az MNI152 agyatlasznak (Grabner és mtsai, 2006). A transzformált képek megfelelőségét szemrevételezéssel ellenőriztük. A további elemzéshez minden funkcionális képsorozat első három felvételét kitöröltük, mialatt az ismételt rádiófrekvenciás impulzusonként gerjesztett longitudinális magnetizáció a T1 relaxációk során stabil állapotra áll be. Az fMRI képek mozgás korrekcióját az FSL szoftver MCFLIRT moduljával készítettük (Jenkinson és mtsai, 2002). Ugyanezt a szoftvert alkalmaztuk a hat mozgási paraméter (a merev test transzformációinak három forgási és három translációs komponense) kinyerésére. Az fMRI adatokat ezután a kivont anatómiai agyi adatokhoz regisztráltuk, és a T1 standardizálási folyamatból kapott deformációs mező segítségével az MNI152 térbe transzformáltuk. A funkcionális képeken izotróp Gauss simítást alkalmaztunk 8 mm-es FWHM-mel.

2.2.3.2. Független komponens analízis

A motoros hálózati komponensek meghatározásához az FSL szoftverben implementált független komponens analízist (MELODIC ICA) (Jung és mtsai, 2001) 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. Erre azért volt szükség, hogy megvizsgáljuk a gyógytornász által végzett stimuláció során jelentkező érintés hatását. Az S1 felelős a bőr stimulációjáról, a belső szervek bélnyálkahártyájáról, valamint a testrészek helyzetéről szóló információk átadásáért (Borich

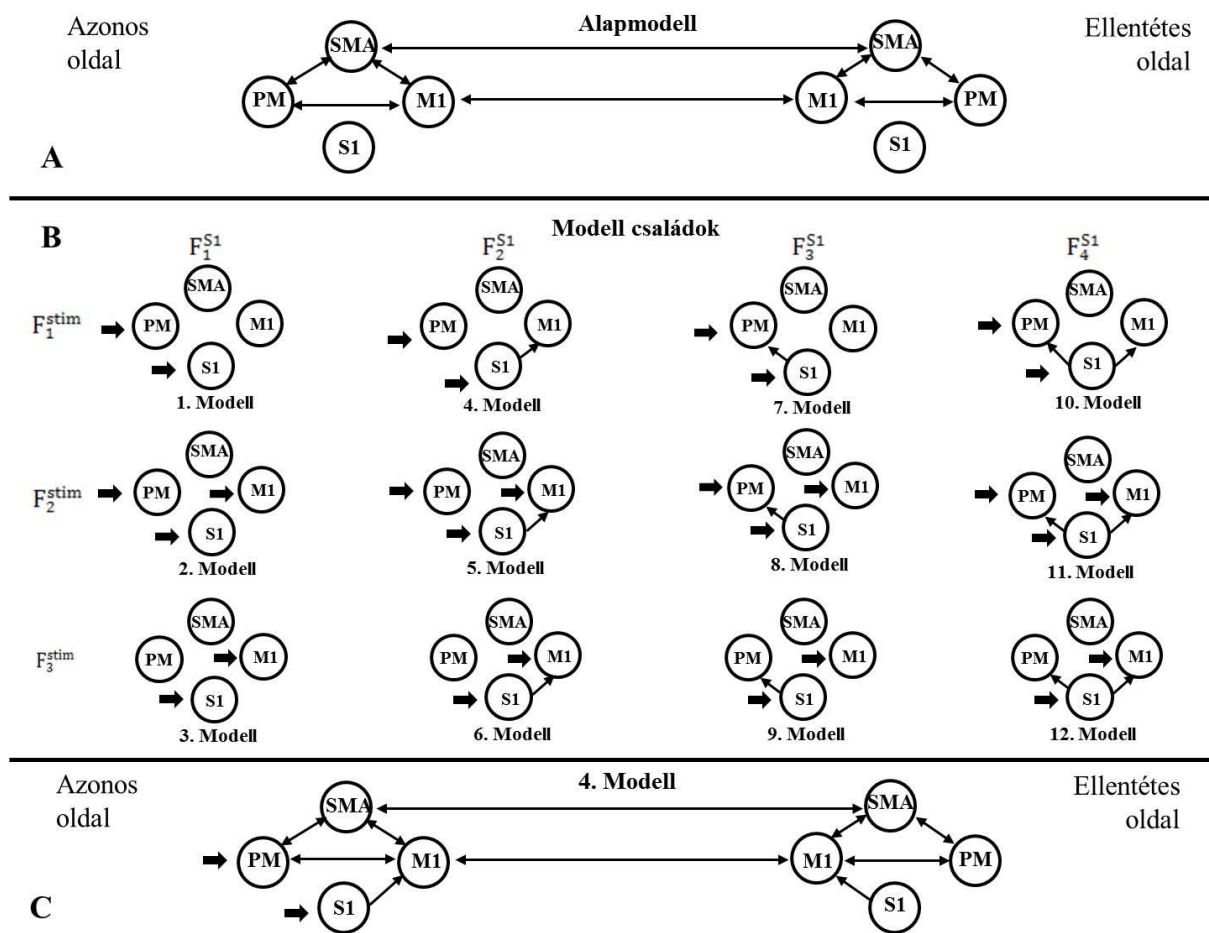
és mtsai, 2015). Az ICA komponens képeken az egyes klasztereken belül a legmagasabb z értéket választottuk a DCM elemzésben használt régiók középpontjaként.

2.2.4. Dynamic causal modeling

Elemzésünk során a DCM sztochasztikus változatát alkalmaztuk (Li és mtsai, 2011), amely modellezi a rejtett neurális aktivitás endogén vagy véletlenszerű fluktuációját. Ez a változat a legtöbb esetben hasznos, mert a véletlenszerű neurális fluktuációk modellezése egy olyan becslési sémát eredményez, amely a determinisztikus módszerhez képest robusztusabb mérésadat becslést eredményez. A módszer hátránya a determinisztikus DCM–hez képest, hogy a paraméterbecslési eljárás, amelyet modellinverzióknak is neveznek, sokkal számításgényesebb. Annak érdekében, hogy limitáljuk azokat a paramétereket, amelyekkel a kapcsolat erőssége megbecsülhető, a DCM modellterünket korlátoztuk a külső kapcsolatok és az agyi régiókra gyakorolt közvetlen stimuláló hatások kombinálásával.

2.2.5. Modelltér szisztematikus felépítése

A DCM modelltér 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 (12/A. ábra). 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; és (4) S1 kapcsolódik a PM–hez és az M1–hez (12/B. ábra, oszlopok). 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; és (3) az S1–re és M1–re irányított inger (12/B. ábra, sorok).



12. ábra. Modellválasztás motoros hálózathoz. (A) Alapmodell: kétirányú (endogén) kapcsolatok a PM, SMA és M1 régiók között mindkét féltekén, valamint a nem paretikus oldali M1 és paretikus oldali M1 területek, valamint a nem paretikus oldali SMA és paretikus oldali SMA területek között. (B) A két családba rendezett modellváltozatok különbségei: A sorokban a külső bemenetek láthatók, amit csak az ellenoldali oldalon vettünk figyelembe. Az oszlopok az S1 és a motoros hálózat közötti kapcsolati rendszert mutatják. (C) Példa az alapmodell és a 4. Modell kombinációjára (Nagy és mtsai, 2020).

Ezeket a lehetőségeket kombinálva létrehoztunk egy $4 \times 3 = 12$ modellváltozatból álló modellteret a stimuláció célpontja és a szenzoros kéreg kapcsolatai szerint (12/B. ábra). Ennek az elrendezésnek a sornézete az első három modellcsaládot (F_1^{stim} , F_2^{stim} , F_3^{stim}) ábrázolja a közvetlen ingerhatás-változatokra vonatkozóan. A mátrix oszlopnézete a második modellcsalád-készletet mutatja, amely négy családból áll az S1 kapcsolati elrendezések szerint (F_1^{S1} , F_2^{S1} , F_3^{S1} , F_4^{S1}). A 12/C. ábra egy példa az alapmodell és a 4. Modell kombinációjára. A csoport szintű statisztikai elemzéseket a nyertes modell alapján végeztük el.

2.2.6. Modellcsaládok összehasonlítása és modellválasztás

Az összes vizsgált alany esetében kiértékeltek a 12 modell variánst, majd két különböző csoport szintű Bayes-féle modell összehasonlítással (BMC) (Penny és mtsai, 2010) kiválasztottuk a győztes modellcsaládot a stimuláció és az S1 kapcsolatai szerint. A BMC eljárás az adatok előállításának módját legjobban leíró modellt az egyes modellek ún. várható

és “meghaladási” valószínűségének kiszámításával határozza meg (Penny és mtsai, 2004; Stephan és mtsai, 2009). A várható valószínűség azt mutatja, ahogy egy adott modellel generált adatok milyen mértékben illeszkednek a mérési adatokra. A “meghaladási” valószínűség azt a valószínűséget jelzi, hogy egy adott modell valószínűbb, mint bármely más modell az összehasonlításban. A két BMC számítás után mindkét családhalmazból azonosítottuk a legjobb model családot, és ezen kiválasztott családok közös modelljét tekintettük a nyertes modellnek.

2.2.7. Hemodinamikai paraméterek

Ahogy a bevezetés 1.4.1. fejezetében részletesen kifejtettük, a DCM nemcsak a kapcsolatrendszert vizsgálja a modell-illesztés során, hanem Balloon modell segítségével megbecsüli a számításba bevont agyi területek hemodinamikai paramétereit is: hemodinamikai jelgyengülés (D), tranzitidő (T) és a gradiens echo jel intra- és extravascularis komponenseinek aránya (E) (Stephan és mtsai, 2007). A jelgyengülés (D) fokozódása csökkenti a regionális agyi vérátáramlást (rCBF) bármely bemenetre, és elnyomja az „undershoot”-ot. A tranzitidő növekedésének (T) az a hatása, hogy lelassítja a BOLD jel dinamikáját az áramlás változásaihoz képest. Az E paraméter tükrözi a szinaptikus aktivitás jelgenerálási és az inger neurális válaszreakciójának hatékonyságát (Friston és mtsai, 2000). Tanulmányunkban a subacute stroke betegek hemodinamikai paramétereit vizsgáltuk, amelyeket a nyertes modell DCM-jére számítottunk ki a statisztikai elemzéshez.

2.2.8. Statisztikai elemzés

Mivel a nem paretikus és paretikus boka (jobb-bal, ill bal-jobb betegről függően) folyamatos passzív mozgata 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), mint Rehme és Saleh (Rehme és mtsai, 2012; Saleh és mtsai, 2016) 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 CPM-jei során.

Az öngátlás és a régiók közötti kapcsolatok várható eloszlása eltérő, mivel az önmagukba visszatérő kapcsolatok skálázottak és negatív értékűek ($-0,5$ Hz), amelyek biztosítják a rendszer stabilitását a DCM-ben, míg a külső kapcsolatok nincsenek skálázva. Így külön-külön vizsgáltuk az adatok normalitását Shapiro-Wilk tesztekkel. Mivel ezek a tesztek nem normál eloszlást mutattak, Monte-Carlo alapú permutációs tesztek 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 (Benjamini & Yekutieli, 2001) a statisztikai tesztekkel számított p-értékek korrigeálására.

2.3. Cukorbeteg és elhízott betegek nyugalmi fMRI vizsgálatának összehasonlító elemzése

2.3.1. Demográfiai adatok

Kilencvenhat személy anyagából választottuk ki a kutatásunkhoz felhasznált adatokat. A betegek vizsgálati anyagai a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Klinikáján készültek. Összesen 70 alanyt elemeztünk, 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. Az alanyok életkora nem különbözik szignifikánsan a két csoportban (átlag=50,1, SD=8,1 T2DM esetén és átlag=51,7, SD=10,1 obezitás esetén). A cukorbeteg populáció kiválasztásában fontos szempont volt a normál BMI érték, azonban a cukorbetegek kb. felének a BMI értéke meghaladta a normál tartományt. A későbbi elemzésekben a T2DM csoportot két alcsoportra bontottuk: T2DM-normal-BMI és T2DM-obez csoportokra, de a neuroradiológiai képalkotásra épülő analízisben ezt a további csoportbontást nem alkalmaztuk az amúgy is alacsony csoportlétszámok miatt. BMI értékek a két csoportban (T2DM esetén átlag=33,01, SD=5,25, obezitás esetén átlag=37,06, SD=5,16). A T2DM csoportban a BMI min. érték: 24,61, a max. érték: 47,27. Az obez csoportban a BMI min. érték: 31,02, a max. érték: 50,52. Etikai engedély: OGYEI/2829-4/2017.

2.3.2. Képi adatok

A strukturális és funkcionális képek a Debreceni Egyetem Klinikai Központban a radiológiai szolgáltatást végző Diagnoscan cég Philips Achieva 3T MR készülékével kerültek leképezésre. 3D T1 súlyozott turbo field echo (TFE) strukturális (TE=3,7 ms, TR=8 ms, FA=8, 0,5x0,5x1 mm-es voxelméret) felvételek lettek leképezve. A nyugalmi funkcionális MR képek az egész agyat lefedték, field-echo echo-planar imaging (FE_EPI) szekvenciával

(TE=35 ms, TR=2300 ms, FA=90, felbontás=1,25x1,25 mm, szeletvastagság=4 mm) készültek.

2.3.3. Felvételek előfeldolgozása

Az előfeldolgozás során a nipyre keretrendszer (Gorgolewski és mtsai, 2011) használtuk. A T1 súlyozott képek előfeldolgozása agy- és szövetszegmentációból állt, amit a Freesurfer (Fischl, 2012) 6-os verziójával készítettünk, valamint térbeli normalizálásból, ami az ANTs (2.1-es verzió) regisztrációs szoftverrel (Avants és mtsai, 2008) készült. A szoftver a térbeli normalizálás során lineáris és nemlineáris transzformációk kombinálásával illeszti az agyi képeket a Montreali Neurológiai Intézet által létrehozott 2 mm-es izovoxel agysablonhoz (MNI152 tér) (Grabner és mtsai, 2006).

A funkcionális képek előfeldolgozását a mozgáskorrekcióval kezdtük, amihez az FMRIB Software Library (FSL 6.0-s verziója) MCFLIRT segédprogramot (Jenkinson, 2002) használtuk. A mozgási műtermékek csökkentésére 24 regressziós változót generáltunk a hat merev test fejmozgási paraméteréből (három tengely mentén transláció és forgás) Friston és munkatársai (Friston és mtsai, 1996) munkája alapján. A kiugró adatok elemzésre gyakorolt hatásának csökkentése érdekében korlátoztuk azok nagyságát az AFNI könyvtár 3dDespique segédprogramjával, a 18.3.16-os verzióval (Cox és Hyde, 1997). 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 (Behzadi és mtsai, 2007) 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 (Pruim és mtsai, 2015). A 24 mozgási paramétert és öt komponenszt eltávolítottuk, amelyek a legnagyobb eltérést mutatták. A 0,009 Hz és 0,08 Hz közötti időbeli sávszűréssel csak a nyugalmi állapot idegi fluktuációihoz kapcsolódó jelfrekvenciákat elemeztük.

2.3.4. Régió kiválasztás és koordináta beállítás

Az agyi régiók kiválasztásához Raichle és munkatársai (Raichle, 2011) módszerét követtük: 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 egyes régiók MNI152 koordinátáit az 3. táblázatban adtuk meg. Az alanyonkénti neurális fluktuációk közötti variabilitás figyelembevételéhez a koordinátákat a független komponens analízis eredményei alapján módosítottuk. A Matlab GIFT modulját (Calhoun és mtsai, 2001) 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. Zhou és munkatársai módszereit követve (Zhou és mtsai, 2018) az egyéni koordinátákat úgy állítottuk be, hogy megkerestük a T csúcserőket a rekonstruált ICA képeken az eredeti elhelyezéstől számított 8 mm-es sugarú körön belül.

Régió neve	Rövidítés	MNI X mm	MNI Y mm	MNI Z mm
Default mode network – Alaphelyzeti hálózat				
Posterior cingulate cortex – Hátsó cinguláris terület/Precuneus	PCC	0	-52	27
Medial prefrontal cortex – Mediális prefrontális kéreg	MPFC	-1	54	27
Left lateral parietal lobe – Bal laterális parietális lebeny	lIPL	-46	-66	30
Right lateral parietal lobe – Jobb laterális parietális lebeny	rIPL	49	-63	33
Left inferior temporal gyrus – Bal alsó temporális gyrus	lITG	-61	-24	-9
Right inferior temporal gyrus – Jobb alsó temporális gyrus	rITG	58	-24	-9
Medial dorsal thalamus – Mediális dorsális thalamus	MDT	0	-12	9
Left posterior cerebellum – Bal hátsó cerebellum	lPCer	-25	-81	-33
Right posterior cerebellum – Jobb hátsó cerebellum	rPCer	25	-81	-33
Dorsal attention network – Dorsális figyelmi hálózat				
Left frontal eye field – Bal elülső látómező	lFEF	-29	-9	54
Right frontal eye field – Jobb elülső látómező	rFEF	29	-9	54
Left posterior intraparietal sulcus – Bal hátsó parietális sulcus	lPIPS	-26	-66	48
Right posterior intraparietal sulcus – Jobb hátsó parietális sulcus	rPIPS	26	-66	48
Left anterior intraparietal sulcus – Bal elülső parietális sulcus	lAIPS	-44	-39	45
Right anterior intraparietal sulcus – Jobb elülső parietális sulcus	rAIPS	41	-39	45

Left middle temporal gyrus – Bal középső temporális gyrus	IMTG	-50	-66	-6
Right middle temporal gyrus – Jobb középső temporális gyrus	rMTG	53	-63	-6
Control executive network – Irányító, végrehajtó hálózat				
Dorsal medial prefrontal cortex – Dorsális mediális prefrontális kéreg	DMPFC	0	24	46
Left anterior prefrontal cortex – Bal elülső prefrontális kéreg	lAPFC	-44	45	0
Right anterior prefrontal cortex – Jobb elülső prefrontális kéreg	rAPFC	44	45	0
Left superior parietal gyrus – Bal oldali felső parietális gyrus	ISPG	-50	-51	45
Right superior parietal gyrus – Jobb oldali felső parietális gyrus	rSPG	50	-51	45
Salience network – Midcingulo – insuláris hálózat				
Dorsal anterior cingulate cortex – Dorsális elülső cinguláris kéreg	DACC	0	21	36
Left anterior prefrontal cortex – Bal elülső prefrontális kéreg	lAPFC2	-35	45	30
Right anterior prefrontal cortex – Jobb elülső prefrontális kéreg	rAPFC2	32	45	30
Left insula cortex – Bal oldali insula	lIC	-41	3	6
Right insula cortex – Jobb oldali insula	rIC	41	3	6
Left lateral parietal cortex – Bal oldalsó parietális kéreg	lLPC	-62	-45	30
Right lateral parietal cortex – Jobb oldalsó parietális kéreg	rLPC	62	-45	30
Sensorimotor network – Szenzomotoros hálózat				
Bal oldali motoros kéreg	lM1	-39	-26	51
Jobb oldali motoros kéreg	rM1	38	-26	48
Szupplementer motoros terület	SMA	0	-21	48
Visual network – Vizuális hálózat				
Left primary visual cortex – Bal oldali elsődleges látókéreg	lV1	-7	83	2
Right primary visual cortex – Jobb oldali elsődleges látókéreg	rV1	7	83	2
Auditory network – Hallásért felelős hálózat				
Left primary auditory area – Bal oldali elsődleges hallókéreg	lA1	-62	-30	12
Right primary auditory area – Jobb oldali elsődleges hallókéreg	rA1	59	-27	15

3.táblázat. Az effektív konnektivitás elemzéshez használt 36 régió koordinátái az MNI152 térben (Aranyi és mtsai, 2022).

2.3.5. Egyéni szintű effektív konnektivitás számolás cross–spektrális DCM segítségével

A nyugalmi fMRI elemzésre kidolgozott DCM egy adatalapú, effektív konnektivitási módszer a meghatározott agyi régiók közötti ok–okozati kölcsönhatások becslésére a kapcsolat erősségének normál eloszlású valószínűségi változói alapján.

A large scale nyugalmi agyi hálózaton belüli effektív konnektivitási számításokat DCM módszerrel végeztük, amely szabadon elérhető a Statistical Parametric Mapping (SPM12 v6906) Matlab–toolboxban (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Az effektív konnektivitás becslését a nyugalmi adatokra optimalizált cross–spektrális DCM módszerrel végeztük. A cross–spektrális DCM részleteit (Friston és mtsai, 2014) írják le.

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.

2.3.6. Csoport szintű kapcsolat elemzés PEB segítségével

A DCM–keretrendszer újabb fejlesztéseivel modellezhetjük az alanyok közötti vagy magasabb szintű kapcsolatokat parametrikus empirikus Bayes (PEB) módszer segítségével (Zeidman és mtsai, 2019/b). Ez az eljárás hasonló a GLM–hez, mivel a csoportszintű kapcsolati adatok csoporthatások figyelembevételével vagy más változókkal modellezhetők. A PEB tervezési mátrixa tartalmazhatja a vizsgált, tesztelendő hipotéziseket, valamint bármely ismert (esetleg) érdektelen hatást (Zeidman és mtsai, 2019/b).

