

Bevezetés

Az agyi kísérbetegség a subcorticalis struktúrákat ellátó kis perforáló artériák (50-500 μm) lokális megbetegedéséhez (arteriolosclerosis és/vagy microatheromatosis) köthető klinikai és radiológiai elváltozások egész spektruma. Az elsősorban hypertóniához és diabeteshez társuló sporadikus formája, amely lacunaris stroke-okkal, mély agyállományi vérzésekkel ill. progresszív vascularis dementiával jár, növekvő epidemiológiai jelentőséggel bír az öregedő társadalmakban; az ischemiás stroke-ok 20%-áért felelős. Egyre több öröklődő, monogénes formát is megismerünk, melyek fiatal betegeket érintenek gyakran szisztémás betegségek részjelenségeként. Ezek közül a CADASIL a leggyakoribb és legszélesebb körben tanulmányozott.

Az agyi kiserek elváltozásai fokozatos stenosisukhoz, hirtelen elzáródásukhoz, szivárgásukhoz vagy rupturájukhoz vezethetnek, amelyek következménye a fehérállomány progresszív elfajulásával járó krónikus hypoperfúzió/ischemia, lacunaris infarctusokkal járó akut ischemia; és az agyállomány mikro- ill makrovérzései. A betegség előrehaladott stádiumára a

diffúz szöveti károsodás és lacunaris infarctusok miatti secunder degeneratio következményeként atrófia jellemző.

A fokozatos szöveti károsodás klinikailag először az executív funkciókat érintő progresszív kognitív hanyatláshoz, majd subcorticalis típusú demenciához, illetve járászavarhoz, egyéb motoros tünetekhez, pseudobulbaris bénulásokhoz, incontinentiához vezet. Az akut fokális ischemia –amennyiben a fő érző és mozgató pályákat érinti- jellegzetes fokális neurológiai tüneteket, ú.n. lacunaris stroke szindrómákat okoz. Az agyi microvérzések általában tünetmentesek, de egy vérzésre hajlamos kisérbetegség jelzőiként tartjuk számon őket.

Az MR az agyi kisérbetegség megítélésére legalkalmasabb eszköz. Mivel jelenleg a kiserek közvetlenül nem vizualizálhatók in vivo, ezért az agyi kisérbetegség markereinek az általa okozott parenchimás elváltozásokat tekintjük: a lacunaris infarctusokat (LI), a fehérállományi jelzavarokat (white matter hyperintensities -WMH), a microvérzéseket (cerebral microbleeds –cMB) és az agyi atrófiát. Az új MR szekvenciák és képmanipulációs módszerek sokat segítettek az agyi kisérbetegség pontosabb jellemzésében és jobb megértésében. A diffúzió súlyozott képalkotás (Diffusion weighted imaging -DWI) különösen is hasznosnak

bizonyult a lacunaris infarctusok kimutatásában a hyperacute szakban, ezáltal segítve a kliniko-anatómiai korrelációk pontosítását, az akut ellátást és a korai etiológiai diagnózist a rutin klinikai gyakorlatban. A diffúzió tenzor képalkotás (Diffusion tensor imaging -DTI) alkalmas a fehérállomány mikrostrukturális elváltozásainak megítélésére, és még a konvencionális szekvenciákon normálisnak tűnő fehérállományban is kimutatja a károsodást. Ezáltal az agyi kisérbetegség okozta diffúz szövetkárosodás kvantifikálására (egész agy DTI hisztogramok formájában) használható. A volumetriás módszerekkel megítélhető agyi atrófia –amelyet korábban corticalis betegségekhez köthető jelenségnek tartottak- ma már az agyi kisérbetegség egyik fontos markereként ismert.

A CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) az utóbbi évtizedben a vascularis neurológia érdeklődésének homlokterébe került, mint a felnőttkori agyi ischemia és vascularis dementia leggyakoribb öröklődő oka. Ezen autoszomális domináns módon öröklődő agyi kisérbetegség a sporadikus, hipertenzív eredetűtől eltérően már fiatal felnőttkorban, vasculáris rizikófaktorok hiányában jelentkezik ischemiás epizódokkal majd fokozatos

