

EGYETEMI DOKTORI (PH.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**Normál és patológiás diffúziós anizotrópia mintázatok
jellemzése diffúziós tenzor képalkotással**

Dr. Jakab András

Témavezető: Dr. Berényi Ervin



DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

DEBRECEN, 2012

NORMÁL ÉS PATOLÓGIÁS DIFFÚZIÓS ANIZOTRÓPIA MINTÁZATOK JELLEMZÉSE DIFFÚZIÓS TENZOR KÉPALKOTÁSSAL

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében
az idegtudományok tudományágban

Írta: Dr. Jakab András, általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi doktori iskolája keretében

Témavezető: Dr. Berényi Ervin, Ph.D.

A doktori szigorlati bizottság:

elnök:	Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora
tagok:	Dr. Kisvárday Zoltán, az MTA doktora Dr. Barsi Péter, Ph.D.

A doktori szigorlat időpontja: 2012. május 24.

Az értekezés bírálói:

Dr. Novák László, Ph.D.
Dr. Kozák Lajos Rudolf, Ph.D.

A bírálóbizottság:

elnök:	Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora
bírálók:	Dr. Novák László, Ph.D. Dr. Kozák Lajos Rudolf, Ph.D.
tagok:	Dr. Kisvárday Zoltán, az MTA doktora Dr. Barsi Péter, Ph.D.

Az értekezés védésének időpontja: 2012. május 24.

DE OEC I. sz. Belgyógyászati Klinika tanterme

1. Bevezetés

A víz az élő szervezetekben jelenlévő, alapvető építőelem, melynek rendeződése a biológiai szövetekben követi az adott környezet szerkezeti jellegzetességeit. Az agyállományban a vízmolekulák diffúzióját mikroszkopikus akadályok módosítják, ilyenek például az axonmembrán, a myelinhüvely vagy az extracelluláris mátrix – ez a hatás okozza az ún. *anizotrópikus diffúziót*. A jelenséget a képalkotó módszerek egy új csoportja aknázza ki, a diffúziós mágneses rezonanciás képalkotás (dMRI). A disszertáció írásának ideje – 2012 – egybeesik a diffúziós képalkotó technológiák első alkalmazásának 25. évfordulójával. Az emberi agyban feltárható diffúziós jellegzetességek első sikeres mérése óta a módszertan számos elméleti és gyakorlati fejlesztésen ment keresztül. Fontosnak tartjuk kiemelni, hogy míg az MR technikák térbeli feloldóképessége a milliméteres nagyságrendbe esik, addig a diffúziós MRI a vízmolekulák diffúziós mikroszkopikus mozgásának indirekt jellemzését teszi lehetővé. Így elméleti alap nyílik a szöveti mikrostruktúra vagy sejtalkotók vízdifúziójának mérésére.

Az értekezés jelentős része a mágneses rezonanciás diffúziós tenzor képalkotás és képfeldolgozó technikák alkalmazási lehetőségeit kutatja az agyállomány diffúziós anizotrópiájának jellemzésén keresztül. Elsőként az insula diffúziós anizotrópia mintázatának és strukturális kapcsolatrendszerének jellemzését tűztük ki célul, majd a thalamus nucleus mediodorsalis hasonló elemzését végezzük. Értekezésemben a diffúziós anizotrópiát kóros állapotban is jellemzem - e cél érdekében gliális eredetű neoplasiák diffúziós terét elemeztük.

1.1. Diffúzió-súlyozott és diffúziós tenzor képalkotás

A diffúzió súlyozott képalkotás (diffusion-weighted imaging, DWI) non-invazív módon jellemzi a szervezet vízdifúzióját minden képelemben, voxelben. Élő rendszerekben a szövetek jellegzetesen rendezett szerkezete meghatározza a vízmolekulák mozgását és hatással van a diffúzió jellegére, annak nagyságára is. Ez a diffúzió anizotrópiájának jelenségét okozza. Anizotrópikus diffúzió esetén a diffúzió profilját (azaz a vízmolekulák diffúzió általi terjedésének profilját) különféle háromdimenziós alakzatokkal lehet leírni, pl. ellipszoid objektumokkal. A diffúzió irányfüggésének ilyen értelmezésében segít a tenzor-modell, melyet Basser és Pierpaoli műveinek javaslatára a kvantitatív diffúziós tenzor képalkotás felhasznál a szövetek mikrostrukturális felépítésének jellemzésére. A diffúziós tenzor képalkotás (DTI) tehát a DWI-nél összetettebb módszer, mely esetén információt nyerünk a diffúziós tér anizotrópiájáról és a fő diffúziós irányokról is. Ez úgy lehetséges, hogy a diffúziósúlyozó grádienspárokat a tér minimum 6 különböző irányában alkalmazzuk. A tenzoriális adatokból leggyakrabban számolt képek a frakcionális anizotrópia (FA), átlagos diffúzivitás (MD), látszólagos diffúziós együttható (ADC) vagy a tenzor sajátértékei ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$).