Elemzésünket csoportszinten két külön úton végeztük. Először is felmértük a becsült DCM paraméterek fő hatását mind a T2DM, mind az obez csoportban, két különálló PEB modellben. Másodszor, egy alanyok közötti PEB elemzést terveztünk az összes alannal, hogy feltárjuk a vizsgált csoportok közötti kapcsolati különbségeket. Ennél a modellenél a függő változók az alanyi szinten becsült endogén konnektivitás paraméterei, míg független változóként az átlagos konnektivitás és csoportkülönbségek modellezésére egy alapszinti, valamint egy csoportokat jelző változót (cukorbetegség vagy obezitás) használtuk. A PEB előnye a DCM–paramétersűrűség klasszikus statisztikai módszereivel szemben, hogy figyelembe veszi a kapcsolódási értékek mellett ezek bizonytalanságát is (Friston és mtsai, 2016). Ahhoz, hogy csak a legnagyobb valószínűségű régiók közötti interakciókat értékeljük, Bayes–féle modell összehasonlítást alkalmaztunk a teljesen összekapcsolt modellstruktúrákba ágyazott lehetséges modellek között. Ez a keresési módszer a Bayes–féle modellredukciót (BMR) használja, amely hatékonyan származtatja le az alapmodellbe ágyazott modelleket

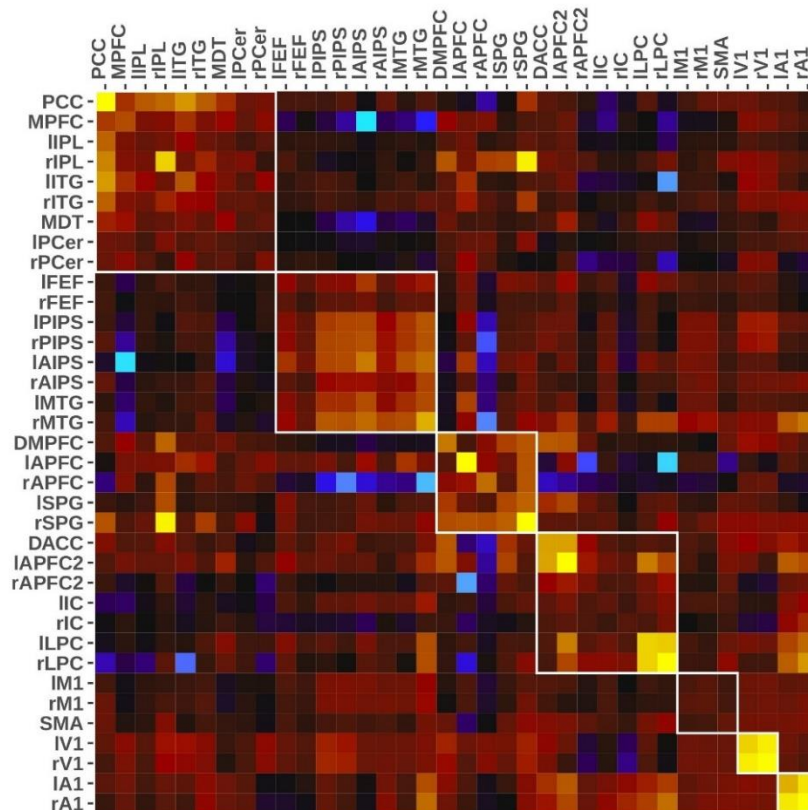
azáltal, hogy egy vagy több paramétert a priorok szerint változtat. A modellredukciót addig hajtják végre, amíg már nem találnak további javított redukált csoportszintű modelleket, végül ezekből Bayes-módszerrel állítják elő a legvalószínűbb csoportszintű modellt vagy modellkülönbséget (Friston és mtsai, 2016). Ezt az átlagolt kapcsolódási mintát a továbbiakban BMR-modellnek nevezzük, amelyet további elemzésekhez használtunk.

2.3.7. Gráfelmélet – alapú hálózatelemzés

2.3.7.1. Kapcsolati mátrix felépítése

A PEB analízis a BMR módszerrel 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 (13. ábra).



13. ábra. Az ábrán a 36 régió látható, a hálózatok pedig a kisebb négyzetekben (Aranyi és mtsai, 2022).

Ez a modell alapvetően alkalmas a gráfelméleti elemzés eszközeinek felhasználásával az ECM topológiai eltérések és a dECM tulajdonságok leírására. Ha azonban pontosan megvizsgáljuk, akkor azt látjuk, hogy ez a típusú kapcsolati mátrix egy előjeles, súlyozott és irányított kapcsolatokat tartalmazó „hálózatok hálózatának” tekinthető, amely hurkokat is tartalmaz.

Jelenleg nincs elfogadott gráfelméleti módszer az agykutatásban az ilyen típusú hierarchikus hálózatrendszerre. A probléma megoldása érdekében két módosítást hajtottunk végre az ECM-eken: (1) eltávolítottuk az átlós elemeket, és (2) az összes kapcsolat erősségének negatív előjelét pozitívrá változtattuk. Ez a módosítás súlyozott, irányított kapcsolódási mátrixokat (WDCM) hozott létre, amelyek pozitív értékeket és 0 átlós elemet tartalmaznak. A gráfelmélet szempontjából az önkapcsolatok (azaz hurkok) megléte torzítja a gráfmetrikában alkalmazott fokszámítást és úthossz-elemzést. Mivel ezek az ön-kapcsolatok neurobiológiailag fontos tulajdonságokat, azaz az öngátlásokat képviselik, ezeket külön elemeztük. A negatív értékek kapcsolati erőssége is problémás a legrövidebb út és a szomszédok távolság számításaira gyakorolt hatásuk miatt. Bár a negatív kapcsolatok az agyműködés gátlásának leírására szolgálnak, a gátló hatások energiaköltsége összefüggésbe hozható a kapcsolat erősségének abszolút értékével (Buzsáki és mtsai, 2007). A WDCM-ben a kapcsolatok nem csak irányítottak, hanem kétirányúak, ami azt jelenti, hogy minden régiópárnál két ellentétes kapcsolat van. Ezek a kapcsolatpárok alkalmasak a kapcsolódási egyensúly elemzésére, valamint súlyozott irányítatlan kapcsolódási mátrix (WUCM) létrehozására minden egyes WDCM-ből a páronkénti kapcsolati erősségek összegzésével. Összefoglalva, a WDCM a főátlóban található értékektől megfosztott ECM mátrix abszolútértékét, míg a WUCM ennek a kapcsolatpáronként számolt átlagos erősségét tartalmazza.

A dECM-ből nem számoltunk ilyen típusú mátrixokat, mert elemei a BMR-rel számított kapcsolati különbségeket reprezentálják, így ez a mátrix nem tekinthető konnektivitási mátrixnak. A dECM azonban alkalmas regionális elemzés elvégzésére a két betegcsoport összehasonlítása során tapasztalt megnövekedett és csökkent kapcsolati erősségek vizsgálatával.

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

2.3.7.2. Agyi szintű topológiai jellemzők

Az agyi szintű elemzés során a WUCM-ből kinyerhető egyik fontos globális jellemző a kisvilági tulajdonság. Az agyi hálózatok esetében a kisvilág karakterisztika (Bassett & Bullmore, 2006) bármely két régió között erős lokális klaszterezés (kötődés) és erős átlagos kölcsönhatás együttes leírására szolgál. Így ennek a tulajdonságnak a vizsgálata – a hálózatelméletben – kulcsfontosságúvá vált a csoportok közötti topológiai különbségek leírásában. A súlyozott hálózatok kisvilági jellegének mérésére a Muldoon és munkatársai (2016) által javasolt “kisvilághajlandóságot” (SWP) alkalmaztuk. Ez a módszer figyelmen kívül hagyja a sűrűség-függőséget, és megtartja az alapvető hálózati jellemzőket, például a kapcsolat erősséget. Az SWP egy kvantitatív mérőszám annak mérésére, hogy egy hálózatban a régiók milyen mértékben vesznek részt a kisvilági modell kialakításában. Számításához kombinálják a hálózat klaszterezési együtthatójának (dC) és átlagos úthosszának (dL) eltérését egy normál és egy véletlenszerű hálózattól:

$$SWP = 1 - \sqrt{\frac{dC^2 + dL^2}{2}}. \quad (2)$$

Az SWP számításra 1000 véletlenszerűen újratervezett, hasonló topológiájú gráfot használtunk. A WUCM másik jellemző tulajdonsága, amelyet ebben az elemzésben használunk, az átlagos kapcsolati erősség (S), amely az összes i és j régió közötti kapcsolaterősségek összege:

$$S = \sum_{i,j} WUCM_{i,j}. \quad (3)$$

Átlagos kapcsolaterősség az ECM-ek átlós értékeiből is kiszámíthatók (S_{diag}):

$$S_{diag} = \sum_i ECM_{i,i}. \quad (4)$$

A cross-spektrális DCM-ben ezek az értékek dimenzió nélküli logaritmusos skálázási paraméterekként vannak kifejezve, amelyek az alapértelmezett $-0,5$ Hz-es értéket skálázzák

az öngátló hatás biztosítása érdekében. Ez azt jelenti, hogy a pozitív átlós értékek növelik az öngátlás mértékét, a negatív értékek pedig csökkentik azt.

A WDCM mátrixok megőrzik a kölcsönös effektív kapcsolati paraméterek irányítottágát. Ez hasznos a hálózat egyensúlyának mérésére. Az ellentétes irányú kapcsolatok erősségének differenciájának 0-tól való eltérését egymintás Student-T teszttel értékeltük. A teszt negatív $\log_{10}(p)$ értékét használtuk a hálózati egyensúly mérésére.

2.3.7.3. Nyugalmi hálózati szintű jellemzők

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 7×7 -es RSN-mátrixot generáltunk, a hét vizsgált RSN-nek megfelelően. Ennek az RSN-mátrixnak az átlója tartalmazza az RSN-n belüli adatokat, a nem átlós elemek pedig az RSN-ek közötti tulajdonságokat. Az RSN-ek másik fontos jellemzője a hasonló fokú csomópontok közötti kapcsolatok mérése a Newman által bevezetett $(-1,1)$ skálájú „választékossági” (erős kötöttséget jellemző) együttható (Newman, 2003) Farine által súlyozott gráfokra kiterjesztett változata (Farine, 2014).

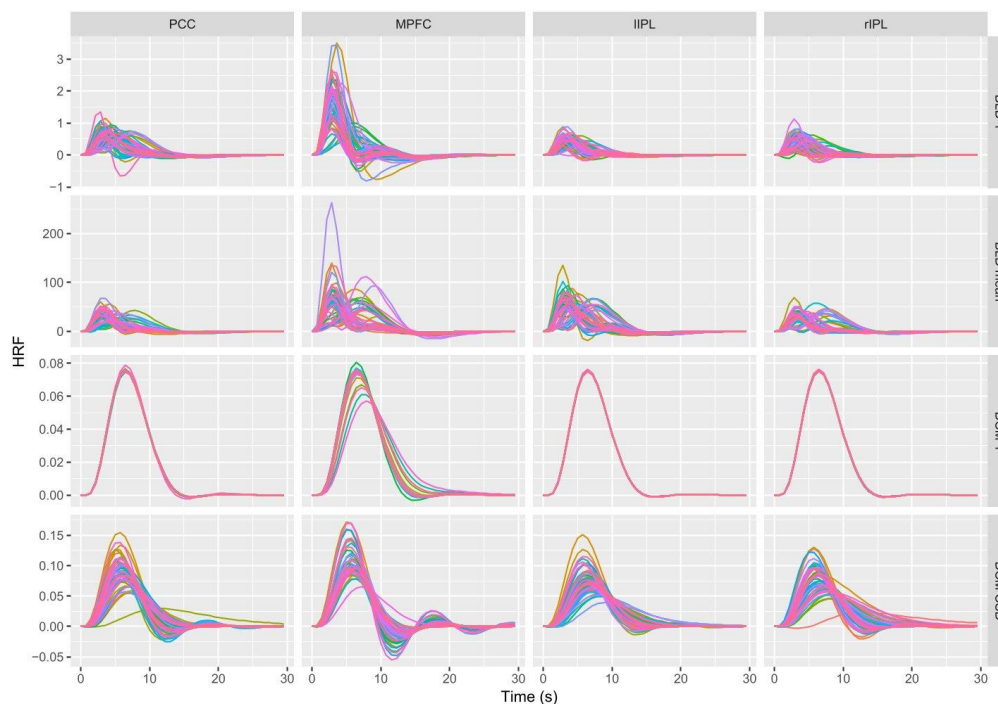
2.3.7.4. Regionális különbségek az effektív konnektivitásban

A dECM mátrixból mérhetők a két csoport közötti regionális különbségek. A különbségek pozitív és negatív értékeket mutathatnak, függetlenül attól, hogy a becsült kapcsolati paraméterek magasabbak T2DM-ben vagy a kontroll csoportban (obez betegek). 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 vannak, és a 36 régió közötti összeköttetés átlagos növekedésének 95%-os kvantilisa felett vannak.

3. Eredmények

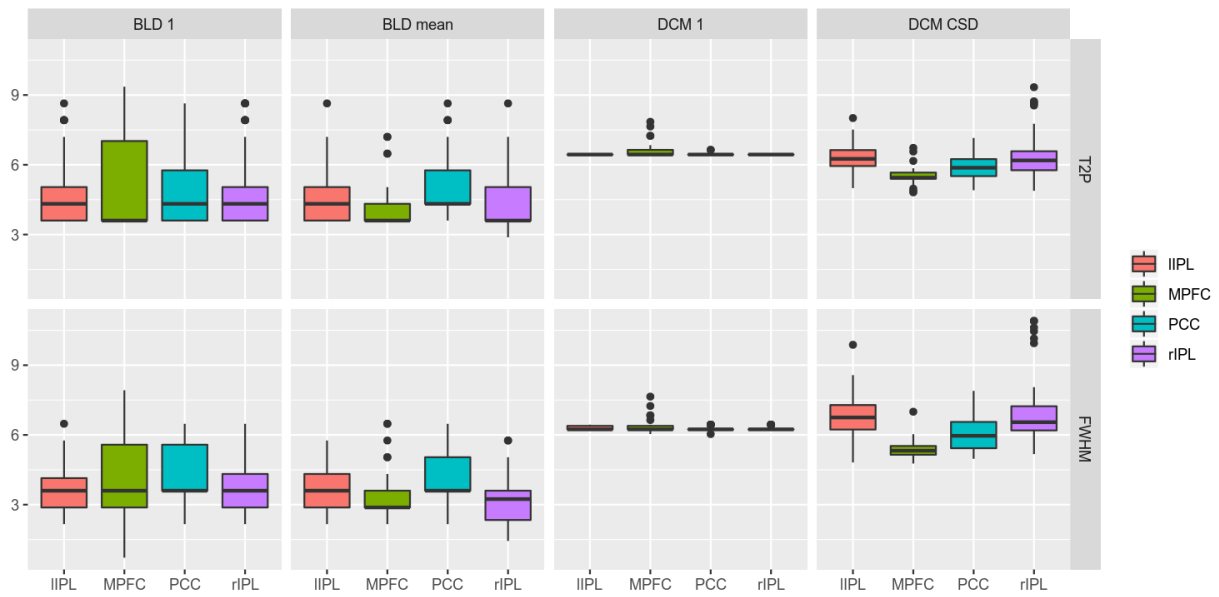
3.1. DCM és BLD technikák összehasonlítása

A blind dekonvolúció (BLD) és a Dynamic Causal Modeling 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 (14. ábra). A négy HRF becslési módszer közül a DCM 1 esetében nem találtunk varianciát a görbe paraméterekben.



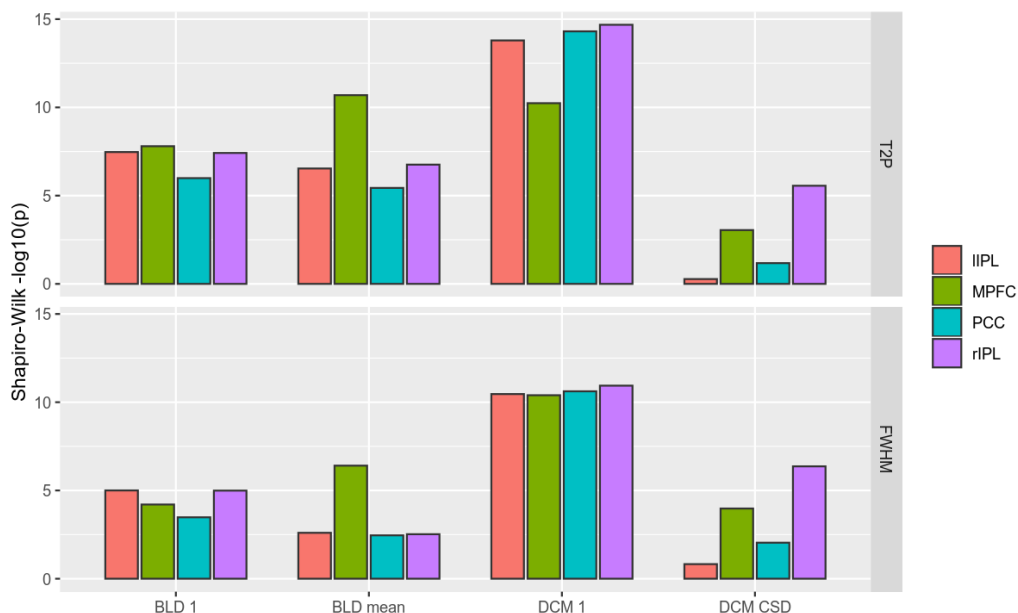
14. ábra. Regionális BOLD görbék a számolási módszer függvényében. Az oszlopokban az összes személy DMN régióit látjuk, a sorokban pedig az alkalmazott módszereket. A DCM CSD módszer esetében az összes régióban szabályos HRF görbéket kaptunk.

A BLD és a DCM módszerek között jelentős eltérések vannak a T2P és az FWHM esetében is minden DMN régióban (15. ábra). Míg a HRF a BLD 1 és BLD mean módszerek szerint átlagban 4,96 és 4,47 másodperc, addig a DCM 1 és DCM CSD-ben 6,48 és 6,03 másodperc után tetőzik. Továbbá a görbe gyorsabb letörése figyelhető meg a két BLD módszerben átlagosan 3,99 és 3,56 másodperc félérték szélességgel a DCM módszerekben tapasztalt 6,30 és 6,32 másodperccel szemben.



15. ábra. Regionális T2P és FWHM értékek a számolási módszerek függvényében. Mind a két vizsgált paraméter másodpercekben mutatja a HRF függvény karakterisztikáit.

A paraméterek normalitás vizsgálatát Shapiro–Wilk–teszttel végeztük el. A 16. ábrán látható a tesztek p -értékeinek negatív tízes alapú logaritmusa. 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.

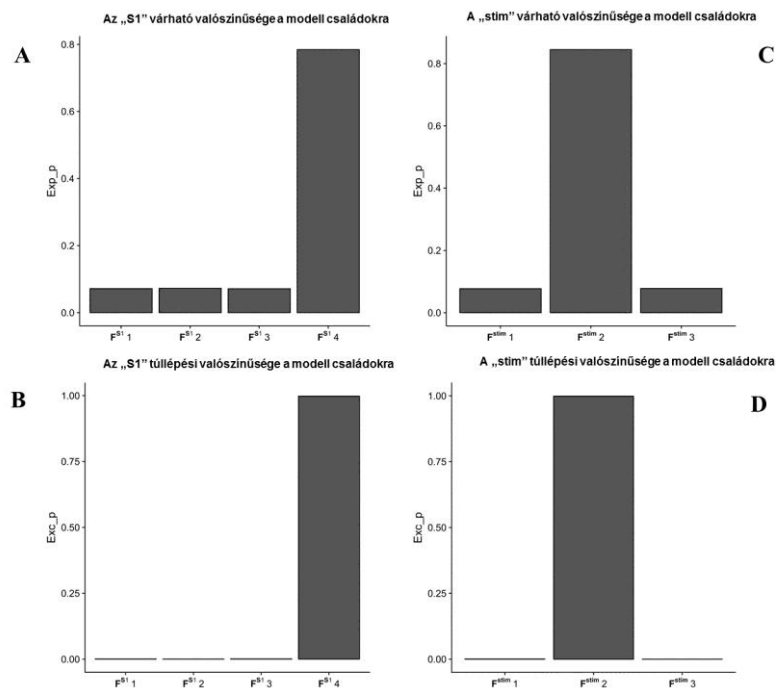


16. ábra. A regionális HRF paraméterek normalitás tesztjének negatív $\log_{10}(p)$ értékei. Az alacsonyabb érték megmutatja, hogy mely esetek közelítik meg a normális eloszlást.