dementálódással, első megnyilvánulása lehet migrén aurával, és sokszor jár pszichiátriai zavarokkal. A tüneteket több mint egy évtizeddel megelőző MRI elváltozások az agyi kisérbetegségekre általánosan jellemzőn túl a betegsége specifikus mintázatot is mutatnak: a temporális lebenyek elülső pólusát, valamint a capsula externákat szimmetrikusan érintő hyperintenzitások láthatók. Amióta a kilencvenes évek elején sikerült a szindrómáért felelős genetikai eltérést, a simaizomsejtek transzmembrán receptorát kódoló NOTCH 3 gén mutációját azonosítani, jelentősen felgyorsult a betegség molekuláris és vascularis pathogenezisének megismerése. Ez azért is fontos, mert a fiatal korban, vascularis rizikófaktorok és társbetegségek hiányában jelentkező CADASIL a subcorticalis agyi ischemia és vascularis dementia tiszta genetikai modelljét nyújtja, így tanulmányozása a jóval gyakoribb sporadikus formák megértését is segíti.

Két vizsgálatot végeztünk a világ legnagyobb CADASIL kohorszában, amelyet a párizsi Lariboisière Kórházban (itt azonosították a betegséget és alkották meg a CADASIL betűszót), és a vele együttműködő müncheni Neurológiai Klinikán gyűjtöttek össze. Az első vizsgálat célja a nemi különbségek vizsgálata volt a betegség klinikai és radiológiai

megjelenésében. A második vizsgálatunkban arra voltunk kíváncsiak, hogy egy egyszerű DWI alapú kvantitatív MR módszer -a már elfogadott DTI alapú módszerrel összehasonlítva- alkalmas-e a betegség súlyosságának megítélésére.

Célkitűzések

1. Vizsgálat: A nem hatása a CADASIL fenotípusára

A migrén, a cerebrovascularis betegségek, ill. a vascularis dementia számos vonatkozásban eltér férfiak és nők között az általános népességben. A migrén prevalenciája 3-4-szer magasabb nőkben, míg a stroke életkorhoz illesztett prevalenciája és incidenciája 30 és 40%-kal magasabb férfiakban. Hasonló különbség mutatkozik a férfiak rovására a vascularis demenciát illetően. Egyre több adat szól amellett, hogy ezek a különbségek a női nemi hormonokkal állhatnak összefüggésben, amelyek az agykéreg excitabilitását módosíthatják, illetve jelentős neuroprotektív hatásuk lehet. A CADASIL a vascularis eredetű aurával járó migrénnek, illetve a kisérbetegség eredetű stroke-nak, demenciának egyedülálló modellje. Vizsgálatunkban a nem hatását vizsgáltuk a betegség klinikai és MRI jellemzőire.

2. Vizsgálat: Egész agy ADC hisztogram CADASIL-ban

A DTI-ből származó MD hisztogram paraméterek –mint a mikrostrukturális szöveti integritás globális mérőszámai- az agyi kisérbetegség mértékének már elfogadott surrogate markerei kísérleti körülmények között. Második vizsgálatunk célja az volt, hogy kiderítsük: vajon a jóval egyszerűbb, mindennapos klinikai használatban lévő DWI-ből származó ADC hisztogramok jelentősebb utólagos beavatkozás nélkül, figyelembe véve az MR gépek rendszeres technikai frissítéseit az MD hisztogramokhoz hasonlóan használhatók-e CADASIL-ban (1. Ábra).

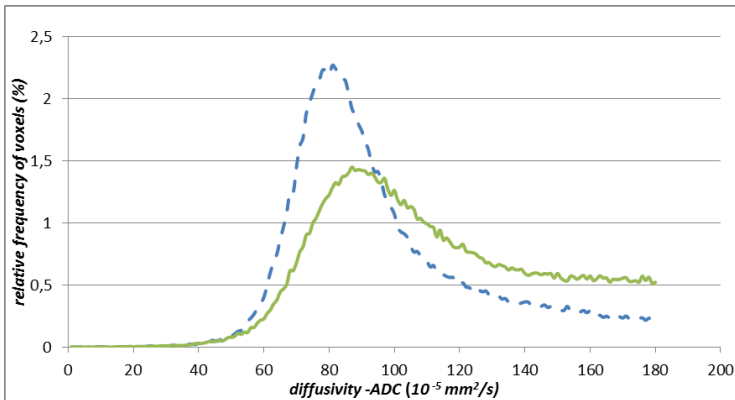


Figure 1. Súlyos CADASIL beteg ADC histogramja (zöld vonal) normál kontrollhoz viszonyítva szaggatott kék vonal).