1.2. Agyi kapcsolatok *in vivo* térképezése diffúziós traktográfiával

A strukturális kapcsolatok térképezésének lehetősége lényeges lehet a neuroanatómiai kutatások számára, hiszen a kapcsolatrendszer meghatározhatja egy agyi régió által felvett információ forrásait, közvetetten utalva annak funkciójára, valamint megtudhatjuk, hogy kapcsolatai által milyen területekre gyakorolhat hatást. Mivel az idegszövetben (főleg a fehérállományban) az axonmembránok sűrű és

szabályos elrendeződése okozza a diffúziós anizotrópiát, a tenzorok jól jellemezhetik a domináns rostpopulációk irányát minden elemi képpontban. Ez az adathalmaz alkalmassá tehető a strukturális kapcsolatok virtuális követésére a feltételezett domináns vagy nem-domináns rostpopulációkon keresztül. Nagy elvárások társultak a DTI alapú *traktográfás* eljárásokhoz, amit az *in vivo* virtuális rostkövetés lehetséges eljárásaként tartották számon, ám később a felhasználási területet validációs kutatások pontosították és újabb számítógépes algoritmusok (pl. valószínűségi traktográfia) váltották fel. A traktográfia *probabilisztikus modellje* a szürkeállományból induló kapcsolatok térképezését is lehetővé teszi. Ez volt az elméleti alapja olyan kutatásoknak, melyek kapcsolatrendszeri hasonlóságok alapján a szürkeállomány *in vivo* parcellációját végzik - a technikát konnektivitás alapú szegmentációként említik, a cortex vagy thalamus viszonylatában.

1.3. Az insula Reili kapcsolati anatómiájának jellemzése diffúziós tenzor képalkotással

Az insula Reili a sulcus lateralis mélyén fekvő terület, sokoldalú szerepét igazolták a (szomato- és viszcero-) szenzoros, motoros és kognitív működésben, vestibularis asszociációs területként tartják számon, valamint az interocepció, “testérzékelés” anatómiai leképződését ide lokalizálták. Funkcionális és anatómiai sokszínűségét főemlősökben és emberben egyaránt leírták, szöveti képe jellegzetesen rostroventralis grádiens mentén változik, agranularis, dysgranularis és granularis cortexet kijelölve. Humán, nyugalmi állapotban végzett funkcionális MR képalkotás (resting-state fMRI) két funkcionálisan elkülönült hálózatot mutatott ki, ventralis-anterior és dorsalis-posterior insulának megfelelően. DTI kutatások az insula

kapcsolati topográfiájának rostro-caudalis irányú variabilitását jelezték és szintén két klaszterre osztották azt.

1.4. A thalamus nucleus mediodorsalis kapcsolati anatómiájának jellemzése diffúziós tenzor képalkotással

A diffúziós tenzor traktográfia valószínűségi modellje a thalamocorticalis (és corticothalamicus) kapcsolatok noninvazív, *in vivo* leírását teszi lehetővé. A thalamus strukturális kapcsolatainak számos közleményben megfogalmazott leírási módja során annak elsődleges afferens és efferens kapcsolatainak megfelelően definiálunk alterületeket. Ez a technika makroszkópos viszonylatban olyan egyes magcsoportok vagy magok kijelölésére lehet alkalmas, melyek corticalis kapcsolatai egymáshoz hasonlítanak, vagy egy jól meghatározott kérgi területtel állnak összeköttetésben. A thalamus területén nagy mennyiségű információ kapcsolódik át a kéreg és más subcorticalis területek irányába. A makroszkópikus thalamo-corticalis (és cortico-thalamicus) kapcsolatrendszer jellemzésére DTI traktográfia alkalmazható. A thalamus nucleus mediodorsalis (MD) szerepére az affektív és kognitív működésben számos tanulmány mutatott rá; valamint utalunk az MD kapcsolatrendszerét feltáró neuroanatómiai kutatásokra is. A konnektivitás alapú szegmentáció technika az MD esetén is alkalmazható és így a területén átkapcsolódó, szegregált hálózatok felépítésére világíthatunk rá, élő, human alanyok esetében.