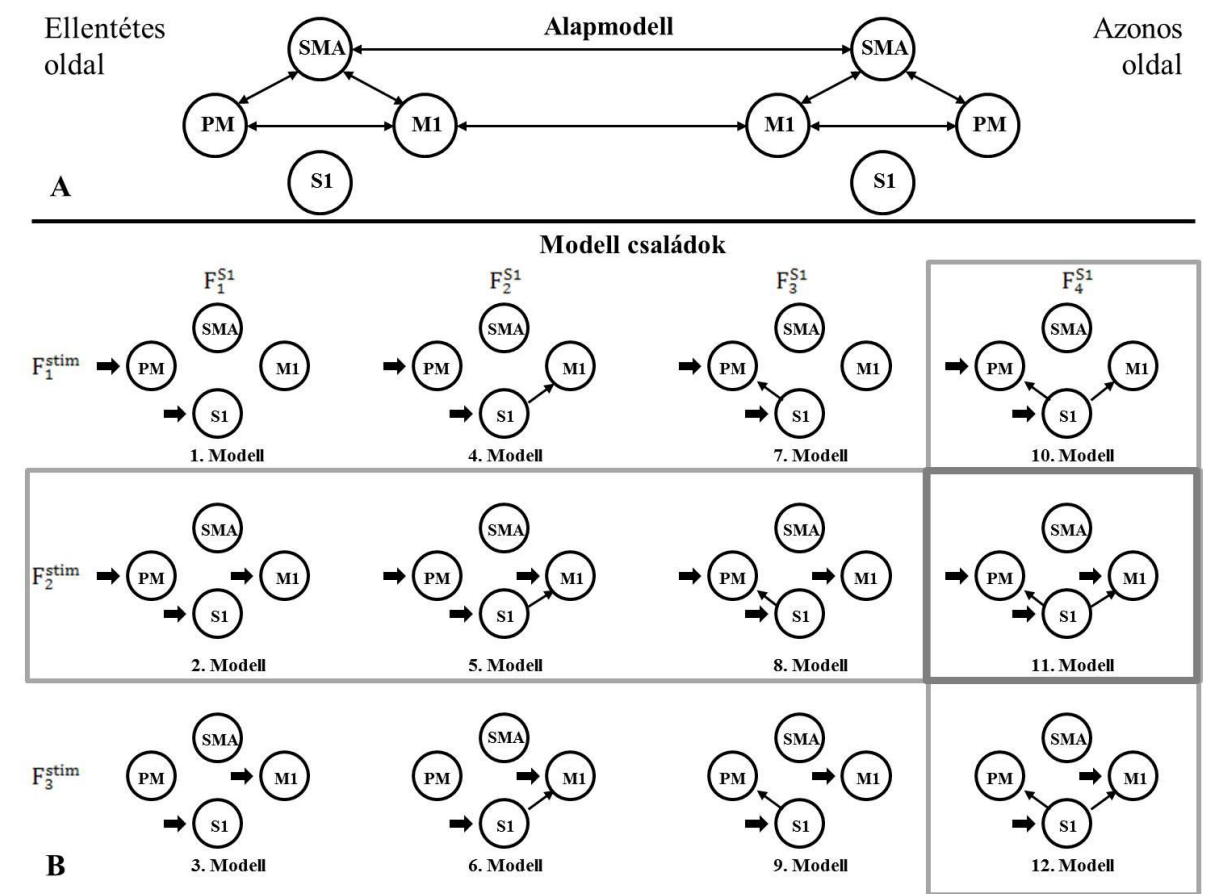
Megállapítottuk, hogy a statisztikai analízis eredménye alapján a vizsgált technikák közül legtöbb esetben a CSD alapú DCM számítást fogadhatjuk el a normalitási kritérium mellett a hemodinamikai paraméterek meghatározására. A DCM hátránya azonban, hogy csak regionális szintű számításokat tudunk végezni, azaz hemodinamikai paramterikus térképek nem készíthetőek ezzel az eljárással.

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

BMC-szelekcióval azt találtuk, hogy a folyamatos passzív lábmozgatási 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 (17/A és 17/B ábra). A stimulus hatást leíró modelles család kiválasztásánál megfigyeltük, hogy az S1, M1 és a PM (F_2^{stim} család) egyaránt történő ingerlése volt a legvalószínűbb 0,845 várható valószínűséggel és 0,999 “meghaladási” valószínűséggel (17/C és 17/D ábra). Ezen eredmények alapján a 11-es modellt, ún. nyertes modellt (18. ábra) választottuk a modell-paraméterek statisztikai elemzéséhez.

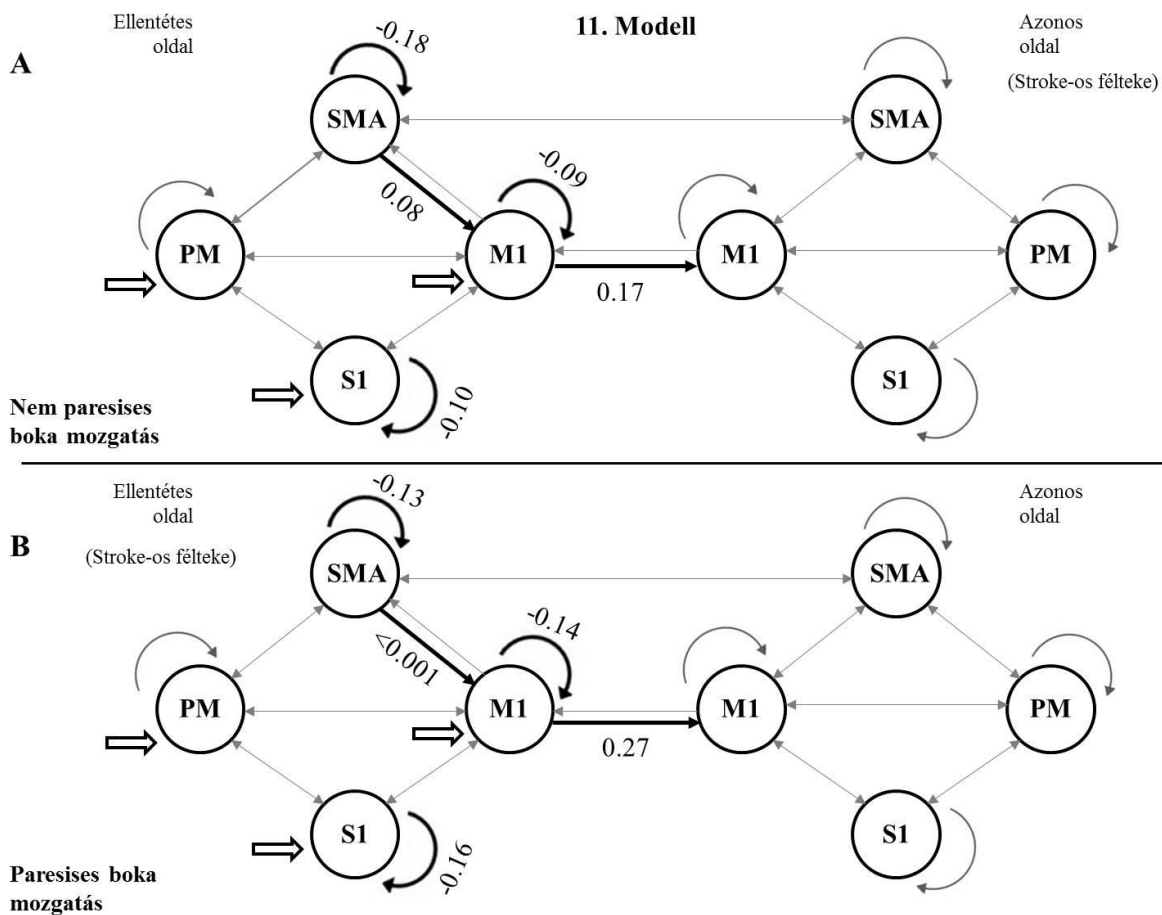


17. ábra. A Bayes-féle modell-összehasonlítás (BMC) eredményei az F^{S1} és F^{stim} modelles családokhoz (Nagy és mtsai, 2020).



18. ábra. Modell családok összehasonlítása. (A) Alapmodell: kétirányú endogén kapcsolatok a PM, SMA és M1 régiók között mindkét féltekén, valamint a nem paretikus oldali M1 és paretikus oldali M1 területek, valamint a nem paretikus oldali SMA és paretikus oldali SMA régiók között. (B) A B panel a 12 modellváltozatot mutatja négy F^{S1} családba (oszlopok) és három F^{stim} családba (sorok) rendezve. A BMC eredmények alapján azt találtuk, hogy ezeknek a modelleknek van a legnagyobb várható valószínűsége arra, hogy az S1-et mind az M1, mind a PM kéreggel (F_4^{S1} jelöli – függőleges szürke téglalap) összekapcsolja. Az M1, PM és S1 területek között változó inger közvetlen hatásai esetén mindhárom régió kombinációja adja a legvalószínűbb mintát a hálózat stimulálására mind a nem paretikus, mind a paretikus oldalra (F_2^{stim} jelölése – vízszintes szürke téglalap). Ez alapján a legjobb modell a 11. Modell, amelyet a szürke téglalap jelöl (Nagy és mtsai, 2020).

Mivel a normalitás vizsgálatra használt Shapiro–Wilk tesztek $p < 0,001$ értékeket eredményeztek minden adathalmazban, a nem-parametrikus Monte–Carlo alapú permutációs teszteket alkalmaztunk minden konnektivitás és hemodinamikai paraméter összehasonlításánál. A nyertes modell endogén kapcsolódási mátrixának statisztikai elemzését követően az eredményeket a 4. táblázatban foglaltuk össze. Az FDR-korrigált p -értékek (pFDR) felhasználásával arra a következtetésre jutottunk, hogy három ellenoldali öngátlás (cM1, cS1 és cSMA), egy kontralaterális interregionális kapcsolat (cSMA→cM1) és egy féltekék közötti kapcsolat (cM1→iM1) szignifikánsan különbözött a két CPM összehasonlítása során (19. ábra).



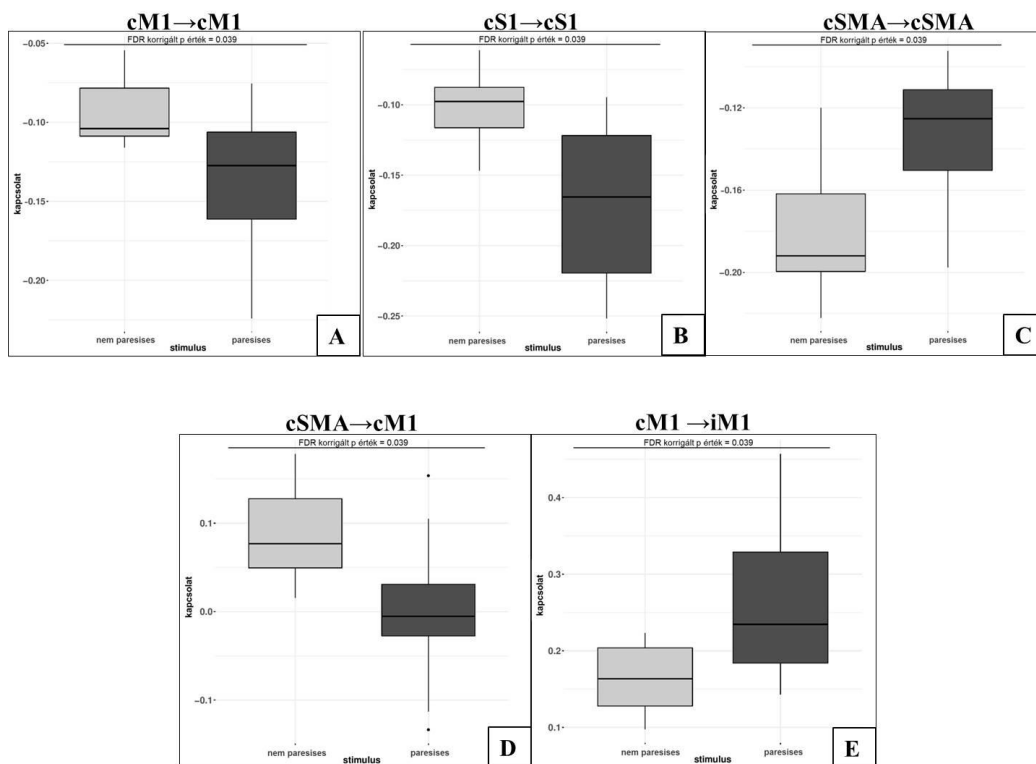
19. ábra. A legjobb modell (11. Modell) szignifikánsan eltérő endogén kapcsolati (A mátrix) erősségeinek átlagértékei (3. táblázatban megtalálhatók a p-értékek). A vastag nyilak mutatják a szignifikáns kapcsolatok irányát. (A) Szignifikáns különbségek nem paretikus bokamozgás során: cSMA→cSMA (átlagérték=-0,18); cSMA→cM1 (átlagérték=0,08); cM1→cM1 (átlagérték=-0,09); cM1→iM1 (átlagérték=0,17) és cS1→cS1 (átlagérték=-0,10). (B) Szignifikáns különbségek a boka paretikus mozgása során: cSMA→cSMA (átlagérték=-0,13); cSMA→cM1 (átlagérték=-0,005); cM1→cM1 (átlagérték=-0,14); cM1→iM1 (átlagérték=0,27) és cS1→cS1 (átlagérték=-0,16). Az üres nyilak a külső inger célpontját mutatják. A hurkolt nyilak az öngátló hatásokat jelzik (Nagy és mtsai, 2020).

Kapcsolatok	Átlagos kapcsolat erősség nem paretikus boka mozgása során	Kapcsolat erősségek szórása nem paretikus boka mozgása során	Átlagos kapcsolat erősség paretikus boka mozgása során	Kapcsolat erősségek szórása paretikus boka mozgása során	p érték	FDR korrigált p érték
cM1→cM1	-0,0925	0,0227	-0,1389	0,0489	0,0119	0,0395
cM1→cPM	0,0224	0,1058	0,1086	0,0742	0,0510	0,0756
cM1→cSMA	0,0903	0,1060	0,0636	0,1118	0,5905	0,3992
cM1→iM1	0,1649	0,0438	0,2651	0,1101	0,0127	0,0395
cPM→cM1	0,0174	0,0667	0,0648	0,0597	0,1069	0,1073
cPM→cPM	-0,1339	0,0295	-0,1051	0,0388	0,0778	0,0939
cPM→cSMA	0,1345	0,0896	0,0592	0,0671	0,0485	0,0744
cS1→cM1	0,03680	0,0361	0,0361	0,0514	0,9768	0,5236
cS1→cPM	-0,0168	0,0401	-0,0064	0,0694	0,726	0,4496
cS1→cS1	-0,1021	0,0281	-0,1688	0,0579	0,0045	0,0395
cSMA→cM1	0,0886	0,0511	6,3100e-06	0,0871	0,0123	0,0395
cSMA→cPM	0,244	0,1376	0,1206	0,1464	0,0690	0,0887
cSMA→cSMA	-0,1780	0,0340	-0,1350	0,0336	0,0133	0,0395
cSMA→iSMA	0,2755	0,0797	0,3023	0,0896	0,4771	0,3493
iM1→cM1	0,1752	0,0834	0,2795	0,1319	0,0488	0,0746
iM1→iM1	-0,1062	0,0287	-0,1303	0,0413	0,1447	0,1400
iM1→iPM	-0,0003	0,1588	0,0155	0,1001	0,7919	0,4712
iM1→iSMA	0,0727	0,0605	0,0932	0,0924	0,5682	0,3900
iPM→iM1	-0,0024	0,1094	-0,0237	0,0260	0,5641	0,3883
iPM→iPM	-0,1310	0,0517	-0,1332	0,0544	0,9277	0,5107
iPM→iSMA	0,0304	0,0757	0,1112	0,1245	0,0966	0,1031
iS1→iM1	0,0382	0,0849	0,0363	0,0716	0,9615	0,5197
iS1→iPM	-0,0414	0,1473	-0,0286	0,0712	0,8337	0,4840
iS1→iS1	-0,1870	0,0784	-0,1391	0,0473	0,1042	0,1063
iSMA→cSMA	0,3144	0,1231	0,2658	0,0669	0,2867	0,2439
iSMA→iM1	0,1054	0,0548	0,0262	0,0893	0,0274	0,0591
iSMA→iPM	0,1260	0,0971	0,1808	0,1623	0,3723	0,2952
iSMA→iSMA	-0,1316	0,0337	-0,1709	0,0393	0,0298	0,0615

SD: standard deviation, szórás
p: valószínűség
c: kontralaterális
i: ipsilaterális
M1: elsődleges motoros kéreg
PM: premotoros kéreg
SMA: szupplementer motoros kéreg
S1: elsődleges érző kéreg

4. táblázat. A nyertes modell belső (endogén) kapcsolati erősségeinek összefoglaló statisztikai táblázata, amelyet Monte–Carlo alapú permutációs tesztekkel végeztünk False Discovery Rate (FDR) korrekciót követően (Nagy és mtsai, 2020).

Az átlagértékek összehasonlításával kimutattuk, hogy a paretikus CPM erősebb öngátlást okozott cM1–ben és cS1–ben, és gyengébb öngátlást SMA–ban (20/A–20/C. ábra). A cSMA és a cM1 közötti kapcsolat jelentősen változott (20/D. ábra): a nem paretikus CPM során a cSMA gerjesztette a cM1 idegi aktivitását, ami viszont gátolta a paretikus ingert. A féltekék közötti cM1 → iM1 kapcsolat erősebb gerjesztést mutatott a paretikus CPM alatt a nem paretikus boka mozgásához képest (20/E. ábra). A statisztikai vizsgálat nem mutatott szignifikáns különbséget sem a külső inger (C mátrix) elemzésében, sem a Balloon modell paramétereinek összehasonlításában.



20. ábra. Az átlagértékek összehasonlítása. A képek tetején láthatók az FDR korrigált p érték különbségek a paretikus és nem paretikus bokamozgás között. (A) A paretikus CPM erősebb öngátlást okozott a cM1-ben. (B) A paretikus CPM erősebb öngátlást okozott cS1-ben. (C) A paretikus CPM gyengébb öngátlást okozott SMA-ban. (D) A cSMA→cM1 kapcsolat megváltozott, és a cSMA gerjesztette a cM1 idegi aktivitását. (E) A cM1→iM1 kapcsolat erősebb gerjesztést mutatott a paretikus CPM alatt (Nagy és mtsai, 2020).

3.3. Cukorbeteg és elhízott betegek nyugalmi fMRI vizsgálatának összehasonlító elemzése

Mivel a DCM keretrendszer Bayes-módszere a csoporteltéréseket egy hálózatban írja le, meg kellett válnunk a klasszikus statisztikai hipotézisvizsgálattól. A DCM-ben a kapcsolati paraméterek egy többváltozós normálsűrűséget írnak le, amelyet átlaguk vagy kapcsolati erősségük, valamint a paraméterbecslések közötti kovariancia (bizonytalanság) határoz meg (Friston és mtsai, 2003). Ezért előfordulhat, hogy csak a kapcsolatok becsült erősségének felhasználása nem elegendő az egyéni szintű gráfelméleti elemzéséhez. Módszerünk ehelyett a Zeidman és munkatársai (2019/b) által leírt PEB-elemzés csoportszintű munkafolyamatát követi, a klasszikus statisztikai módszereket elhagyva a csoportszintű statisztikákhoz.

3.3.1. BMR modellek leírása

A BMR-modellek (az ECM-ek alapja a reprezentatív T2DM és obesitas kapcsolati mátrixokhoz és a dECM kapcsolódási különbségekhez) csak a második szintű PEB-elemzés paramétereit tartalmazzák, amelyek a végső modell felépítését határozzák meg (21. ábra). A

(0,19) esetében. Ez azt jelenti, hogy a régiók általában jobban kapcsolódnak egymáshoz és a regionális öngátlás erősebb a cukorbetegség esetében.

mátrix	paraméter	Obezitás	T2DM	T2DM-re vonatkozó értelmezés
ECM	S _{diag}	0,188	0,246	nagyobb öngátló hatás
WDCM	„választékosság”	0,127	0,063	gyengébb RSN „választékosság”
WDCM	egyensúly $-\log_{10}(p)$	1,525	6,87	nem kiegyensúlyozott T2DM konnektivitás
WUCM	S (erősség)	4,111	6,009	nagyobb átlagos erősség
WUCM	SWP	0,72	0,75	a kisvilág modell a normál hálózatok felé tolódott el
WUCM	dC	0,28	0,17	alacsonyabb klaszterezési együttható
WUCM	dL	0,27	0,32	nagyobb átlagos úthossz

5. táblázat. Globális gráf tulajdonságok a csoport kapcsolati mátrixaihoz (Aranyi és mtsai, 2022).

3.3.2.2. Kis-világ jellemzők

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 cukorbeteg 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=0,010) átlagértékű volt. A cukorbetegség azonban kisebb eltérést mutat a klaszterizációs szintben (dC), mint az obezitás (0,28, SD=0,011 esetén az obez csoportban és 0,17, SD=0,007 esetén a cukorbetegségben).