Módszerek

1. Vizsgálat

313 beteg keresztmetszeti adatait: anamnesztikus adatokat, klinikai és kognitív mérőskálákat (mRS, Barthel, NIHSS, MMSE, Mattis DRS) és MR paramétereket (normalizált WMH és LI volumen, agyi parenchimas frakció –BPF mint atrófia marker, microvérzések száma) hasonlítottunk össze (Student's t, Wilcoxon, ANCOVA) férfiak és nők közt összességében, valamint a kohorsz medián életkora alatti és fölötti korcsoport bontásban, amely a menopausa szokásos korának felel meg (51 év).

2. Vizsgálat

348 CADASIL beteget vizsgáltunk meg klinikailag (Rankin, Barthel, NIHSS, MMSE, Mattis DRS) és különböző és folyamatosan frissített szoftverű 1,5 Teslás MR gépekkel (DWI 3 irányú, DTI 23 irányú mérésből). Először a DWI alapú ADC hisztogram paramétereket hasonlítottuk össze a DTI alapú MD

paraméterekkel majd a különböző képkorrekciós módszerek (liquorszuppresszió, manuális és automatikus műtermék eltávolítás) hatását vizsgáltuk az a ADC hisztogram paraméterekre (lineáris regresszió analízis, Bland-Altman analízis). Végül egy mixed effects modellt használtunk a gépek technikai paraméterei illetve a klinikai állapotból hatásának együttes megítélésére az ADC paraméterekre.

Eredmények

1. Vizsgálat

Azt találtuk, hogy –az általános népességhez hasonlóan– az aurás migrén 50%-kal gyakoribb volt nőkben a stroke pedig 75%-kal gyakoribb férfiakban 51 év alatt (**1. Táblázat**). 51 éves kor fölött a férfiakban kifejezettebb rokkantság és executív diszfunkció mutatkozott, bár a globális kognitív teljesítményben nem volt különbség (**2. Táblázat**). Az első stroke-kori életkor, a stroke események száma, a demencia és más pszichiátriai tünetek gyakorisága nem különbözött a két nemben. A férfiak agyi volumene kisebb volt, a lacunaris infarctusok volumene pedig trendszerűen nagyobb (**3. Táblázat**).

1. Táblázat: Fő klinikai jellemzők nem szerint, prevalencia (%)
korcsoport bontásban

	≤ 51 years			> 51 years		
	Women	Men	P*	Women	Men	P*
migraine with aura	53.6	35.4	0.03	35.2	27.6	0.30
TIA	33.3	23.9	0.36	40.6	33.9	0.44
stroke	40.5	70.8	0.0002	73.9	77.6	0.64
Age at first stroke (year; mean, SD)	39.1 (0.8)	39.2 (0.7)	0.91	55.2 (0.7)	54.0 (0.7)	0.17
psychiatric symptoms	40.8	41.5	0.90	54.6	46.1	0.28
apathy	3.3	44.8	0.0002	43.6	67.7	0.04
dementia	2.4	6.2	0.40	18.2	23.7	0.39

2. Táblázat: Klinikai mérőskála pontszámok nem szerint, korcsoport bontásban

Scores (mean, SD)	< 51 years			> 51 years		
	Women	Men	P*	Women	Men	P*
Rankin	0.38 (0.17)	0.41 (0.18)	0.85	1.35 (0.30)	2.01 (0.29)	0.009
NIHSS	0.77 (0.41)	1.07 (0.45)	0.39	1.1 (0.5)	2.4 (0.5)	0.004
MMSE	27.9 (0.5)	28.0 (0.6)	0.91	24.8 (1.0)	24.2 (1.0)	0.51
Mattis DRS	138.2 (2.2)	137.2 (2.4)	0.57	129.9 (4.1)	125.6 (3.9)	0.21
Mattis initiation	35.3 (0.8)	34.5 (0.9)	0.23	32.5 (1.5)	29.9 (1.5)	0.05