1.5. Patológias anizotrópia mintázatok jellemzése diffúziós tenzor képalkotással

A diffúziós tér jellegzetességeit számos sejtlejtani és szöveti tulajdonsággal hozták összefüggésbe. Megváltozó intra- vagy extracelluláris szerkezetek esetén, amely akár egy neoplasticus transzformáció kísérője lehet, a diffúziós karakterisztika is feltételezhetően a folyamatra jellemző módon változik. Így a diffúziós MR technikák felvetik annak a lehetőségét, hogy a tumoros folyamatok által a diffúziós téren okozott elváltozásokat és a szöveti mikrostruktúrát jellemezni tudjuk. Agyi gliomák szöveti és diffúziós tulajdonságainak összefüggése kapcsán a szakirodalom több hasznos példát is leír. Számos ilyen kutatás fő célja volt az, hogy a diffúziós anizotrópia *in vivo* leképezésével a gliomák WHO grádusának becslését és meghatározását tegyék lehetővé, non-invazív módon. Több közlemény összefüggést tárt fel a képalkotás során nyert képi információ és pathológiás elváltozások jellegzetességei közt, továbbá olyan vizualizációs módszereket dolgoztak ki, melyek ilyen összefüggések alkalmazásával jellemzik a tumorokat. Különböző modellek segítségével a tumoron belüli heterogén szöveti tulajdonságokat képileg megjelenítő ábrázolási eljárást fejlesztettek ki, mely MR spektroszkópiás vagy DTI adatok elemzésén alapult. Az ilyen technikákat “noztológiai” képeknek nevezték el.

1.6. Kutatás célkitűzései

Kutatásunk elsődleges célkitűzése és háttere az *in vivo* diffúziós tenzor képalkotás alkalmazása volt a normális és kóros agyi vízdiffúziós terek jellemzésére. Kísérleteinket a következő főbb céloknak megfelelően állítottuk össze.

- A. Az agy diffúziós anizotrópia mintázatának és makroszkópos kapcsolatrendszerének tanulmányozása DTI segítségével, különös tekintettel az insularis cortexre; kapcsolatrendszer-alapú szegmentáció alkalmazása, ami az insula területén belül elkülöníthető területeket fedhet fel.
- B. A thalamus kapcsolatrendszerének jellemzése DTI technikák segítségével, hangsúlyt fektetve a nucleus mediodorsalisra; az MD *in vivo* konnektivitás alapú területeinek és a klasszikus, cytoarchitectura alapú neuroanatómiai felosztásának összehasonlítása.
- C. Központi idegrendszeri gliomák vízdiffúziós tereinek jellemzése DTI-vel, valamint a tumor területéről olyan képi tulajdonságok kinyerése, melyek a gliomák grádusának becslését a preoperatív DTI felvételek alapján lehetővé teszik. Továbbá célul tűztük ki, hogy a képalkotók által szolgáltatott információ felhasználva a glioma grádust helyileg megjelenítő megjelenítési módot fejlesszünk ki, a glioma grádus “nozológiai” képét.

2. Módszerek

2.1. Vizsgálati alanyok

Az első (A) cél érdekében 40 egészséges, jobbkezes felnőtt alany DTI felvételeit használtuk (életkor: 33.8 ± 12.7 év); a B célhoz egy publikus képkalkoló adatbázisból nyertük 155 jobbkezes jelentkező képi és általános adatait (életkor: 38.8 ± 19.4 év). Végül a gliomákkal kapcsolatos vizsgálathoz a DE OEC-en diagnosztizált betegek felvételeit használtuk (életkor: 38.6 ± 16.6 év), beválogatási kritérium volt a megfelelően kontrollált szövettani feldolgozás és diagnózis, valamint a preoperatív DTI megléte. A betegcsoport eloszlása a daganatok WHO grádusának megfelelően a következő volt: Gr. II.: 26, Gr. III: 3, Gr. IV: 11 alany.

2.2. Képkalkoló vizsgálatok és képfeldolgozás általános lépései

Hasonló okok miatt a képkalkoló vizsgálati protokollok is a három forrásnak megfelelően változtak, melyet a következőkben összegzünk, a három alkalmazott képi adatbázis sorrendjében ismertetve. A DTI voxelmérete: $1.5 \times 1.5 \times 3.3$ mm, $1.5 \times 1.5 \times 5$ mm és $2 \times 2 \times 2$ mm. A diffúziósúlyozó gradiensek irányának száma: 12, 64 és 25, az alkalmazott MR eszköz 1.5 T illetve 3.0 T térerősségű volt (a „B” cél esetében).

Következő lépésként a diffúzió súlyozott képi adatokból minden képelem vonatkozásában a tenzor számítását végeztük el. Parametrikus képként frakcionális anizotrópia (FA), átlagos diffúzivitás (MD) és több

számított képet hoztunk létre, a szakirodalomban leírt metodikák és összefüggések alkalmazásával.