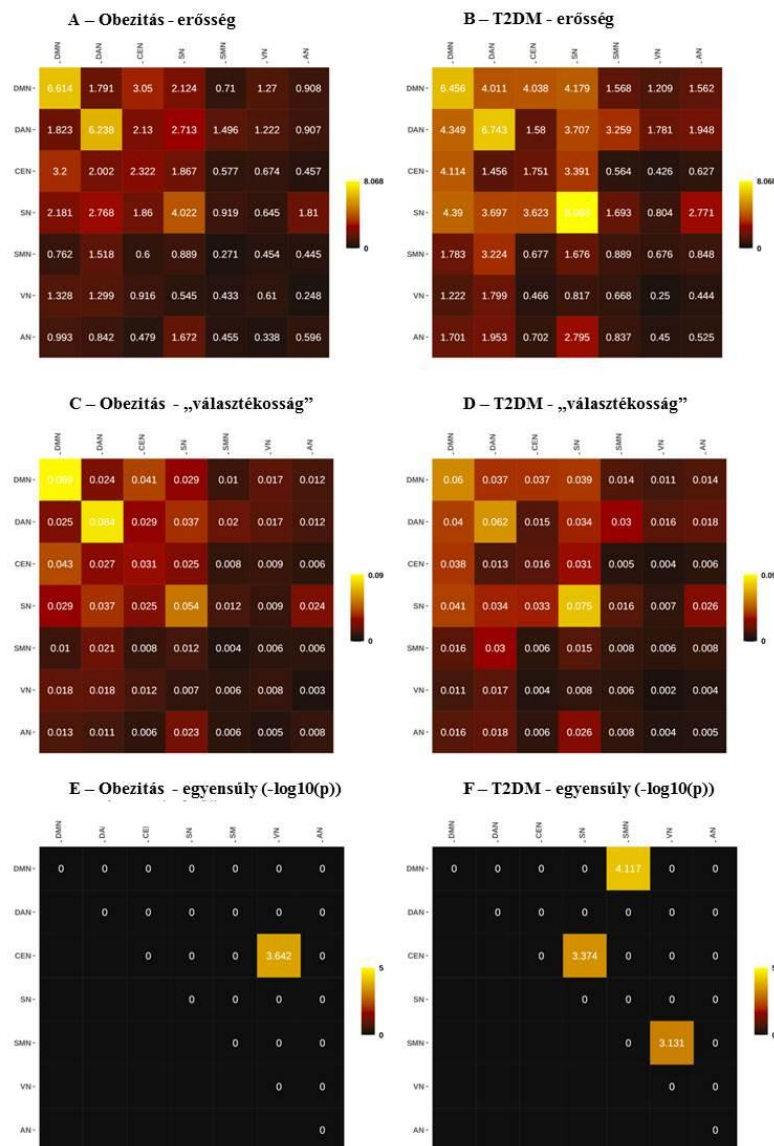
3.3.2.3. Csökkent „választékosság” és kapcsolódási egyensúly cukorbetegségben

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 obezításban (0,127). A nem „választékossági” szerkezet azt jelenti, hogy a cukorbetegségben kevésbé vannak egymáshoz hasonlóan kapcsolódó régiók, mint az obezításban. Ami a kétirányú kapcsolateloszlást illeti, a T2DM csoportban nagyobb kiegyensúlyozatlanságot találtunk, ami azt mutatja, hogy a kétirányú kapcsolat erősségének különbsége szignifikánsan nagyobb lehet, mint 0 ($p < 0,001$).

3.3.3. A T2DM és az obezitás közötti különbségek RSN szinten

A WDCM-ekből 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 (22. ábra). A 5. táblázatban összegyűjtöttük az átlagos hálózaton belüli és hálózatok közötti tulajdonságokat a csoportkülönbségek

szemléltetésére. Megállapítottuk, hogy mind a „választékosság”, mind a hálózatok közötti kapcsolat erőssége magasabb a T2DM-ben, és a 22. ábra azt mutatja, hogy ezek a változások főként a DMN, DAN és SN kapcsolatait érintik. Szignifikáns hálózatok közötti egyensúlyhiányt találtunk cukorbetegségben (negatív $\log_{10}(p) > 3$), ahol a DMN a kapcsolati egyensúlytól való legtöbb eltéréshez kapcsolódik ($-\log_{10}(p) = 7,725$).



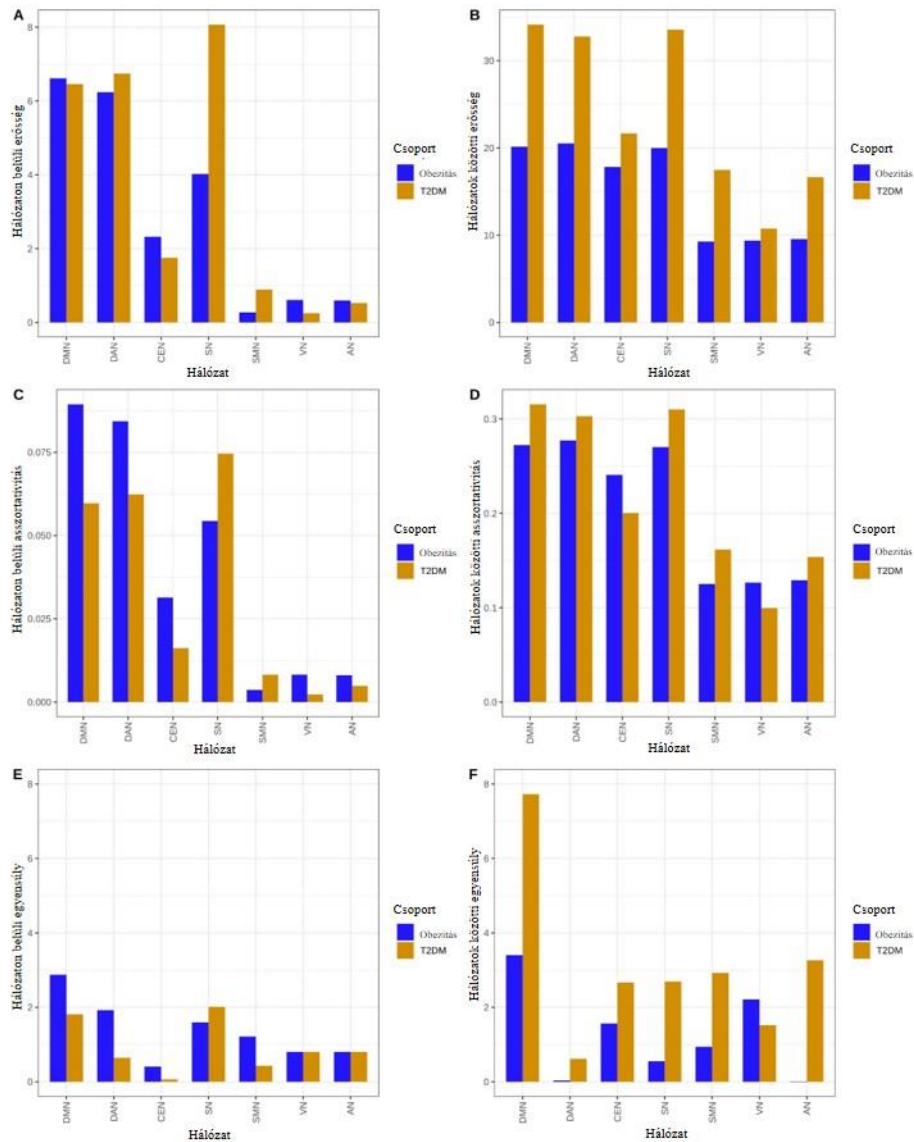
22. ábra. Az obez és diabeteses ECM-ek RSN-szinten számított tulajdonságainak grafikonja (Aranyi és mtsai, 2022).

Az átlós elemek a hálózaton belüli kapcsolatokat mutatják, míg az átlón kívüli elemeket az RSN-ek régiói közötti hálózatok közötti interakciókból számítjuk ki. A paramétereket a súlyozott irányított kapcsolódási mátrixok (WDCM) segítségével számítottuk ki. A felső sorban látható erősség az RSN-ek közötti kapcsolat teljes erősségét írja le, a „választékosság”

a középső sorban található, az alsó sorban pedig a jelentősen kiegyensúlyozatlan kapcsolat negatív $\log_{10}(p)$ értékei láthatók (Aranyi és mtsai, 2022).

paraméter	kölcsönhatás	mérés	Obezitás	T2DM
“választékosság”	hálózaton belül	átlag	0,04	0,033
“választékosság”	hálózaton belül	max	0,089	0,075
“választékosság”	hálózaton belül	min	0,004	0,002
“választékosság”	hálózatok között	átlag	0,206	0,221
“választékosság”	hálózatok között	max	0,277	0,315
“választékosság”	hálózatok között	min	0,125	0,099
erősség	hálózaton belül	átlag	2,953	3,526
erősség	hálózaton belül	max	6,614	8,068
erősség	hálózaton belül	min	0,271	0,25
erősség	hálózatok között	átlag	15,234	23,853
erősség	hálózatok között	max	20,512	34,125
erősség	hálózatok között	min	9,259	10,761
egyensúly ($-\log_{10}(p)$)	hálózaton belül	átlag	1,374	0,938
egyensúly ($-\log_{10}(p)$)	hálózaton belül	max	2,875	2,012
egyensúly ($-\log_{10}(p)$)	hálózaton belül	min	0,408	0,065
egyensúly ($-\log_{10}(p)$)	hálózatok között	átlag	1,245	3,059
egyensúly ($-\log_{10}(p)$)	hálózatok között	max	3,401	7,725
egyensúly ($-\log_{10}(p)$)	hálózatok között	min	0,011	0,617

6.táblázat. Az obezitás és a 2-es típusú cukorbetegség gráf jellemzőinek hálózati szintű összefoglalása (Aranyi és mtsai, 2022).

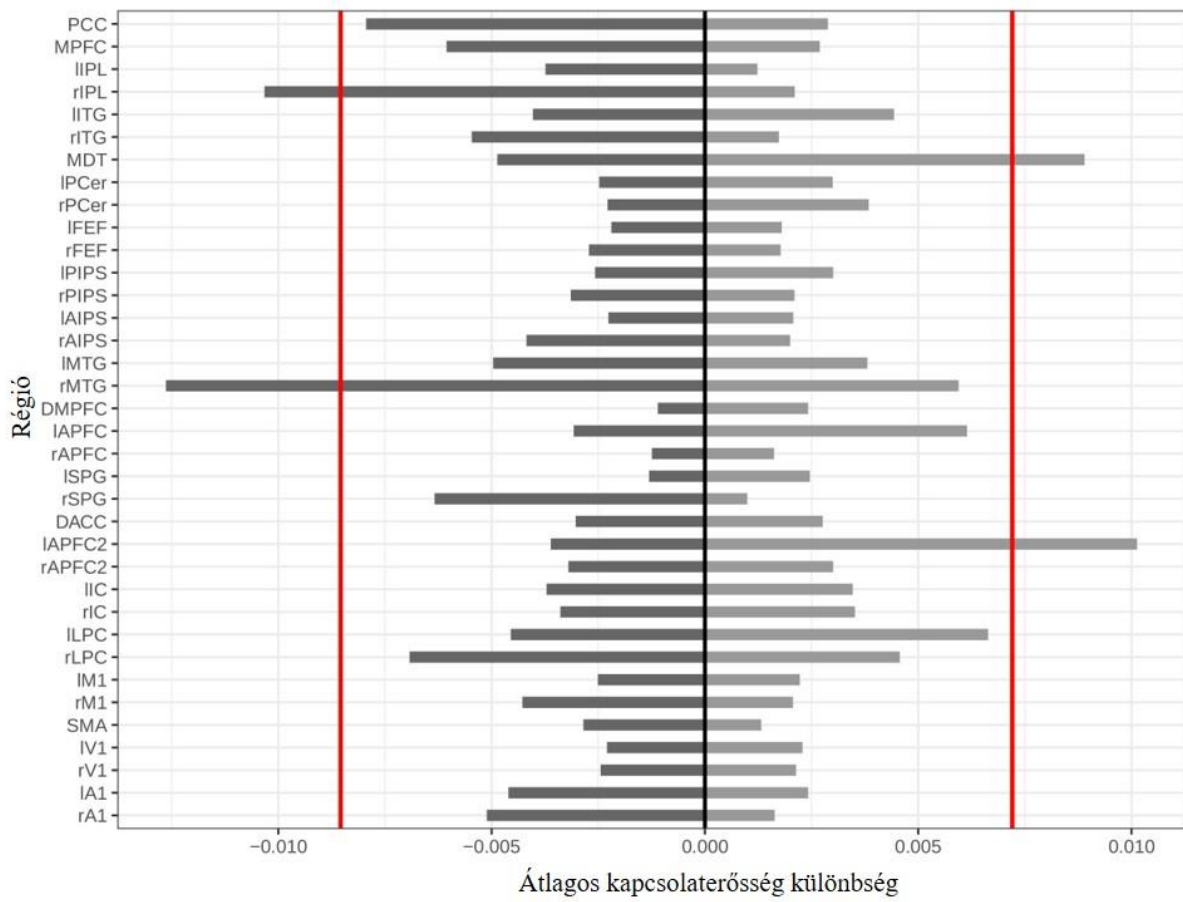


23. ábra. A hálózatban belüli és a hálózatok közötti gráftulajdonságok az obezitás és a cukorbetegség esetében. Az erősség (A, B) általában magasabb a cukorbetegségben, különösen a DMN, DAN és SN hálózatok közötti erőssége és a hálózatban belüli kapcsolat SN-ben. A „választékosság” (C, D) valamivel magasabb az obezitásban a DMN-en és a DAN-on belül, míg az SN-ben alacsonyabb. Az egyensúlyhiányok (E, F) leginkább az RSN-ek közötti diabeteses kapcsolódásban jelentkeznek, különösen a DMN-ben (Aranyi és mtsai, 2022).

3.3.4. Regionális különbségek az effektív konnektivitásban

A régiószintű elemzéshez a dECM-et használtuk az egyes régiók közötti kapcsolati különbségek vizsgálatára. A 24. ábrán a T2DM kapcsolat átlagos csökkenését és növekedését mutatjuk be az obezitáshoz viszonyítva, régióként külön-külön. A konnektivitás legszembetűnőbb, az 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 (IAPFC2) és a mediális dorsalis thalamusban (MDT) a T2DM emelkedése a legmagasabb, 0,01 Hz-cel, illetve 0,009 Hz-cel.



24. ábra. Az egyes régiókhoz kapcsolódó T2DM kapcsolat erősségének átlagos növekedése (világos sávok) és csökkenése (sötét sávok). A kiugró értékek kimutatására a negatív és a pozitív értékek alsó és felső 5%-os kvantiliseit jelöltük meg (Aranyi és mtsai, 2022).

4. Megbeszélés

Kutatómunkánk során két módszert vizsgáltunk, amely alkalmas a hemodinamikai paraméterek becslésére és agyi hálózatelemzésre, ezek a blind dekonvolúció és a DCM. Eredményeink alapján a DCM technika a megfelelő a hemodinamikai paraméterek és hálózati topológia meghatározására. Ezért a további, különböző kórképek (stroke, T2DM) agyi konnektivitásban bekövetkező változásait vizsgáló tanulmányainkban a DCM módszert használtuk.

4.1. DCM és BLD technikák összehasonlítása

Nyugalmi fMRI mérésekből négy módszerrel kinyert becsült HRF görbék alakját vizsgáltuk. A HRF egy összetett fiziológiai választ ír le, amely szorosan összefügg a vérátfolyás, vér térfogat, és az oxy- és deoxyhemoglobin arány időbeli változásával. Ez a válasz annak magasságával, vagy amplitúdójával, a csúcs elérési idővel és a görbe félértékszélességével karakterizálható. Mivel többféle faktor befolyásolja a regionálisan kinyert BOLD-válasz hemodinamikai jellemzőit (Handwerker és mtsai, 2004), jelentős lehet egy olyan módszer kiválasztása, amellyel az agy különböző területein is konzisztensen mérhető az agyi hemodinamika. A HRF-ek elemzésekor azt tapasztaltuk, hogy bár jelentős eltérések vannak a függvények időbeli lefutásában, mind a BLD alapú, mind a DCM számítási módszerek által becsült T2P és FWHM karakterisztikák a biológiailag meghatározott tartományba esnek. Ezért ezen paraméterek statisztikai alapon történő összehasonlítása alapján próbáltuk a legelőnyösebb módszert kiválasztani. A normalitási kritériumot Shapiro–Wilk–teszttel ellenőriztük. Tapasztalataink alapján cross–spectra alapú DCM CSD módszerrel becsült hemodinamikai válasz a legtöbb esetben közel normál eloszlást mutat a vizsgált egészséges populációban. Ezek alapján a neurobiológiailag is releváns DCM számítási modellt tudjuk ajánlani regionális hemodinamika vizsgálatára. Fontos kiemelni azonban, hogy a BLD segítségével voxel szinten becsülhetünk HRF-et, amely lehetővé teszi a teljes agyi hemodinamika feltérképezését.

4.2. 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 a CPM során subacut 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 modellcsaládot (Kahan & Foltynie, 2013; Penny és mtsai, 2010).

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 tudtuk mutatni. Saleh és munkatársai (2016) szintén egy modellcsalád alapú Bayes–féle modellszelekciót alkalmaztak, akik olyan régiók közötti interakciókat vizsgáltak, amelyek módosíthatják az ipsilaterális motoros kéreg aktivációját vizuális tükör–visszacsatolás során a nem paretikus kéz mozgásakor stroke–os betegek esetében. A legjobb modellként egy nem teljesen összekapcsolt topológiai sémát azonosítottak. 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. Egyes neuroimaging tanulmányok arról számoltak be, hogy a stroke által érintett paretikus végtagok mozgása során jelentős idegi aktivitás figyelhető meg a kontralaterális félteke régióiban (Calautti és mtsai, 2007; Ma és mtsai, 2015; Lazaridou és mtsai, 2013; Badillo és mtsai, 2013; Ward és mtsai, 2003). Az alsó végtag paretikus mozgása során fokozott aktivációt mutató kontralaterális régiók közé tartozik az M1, S1, SMA, PM, a másodlagos szomatoszenzoros kéreg, az elülső cinguláris kéreg és a thalamus. A funkcionális „near infrared spectroscopy” módszert használó tanulmányok hasonló aktivációs mintákat találtak járás közben subacute stroke esetén; az agyi aktiváció nagyobb a kontralaterális M1–ben, S1–ben, SMA–ban, pre–SMA–ban és PM–ben, mint az ipsilaterális féltekében (Miyai és mtsai, 2002, 2003). Az agyi aktivitás és a motoros szabályozás közötti kapcsolat azonban nem egyértelmű; a kontralaterális félteke fokozott aktivációja a nem paretikus végtag intracortikális folyamatait, kompenzációs mozgásait vagy tükörmozgását is jelentheti (Krakauer, 2007; Logothetis, 2008; Cleland & Madhavan, 2021). Nowak és munkatársai (2008) kimutatták, hogy a kontralaterális M1 fokozott aktivitása a stroke utáni korai fázisban jelentkezik, ami befolyásolja ezen érintett agyi régiók gyógyulását. Grefkes és munkatársai (2008) azt is kimutatták, hogy a stroke után eltelt idő lényeges befolyásoló tényező az agyi motoros hálózat elemzésében. Ezt támasztják alá azok a

longitudinális vizsgálatok is, amelyek azt találták, hogy a funkcionális aktiváció hajlamos az ipsilaterális félteke felé tolni, ahogy az egyének a stroke krónikus stádiumába kerülnek (Kim és mtsai, 2006; Miyai és mtsai, 2003). Ezek a tanulmányok arra utalnak, hogy bár a kontralaterális féltekéből származó ipsilaterális motorpályák fokozott aktiválódása előfordulhat stroke után, ez az aktivációs mintázat általában alábbhagy. Mások azonban azt találták, hogy a nagyobb kontralaterális aktiváció jobb funkcionális eredményekkel jár (Luft és mtsai, 2005), a járás és az alsó végtagok rehabilitációja által kiváltott javulás pedig a kétoldali fokozott agyi aktivációval jár (Enzinger és mtsai, 2009). Azok a tanulmányok, amelyek szoros összefüggést mutattak ki az ellenoldali agyi aktiváció és az agyműködés között, krónikus stroke-túlélőket elemeztek (Enzinger és mtsai, 2009; Luft és mtsai, 2005). Azokban a kutatásokban, amelyekben nem találtak összefüggéseket a kontralaterális agyi aktiváció és a működés között, nagyrészt subacute stroke-túlélőket vizsgáltak (Kim és mtsai, 2006; Miyai és mtsai, 2003).