3. Táblázat:: MRI paraméterek nem szerint, korcsoport bontásban

MRI parameters (mean, SD)	< 51 years			> 51 years		
	Women	Men	P	Women	Men	P
WMH volume	0.050 (0.04)	0.052 (0.04)	0.76	0.091 (0.05)	0.099 (0.05)	0.40
Lacunar volume	1.6x10 ⁻⁴ (4 x10 ⁻⁴)	2.8 x10 ⁻⁴ (5 x10 ⁻⁴)	0.09	3.3 x10 ⁻⁴ (6 x10 ⁻⁴)	4.2 x10 ⁻⁴ (6 x10 ⁻⁴)	0.42
Number of microbleeds	0.79 (4.8)	0.81 (2.2)	0.96	5.53 (17.4)	5.97 (19.4)	0.89
BPF	89.5 (4.3)	86.4 (5.3)	0.0003	83.7 (6.0)	81.0 (6.9)	0.01

2. Vizsgálat

Kimagasló korrelációt találtunk az MD és ADC hisztogram paraméterek között (**4. Táblázat**). A képi korrekció az ADC hisztogram paramétereket érdemben nem változtatta meg (**5. Táblázat**). Ugyanakkor az MR gépek különbözősége igen nagy hatással volt a paraméterekre, amely meghaladta a klinikai állapot, a nem és a kor hatását is (**6. Táblázat**).

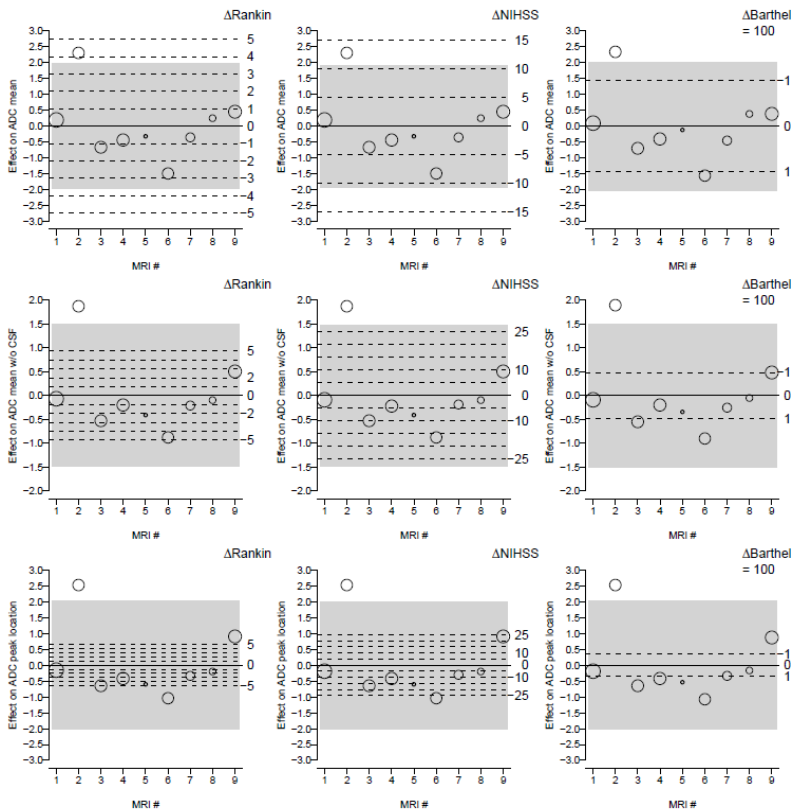
4. Táblázat: Korrelációs koeficiensek (R^2), ADC/MD paraméterek

	mean	peak	height
with CSF suppression	0,964	0,795	0,982
without CSF suppression	0,965	0,722	0,974

5. Táblázat: Korrelációs koeficiensek (R^2), korigált/nem korigált ADC paraméterek

	mean	peak	height
with/without CSF suppression	0,742	1,0	0,958
with/without artefact removal	0,998	0,967	0,997
with/without top-bottom slices	0,993	0,943	0,989

6. Táblázat: MR gépek és klinikai pontszámok együttes, adjusztált hatása az ADC hisztogram paraméterekre. A körök területe az adott géppel vizsgált betegek számával, a vertikális pozíciójuk a random gépphatással arányos. A szürke terület a gépek 95%-ának várható hatását jelzi. Összehasonlítás végett a klinikai pontszámok hatását szaggatott vonalak jelzik.