A kapcsolatrendszer anatómiai jellegzetességeinek tanulmányozásához a diffúziós tenzor adathalmaz feldolgozásának következő lépések voltak szükségesek:

- (1) DWI adatok felhasználásával szimmetrikus tenzor illesztése képpontonként és másodlagos, ún. parametrikus képek előállítása, mint például a frakcionális anizotrópia kép.
- (2) Térbeli standardizáció az FSL szoftver FNIRT algoritmusával, azaz az alanyok képeinek regisztrációja az alanyok közti anatómiai megfeleltetés és illeszkedés céljából (T1-súlyozott és DTI adatokat beleértve).
- (3) A diffúziós tér által kijelölt rostpopulációk modellezése minden egyes képelemben, voxelben.
- (4) Digitális agy-atlasz ún. templátképén a traktográfia forrás-területének (seed) manuális vagy atlasz alapú kijelölése.
- (5) A kijelölt területeknek megfelelő kapcsolatrendszert feltáró probabilisztikus traktográfia elvégzése.

A DTI adatok feldolgozását az FSL szoftvercsomagban fellelhető FMRIB Diffusion Toolbox segítségével végeztük, standard képfeldolgozó folyamatok elsajátításával.

2.3. A normál kapcsolati anatómia és diffúziós anizotrópia vizsgálatának lépései

Fontos lépés volt a célterületek anatómiaiailag pontos megjelölése a standardizált térben. Az insula esetében ez manuális kijelöléssel történt a T1-súlyozott templátképen, míg a nucleus mediodorsalis területét a *Morel Stereotactic Atlas of the Human Thalamus* háromdimenziós leképezésének megfelelően hoztuk létre. Valószínűségi traktográfias eljárást alkalmaztunk az A és B cél érdekében, megjelenítettük a vizsgált területekről származó rostrendszer eloszlását, a módszer technikai részletei és gyakorlati megvalósítása a szakirodalmi ajánlásoknak megfelelően történt. A pályák lefutását jellemző valószínűségi térképeket újfajta módon tároltuk, az indítási terület minden egyes képi eleméből származó rostokat egy mátrix soraiként jelenítettük meg, ezzel lehetővé vált, hogy a k-means klaszterezési eljárással a rostrendszer lefutása szerint leginkább különböző területeket elkülönítsük és megjelöljük. A kapcsolatrendszer különbözősége, szegregáltsága alapján így mind az insula, mind a MD területét két részre osztottuk. Eredményeink közlése során a konnektivitás alapú területfelosztás anatómiáját ismertetjük, valamint a területek agyféltekék közötti aszimmetriáját, variabilitását és a jellegzetes diffúziós paraméterek megoszlását foglaljuk össze. Tanulmányunkban az anatómiai régiók elnevezésének alapjául az alkalmazott digitális agyatlaszok neveit vesszük, amelyeket a területkijelölések során alkalmaztunk (pl. Talairach és Harvard-Oxford Atlas).

2.4. Gliomák grádusának becslése diffúziós tenzor képalkotással: képfeldolgozási lépések

A diffúziós tér kóros körülmények közötti leírását végeztük, gliomás betegek képi adatainak és a tumor grádusának összevetésével. Továbbá olyan elemzést tűztünk ki célul, amely DTI adatokból számolt parametrikus képekből nyer információt. A preoperatív DTI-ből kalkulált képeink voltak: diffúziósúlyozás nélküli kép (B_0), nyers DWI izotrópikus kép (irányfüggetlen), frakcionális anizotrópia, rostiránnyal párhuzamos és merőleges diffúzivitás, átlagos diffúzivitás képek.

A kutatásunk során a képi jellemzők számítása a tumorok térfogataról fontos lépésnek számított, ehhez a felvételeket a DTI akvizíciók terében elemeztük, képregisztráció alkalmazása nélkül. A bemutatott módszerben lényeges volt a látható tumorszélek elhatárolása a tumort körbevevő épnek tűnő agyállománytól (*brain adjacent to tumor – BAT*). A tumor kiterjedését valamint a tumort körbeölelő ödémát T1 és T2 súlyozott felvételek megtekintésével kontrolláltuk. A vizsgálati régiók (ROI-k) definíciója két különböző területnek megfelelően történt: a tumor centruma és perifériája. A perifériát a diffúziósúlyozás nélküli B_0 képeken mért, legnagyobb kiterjedésű, magas jelintenzitású abnormalitásként értelmeztük (nincs kontrasztanyag halmozás). A tumor központja minden ezen belül helyezkedett el, frakcionális anizotrópia képeken körülhatárolható, alacsony értékű területként.

A diffúziós értékek eloszlását hisztogramok formájában reprezentáltuk, mely a teljes tumortérfogatra vonatkozott. Minden DTI-

ből számított parametrikus képnek (6) megfelelően 25 hisztogram csatornát számítottunk (így összesen 150-et). Feltételeztük, hogy az így kialakított képi változóhalmaz az értékek eloszlásának karakterisztikus és csoportra jól jellemző megjelenítését nyújtja. Többváltozós lineáris diszkriminancia analízist végeztünk a képi változókkal, optimalizációs kritérium volt, hogy a kategorikus változót, azaz alacsony és magas grádust minél pontosabban becslő modell jöjjön létre, ami később diagnózis nélküli eseteket is klasszifikálni képes. A grádusbecslő modell pontosságát ún. adatkihagyásos kereszt-validációval (*leave-one-out cross-validation*) végeztük.