A féltekékben található motoros hálózatot több régió alkotja, köztük az elsődleges motoros kéreg (M1), az SMA és a premotoros kéreg (PM). Ezen területeket a corpus callosumon köti össze a másik féltekével (van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010). Az anatómiai kapcsolatok azonban különbséget mutatnak a felső és alsó végtagok között, például az M1_{kéz} aktivációja gátolja az ellenoldali M1_{kéz} területét, míg az M1_{láb} aktivitása az ellenoldali féltekén serkentő hatást vált ki (Volz és mtsai, 2015). A primer szomatoszenzoros kéreg (S1) a perifériás mozgásokat önállóan is képes módosítani (a corticospinalis traktus egy kis része ered az S1-ből), vagy az M1-től függően megváltoztatni azokat egészséges személyekben vagy stroke-túlélőkben. Itt az anatómiai alapot az U rostok jelentik, amelyek erős összeköttetést biztosítanak a szomszédos gyrusok között (Borich és mtsai, 2015). Humán adatok szerint a megnövekedett perifériás szomatoszenzoros beáramlás segíti a stroke utáni M1 átrendeződését (Borich és mtsai, 2015). Ezt a kapcsolatot az M1 és S1 között a szakirodalom a szenzomotoros szinkronizációként írja le.

Az eltérő SMA–M1 kapcsolat erőssége gyakori megállapítás számos motoros DCM-tanulmányban (Ward és mtsai, 2003; Wang és mtsai, 2016; Moulton és mtsai, 2017). Pool és munkatársai (2013) kimutatták, hogy a magasabb frekvenciájú mozgások az idegi csatolás erősségének lineáris növekedéséhez kapcsolódnak, különösen az ellenoldali SMA-tól az ellenoldali M1-ig. Ez az eredmény azt mutatja, hogy az SMA-nak szerepe van a kéz motoros teljesítményének változásaiban. E megállapítás és eredményeink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy az alsó végtag esetében is ugyanez következik be. Az

ellenoldali SMA→M1 kapcsolat erőssége eltérő volt a két CPM során: az SMA 0,085 Hz–cel (SD=0,0496 Hz) növelte az M1 idegi aktivitását a nem paretikus oldali mozgás során. Ez a hatás –0,0053 Hz–re változott (SD=0,0845 Hz) az ellentétes CPM során, ami azt jelenti, hogy ez a kölcsönhatás csak nem paretikus esetben lép fel. Diekhoff–Krebs és munkatársai (2017) tesztelték azt a hipotézist, hogy a serkentő ismétlődő transzcraniális mágneses stimulációra adott viselkedési válaszok egyének közötti változatossága stroke–betegeknél és egészséges kontrollcsoportban összefügg a stimulált régió hálózati kapcsolatainak egyéni szintű különbségeivel. Eredményeik azt mutatták, hogy erősebb kapcsolat van az SMA és az M1 régiók között az intermittáló théta–burst stimulációs beavatkozás előtt az érintett karban a jobb motoros teljesítményű betegeknél. A paretikus felső végtagok mozgására vonatkozó vizsgálatokkal összhangban fokozott aktivációt figyeltek meg a kontralaterális féltekében (elsődleges szenzomotoros kéreg és SMA) a boka dorsiflexió fMRI vizsgálata során (Binder és mtsai, 2021). Eredményeink alátámasztják ezt az állítást, mert az SMA és az M1 régiók között mi is erős kapcsolatot mutattunk ki.

Az 50%–kal erősebb cM1→iM1 interakció (0,2761 Hz és 0,1705 Hz) a paretikus CPM során azt jelezheti, hogy a stroke után a nem érintett M1 részlegesen kompenzálja a sérült motoros kéreg működését. Több korábbi tanulmány a felső végtag stroke utáni funkcióit vizsgálta. Grefkes és munkatársai (2008) kimutatták, hogy a paretikus kéz mozgását gátló hatások a kontralaterálistól az ipsilaterális M1–ig megfelelnek a mozgáskorlátozottság mértékének. Leírták, hogy az egyetlen subcortikális laesiójú betegek csökkent motoros működése összefügg a féltekék közötti motoros régiókban megfigyelt patológiás kapcsolatokkal. Ezzel magyarázható, hogy miért találtunk különbséget az a féltekék közötti kapcsolatokban. A megfigyelt konnektivitási különbségek arra utalnak, hogy az eltérések régió–specifikusak. Frías és munkatársai (2018) funkcionális konnektivitás vizsgálatokat végeztek stroke–ban, és arra a következtetésre jutottak, hogy a szöveti összetétel változása a laesió helyén a necrosis és gliosis különböző stádiumaiban van, ami befolyásolja a BOLD jelet. Nem zárható ki, hogy a szöveti összetétel változása hatással lehet a funkcionális kapcsolódásra. Eredményeink azt mutatják, hogy a stroke befolyásolhatja az agyi infarktustól távoli területek, különösen az S1 funkcionális összeköttetését, ami tovább csökkentheti a motoros teljesítményt. Binder és munkatársai (2021) tanulmányukban a krónikus stroke–os betegek egyértelműen csökkent féltekék közötti gátlását mutatták ki a kontralaterális M1–ben kézmozgás során, összhangban a korábbi tanulmányokkal, amelyek gyengült féltekék közötti kapcsolatról számoltak be (pl. elégtelen féltekék közötti gátlás, amely a nem paretikus M1 kezlet célozza) a primer motoros

kérgék között stroke után (Rehme & Grefkes, 2013; Takeuchi és mtsai, 2012; Volz és mtsai, 2015). Peters és munkatársai (2018) azt találták, hogy az M1–M1 féltekék közötti kapcsolata szignifikánsan korrelál a paretikus felső végtag durva mozgásával. A negatív M1–M1 csatolás jól illeszkedik számos olyan elektrofiziológiai kísérlet eredményével, ahol kettős impulzusú TMS vizsgálatokat végeztek, amelyek mindkét M1 kézterület között gátló hatásokat írtak le (Duque és mtsai, 2005; Ferbert és mtsai, 1992).

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.

A stroke-ból való felépülés egy összetett mechanizmus, amely valószínűleg a funkciók helyettesítése, kompenzációja és a helyreállítás kombinációjából tevődik össze (Hara, 2015). Számos tanulmány foglalkozott a motoros készségek stroke utáni helyreállításával, és jól dokumentált az az eredmény, hogy az egészséges agyi régiók veszik át a sérült területek működését (Jiang és mtsai, 2013; Brown és mtsai, 2009). A stroke utáni idegi átrendeződés és plaszticitás a stroke utáni első 6 hónapban megy végbe, és az érintett területtől távoli agyi régiókat érinti (Li, 2017). Zeiler & Krakauer (2013) szerint ischaemiás stroke után mind a spontán gyógyulás, mind a beavatkozás általi felépülés 1–3 hónapon belül éri el a maximumot. Ezért is nehéz értelmezni a stroke-os betegek rehabilitációs vizsgálatainak eredményeit (Hara, 2015). Ismereteink a felső végtagi motoros funkciók helyreállításában hiányosak, és még kevésbé ismertek az alsó végtagi motoros mozgások helyreállításban.

A stroke-os betegek passzív lábmozgásának elemzését bemutató tanulmányunk egyik korlátja a kis mintaméret. A hosszú, kb. 80 perces MRI mérési idő és a betegek terápiához való hozzáállása miatt csak 14 beteget tudtunk a kutatásba bevonni. Ebből két beteg végül nem vállalta a mérési sorozatot, kettő esetében pedig nagyon erős mozgási műtermékeket regisztráltunk, emiatt az ő adataikat kizártuk az elemzésből. A nagyobb mintákon alapuló agyi hálózatkutatói projekteknél elvárt a viszonylag nagy egyedszám, de ezt a klinikai kutatások esetében nem lehet minden esetben teljesíteni. A problémát önkontrollos méréssel és permutációs teszttel próbáltuk feloldani.

A kutatásunk másik korlátja a sérült funkciók újraélesztéséhez, azaz az agyi plaszticitáshoz kapcsolódik, ami a stroke utáni korai időszakban megy végbe. A stroke subacut fázisa korai

(7 naptól 3 hónapig) és késői (3 hónaptól 6 hónapig terjedő) szakaszra oszlik. A korai subacute stádiumot fokozott neuroplaszticitás jellemzi; így a célja az idegi kapcsolatok helyreállítása (Orhii és mtsai, 2023). Sajnos a betegcsoportunk ebből a szempontból nem volt homogén.

4.3. Cukorbeteg és elhízott betegek nyugalmi fMRI vizsgálatának összehasonlító elemzése

A 2-es típusú diabetes mellitus széles körű elváltozásokat okoz az agyban. Macpherson és munkatársai (2017) részletesen összefoglalták közleményükben a T2DM agyi funkciókra gyakorolt hatásait. Kimutatták, hogy az érrendszeri tényezők hozzájárulnak a T2DM-ben a rendellenes agyműködés kialakulásához, még kognitív károsodás nélkül is. Mivel az agy jelentős mértékben részt vesz a metabolizmusban, korlátozott energiatartalékokkal rendelkezik, a metabolikusan aktív régióknak bőséges glükóz- és oxigénellátásra van szükségük, ami az agyi perfúzió keresztül történik (Coucha és mtsai, 2018; Liu és mtsai, 2022). Az agyi véráramlás (CBF) azt a vérmennyiséget jelenti, ami egységnyi idő alatt egységnyi agyszövetet lát el, felelős a tápanyagok agyba történő eljuttatásáért (Fantini és mtsai, 2016; Liu és mtsai, 2022). A CBF korrelál az agyi aktivitással, és kapcsolat van a metabolikusan aktív régiók és a CBF között normál körülmények között (Hoge és mtsai, 1999; Liu és mtsai, 2022). A BOLD válasz alkalmazásának korlátja a T2DM kognitív diszfunkciójának vizsgálatában az, hogy a BOLD jelváltozásokat inkább a vasculáris reaktivitás károsodása okozhatja, nem pedig a neurális aktivitás megváltozása (Biessels & Reijmer, 2014). Mogi és Horiuchi (2011) feltételezték, hogy a T2DM-ben a mikrovasculáris patológia az agyi véráramlás csökkenéséhez vezet, ami megzavarhatja a neurovasculáris kapcsolatot. A legújabb tanulmányok neurovasculáris szétkapcsolást figyeltek meg T2DM-ben (Hu és mtsai, 2019; Yu és mtsai, 2019; Zhang és mtsai, 2021). Emiatt az agyi perfúziós zavarok oxidatív anyagcsere-működési zavart és idegi károsodást okozhatnak, ami mentális problémákhoz vezethet T2DM-ben (Liu és mtsai, 2022).

Az irodalomban a legtöbb tanulmány csökkent funkcionális konnektivitásról számolt be a DMN-ben a T2DM alanyoknál a kontrollokhöz képest (Hoogenboom és mtsai, 2014; Musen és mtsai, 2012). A T2DM DMN változásainak oka azonban még mindig tisztázatlan. A spontán agyi aktivitás lokalizált változásai összefüggésbe hozhatók a T2DM-ben a kogníció károsodásával (Peng és mtsai, 2016), valamint a DMN elülső és hátsó komponenseiben megfigyelt csökkent kapcsolati mintázattal (Liu és mtsai, 2016). Yang és munkatársai (2016) azt is feltárták, hogy a változások észrevehetőbbek a betegség előrehaladtával. A betegség időtartama és a T2DM kialakulásának időpontja releváns lehet az agyműködésben megfigyelt

változások szempontjából. A kogníció különösen akkor romlik, ha a cukorbetegség az életközepi szakaszban kezdődik (Roberts és mtsai, 2014), és a demencia kockázata is magasabb a középkorúakban, mint a későbbi életkorban (Xu és mtsai, 2009). T2DM-ben szenvedő középkorú felnőttek idegrendszeri működésének megváltozását és csökkent idegi aktivitást figyeltek meg egy munkamemória-feladat során metabolikus szindrómában szenvedő egyéneknél (He és mtsai, 2015). Megállapításuk arra utalhat, hogy az agyi változások indikátorai lehetnek a cukorbetegség kialakulásának a magas kockázatú csoportokban (Macpherson és mtsai, 2017).

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.

Globális skálán eltérő gráfjellemzőket figyeltünk meg a cukorbetegéknél, alacsonyabb klaszterizációs együtthatóval és nagyobb karakterisztikus úthosszal, mint az elhízott betegeknél. Kim és munkatársai (2016) hasonló eredményekkel arra a következtetésre jutottak, hogy a krónikus hyperglykaemia megzavarhatja az agyi hálózatok topológiai integrációját, ami kognitív károsodásokhoz vezethet. A nem megfelelően kontrollált diabetes mellitusban kialakuló mikrovasculáris szerkezeti károsodás (Kawai és mtsai, 1998) az agyi hálózatok ezen oxidatív stresszre érzékeny csomópontjait érintheti, és ezáltal az agyi hálózatok integrációjának megzavarásához vezethet.

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. Eredményeink a rendelkezésre álló szakirodalom alapján nem meggyőzőek megállapításunkra vonatkozóan. Yang és munkatársai (2016) megváltozott, főként csökkent hálózaton belüli és hálózatok közötti kapcsolódásról számoltak be 2-es típusú cukorbetegéknél, kognitív hanyatlással vagy anélkül. Ezzel szemben Liu és munkatársai (2018) eredményei arra utalnak, hogy a glikémiás paraméterek szintje összefüggésbe hozható a normál agyműködés fenntartásával T2DM betegekben. A magasabb inzulinrezisztencia összefüggésben áll a hátsó cinguláris kéreg és a középső gyrus temporális közötti csökkent funkcionális konnektivitással (Chen és mtsai,

2014; Yang és mtsai, 2016). Az eredményeik hasonlóak voltak számos korábbi tanulmány eredményeihez, amelyek azt mutatták, hogy az emelkedett glikémiás paraméterekkel rendelkező T2DM-betegek csökkent/fordított agyi funkcionális aktivitást és gyenge kognitív teljesítményt mutattak (Xia és mtsai, 2013; Chen és mtsai, 2014; Liu és mtsai, 2016; Yang és mtsai, 2016). A korai T2DM-betegeknél a legdominánsabban az SN és az SMN között megnövekedett kapcsolódást mutatott (Liu és mtsai, 2018).

Irodalmi adatok alapján a cukorbetegségben megfigyelt agyi hálózati kapcsolatok megváltozása összefüggésbe hozható a betegek tényleges szérumban glükózsintjével, HbA1c-sintjével és glükóz metabolikus állapotával. Zhang és munkatársai (2015) feltárták, hogy egyetlen adag intranasális inzulin képes volt normalizálni a nyugalmi agyi funkcionális konnektivitást, de egyelőre nem ismert, hogy az inzulin hosszabb távon történő manipulálása hasonlóan befolyásolja-e az agyműködést. 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. Liu és munkatársai (2019) a meglévő szakirodalmi adatok alapján a hálózaton belüli és a hálózatok közötti kapcsolatokat is elemezték az említett hálózatokban. Eredményeik azonban részben megegyeznek a miénkkel. Nem számoltak be jelentős változásról a hálózaton belüli kapcsolódást illetően, míg az SMN és az AN között megnövekedett a hálózatok közötti kapcsolat. Az eredmények közötti eltéréseket az alkalmazott módszerek különbözősége okozhatja, vagy az a tény, hogy a vizsgálatba öt évnél rövidebb ideje cukorbeteg egyéneket vontunk be agyi kísérletre utaló jelek nélkül. Vizsgálatunk során nem vettük figyelembe a betegség időtartamát, és az agyi mikrovasculáris elváltozások hatásait sem.

Csökkent 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 más csomópontokkal (Lin és mtsai, 2016), és kulcsfontosságú szerepet játszik a magasabb rendű kognitív működésben és az összetett információfeldolgozásban (Vogt és Laureys, 2005). Chen és munkatársai tanulmánya (2014) bizonyítja, hogy a DMN régiók, különösen a PCC és a jobb MTG közötti megváltozott

funkcionális kapcsolódása nyugalmi állapotban összefügg az inzulinrezisztenciával és a kognitív teljesítőképességgel, ami kulcsfontosságú lehet a 2-es típusú cukorbetegség által okozott kognitív károsodások megértésében. Az egészséges kontrollokkal összehasonlítva azt találták, hogy a PCC csökkent funkcionális kapcsolatot mutatott a jobb MTG-vel 2-es típusú cukorbetegknél, ami összhangban van Musen és munkatársai tanulmányával (2012). Feltételezték, hogy az inzulinrezisztencia nem befolyásolja közvetlenül a kogníciót, de kezdetben befolyásolta a DMN-régiók közötti agyi funkcionális kapcsolódást, ami fMRI-vel kimutatható volt. Tekintettel arra, hogy a rossz glikémiás kontroll és az inzulin/C-peptid hiány kognitív károsodáshoz kapcsolódik (Blaak és mtsai, 2012), valószínűsítették, hogy ezek a tényezők együttesen hozzájárulhatnak az agyi kapcsolat és az inzulinrezisztencia közötti összefüggéshez. A pontos mechanizmus azonban továbbra is tisztázatlan (Chen és mtsai, 2014). Mivel mind az rMTG, mind a PCC a demenciával kapcsolatos agyi régiók (Scheltens és mtsai, 1992), a köztük lévő alacsony kapcsolat előrevetítheti a jövőbeni kognitív diszfunkció előfordulását metabolikus betegségekben. Ezenkívül csökkent kapcsolódást észleltünk az rIPL-ben a diabéteses csoportban. Mivel az rIPL régiója, 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 a jövőbeni vizsgálatok elvégzése demenciában szenvedő betegek bevonásával.

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.

Kutatásunknak az egyik jelentős korlátja az egészséges kontrollcsoport hiánya, ezért az obezitást választottuk kontrollállapotként, amely ismert kockázati tényező az inzulinrezisztencia kialakulásában. Az eredeti vizsgálatsorozatba 105 (55 obez és 50 diabetes) személyt vontunk be, de a PET vizsgálatokat csak 70%-uk vállalta, valamint az MRI mérések diagnosztizálása során néhány esetben olyan elváltozásokat írtak le a radiológus kollégák, ami miatt a nyugalmi fMRI méréseket ki kellett zárni az elemzésből. Emiatt a 70 fős populáció csoportmegosztása sem volt kiegyensúlyozott (43 diabetes, 27 obez), ami statisztikai és hálózatelemzési szempontból is problémát jelent.

5. 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.

5.1. Hemodinamikai paraméterbecslési módszerek összehasonlítása

A hemodinamikai változásokat jellemző paraméterek meghatározására a blind dekonvolúció (BLD) és a Dynamic Causal Modeling (DCM) 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.

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

Kutatásunk során 10 stroke-os beteg esetében az fMRI mérések közben végzett passzív lábmozgatás hatására bekövetkező hálózati eltéréseket vizsgáltuk. Az elemzéshez 12, a szenzomotoros rendszerhez kapcsolódó modellesaládot 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 modellesalád kiválasztásánál megfigyeltük, hogy az S1, M1 és a PM együttes ingerlése volt a legvalószínűbb. Kimutattuk továbbá, hogy a paretikus és az egészséges láb passzív mozgatását szignifikánsan eltérő öngátlás kíséri (M1, S1, SMA), a vizsgált kapcsolatok között pedig az SMA-M1 és az ipsi- és kontra laterális M1-M1 konnektivitás mutatott jelentős eltérést.

5.3. 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 obezításban

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.

6. Summary

Examining the functional connectivity of the human brain is essential to gaining insight into the organization of the human brain. In our research project, we examined the clinical applicability of neurobiological parameters that can be determined with resting-state and task-based fMRI. The procedures developed for estimating the hemodynamic parameters that can be calculated from the fMRI measurement data were examined with a comparative analysis, and brain network characteristics were calculated for patients with stroke and diabetes mellitus.

6.1. Comparison of DCM and BLD methods

We know two methods based on the literature that can be used to determine the parameters characterizing hemodynamic changes, these are blind deconvolution (BLD) and Dynamic Causal Modeling (DCM). In order to compare algorithms based on different mathematical models, the Balloon model parameters estimated by DCM were converted to HRF parameters. An important aspect of the comparability of the methods was that the parameters showed an almost normal distribution, with few outliers. We obtained the result that only the time parameter (T2P) can be used for comparison. After performing the statistical analysis, we came to the conclusion that, among the examined techniques, the DCM calculation is the acceptable method for determining the hemodynamic parameters. However, the disadvantage of the method is that we can only perform calculations at the regional level, and hemodynamic parametric maps cannot be prepared with this procedure.

6.2. Analysis of passive leg movements in stroke patients with task-based fMRI

During our research, we studied the connectivity changes observed in the sensorimotor network of 10 stroke patients as a result of passive leg movement. For the analysis, we processed the patients' activation fMRI data. For the analysis, we defined model families that can be connected to the sensorimotor network depending on the external stimulus and the connectivity patterns of the primary sensory cortex (S1). We defined a total of 12 model families, of which we chose model 11 as the best. During the passive leg movement task, the S1 connection with M1 and PM showed the most probable network topology. When choosing the model family describing the effect of the stimulus, we observed that stimulation of S1, M1 and PM was the most likely. We also showed that paretic passive leg movement caused stronger self-inhibition in the contralateral M1 and S1 and weaker self-inhibition in SMA. The relationship between the contralateral SMA and M1 changed significantly: during non-paretic leg movement, the contralateral SMA stimulated the neural activity of M1, which in

turn inhibited the paretic stimulus. The interhemispheric contralateral M1 → ipsilateral M1 connection showed stronger excitation during paretic movement compared to non-paretic ankle movement.

6.3. Comparative analysis of T2DM and obese patients based on resting state fMRI

The aim of our work was to examine the brain effective connectivity changes that occur in diabetes in a large-scale model of resting networks. We included 70 people in the research, of which 43 subjects were diagnosed with type 2 diabetes mellitus, and 27 individuals were obese patients. We identified 36 regions in 7 quiescent networks. The advantage of using DCM is that it can be used to estimate causal interactions between underlying neural states. Using this framework together with graph theory methods, we revealed topological differences between type 2 diabetes and obesity, and also managed to highlight regions whose effects on each other can cause functional changes in the brain. We have shown that the use of this type of more complex analysis can help to further understand the neural mechanisms of the disease, or perhaps to find biomarkers that can predict the causes leading to the development of type 2 diabetes.

By applying the DCM method, in addition to connection parameters, hemodynamic parameters can also be estimated. By using it in stroke and T2DM, we were able to determine the regions and the relationships between regions that change as a result of the disease.

7. Irodalomjegyzék

- Ulmer S, Jansen O. (Eds.). *fMRI – Basics and Clinical Applications*; Springer. 2013. doi: 10.1007/978-3-642-34342-1
- Roy CS, Sherrington CS. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol.* 1890, 11(1-2):85–158.17. doi: 10.1113/jphysiol.1890.sp000321
- Teskey GC, Tran CHT. Neurovascular Coupling in Seizures. *Neuroglia* 2021, 2, 36–47. doi: 10.3390/neuroglia2010005
- Hanakawa T. Clinical Systems Neuroscience. In: Wada K. (eds) *Neurodegenerative Disorders as Systemic Diseases*. Springer, Tokyo. 2015. doi: 10.1007/978-4-431-54541-5_5
- Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med.* 1992 Jun;25(2):390–7. doi: 10.1002/mrm.1910250220
- Jung WB, Im GH, Jiang H, Kim SG. Early fMRI responses to somatosensory and optogenetic stimulation reflect neural information flow. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Mar 16;118(11):e2023265118. doi: 10.1073/pnas.2023265118
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990, 87(24):9868–9872. doi: 10.1073/pnas.87.24.9868
- Glover GH. Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurg Clin N Am.* 2011, 22(2):133–vii. doi: 10.1016/j.nec.2010.11.001
- Arthurs OJ, Boniface S. How well do we understand the neural origins of the fMRI BOLD signal? *Trends Neurosci.* 2002 Jan;25(1):27–31. doi: 10.1016/s0166-2236(00)01995-0
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature.* 2001 Jul 12;412(6843):150–7. doi: 10.1038/35084005
- Friston, K. J. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Hum. Brain Mapp.* 1994, 2 (1–2), 56–78 doi: 10.1002/hbm.460020107
- Glover GH. Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI. *Neuroimage.* 1999 Apr;9(4):416–29. doi: 10.1006/nimg.1998.0419
- Kim JH, Taylor AJ, Wang DJ, Zou X, Ress D. Dynamics of the cerebral blood flow response to brief neural activity in human visual cortex. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020 Sep;40(9):1823–1837. doi: 10.1177/0271678X19869034
- Logothetis NK, Wandell BA. Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol.* 2004;66:735–69. doi: 10.1146/annurev.physiol.66.082602.092845
- Heeger DJ, Ress D. What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci.* 2002 Feb;3(2):142–51. doi: 10.1038/nrn730.
- Malonek D, Dirnagl U, Lindauer U, Yamada K, Kanno I, Grinvald A. Vascular imprints of neuronal activity: relationships between the dynamics of cortical blood flow, oxygenation, and volume changes following sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Dec 23;94(26):14826–31. doi: 10.1073/pnas.94.26.14826.
- Li B, Freeman RD. Neurometabolic coupling between neural activity, glucose, and lactate in activated visual cortex. *J Neurochem.* 2015 Nov;135(4):742–54. doi: 10.1111/jnc.13143

- Buxton RB, Wong EC, Frank LR. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magn Reson Med*. 1998 Jun;39(6):855–64. doi: 10.1002/mrm.1910390602
- Shim HJ, Jung WB, Schlegel F, Lee J, Kim S, Lee J, Kim SG. Mouse fMRI under ketamine and xylazine anesthesia: Robust contralateral somatosensory cortex activation in response to forepaw stimulation. *Neuroimage*. 2018 Aug 15;177:30–44. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.04.062
- Germuska M, Wise RG. Calibrated fMRI for mapping absolute CMRO₂: Practicalities and prospects. *Neuroimage*. 2019 Feb 15;187:145–153. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.03.068
- Zou P, Scoggins MA, Li Y, Jones M, Helton KJ, Ogg RJ. Developmental patterns of CBF and BOLD responses to visual stimulus. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2021 Mar;41(3):630–640. doi: 10.1177/0271678X20925303
- Ivanov D, Poser BA, Huber L, Pfeuffer J, Uludağ K. Optimization of simultaneous multislice EPI for concurrent functional perfusion and BOLD signal measurements at 7T. *Magn Reson Med*. 2017 Jul;78(1):121–129. doi: 10.1002/mrm.26351
- Mintun MA, Lundstrom BN, Snyder AZ, Vlassenko AG, Shulman GL, Raichle ME. Blood flow and oxygen delivery to human brain during functional activity: theoretical modeling and experimental data. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Jun 5;98(12):6859–64. doi: 10.1073/pnas.111164398.
- Lindquist MA, Zhang CH, Glover G, Shepp L. Rapid three-dimensional functional magnetic resonance imaging of the initial negative BOLD response. *J Magn Reson*. 2008 Mar;191(1):100–11. doi: 10.1016/j.jmr.2007.12.016
- Buxton RB, Uludağ K, Dubowitz DJ, Liu TT. Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage*. 2004;23 Suppl 1:S220–33. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.013
- Zayane C, Laleg-Kirati TM. A Sensitivity Analysis of fMRI Balloon Model. *Comput Math Methods Med*. 2015;2015:425475. doi: 10.1155/2015/425475.
- Friston KJ, Mechelli A, Turner R, Price CJ. Nonlinear responses in fMRI: the Balloon model, Volterra kernels, and other hemodynamics. *Neuroimage*. 2000;12(4):466–477. doi:10.1006/nimg.2000.0630
- Deneux T, Faugeras O. Using nonlinear models in fMRI data analysis: model selection and activation detection. *Neuroimage*. 2006 Oct 1;32(4):1669–89. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.03.006
- Riera JJ, Watanabe J, Kazuki I, Naoki M, Aubert E, Ozaki T, Kawashima R. A state-space model of the hemodynamic approach: nonlinear filtering of BOLD signals. *Neuroimage*. 2004 Feb;21(2):547–67. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.09.052
- Robinson PA, Drysdale PM, Van der Merwe H, Kyriakou E, Rigozzi MK, Germanoska B, Rennie CJ. BOLD responses to stimuli: dependence on frequency, stimulus form, amplitude, and repetition rate. *Neuroimage*. 2006 Jun;31(2):585–99. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.12
- <https://gobertpartners.com/whats-the-meaning-of-deconvolution> (accessed: 2023.10.16.)
- Levin A, Weiss Y, Durand F, Freeman WT. Understanding Blind Deconvolution Algorithms. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*. 2011. 33(12), 2354–2367. doi: 10.1109/TPAMI.2011.148
- Wu GR, Liao W, Stramaglia S, Ding JR, Chen H, Marinazzo D. A blind deconvolution approach to recover effective connectivity brain networks from resting state fMRI data. *Med Image Anal*. 2013 Apr;17(3):365–74. doi: 10.1016/j.media.2013.01.003

- Rangaprakash D, Wu GR, Marinazzo D, Hu X, Deshpande G. Parameterized hemodynamic response function data of healthy individuals obtained from resting-state functional MRI in a 7T MRI scanner. *Data Brief*. 2018 Jan 6;17:1175-1179. doi: 10.1016/j.dib.2018.01.003
- Mandeville JB, Marota JJ, Ayata C, Moskowitz MA, Weisskoff RM, Rosen BR. MRI measurement of the temporal evolution of relative CMRO(2) during rat forepaw stimulation. *Magn Reson Med*. 1999 Nov;42(5):944-51. doi: 10.1002/(sici)1522-2594(199911)42:5<944::aid-mrm15>3.0.co;2-w
- Handwerker DA, Ollinger JM, D'Esposito M. Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses. *Neuroimage*. 2004 Apr;21(4):1639-51. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.11.029
- Aguirre GK, Zarahn E, D'Esposito M. The variability of human, BOLD hemodynamic responses. *Neuroimage*. 1998 Nov;8(4):360-9. doi: 10.1006/nimg.1998.0369
- Rangaprakash D, Tadayonnejad R, Deshpande G, O'Neill J, Feusner JD. fMRI hemodynamic response function (HRF) as a novel marker of brain function: applications for understanding obsessive-compulsive disorder pathology and treatment response. *Brain Imaging Behav*. 2021 Jun;15(3):1622-1640. doi: 10.1007/s11682-020-00358-8
- https://andysbrainbook.readthedocs.io/en/latest/glossary/terms/BOLD_Response.html
- van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Specific somatotopic organization of functional connections of the primary motor network during resting state. *Human Brain Mapping*. 2010. 31:631-644 doi: 10.1002/hbm.20893
- Haueis P. Multiscale modeling of cortical gradients: The role of mesoscale circuits for linking macro- and microscale gradients of cortical organization and hierarchical information processing. *Neuroimage*. 2021;232:117846. doi:10.1016/j.neuroimage.2021.117846
- Friston KJ. Modalities, modes, and models in functional neuroimaging. *Science*. 2009 Oct 16;326(5951):399-403. doi: 10.1126/science.1174521.
- Zhang L, Guindani M, Vannucci M. Bayesian Models for fMRI Data Analysis. *Wiley Interdiscip Rev Comput Stat*. 2015 Jan-Feb;7(1):21-41. doi: 10.1002/wics.1339
- Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol*. 2005 Sep;1(4):e42. doi: 10.1371/journal.pcbi.0010042
- Kelly C, Biswal BB, Craddock RC, Castellanos FX, Milham MP. Characterizing variation in the functional connectome: promise and pitfalls. *Trends Cogn Sci*. 2012 Mar;16(3):181-8. doi: 10.1016/j.tics.2012.02.001
- Sporns O. Structure and function of complex brain networks. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013 Sep;15(3):247-62. doi: 10.31887/DCNS.2013.15.3/osporns
- Shappell H, Tripodis Y, Killiany RJ, Kolaczyk ED. A Paradigm for Longitudinal Complex Network Analysis over Patient Cohorts in Neuroscience. *Netw Sci (Camb Univ Press)*. 2019 Jun;7(2):196-214. doi: 10.1017/nws.2019.9
- Tsvetanov KA, Henson RNA, Rowe JB. Separating vascular and neuronal effects of age on fMRI BOLD signals. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2021;376(1815):20190631. doi:10.1098/rstb.2019.0631
- Kahan J, Foltynie T. Understanding DCM: ten simple rules for the clinician. *Neuroimage*. 2013 Dec;83:542-9. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.07.008

- Daunizeau J, Preuschoff K, Friston K, Stephan K. Optimizing experimental design for comparing models of brain function. *PLoS Comput Biol*. 2011 Nov;7(11):e1002280. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002280
- Zeidman P, Jafarian A, Corbin N, Seghier ML, Razi A, Price CJ, Friston KJ. A guide to group effective connectivity analysis, part 1: First level analysis with DCM for fMRI. *Neuroimage*. 2019 Oct 15;200:174-190. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.06.031 - 2019/a
- Stephan KE, Weiskopf N, Drysdale PM, Robinson PA, Friston KJ. Comparing hemodynamic models with DCM. *NeuroImage*. 2007, 38(3):387–401. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.040
- Friston, K.J., Harrison, L., & Penny, W. Dynamic causal modelling. *NeuroImage*. 2003, 19(4), 1273–1302. doi:10.1016/S1053-8119(03)00202-7
- Razi, A., Seghier, M. L., Zhou, Y., McColgan, P., Zeidman, P., Park, H.-J., et al. Large-scale DCMs for resting-state fMRI. *Network Neuroscience*. 2017, 1(3), 222–241. doi:10.1162/NETN_a_00015
- Li B, Daunizeau J, Stephan KE, Penny W, Hu D, Friston K. Generalised filtering and stochastic DCM for fMRI. *Neuroimage*. 2011 Sep 15;58(2):442-57. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.01.085
- Lemieux L, Daunizeau J, Walker MC. Concepts of connectivity and human epileptic activity. *Front Syst Neurosci*. 2011 Mar 22;5:12. doi: 10.3389/fnsys.2011.00012
- Friston, K.J., Kahan, J., Biswal, B., & Razi, A. A DCM for resting state fMRI. *NeuroImage*. 2014, 94, 396–407. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.12.009
- Razi A, Kahan J, Rees G, Friston KJ. Construct validation of a DCM for resting state fMRI. *Neuroimage*. 2015 Feb 1;106:1-14. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.11.027
- Paul T, Hensel L, Rehme AK, Tscherpel C, Eickhoff SB, Fink GR, Grefkes C, Volz LJ. Early motor network connectivity after stroke: An interplay of general reorganization and state-specific compensation. *Hum Brain Mapp*. 2021 Nov;42(16):5230–5243. doi: 10.1002/hbm.25612
- <https://mbb-team.github.io/VBA-toolbox/wiki/dcm/> (accessed: 2023.10.16.)
- Sadeghi S, Mier D, Gerchen MF, Schmidt SNL, Hass J. Dynamic Causal Modeling for fMRI With Wilson–Cowan–Based Neuronal Equations. *Front Neurosci*. 2020;14:593867. Published 2020 Nov 27. doi:10.3389/fnins.2020.593867
- Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Mar;10(3):186-98. doi: 10.1038/nrn2575
- Euler L. *Solutio problematis ad geometriam situs pertinentis*. *Comment. Acad. Sci. Imp. Petropolitanae* 1736, 8, 128–140.
- Newman MEJ. *Networks – An Introduction*, Oxford University Press, 2010.
- Bullmore E, Sporns O. The economy of brain network organization. *Nat Rev Neurosci*. 2012 Apr 13;13(5):336-49. doi: 10.1038/nrn3214
- Chen Y, Wang S, Hilgetag CC, Zhou C. Trade-off between multiple constraints enables simultaneous formation of modules and hubs in neural systems. *PLoS Comput Biol*. 2013;9(3):e1002937. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002937
- He Y, Evans A. Graph theoretical modeling of brain connectivity. *Curr Opin Neurol*. 2010 Aug;23(4):341-50. doi: 10.1097/WCO.0b013e32833aa567

- Liao X, Vasilakos AV, He Y. Small-world human brain networks: Perspectives and challenges. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Jun;77:286-300. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.03.018
- Cao M, Huang H, Peng Y, Dong Q, He Y. Toward Developmental Connectomics of the Human Brain. *Front Neuroanat*. 2016 Mar 31;10:25. doi: 10.3389/fnana.2016.00025
- Liang X, Zou Q, He Y, Yang Y. Topologically Reorganized Connectivity Architecture of Default-Mode, Executive-Control, and Salience Networks across Working Memory Task Loads. *Cereb Cortex*. 2016 Apr;26(4):1501-1511. doi: 10.1093/cercor/bhu316
- Abós A, Baggio HC, Segura B, García-Díaz AI, Compta Y, Martí MJ, Valldeoriola F, Junqué C. Discriminating cognitive status in Parkinson's disease through functional connectomics and machine learning. *Sci Rep*. 2017 Mar 28;7:45347. doi: 10.1038/srep45347
- Tijms BM, Wink AM, de Haan W, van der Flier WM, Stam CJ, Scheltens P, Barkhof F. Alzheimer's disease: connecting findings from graph theoretical studies of brain networks. *Neurobiology of aging*, 2013, 34(8), 2023–2036. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.020>
- Riedl V, Utz L, Castrillón G, Grimmer T, Rauschecker JP, Ploner M, Friston KJ, Drzezga A, Sorg C. Metabolic connectivity mapping reveals effective connectivity in the resting human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Jan 12;113(2):428–33. doi: 10.1073/pnas.1513752113
- Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*. 1995 Oct;34(4):537–41. doi: 10.1002/mrm.1910340409
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:253–258
- Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc B Sci*. 2005;360:1001–1013
- Zhang D, Snyder AZ, Fox MD, Sansbury MW, Shimony JS, et al. Intrinsic functional relations between human cerebral cortex and thalamus. *J. Neurophysiol*. 2008;100:1740–1748
- Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, 1937, 60(4):389–443. doi:10.1093/brain/60.4.389
- Hoshi E, Tanji J. Integration of target and body-part information in the premotor cortex when planning action. *Nature*, 2000, 408(6811):466–470. doi: 10.1038/35044075
- Svoboda K, Li N. Neural mechanisms of movement planning: motor cortex and beyond. *Curr Opin Neurobiol*. 2018 Apr;49:33–41. doi: 10.1016/j.conb.2017.10.023
- Lam TK, Dawson DR, Honjo K, Ross B, Binns MA, Stuss DT, Black SE, Chen JJ, Levine BT, Fujioka T, Chen JL. Neural coupling between contralesional motor and frontoparietal networks correlates with motor ability in individuals with chronic stroke. *Journal of the Neurological Sciences*, 2018, 384:21–29. doi: 10.1016/j.jns.2017.11.007
- Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Beckmann CF. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Sep 12;103(37):13848–53. doi: 10.1073/pnas.0601417103
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Mar;1124:1–38. doi: 10.1196/annals.1440.011

- Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Jun 27;103(26):10046–51. doi: 10.1073/pnas.0604187103
- Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct*. 2010;214(5–6):655–667. doi:10.1007/s00429–010–0262–0
- Menon V. Salience Network. In: Arthur W. Toga, editor. *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*, 2015, vol. 2, pp. 597–611. Academic Press: Elsevier
- Chenji S, Jha S, Lee D, Brown M, Seres P, Mah D, Kalra S. Investigating Default Mode and Sensorimotor Network Connectivity in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLoS One*. 2016 Jun 20;11(6):e0157443. doi: 10.1371/journal.pone.0157443
- Tong F. Primary visual cortex and visual awareness. *Nat Rev Neurosci*. 2003 Mar;4(3):219–29. doi: 10.1038/nrn1055
- Fernández L, Velásquez C, García Porrero JA, de Lucas EM, Martino J. Heschl's gyrus fiber intersection area: a new insight on the connectivity of the auditory–language hub. *Neurosurg Focus*. 2020 Feb 1;48(2):E7. doi: 10.3171/2019.11.FOCUS19778
- Rademacher J, Morosan P, Schormann T, Schleicher A, Werner C, Freund HJ, Zilles K. Probabilistic mapping and volume measurement of human primary auditory cortex. *Neuroimage*. 2001 Apr;13(4):669–83. doi: 10.1006/nimg.2000.0714
- Gilhooly KJ, Fioratou E, Anthony SH, Wynn V. Divergent thinking: strategies and executive involvement in generating novel uses for familiar objects. *Br J Psychol*. 2007 Nov;98(Pt 4):611–25. doi: 10.1111/j.2044–8295.2007.tb00467.x
- Gearry DC. *Origin of Mind Evolution of brain, cognition, and general intelligence*. Washington: American Psychological Association; 2005
- Heinonen J, Numminen J, Hlushchuk Y, Antell H, Taatila V, Suomala J. Default Mode and Executive Networks Areas: Association with the Serial Order in Divergent Thinking. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162234. Published 2016 Sep 14. doi:10.1371/journal.pone.0162234
- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2064–89. doi: 10.1161/STR.0b013e318296aeca
- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed: 2024.08.25.)
- States RA, Pappas E, Salem Y. Overground physical therapy gait training for chronic stroke patients with mobility deficits. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;2009(3):CD006075. doi: 10.1002/14651858.CD006075.pub2
- Calautti C, Naccarato M, Jones PS, Sharma N, Day DD, Carpenter AT, Bullmore ET, Warburton EA, Baron JC. The relationship between motor deficit and hemisphere activation balance after stroke: A 3T fMRI study. *Neuroimage*. 2007 Jan 1;34(1):322–31. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.08.026