A gliomák grádusának képi megjelenítése érdekében olyan adatbázist hoztunk létre, amelyben a preoperatív DTI adatok, a tumorhatárok és a tumor grádusa minden képelemben tárolódik; ez az adathalmaz alkalmazható egy mesterséges neuronális hálózat alapú csoportbecslő rendszer felépítésére (*artificial neural network, ANN*), amely voxel szinten tár fel összefüggést a képi adat és a grádus között. A csoportbecslő rendszer kimeneti értékei képként ábrázolhatók, színekódolt, nozológiai képeket állítottunk elő, amik a lokális grádus megfeleltetést a tumoron belül érzékeltetik.

3. Eredmények

3.1. Az insula kapcsolatrendszerének és diffúziós anizotrópiájának jellemzése

40 főből álló reprezentatív mintán szemléltettük az insula diffúziós tractographiával meghatározható kapcsolatrendszerét. Két fő rostpopulációt mutattunk ki, melyek által kijelölt, konnektivitás alapú területet insula anterior (AI) és insula posterior (PI) néven definiáltunk. A területeket egymástól az insula antero-posterior tengelyére merőleges, az insula posterior irányába konkáv határfelület választja el minden alanyban. Mindkét agyféltekében az AI területén belül található a limen insulae, gyri breves anteriores a sulcus insularis precentralissal bezárólag, valamint mindkét gyrus longus elülső harmada. Így tehát a kapcsolatrendszer alapján elkülönített régiók nem estek egybe a makroszkópikus (értsd: gyralis) anatómia, vagy a cytoarchitectura alapján definiált régiókkal. A kapcsolatrendszer alapján kijelölt területek az agyféltekék közötti szignifikáns aszimmetriát mutattak. A baloldali AI domináns volta arra enged következtetni, hogy ezen funkcionális egységet alkotó kapcsolatok leképezése bal oldalon kifejezettebb, nagyobb területen összpontosul, így feltételezhetően féltekék közötti funkcionális különbségek is jelen lehetnek. Az átlagos diffúzivitás értékei szignifikánsan magasabbak voltak az AI területén az anizotrópia értékeivel szemben.

3.2. Az thalamus nucleus mediodorsalis kapcsolatrendszerének jellemzése

A tractographiás elemzések alapján a thalamus nucleus mediodorsalis területéről eredő strukturális kapcsolatok térbeli eloszlása átfedést és összefüggést mutat a thalamocorticalis kapcsolatok klasszikus neuroanatómiai leírásaival, valamint korábbi, *in vivo* humán mérések eredményeivel. A konnektivitás alapú szegmentáció elvégzése után megfigyeltük, hogy két terület rajzolódik ki, melyeket a középvonallal párhuzamos sík jelöl ki, egy mediális (MD_{med}) és laterális klasztert (MD_{lat}) formálva. A kapcsolatrendszer alapú anatómiai felosztás csak részlegesen felel meg a cytoarchitectura alapú felosztásoknak (MD_{med} vs. MD_{mc}). Az MD_{med} klaszter az MD teljes oldalirányú átmérőjének feléig terjed, és az MD_{mc} megjelenésével ellentétben caudalis és anterior irányban is elfoglalja az MD medialis szegmentumát. Az MD területéről származó rostrendszerek makroszkopikus anatómiáját jellemezzük a következő felsorolásban, a kapcsolódás erősségének vagy az érintett terület méretének sorrendjében. Az MD_{med} kapcsolatai: polus frontalis (Brodmann 10), frontális-orbitális cortex, frontalis medialis cortex, polus temporalis, amygdala, gyrus parahippocampalis elülső része, cortex occipitalis lateralis – pars superior. Az MD_{lat} klaszter kapcsolatai: polus frontalis (Brodmann 10), gyrus frontalis superior, gyrus frontalis medius – pars anterior, gyrus frontalis inferior pars triangularis, supplementaer motoros kéreg.