- Cramer SC, Nelles G, Benson RR, Kaplan JD, Parker RA, Kwong KK, Kennedy DN, Finklestein SP, Rosen BR. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke*. 1997 Dec;28(12):2518–27. doi: 10.1161/01.str.28.12.2518
- Gandolla M, Niero L, Molteni F, Guanziroli E, Ward NS, Pedrocchi A. Brain Plasticity Mechanisms Underlying Motor Control Reorganization: Pilot Longitudinal Study on Post-Stroke Subjects. *Brain Sci*. 2021 Mar 5;11(3):329. doi: 10.3390/brainsci11030329
- Lazaridou A, Astrakas L, Mintzopoulos D, Khanchicheh A, Singhal A, Moskowitz M, Rosen B, Tzika A. fMRI as a molecular imaging procedure for the functional reorganization of motor systems in chronic stroke. *Mol Med Rep*. 2013 Sep;8(3):775–9. doi: 10.3892/mmr.2013.1603
- Cheng L, Wu Z, Fu Y, Miao F, Sun J, Tong S. Reorganization of functional brain networks during the recovery of stroke: a functional MRI study. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2012;2012:4132–5. doi: 10.1109/EMBC.2012.6346876
- Cirillo C, Brihmat N, Castel-Lacanal E, Le Fricc A, Barbieux-Guillot M, Raposo N, Pariente J, Viguier A, Simonetta-Moreau M, Albucher JF, Olivot JM, Desmoulin F, Marque P, Chollet F, Loubinoux I. Post-stroke remodeling processes in animal models and humans. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020 Jan;40(1):3–22. doi: 10.1177/0271678X19882788
- Seitz RJ, Höflich P, Binkofski F, Tellmann L, Herzog H, Freund HJ. Role of the premotor cortex in recovery from middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol*. 1998 Aug;55(8):1081–8. doi: 10.1001/archneur.55.8.1081
- Tangmanee N, Muengtaweepongsa S, Limtrakarn W. Development of a DIY rehabilitation device for lower limb weakness in acute to subacute ischemic stroke. *MethodsX*. 2021 Nov 25;9:101582. doi: 10.1016/j.mex.2021.101582
- Keisker B, Hepp-Reymond MC, Blickenstorfer A, Meyer M, Kollias SS. Differential force scaling of fine-graded power grip force in the sensorimotor network. *Hum Brain Mapp*. 2009 Aug;30(8):2453–65. doi: 10.1002/hbm.20676
- Harrington RM, Chan E, Rounds AK, Wutzke CJ, Dromerick AW, Turkeltaub PE, Harris-Love ML. Roles of Lesioned and Nonlesioned Hemispheres in Reaching Performance Poststroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2020 Jan;34(1):61–71. doi: 10.1177/1545968319876253
- Rehme AK, Eickhoff SB, Rottschy C, Fink GR, Grefkes C. Activation likelihood estimation meta-analysis of motor-related neural activity after stroke. *Neuroimage*. 2012 Feb 1;59(3):2771–82. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.023
- Crofts A, Kelly ME, Gibson CL. Imaging Functional Recovery Following Ischemic Stroke: Clinical and Preclinical fMRI Studies. *J Neuroimaging*. 2020 Jan;30(1):5–14. doi: 10.1111/jon.12668
- Bajaj S, Housley SN, Wu D, Dhamala M, James GA, Butler AJ. Dominance of the Unaffected Hemisphere Motor Network and Its Role in the Behavior of Chronic Stroke Survivors. *Front Hum Neurosci*. 2016 Dec 27;10:650. doi: 10.3389/fnhum.2016.00650
- Wang L, Zhang J, Zhang Y, Yan R, Liu H, Qiu M. Conditional Granger Causality Analysis of Effective Connectivity during Motor Imagery and Motor Execution in Stroke Patients. *Biomed Res Int*. 2016;2016:3870863. doi: 10.1155/2016/3870863
- Saleh S, Yarossi M, Manuweera T, Adamovich S, Tunik E. Network interactions underlying mirror feedback in stroke: A dynamic causal modeling study. *Neuroimage Clin*. 2016 Nov 21;13:46–54. doi: 10.1016/j.nicl.2016.11.012
- Yeo SS, Ahn SH, Choi BY, Chang CH, Lee J, Jang SH. Contribution of the pedunculopontine nucleus on walking in stroke patients. *Eur Neurol*. 2011;65(6):332–7. doi: 10.1159/000324152

- Lotze M, Beutling W, Loibl M, Domin M, Platz T, Schminke U, Byblow WD. Contralesional motor cortex activation depends on ipsilesional corticospinal tract integrity in well-recovered subcortical stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012 Jul–Aug;26(6):594–603. doi: 10.1177/1545968311427706
- Nakata H, Domoto R, Mizuguchi N, Sakamoto K, Kanosue K. Negative BOLD responses during hand and foot movements: An fMRI study. *PLoS One*. 2019 Apr 19;14(4):e0215736. doi: 10.1371/journal.pone.0215736
- Kim YH, You SH, Kwon YH, Hallett M, Kim JH, Jang SH. Longitudinal fMRI study for locomotor recovery in patients with stroke. *Neurology*. 2006 Jul 25;67(2):330–3. doi: 10.1212/01.wnl.0000225178.85833.0d
- Enzinger C, Dawes H, Johansen–Berg H, Wade D, Bogdanovic M, Collett J, Guy C, Kischka U, Ropele S, Fazekas F, Matthews PM. Brain activity changes associated with treadmill training after stroke. *Stroke*. 2009 Jul;40(7):2460–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.550053
- Peters DM, Fridriksson J, Stewart JC, Richardson JD, Rorden C, Bonilha L, Middleton A, Gleichgerrcht E, Fritz SL. Cortical disconnection of the ipsilesional primary motor cortex is associated with gait speed and upper extremity motor impairment in chronic left hemispheric stroke. *Hum Brain Mapp*. 2018 Jan;39(1):120–132. doi: 10.1002/hbm.23829
- Vinehout K, Schmit BD, Schindler–Ivens S. Lower Limb Task–Based Functional Connectivity Is Altered in Stroke. *Brain Connect*. 2019;9(4):365–377. doi:10.1089/brain.2018.0640
- Desrosiers J, Malouin F, Richards C, Bourbonnais D, Rochette A, Bravo G. Comparison of changes in upper and lower extremity impairments and disabilities after stroke. *Int J Rehabil Res*. 2003 Jun;26(2):109–16. doi: 10.1097/00004356–200306000–00005
- Vér C, Emri M, Spisák T, Berényi E, Kovács K, Katona P, Balkay L, Menyhárt L, Kardos L, Csiba L. The Effect of Passive Movement for Paretic Ankle–Foot and Brain Activity in Post–Stroke Patients. *Eur Neurol*. 2016;76(3–4):132–142. doi: 10.1159/000448033
- Fridriksson J, Rorden C, Morgan PS, Morrow KL, Baylis GC. Measuring the hemodynamic response in chronic hypoperfusion. *Neurocase*. 2006 Jun;12(3):146–50. doi: 10.1080/13554790600598816
- Roc AC, Wang J, Ances BM, Liebeskind DS, Kasner SE, Detre JA. Altered hemodynamics and regional cerebral blood flow in patients with hemodynamically significant stenoses. *Stroke*. 2006 Feb;37(2):382–7. doi: 10.1161/01.STR.0000198807.31299.43
- Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth*. 2007 Jul;99(1):4–9. doi: 10.1093/bja/aem131
- Volz LJ, Eickhoff SB, Pool EM, Fink GR, Grefkes C. Differential modulation of motor network connectivity during movements of the upper and lower limbs. *Neuroimage*. 2015 Oct 1;119:44–53. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.05.101
- Diekhoff–Krebs S, Pool EM, Sarfeld AS, Rehme AK, Eickhoff SB, Fink GR, Grefkes C. Interindividual differences in motor network connectivity and behavioral response to iTBS in stroke patients. *Neuroimage Clin*. 2017 Jun 4;15:559–571. doi: 10.1016/j.nicl.2017.06.006
- Binder E, Leimbach M, Pool EM, Volz LJ, Eickhoff SB, Fink GR, Grefkes C. Cortical reorganization after motor stroke: A pilot study on differences between the upper and lower limbs. *Hum Brain Mapp*. 2021 Mar;42(4):1013–1033. doi: 10.1002/hbm.25275
- Nagy M, Aranyi C, Opposits G, Papp T, Lánzi 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*. 2020;8:e8942. doi:10.7717/peerj.8942

World Health Organization. Diabetes. Available online https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1 (accessed 2024.08.25.)

Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)*. 2014;42(12):698–702. doi:10.1016/j.mpmed.2014.09.007

Mayer–Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, Aschner P, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27(Suppl 27):7–19. doi: 10.1111/pedi.12773

Lascar N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jan;6(1):69–80. doi: 10.1016/S2213–8587(17)30186–9

Rosenson RS, Fioretto P, Dodson PM. Does microvascular disease predict macrovascular events in type 2 diabetes? *Atherosclerosis*. 2011 Sep;218(1):13–8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.029

Craft S. Alzheimer disease: Insulin resistance and AD—extending the translational path. *Nat Rev Neurol*. 2012 Jun 19;8(7):360–2. doi: 10.1038/nrneurol.2012.112

Strachan MW, Reynolds RM, Frier BM, Mitchell RJ, Price JF. The role of metabolic derangements and glucocorticoid excess in the aetiology of cognitive impairment in type 2 diabetes. Implications for future therapeutic strategies. *Diabetes Obes Metab*. 2009 May;11(5):407–14. doi: 10.1111/j.1463–1326.2008.00963.x

Hamed SA. Brain injury with diabetes mellitus: evidence, mechanisms and treatment implications. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Apr;10(4):409–428. doi: 10.1080/17512433.2017.1293521

Moran C, Beare R, Wang W, Callisaya M, Srikanth V; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy, and cognitive decline. *Neurology*. 2019 Feb 19;92(8):e823–e830. doi: 10.1212/WNL.0000000000006955

Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley–Rambach SL, Koenig AM, Wang HY, Ahima RS, Craft S, Gandy S, Buettner C, Stoekel LE, Holtzman DM, Nathan DM. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol*. 2018 Mar;14(3):168–181. doi: 10.1038/nrneurol.2017.185

Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Oct;14(10):591–604. doi: 10.1038/s41574–018–0048–7

Xue M, Xu W, Ou YN, Cao XP, Tan MS, Tan L, Yu JT. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta–analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev*. 2019 Nov;55:100944. doi: 10.1016/j.arr.2019.100944

van Sloten TT, Sedaghat S, Carnethon MR, Launer LJ, Stehouwer CDA. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Apr;8(4):325–336. doi: 10.1016/S2213–8587(19)30405–X

Chen YC, Jiao Y, Cui Y, Shang SA, Ding J, Feng Y, Song W, Ju SH, Teng GJ. Aberrant brain functional connectivity related to insulin resistance in type 2 diabetes: a resting–state fMRI study. *Diabetes Care*. 2014 Jun;37(6):1689–96. doi: 10.2337/dc13–2127

Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1353:60–71. doi:10.1111/nyas.12807

- Tacutu R, Budovsky A, Yanai H, Fraifeld VE. Molecular links between cellular senescence, longevity and age-related diseases – a systems biology perspective. *Aging (Albany NY)*. 2011 Dec;3(12):1178–91. doi: 10.18632/aging.100413
- Sandor C, Beer NL, Webber C. Diverse type 2 diabetes genetic risk factors functionally converge in a phenotype-focused gene network. *PLoS Comput Biol*. 2017 Oct 23;13(10):e1005816. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005816
- de Haan W, van Straaten ECW, Gouw AA, Stam CJ. Altering neuronal excitability to preserve network connectivity in a computational model of Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*. 2017 Sep 22;13(9):e1005707. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005707
- Petersen SE, Sporns O. Brain Networks and Cognitive Architectures. *Neuron*. 2015;88(1):207–219. doi:10.1016/j.neuron.2015.09.027
- Liu D, Duan S, Zhou C, Wei P, Chen L, Yin X, Zhang J, Wang J. Altered Brain Functional Hubs and Connectivity in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Resting-State fMRI Study. *Front Aging Neurosci*. 2018 Mar 6;10:55. doi: 10.3389/fnagi.2018.00055
- Wang CX, Fu KL, Liu HJ, Xing F, Zhang SY. Spontaneous brain activity in type 2 diabetics revealed by amplitude of low-frequency fluctuations and its association with diabetic vascular disease: a resting-state FMRI study. *PLoS One*. 2014 Oct 1;9(10):e108883. doi: 10.1371/journal.pone.0108883
- Peng J, Qu H, Peng J, Luo TY, Lv FJ, Chen L, Wang ZN, Ouyang Y, Cheng QF. Abnormal spontaneous brain activity in type 2 diabetes with and without microangiopathy revealed by regional homogeneity. *Eur J Radiol*. 2016 Mar;85(3):607–15. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.12.024
- Xia W, Wang S, Sun Z, Bai F, Zhou Y, Yang Y, Wang P, Huang Y, Yuan Y. Altered baseline brain activity in type 2 diabetes: a resting-state fMRI study. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Nov;38(11):2493–501. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.05.012
- Zhou X, Zhang J, Chen Y, Ma T, Wang Y, Wang J, Zhang Z. Aggravated cognitive and brain functional impairment in mild cognitive impairment patients with type 2 diabetes: a resting-state functional MRI study. *J Alzheimers Dis*. 2014;41(3):925–35. doi: 10.3233/JAD-132354
- Xia W, Chen YC, Ma J. Resting-State Brain Anomalies in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:14. Published 2017 Jan 31. doi:10.3389/fnagi.2017.00014
- Cavanna AE, & Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*. 2006, 129(3), 564–583. doi:10.1093/brain/awl004
- Friedland RP, Budinger TF, Ganz E, Yano Y, Mathis CA, Koss B. et al. Regional Cerebral Metabolic Alterations in Dementia of the Alzheimer Type. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 1983, 7(4), 590–598. doi:10.1097/00004728-198308000-00003
- Juarez DT, Demaris KM, Goo R, Mnatzaganian CL, Wong Smith H. Significance of HbA1c and its measurement in the diagnosis of diabetes mellitus: US experience. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014 Oct 20;7:487–94. doi: 10.2147/DMSO.S39092
- Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights*. 2016;11:95–104. Published 2016 Jul 3. doi:10.4137/BMI.S38440;
- Hua X, Lung TW, Palmer A, Si L, Herman WH, Clarke P. How Consistent is the Relationship between Improved Glucose Control and Modelled Health Outcomes for People with Type 2 Diabetes Mellitus? a Systematic Review. *Pharmacoeconomics*. 2017 Mar;35(3):319–329. doi: 10.1007/s40273-016-0466-0

- Musen G, Jacobson AM, Bolo NR, Simonson DC, Shenton ME, McCartney RL. et al. Resting–State Brain Functional Connectivity Is Altered in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2012, 61(9), 2375–2379. doi:10.2337/db11–1669
- Zhou H, Lu W, Shi Y, Bai F, Chang J, Yuan Y. et al. Impairments in cognition and resting–state connectivity of the hippocampus in elderly subjects with type 2 diabetes. *Neuroscience Letters*. 2010, 473(1), 5–10. doi:10.1016/j.neulet.2009.12.057
- Dai W, Duan W, Alfaro FJ, Gavrieli A, Kourtellis F, Novak V. The resting perfusion pattern associates with functional decline in type 2 diabetes. *Neurobiology of Aging*. 2017, 60, 192–202. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.004
- Huang X, Tong Y, Qi CX, Dan HD, Deng QQ, Shen Y. Large–Scale Neuronal Network Dysfunction in Diabetic Retinopathy. *Neural Plasticity*. 2020, 1–13. doi:10.1155/2020/6872508
- van Bussel FCG, Backes WH, van Veenendaal TM, Hofman PAM, van Boxtel MPJ, Schram MT. et al. Functional Brain Networks Are Altered in Type 2 Diabetes and Prediabetes: Signs for Compensation of Cognitive Decrements? The Maastricht Study. *Diabetes*. 2016, 65(8), 2404–2413. doi:10.2337/db16–0128
- Xu J, Chen F, Liu T, Wang T, Zhang J, Yuan H, Wang M. Brain Functional Networks in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Resting–State Functional MRI Study. *Frontiers in Neuroscience*. 2019, 13. doi:10.3389/fnins.2019.00239
- Penny WD, Stephan KE, Mechelli A, Friston KJ. Comparing dynamic causal models. *NeuroImage*, 2004, 22(3), 1157–1172. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.03.026
- Friston KJ, Litvak V, Oswal A, Razi A, Stephan KE, van Wijk BCM. et al. Bayesian model reduction and empirical Bayes for group (DCM) studies. *NeuroImage*. 2016, 128, 413–431. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.11.015
- Aranyi SC, 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*. 2023 Feb;51(1):71-86. doi: 10.1007/s10827-022-00833-9
- Arora S. Molecular Basis of Insulin Resistance and Its Relation to Metabolic Syndrome. In: Arora S, editor. *Insulin Resistance* [Internet]. London: IntechOpen; 2012 [cited 2022 Feb 07]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/41438> doi: 10.5772/54620
- Parker JO & Seghier M. Graph theoretic analysis on large DCM models. *Frontiers in Neuroscience*. 2016. doi: 10.3389/conf.fnins.2016.92.00018.
- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i–xii, 1–253
- Al–Goblan AS, Al–Alfi MA, Khan MZ. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:587–591. Published 2014 Dec 4. doi:10.2147/DMSO.S67400
- Røder ME, Porte D Jr, Schwartz RS, Kahn SE. Disproportionately elevated proinsulin levels reflect the degree of impaired B cell secretory capacity in patients with noninsulin–dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Feb;83(2):604–8. doi: 10.1210/jcem.83.2.4544
- Del Parigi A, Gautier JF, Chen K, Salbe AD, Ravussin E, Reiman E, Tataranni PA. Neuroimaging and obesity: mapping the brain responses to hunger and satiation in humans using positron emission tomography. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Jun;967:389–97

- Stice E, Spoor S, Bohon C, Veldhuizen MG, Small DM. Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: a functional magnetic resonance imaging study. *J Abnorm Psychol*. 2008 Nov;117(4):924–35. doi: 10.1037/a0013600
- Kullmann S, Heni M, Veit R, Ketterer C, Schick F, Häring HU, Fritsche A, Preissl H. The obese brain: association of body mass index and insulin sensitivity with resting state network functional connectivity. *Hum Brain Mapp*. 2012 May;33(5):1052–61. doi: 10.1002/hbm.21268
- Harding IH, Andrews ZB, Mata F, Orlandea S, Martínez-Zalacáin I, Soriano-Mas C, Stice E, Verdejo-García A. Brain substrates of unhealthy versus healthy food choices: influence of homeostatic status and body mass index. *Int J Obes (Lond)*. 2018 Mar;42(3):448–454. doi: 10.1038/ijo.2017.237
- Voigt K, Razi A, Harding IH, Andrews ZB, Verdejo-García A. Neural network modelling reveals changes in directional connectivity between cortical and hypothalamic regions with increased BMI. *Int J Obes (Lond)*. 2021 Nov;45(11):2447–2454. doi: 10.1038/s41366-021-00918-y
- Cassidy RM, Tong Q. Hunger and Satiety Gauge Reward Sensitivity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 May 18;8:104. doi: 10.3389/fendo.2017.00104;
- Livneh Y, Ramesh RN, Burgess CR, Levandowski KM, Madara JC, Fenselau H, Goldey GJ, Diaz VE, Jikomes N, Resch JM, Lowell BB, Andermann ML. Homeostatic circuits selectively gate food cue responses in insular cortex. *Nature*. 2017 Jun 29;546(7660):611–616. doi: 10.1038/nature22375
- Al-Zubaidi A, Heldmann M, Mertins A, et al. Impact of Hunger, Satiety, and Oral Glucose on the Association Between Insulin and Resting-State Human Brain Activity. *Front Hum Neurosci*. 2019;13:162. Published 2019 May 14. doi:10.3389/fnhum.2019.00162
- Wijngaarden MA, Veer IM, Rombouts SA, van Buchem MA, Willems van Dijk K, Pijl H, van der Grond J. Obesity is marked by distinct functional connectivity in brain networks involved in food reward and salience. *Behav Brain Res*. 2015;287:127–34. doi: 10.1016/j.bbr.2015.03.016
- García-García I, Jurado MÁ, Garolera M, Segura B, Sala-Llonch R, Marqués-Iturria I, Pueyo R, Sender-Palacios MJ, Vernet-Vernet M, Narberhaus A, Ariza M, Junqué C. Alterations of the salience network in obesity: a resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp*. 2013 Nov;34(11):2786–97. doi: 10.1002/hbm.22104
- Opel N, Redlich R, Grotegerd D, Dohm K, Hauptenthal C, Heindel W, Kugel H, Arolt V, Dannlowski U. Enhanced neural responsiveness to reward associated with obesity in the absence of food-related stimuli. *Hum Brain Mapp*. 2015 Jun;36(6):2330–7. doi: 10.1002/hbm.22773
- Shott ME, Cornier MA, Mittal VA, et al. Orbitofrontal cortex volume and brain reward response in obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(2):214–221. doi:10.1038/ijo.2014.121
- Park BY, Seo J, Yi J, Park H. Structural and Functional Brain Connectivity of People with Obesity and Prediction of Body Mass Index Using Connectivity. *PLoS One*. 2015 Nov 4;10(11):e0141376. doi: 10.1371/journal.pone.0141376
- Van Essen DC, Smith SM, Barch DM, Behrens TE, Yacoub E, Ugurbil K; WU-Minn HCP Consortium. The WU-Minn Human Connectome Project: an overview. *Neuroimage*. 2013 Oct 15;80:62-79. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.041
- Glasser MF, Sotiropoulos SN, Wilson JA, Coalson TS, Fischl B, Andersson JL, Xu J, Jbabdi S, Webster M, Polimeni JR, Van Essen DC, Jenkinson M; WU-Minn HCP Consortium. The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project. *Neuroimage*. 2013 Oct 15;80:105-24. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.127. Epub 2013 May 11. PMID: 23668970; PMCID: PMC3720813.