3.3. Gliomák grádusának becslése diffúziós tenzor képalkotással

Kutatásunk következő részében preoperatív képalkotó felvételeken kijelölt tumortérfogatokból előállított hisztogramokat hoztunk létre. A hisztogramok elemeit a B_0 , FA, DWI, párhuzamos, merőleges és átlagos diffúzivitás képei alapján számoltuk, alacsony és magas grádusú gliomás betegcsoportokban. A diszkriminancia elemzés kimutatta, hogy a hisztogramok 6 változójából (6 hisztogram csatornából) formált diszkriminancia függvény hatékonyan becsli a grádust: ezek közül 3 az izotrópikus DWI felvételekből, 1-1 pedig a B_0 , a frakcionális anizotrópia és a párhuzamos diffúzivitás képek hisztogramjaiból származott. Mind a 40 eset felhasználásával olyan modellt képeztünk, mely 92.5% pontossággal osztályozta azokat alacsony és magas grádusúnak (ún. *post hoc* klasszifikáció). Az adatkihagyásos kereszt-validáció során 87.5% pontosságú volt a rendszer (a priori klasszifikáció), az ilyen grádusmeghatározások magas specifitással történtek (88.46%) és magas szenzitivitással (85.71%), a HG gliomák viszonylatában. Az alacsony grádusú gliomák közül három HG-ként lett klasszifikálva. E tumorok egyike grade II. oligoastrocytoma volt, ez esetben a szövettani feldolgozás során felfedték, hogy a tumoros sejtek 65%-a mutáns p53 fehérjét hordoz. Ez a tulajdonság gyakran jelzi a tumor glioblastoma multiforméba (szekunder GBM) történő progresszióját. A tumorok preoperatív klasszifikációja két GBM esetet alacsony grádusúként azonosított. A következőkben elvégeztük a diszkriminancia analízis alapú klaszifikációt az adatbázis módosított változatán is: kihagytuk az olyan

eseteket, melyben a tumorsejtek szövettanilag oligodendroglialis sejtre emlékeztető komponenst tartalmaztak. Ez esetben módszerünk specificitása magas volt (100%), de a szenzitivitás alacsonynak adódott (72.7%), az esetek 87%-a lett helyes grádusú csoportba sorolva a kereszt-validáció során. A hisztogram analízis módszere a WHO grádus II-III-IV. közötti elkülönítést 90% sikerességgel végezte, kereszt-validáció után ez mindössze 80%-ban felelt meg a patológus által megállapított grádusnak. A látszólag magas sikerességi ráta ellenére megjegyezzük, hogy a grade III. esetek kis száma miatt azok helytelenül vagy grade II. vagy grade IV-ként lettek klasszifikálva.

A glioma grádus számolt, nozológiai képein az alacsony és magas grádusúnak ható területek a színárnyalat alapján elkülöníthetővé váltak. Ez a módszer a tumoron belüli heterogenitás diffúziós tenzor adatok alapján való karakterizációját tette lehetővé.

4. Megbeszélés

4.1. Normál anizotrópia mintázatok és kapcsolati anatómia jellemzése

Az „A” cél eredményeit értékelve kijelenthetjük, hogy az insula DTI alapú felosztása, szegmentációja az fMRI-al végzett kutatások eredményéhez hasonló; kimutattuk, hogy gyri breves kapcsolatrendszere ugyancsak hasonló a két gyrus longus elülső egyharmadának kapcsolataihoz, és mindkettőt a matematikai modell az anterior insula (AI) klaszterbe osztotta. Primateseken végzett vizsgálatok és humán kutatások is az elülső insula különbözőségét mutatják ki, eltérő

cytoarchitecturát és kapcsolatrendszert. Megjelenése alapján az AI tehát magába foglalta az agranularis és a dysgranularis insularis cortex részeit, melyek az invazív rostkövetési alapkutatások (makákó fajokban) és a mi humán eredményeink alapján is összeköttetésben állnak a frontalis és orbitofrontalis cortex-el és az amygdalával. Hangsúlyozzuk, hogy a hasonló anatómiai kutatások a humán insula tekintetében ritkák, *in vivo* leggyakrabban nyugalmi fMRI vagy DTI vizsgálatok alapján vonnak le következtetéseket. Eredményeink szerint az AI kapcsolatának leképezési területe nagyobb a bal agyféltekében. Az insularis anatómia agyféltekék közötti aszimmetriáját írja le Cao és munkatársainak tanulmánya, a subcorticalis fehérállomány diffúziós anizotrópiájának bal-jobb aszimmetriáját kimutatva, ez a DTI leképezés metodikának megfelelően igazolhatja azon rostok sűrűségének aszimmetriáját is, melyek az insularis cortexet elhagyják.

A jelenleg elfogadott neuroanatómiai modell szerint „szegregált” és párhuzamosan működő *cortico-striato-pallidalis* és *thalamo-corticalis* hálózatok közül kettő érinti a nucleus mediodorsalis MDmc és MDpc részét. Ezek közül két „kognitív” funkcióval bíró hálózat hasonlóságot mutat az általunk az MD_{med} klaszter vetületében feltárt pályákkal. A pályarendszerek szegregáltságát a k-means matematikai klaszterelési eljárással biztosítottuk, mely az optimalizáció során a kapcsolatrendszer különbözőségét vette alapul. A két rendszer projekciójának megfelelően a két MD klaszter anatómiáját jellemeztük, melyek csak részben egyeznek meg a klasszikus felosztás (pl. MDmc és MDpc) határaival.