- Aranyi SC, Nagy M, Opposits G, Berényi E, Emri M. Characterizing Network Search Algorithms Developed for Dynamic Causal Modeling. *Front Neuroinform.* 2021 Jun 10;15:656486. doi: 10.3389/fninf.2021.656486
- Vér C, Emri M, Spisák T, Berényi E, Kovács K, Katona P, Balkay L, Menyhárt L, Kardos L, Csiba L. The Effect of Passive Movement for Paretic Ankle–Foot and Brain Activity in Post–Stroke Patients. *Eur. Neurol.* 2016, 76: 132–142. DOI: 10.1159/000448033
- Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, Rorick M, Moomaw CJ, Walker M. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989, 20(7):864–870 DOI: 10.1161/01.STR.20.7.864
- Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale: A Cautionary Tale. *Stroke.* 2017, 48(2), 513–519. doi:10.1161/STROKEAHA.116.015434
- Pavlova EL, Semenov RV, Guekht AB. Effect of tDCS on fine motor control of patients in subacute and chronic post–stroke stages. *Journal of Motor Behavior.* 2019, 17(2):1–13 DOI: 10.1080/00222895.2019.1639608
- Grefkes C, Nowak DA, Eickhoff SB, Dafotakis M, Küst J, Karbe H, Fink GR. Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology.* 2008, 63(2):236–246 DOI: 10.1002/ana.21228
- Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping.* 2002, 17(3):143–155. DOI: 10.1002/hbm.10062
- Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *NeuroImage.* 2012, 62(2):782–790 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015
- Grabner G, Janke AL, Budge MM, Smith D, Pruessner J, Collins DL. Symmetric atlasing and model based segmentation: an application to the hippocampus in older adults. *Medical Image Computing and Computer–Assisted Intervention.* 2006, 9(6):58–66. DOI: 10.1007/11866763_8
- Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage.* 2002, 17(2):825–841. doi: 10.1006/nimg.2002.1132
- Jung TP, Makeig S, McKeown MJ, Bell AJ, Lee TW, Sejnowski TJ. Imaging brain dynamics using independent component analysis. In: *Proceedings of the IEEE.* 2001, Vol. 89.1107–1122
- Borich MR, Brodie SM, Gray WA, Ionta S, Boyd LA. Understanding the role of the primary somatosensory cortex: Opportunities for rehabilitation. *Neuropsychologia* 2015, 79:246–255. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.07.007
- Penny WD, Stephan KE, Daunizeau J, Rosa MJ, Friston KJ, Schofield TM, Leff AP. Comparing families of dynamic causal models. *PLOS Computational Biology.* 2010, 6(3):e1000709. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000709
- Stephan KE, Penny WD, Daunizeau J, Moran RJ, Friston KJ. Bayesian model selection for group studies. *NeuroImage.* 2009, 46(4):1004–1017 doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.03.025
- Benjamini Y, Yekutieli D. The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *Annals of Statistics.* 2001, 29(4):1165–1188 doi: 10.1214/aos/1013699998
- Gorgolewski K, Burns CD, Madison C, Clark D, Halchenko YO, Waskom ML, Ghosh SS. Nipype: A Flexible, Lightweight and Extensible Neuroimaging Data Processing Framework in Python. *Frontiers in Neuroinformatics,* 2011, 5. doi: 10.3389/fninf.2011.00013

Fischl B. FreeSurfer. *NeuroImage*, 2012, 62(2), 774–781. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.021

Avants B, Epstein C, Grossman M, Gee J. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Medical Image Analysis*, 2008, 12(1), 26–41. doi: 10.1016/j.media.2007.06.004

Grabner G, Janke AL, Budge MM, Smith D, Pruessner J, Collins DL. Symmetric Atlasing and Model Based Segmentation: An Application to the Hippocampus in Older Adults. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2006*. MICCAI 2006. Lecture Notes in Computer Science, vol 4191. Springer, Berlin, Heidelberg 2006 (pp. 58–66). doi: 10.1007/11866763_8

Jenkinson M. Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images. *NeuroImage*, 2002, 17(2), 825–841. doi: 10.1016/S1053-8119(02)91132-8

Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RSJ, Turner R. Movement-Related effects in fMRI time-series. *Magnetic Resonance in Medicine*, 1996, 35(3), 346–355. doi: 10.1002/mrm.1910350312

Cox RW, Hyde JS. Software tools for analysis and visualization of fMRI data. *NMR in Biomedicine*, 1997, 10(4–5), 171–178. doi: 10.1002/(SICI)1099-1492(199706/08)10:4/5<171::AID-NBM453>3.0.CO;2-L

Behzadi Y, Restom K, Liao J, Liu TT. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage*, 2007, 37(1), 90–101. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.04.042

Pruim RHR, Mennes M, van Rooij D, Llera A, Buitelaar JK, Beckmann CF. ICA-AROMA: A robust ICA-based strategy for removing motion artifacts from fMRI data. *NeuroImage*, 2015, 112, 267–277. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.02.064

Raichle ME. The Restless Brain. *Brain Connectivity*, 2011, 1(1), 3–12. doi: 10.1089/brain.2011.0019

Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Human Brain Mapping*, 2001, 14(3), 140–151. doi: 10.1002/hbm.1048

Zhou Y, Friston KJ, Zeidman P, Chen J, Li S, Razi A. The Hierarchical Organization of the Default, Dorsal Attention and Salience Networks in Adolescents and Young Adults. *Cerebral Cortex*, 2018, 28(2), 726–737. doi: 10.1093/cercor/bhx307

<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/> (accessed: 2023.10.16.)

Zeidman P, Jafarian A, Seghier ML, Litvak V, Cagnan H, Price CJ, Friston KJ. A guide to group effective connectivity analysis, part 2: Second level analysis with PEB. *NeuroImage*, 2019, 200, 12–25. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.06.032 - 2019/b

Friston KJ, Litvak V, Oswal A, Razi A, Stephan KE, van Wijk BCM. et al. Bayesian model reduction and empirical Bayes for group (DCM) studies. *NeuroImage*, 2016, 128, 413–431. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.015

Buzsáki G, Kaila K, Raichle M. Inhibition and Brain Work. *Neuron*, 2007, 56(5), 771–783. doi: 10.1016/j.neuron.2007.11.008

Bassett DS, Bullmore E. Small-World Brain Networks. *The Neuroscientist*, 2006, 12(6), 512–523. doi: 10.1177/1073858406293182

- Muldoon SF, Bridgeford EW, Bassett DS. Small-World Propensity and Weighted Brain Networks. *Scientific Reports*, 2016, 6(1), 22057. doi: 10.1038/srep22057
- Newman MEJ. Mixing patterns in networks. *Physical Review E*, 2003, 67(2), 026126. doi: 10.1103/PhysRevE.67.026126
- Farine DR. Measuring phenotypic assortment in animal social networks: weighted associations are more robust than binary edges. *Animal Behaviour*, 2014, 89, 141–153. doi: 10.1016/j.anbehav.2014.01.001
- Ma L, Steinberg JL, Moeller FG, Johns SE, Narayana PA. Effect of cocaine dependence on brain connections: clinical implications. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2015, 15(11):1307–1319 doi: 10.1586/14737175.2015.1103183
- Badillo S, Vincent T, Ciuciu P. Group-level impacts of within- and between-subject hemodynamic variability in fMRI. *NeuroImage* 2013, 82:433–448 DOI 10.1016/j.neuroimage.2013.05.100
- Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain* 2003, 126(6):1430–1448 doi: 10.1093/brain/awg145
- Miyai I, Yagura H, Oda I, Konishi I, Eda H, Suzuki T, Kubota K. Premotor cortex is involved in restoration of gait in stroke. *Ann Neurol*. 2002 Aug;52(2):188–94. doi: 10.1002/ana.10274
- Miyai I, Yagura H, Hatakenaka M, Oda I, Konishi I, Kubota K. Longitudinal optical imaging study for locomotor recovery after stroke. *Stroke*. 2003 Dec;34(12):2866–70. doi: 10.1161/01.STR.0000100166.81077.8A
- Luft AR, Forrester L, Macko RF, McCombe-Waller S, Whittall J, Villagra F, Hanley DF. Brain activation of lower extremity movement in chronically impaired stroke survivors. *Neuroimage*. 2005 May 15;26(1):184–94. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.01.027
- Krakauer JW. Avoiding performance and task confounds: multimodal investigation of brain reorganization after stroke rehabilitation. *Exp Neurol*. 2007 Apr;204(2):491–5. doi: 10.1016/j.expneurol.2006.12.026
- Logothetis NK. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*. 2008 Jun 12;453(7197):869–78. doi: 10.1038/nature06976
- Cleland BT, Madhavan S. Ipsilateral motor pathways to the lower limb after stroke: Insights and opportunities. *J Neurosci Res*. 2021 Jun;99(6):1565–1578. doi: 10.1002/jnr.24822
- Nowak DA, Grefkes C, Dafotakis M, Eickhoff S, Küst J, Karbe H, Fink GR. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralesional primary motor cortex on movement kinematics and neural activity in subcortical stroke. *Archives of Neurology* 2008, 65(6):741–747 DOI 10.1001/archneur.65.6.741
- Enzinger C, Johansen-Berg H, Dawes H, Bogdanovic M, Collett J, Guy C, Ropele S, Kischka U, Wade D, Fazekas F, Matthews PM. Functional MRI correlates of lower limb function in stroke victims with gait impairment. *Stroke*. 2008 May;39(5):1507–13. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.501999
- Moulton E, Galléa C, Kemlin C, Valabregue R, Maier MA, Lindberg P, Rosso C. Cerebello-cortical differences in effective connectivity of the dominant and non-dominant hand during a visuomotor paradigm of grip force control. *Frontiers in Human Neuroscience* 2017, 11:511 doi: 10.3389/fnhum.2017.00511
- Pool EM, Rehme AK, Fink GR, Eickhoff SB, Grefkes C. Network dynamics engaged in the modulation of motor behavior in healthy subjects. *Neuroimage* 2013, 82:68–76 doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.123

- Frias I, Starrs F, Gisiger T, Minuk J, Thiel A, Paquette C. Interhemispheric connectivity of primary sensory cortex is associated with motor impairment after stroke. *Scientific Reports* 2018, 8(1):12601 doi: 10.1038/s41598-018-29751-6
- Rehme AK, Grefkes C. Cerebral network disorders after stroke: evidence from imaging-based connectivity analyses of active and resting brain states in humans. *J Physiol.* 2013 Jan 1;591(1):17–31. doi: 10.1113/jphysiol.2012.243469
- Takeuchi N, Oouchida Y, Izumi S. Motor control and neural plasticity through interhemispheric interactions. *Neural Plast.* 2012;2012:823285. doi: 10.1155/2012/823285
- Duque J, Mazzocchio R, Dambrosia J, Murase N, Olivier E, Cohen LG. Kinematically specific interhemispheric inhibition operating in the process of generation of a voluntary movement. *Cereb Cortex.* 2005 May;15(5):588–93. doi: 10.1093/cercor/bhh160
- Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol.* 1992;453:525–46. doi: 10.1113/jphysiol.1992.sp019243
- Hara Y. Brain plasticity and rehabilitation in stroke patients. *Journal of Nippon Medical School* 2015, 82(1):4–13 DOI 10.1272/jnms.82.4
- Jiang L, Xu H, Yu C. Brain connectivity plasticity in the motor network after ischemic stroke. *Neural Plasticity* 2013(2):1–11 DOI 10.1155/2013/924192
- Brown CE, Aminoltehari K, Erb H, Winship IR, Murphy TH. In vivo voltage-sensitive dye imaging in adult mice reveals that somatosensory maps lost to stroke are replaced over weeks by new structural and functional circuits with prolonged modes of activation within both the peri-infarct zone and distant sites. *Journal of Neuroscience* 2009, 29(6):1719–1734 DOI 10.1523/JNEUROSCI.4249-08.2009
- Li S. Spasticity, motor recovery, and neural plasticity after stroke. *Frontiers in Neurology* 2017, 8:120 DOI 10.3389/fneur.2017.00120
- Zeiler SR, Krakauer JW. The interaction between training and plasticity in the poststroke brain. *Current Opinion in Neurology* 2013, 26(6):609–616 DOI 10.1097/WCO.0000000000000025
- Orhii PD, Haque ME, Fujita M, Selvaraj S. Advances in PET imaging of ischemic stroke. *Front. Stroke* 2023, 1:1093386. doi: 10.3389/fstro.2022.1093386
- Macpherson H, Formica M, Harris E, Daly RM. Brain functional alterations in Type 2 Diabetes – A systematic review of fMRI studies. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2017, 47, 34–46. doi: 10.1016/j.yfrne.2017.07.001
- Coucha M, Abdelsaid M, Ward R, Abdul Y, Ergul A. Impact of Metabolic Diseases on Cerebral Circulation: structural and Functional Consequences. *Compr. Physiol.* 2018, 8, 773–799. doi: 10.1002/cphy.c170019
- Liu J, Yang X, Li Y, Xu H, Ren J, Zhou P. Cerebral Blood Flow Alterations in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Arterial Spin Labeling Studies. *Front Aging Neurosci.* 2022 Feb 16;14:847218. doi: 10.3389/fnagi.2022.847218
- Fantini S, Sassaroli A, Tgavalekos KT, Kornbluth J. Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods. *Neurophotonics* 2016, 3:031411. doi: 10.1117/1.NPh.3.3.031411
- Hoge RD, Atkinson J, Gill B, Crelier GR, Marrett S, Pike GB. Linear coupling between cerebral blood flow and oxygen consumption in activated human cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1999, 96, 9403–9408. doi: 10.1073/pnas.96.16.9403

- Biessels GJ, Reijmer YD. Brain changes underlying cognitive dysfunction in diabetes: what can we learn from MRI? *Diabetes*. 2014 Jul;63(7):2244-52. doi: 10.2337/db14-0348
- Mogi M, Horiuchi M. Neurovascular coupling in cognitive impairment associated with diabetes mellitus. *Circ J*. 2011;75(5):1042-8. doi: 10.1253/circj.cj-11-0121
- Hu B, Yan LF, Sun Q, Yu Y, Zhang J, Dai YJ, et al. Disturbed neurovascular coupling in type 2 diabetes mellitus patients:evidence from a comprehensive fMRI analysis. *Neuroimage Clin*. 2019, 22:101802. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101802
- Yu Y, Yan LF, Sun Q, Hu B, Zhang J, Yang Y, et al. Neurovascular decoupling in type 2 diabetes mellitus without mild cognitive impairment:potential biomarker for early cognitive impairment. *Neuroimage* 2019, 200, 644–658. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.06.058
- Zhang Y, Zhang X, Ma G, Qin W, Yang J, Lin J, et al. Neurovascular coupling alterations in type 2 diabetes:a 5-year longitudinal MRI study. *BMJ Open Diabetes Res. Care* 2012, 9:e001433. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001433
- Hoogenboom WS, Marder TJ, Flores VL, Huisman S, Eaton HP, Schneiderman JS. et al. Cerebral white matter integrity and resting-state functional connectivity in middle-aged patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2014, 63 (2), 728–738. doi: 10.2337/db13-1219
- Liu D, Duan S, Zhang J, Zhou C, Liang M, Yin X, Wei P, Wang J. Aberrant Brain Regional Homogeneity and Functional Connectivity in Middle-Aged T2DM Patients: A Resting-State Functional MRI Study. *Front Hum Neurosci*. 2016 Sep 27;10:490. doi: 10.3389/fnhum.2016.00490
- Yang SQ, Xu ZP, Xiong Y, Zhan YF, Guo LY, Zhang S, Jiang RF, Yao YH, Qin YY, Wang JZ, Liu Y, Zhu WZ. Altered Intranetwork and Internetwork Functional Connectivity in Type 2 Diabetes Mellitus With and Without Cognitive Impairment. *Sci Rep*. 2016 Sep 13;6:32980. doi: 10.1038/srep32980
- Roberts RO, Knopman DS, Przybelski SA, Mielke MM, Kantarci K, Preboske GM. et al. Association of Type 2 Diabetes with brain atrophy and cognitive impairment. *Neurology* 2014, 82 (13), 1132–1141. doi: 10.1212/WNL.0000000000000269
- Xu W, Qiu C, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B, Fratiglioni L. Mid- And late-life diabetes in relation to the risk of dementia: a population-based twin study. *Diabetes* 2009, 58 (1), 71–77. doi: 10.2337/db08-0586
- He XS, Wang ZX, Zhu YZ, Wang N, Hu X, Zhang DR. et al. Hyperactivation of working memory-related brain circuits in newly diagnosed middle-aged Type 2 Diabetics. *Acta Diabetol*. 2015, 52 (1), 133–142.
- Kim DJ, Yu JH, Shin MS, Shin YW, Kim MS. Hyperglycemia Reduces Efficiency of Brain Networks in Subjects with Type 2 Diabetes. *PLOS ONE*, 2016, 11(6), e0157268. doi: 10.1371/journal.pone.0157268
- Kawai N, Keep RF, Betz AL, Nagao S. Hyperglycemia induces progressive changes in the cerebral microvasculature and blood-brain barrier transport during focal cerebral ischemia. *Acta Neurochir Suppl*. 1998;71:219-21. doi: 10.1007/978-3-7091-6475-4_63
- Zhang H, Hao Y, Manor B, Novak P, Milberg W, Zhang J, Fang J, Novak V. Intranasal insulin enhanced resting-state functional connectivity of hippocampal regions in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2015 Mar;64(3):1025-34. doi: 10.2337/db14-1000
- Liu Q, Zeng XC, Jiang XM, Zhou ZH, Hu XF. Altered Brain Functional Hubs and Connectivity Underlie Persistent Somatoform Pain Disorder. *Front Neurosci*. 2019 Apr 30;13:415. doi: 10.3389/fnins.2019.00415

Lin P, Yang Y, Jovicich J, De Pisapia N, Wang X, Zuo CS, Levitt JJ. Static and dynamic posterior cingulate cortex nodal topology of default mode network predicts attention task performance. *Brain Imaging Behav.* 2016 Mar;10(1):212-25. doi: 10.1007/s11682-015-9384-6

Vogt BA, Laureys S. Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. *Prog Brain Res.* 2005;150:205-17. doi: 10.1016/S0079-6123(05)50015-3

Blaak EE, Antoine JM, Benton D, Björck I, Bozzetto L, Brouns F, Diamant M, Dye L, Hulshof T, Holst JJ, Lamport DJ, Laville M, Lawton CL, Meheust A, Nilson A, Normand S, Rivelles AA, Theis S, Torekov SS, Vinoy S. Impact of postprandial glycaemia on health and prevention of disease. *Obes Rev.* 2012 Oct;13(10):923-84. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01011.x

Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P. et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer’s disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1992, 55(10), 967–972. doi: 10.1136/jnnp.55.10.967

8. Tárgyszavak

8.1. Tárgyszavak

- subacute stroke
- 2-es típusú cukorbetegség
- obezitás
- funkcionális MR vizsgálat
- effektív konnektivitás
- dynamic causal modeling
- gráfelmélet
- Bayesi modellösszehasonlítás
- hemodinamikai válasz

8.2. Keywords

- subacute stroke
- type 2 diabetes mellitus
- obesity
- fMRI
- effective connectivity
- dynamic causal modeling
- graph theory
- Bayes model comparison
- hemodynamic response

9. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm témavezetőmnek, Dr. Emri Miklós egyetemi docensnek a tudományos munkám során nyújtott segítségét, és iránymutatását a közlemények és a PhD disszertáció megírása során.

Köszönet illeti Prof. Dr. Csernoch Lászlót, a Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola vezetőjét, hogy támogatta kutatásom elvégzését.

Köszönettel tartozom az Orvosi Képző Intézet vezetőjének, Berényi Ervin Professzor Úrnak, hogy elindított a kutatómunka útján. Köszönöm az ötleteket, az értékes szakmai tanácsokat és azt, hogy biztosította munkámhoz a tárgyi és anyagi feltételeket.

Köszönetemet fejezem ki közvetlen munkatársaimnak Dr. Papp Tamásnak, Dr. Aranyi Sándor Csabának az ötletekért és a szakmai támogatásért.

Köszönet illeti az Orvosi Képző Intézet minden dolgozóját, hogy közreműködésükkel segítették a munkámat.

Szívből köszönöm Édesapámnak, Testvéremnek és a Család többi tagjának, a barátaimnak és ismerőseimnek a türelmet, a tanácsokat, és azt, hogy mindig minden körülmények között mellettem álltak. Ez a néhány sor nem elegendő hálám kifejezésére.

Az értekezésben szereplő vizsgálatokat a Nemzeti Agykutatás Program (2017–1.2.1–NKP–2017–00002) pályázat támogatta. A TKP2020–IKA–04 számú projekt a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alap 2020–4.1.1–TKP2020 támogatási program keretében valósult meg. Az adatgyűjtést a GINOP–2.1.1–15–2015–00609 számú pályázat finanszírozta.

10. Az értekezés alapját képező közlemények listája



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

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., Mészár, 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. Mészár, 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., Grehten, 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., Grehten, 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 tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2024.08.23.