4.2. Patológiás anizotrópia mintázatok jellemzése agyi gliomákban

Kutatásunk következő célkitűzése az agyi vízdifúzió és anizotrópia valamint gliomák grádusa közötti kapcsolat feltárása volt. A hisztogram módszer alkalmazása során azt figyeltük meg, hogy a magas grádusú tumorokban észlelhető heterogenitás nyomot hagy a DWI hisztogramok alakján, nagyobb szórás és kevésbé csúcsos eloszlást eredményezve, míg alacsony grádus esetén arányában kisebb a DWI képeken mért értékek szórása; ez alátámasztja a hisztogramok alkalmazhatóságát. A tumorsejtek populációjára jellemző klonális szelekció gyakori, ez tumoron belüli heterogenitásként ölthet formát. Ezt az elvet szem előtt tartva megérthetjük, hogy a folyamat során a difúziós tér változása is várható, ami a hisztogramként ábrázolt értékeloszlásban új „voxelpopuláció” megjelenését okozza. Ezen változásokat nem szükségszerűen lehet az átlag vagy szórásértékkel leírni, azonban a hisztogram új csúcsaként megjelenhetnek. Arvinda és mtsai. difúzió súlyozott és perfúziós képeken mért értékek alapján végezték gliomák grádusának becslését. LG és HG gliomák elkülönítését a DTI alapú modell hasonló sikerességgel végezte esetünkben (Arvinda et al.: 87.1% vs. jelen kutatás: 88.4% sikeresség), módszerünk szenzitivitása alacsonyabb volt (Arvinda et al.: 90-95% vs. jelen kutatás: 85.7%). Azonban kutatásunk során adatkihagyásos kereszt-validációt végeztünk, azaz a tesztelt beteg adatai nem szerepeltek a modellalkotásban, ez a módszer erősebb statisztikai háttérrel biztosít. A szakirodalmi adatok alapján a konvencionális (azaz kontrasztanyag adása utáni T1, T2) képeken történő grádusbecslés

hatékonysága alacsony, a DTI alapú módszerünk ennél pontosabbnak bizonyult.

4.3. Gliomák grádusmeghatározása DTI felhasználásával – a módszer korlátai

A multimodális képalkotás és képfeldolgozás sokrétű lehetőségei ellenére a tumorszélek meghatározása gyakori probléma a hasonló kutatások során. Kutatásunk során fontosnak tartottuk, hogy az egyértelműen nem tumoros területek képpontjai ne képezzék részét a statisztikai analízisnek, továbbá javasoljuk azt, hogy a tumor növekedése során széttolt vagy esetenként infiltrált fehérállományi pályákat a hisztogramok elemzésébe ne vegyük bele. Magas grádusú gliomák esetén a nekrotikus centrumot körbeölő kontrasztanyag-halmozó gyűrű feltételezhető módon a tumor aktív területeinek felel meg, ám ez a megkülönböztetés alacsony grádusú tumorok esetén nem lehetséges. Az aktív tumorterületek keresése során felhasználtuk a frakcionális anizotrópia képek által nyújtott lehetőséget, ahol a fehérállományi képek szerkezetének felbomlását a FA értékek alacsony volta tükrözi. Hasonlóan az FA képek segíthetnek a tumort körbevevő fehérállomány helyzetének megítélésében, a tumorszélek mentén fellelhető széttolt rostok, FA értékek csökkenése nélkül viszonylag megkímélt területekre utalnak, azonban a tumoros infiltráció megítélése a jelenlegi DTI technikák mellett sem történhet egyértelműen.

5. Következtetések

Diffúziós tenzor képalkotás adatait felhasználva, *in vivo* probabilisztikus traktográfia segítségével az agy anatómiájának új megközelítésű feltáró módszertanát mutattuk be. Az invazív rostkövetést alkalmazó kutatások eredményeinek megfelelő pályarendszereket mutattunk ki az insularis cortex és a thalamus nucleus mediodorsalis viszonylatában. A konnektivitás alapú szegmentáció e területeken elkülönült anatómiai egységeket és ezekből eredő kapcsolati hálózatot tárt fel.

Agyi gliomák anizotrópia mintázatának hisztogram elven történő elemzése a glioma grádus preoperatív, non-invazív, képalkotás által támogatott módszerének bizonyult.

A gliomák grádusának nozológiai képei a tumoron belüli diffúziós értékek heterogén eloszlásának megjelenítésében hasznosan bizonyultak, tovább bővítik a tumorok jellemzésére felhasználható preoperatív képi elemzések módszereinek sorát.

A doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Jakab A, Molnar P, Bogner P, Beres M, Berenyi E. Connectivity-based parcellation reveals interhemispheric differences in the insula. *Brain Topography* 2011; *In press*. DOI: 10.1007/s10548-011-0205-y
(IF: 3.288)
2. Jakab A, Molnar P, Emri M, Berenyi E. Glioma grade assessment by using histogram analysis of diffusion tensor imaging-derived maps. *Neuroradiology* 2011; 53: 483-491.
(IF: 2.87)

A doktori értekezés témájához kapcsolódó közlemények

3. Jakab A, Blanc R, Berenyi E, Szekely G. Generation of Individualized Thalamus Target Maps by Using Statistical Shape Models and Thalamocortical Tractography. *American Journal of Neuroradiology*; *In press*. DOI: 10.3174/ajnr.A3140.
(IF: 3.464)
4. Jakab A, Blanc R, Berenyi E. Mapping changes of connectivity patterns in vivo in the human mediodorsal thalamus: correlations with higher cognitive and executive functions. *Brain Imaging and Behavior*; *Accepted for publication on 30th April 2012, In press*.
(IF: 0.859)

Egyéb közlemények

5. Plass C, Sabdyusheva IL, Bernhart A, Samaha E, Petnehazy O, Szentirmai E, Petrasi Z, Lamin V, Pavo N, Nyolczas N, Jakab A, Murlasits Z, Bergler-Klein J, Maurer G, Gyongyosi M. Time course of endothelium-dependent and independent coronary vasomotor response to coronary balloons and stents: comparison of plain and drug-eluting balloons and stents. *JACC: Cardiovascular Interventions*; *Accepted for publication on 7th April 2012, In press*.
(IF: 5.862)
6. Szakszon K, Berényi E, Jakab A, Bessenyei B, Balogh E, Köbling T, et al. Blepharophimosis mental retardation syndrome Say-Barber/Biesecker/Young-Simpson type? New findings with neuroimaging. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2011; 155: 634-637.
(IF: 2.505)

Iktatószám: DEENKÉTK /99/2012.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

Jelölt: Jakab András

Neptun kód: CH3MWN

Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Jakab, A.**, Molnár, P., Emri, M., Berényi, E.: Glioma grade assessment by using histogram analysis of diffusion tensor imaging-derived maps.
Neuroradiology. 53 (7), 483-491, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-010-0769-3>
IF:2.87 (2010)
2. **Jakab, A.**, Molnár, P.P., Bogner, P., Béres, M., Berényi, E.: Connectivity-based parcellation reveals interhemispheric differences in the insula.
Brain Topogr. Epub ahead of print (2011)
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10548-011-0205-y>
IF:3.288 (2010)



További Közlemények

3. **Jakab, A.**, Béres, M., Spisák, T., Kis, S.A., Emri, M., Berényi, E.: Handedness and interhemispheric differences in the anatomical connectivity of perisylvian language areas: A network-based approach.
Magn. Reson. Mater. Phys. 24 (Suppl. 1), 276. p., 2011.
4. Opposits, G., Spisák, T., Lajtos, I., Pohubi, L.Z., Galuska, L., **Jakab, A.**, Berényi, E., Emri, M.: Automated region analysis of brain PET examinations.
Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 38 (Suppl. 2), S333. p., 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-011-1911-0>
5. Spisák, T., Koselák, M., Opposits, G., Kis, S.A., Trón, L.K., **Jakab, A.**, Berényi, E., Emri, M.: Region management toolkit for atlas-space image processing.
Magn. Reson. Mater. Phys. 24 (Suppl. 1), 543-543, 2011.
6. Spisák, T., Koselák, M., Opposits, G., Kis, S.A., Trón, L.K., **Jakab, A.**, Berényi, E., Emri, M.: Digital brain atlas assisted localization software for individual and population analysis of SPECT and PET data.
Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 38 (Suppl. 2), S258. p., 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-011-1910-1>
7. Spisák, T., Opposits, G., **Jakab, A.**, Koselák, M., Kis, S.A., Trón, L., Berényi, E., Emri, M.: Anatomical localization software for individual and population analysis of PET data.
Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur. 14 (Suppl. A.), A15. p., 2011.
8. Szakszon, K., Berényi, E., **Jakab, A.**, Bessenyei, B., Balogh, E., Köbling, T., Szilvássy, J., Knekt, A.C., Oláh, É.: Blepharophimosis mental retardation syndrome Say-Barber/Biesecker/Young-Simpson type - New findings with neuroimaging.
Am. J. Med. Genet. A. 155 (3), 634-637, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.33837>
IF:2.505 (2010)



Összesített impact faktor: 8.663

Összesített impact faktor: (értekezés alapjául szolgáló közlemények esetén): 6.158

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2012.03.26