Következtetések

1. Vizsgálat

Azt találtuk, hogy –az általános népességhez hasonlóan- CADASIL-ban az aurás migrén gyakoribb volt nőkben a stroke pedig férfiakban a menopausa kora előtt. Ez a különbség előlött a kor fölött eltűnni látszott, de a betegség későbbi stádiumában a férfiakban kifejezettebb kognitív deficitet és agyi atrófiát eredményezett. Feltettük, hogy ezen nemhez köthető különbségek kialakulásában az ovariális hormonoknak lehet szerepe.

2. Vizsgálat

Egyszerű, korrigálatlan DWI-ből származó ADC hisztogram paraméterek alkalmasnak tűnnek a szövetkárosodás megítélésére CADASIL-ban, azonban a jelentős gépi hatás miatt szükség van a különböző gépekből/frissítésekből származó adatok normalizálására ahhoz, hogy centrumok között és individuális betegek követésekor összehasonlítható eredményeket kapjunk.

Perspektíva

A kvantitatív MR technikák -mint pl. az egész agy diffúziós hisztogramok, volumetriás módszerek- más radiológiai paramétereknél és a klinikai mérőskáláknál érzékenyebbek az agyi kisérbetegség megnyilvánulásainak teljes spektrumára. Ezt erősítette meg az 1. vizsgálatunk is. A 2. vizsgálatunk pedig azt mutatta, hogy az egyszerű, klinikai rutinban is használt DWI alapú ADC hisztogram az agyi kisérbetegség monitorozásának ígéretes eszköze lehet. Ezek alapján várható, hogy a klinikumban is egyre gyakrabban élünk majd a kvantitatív MR módszerek előnyeivel.

Közlemények

Gunda B, Várallyay Gy, Rudas G, Bereczki D, Challenges in diagnosing cerebral lacunar infarcts, Curr. Med. Imaging Rev., 2009, 5, 75-84.

Gunda B, Chabriat H, Bereczki D. CADASIL and other hereditary small vessel diseases of the brain-increasingly diagnosed conditions underlying familial ischemic stroke and dementia. Ideggyogy Sz. 2011 Mar 30; 64 (3-4):88-100.

Gunda B, Hervé D, Godin O, Bruno M, Reyes S, Alili N, Opherck C, Jouvent E, Düring M, Bousser MG, Dichgans M, Chabriat H. Effects of Gender on the Phenotype of CADASIL. Stroke, 2012 Jan; 43(1):137-41.

Gunda B, Várallyay Gy, Bereczki D. Multimodal MRI of cerebral small vessel disease. In: Peter Bright (ed.), Neuroimaging –Clinical Applications, ISBN 978-953-51-0200-7, InTech, Mar 2012: 277-300.

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretném megköszönni témavezetőmnek, Bereczki Dániel Professor Úrnak, hogy bizalmat előlegezett meg nekem, és ismeretlenként hallgatójául fogadott. Hálás vagyok bölcs, szabad teret engedő, inspiráló irányításáért; konferenciákra, külföldi tanulmányutakra elkísérő, valamint a klinikai munkában segítő messzemenő szakmai és emberi támogatásáért. Leginkább neki köszönhető, hogy elkészült ez a munka.

Köszönettel tartozom kollégáimnak a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikáján, mert munkámat, ahol lehet, segítették. Hálás vagyok a Semmelweis Egyetem MR Kutató Központja igazgatójának, Rudas Gábornak, illetve az ott dolgozó kollégáknak, akik amellet, hogy maguk közé fogadtak, bevezettek a képzés rejtelmeibe. Külön szeretném kiemelni Várallyay György Tanár Úr áldozatos, türelmes tanítását és szeretetteljes, emberi hozzáállását.

Ez az értekezés nem jöhetett volna létre, ha nincs szerencsém közel egy évet tölteni Párizsban a ritka agyérbetegségek egyik nemzetközi centrumának számító

Hôpital Lariboisière-ben, amely az iskolaalapító Marie-Germaine Bousser Professzor Asszony elbűvölő személye körül szerveződött. Méltó utódja, Hugues Chabriat és csapata, olyan segítőkészséggel, őszinte érdeklődéssel, és baráti hozzáállással vettek körül, amelyet korábban még nem tapasztaltam. Nagy köszönettel tartozom érte mindnyájuknak. Munkájuk szakmai színvonala is példaértékű volt számomra. Chabriat Professzortól tanult tudományos gondolkodás, módszertan és kritikai hozzáállás egész életemre el fog kísérni.

Párizsi tanulmányutamat az European Federation of Neurological Societies (EFNS) és az Institut Servier ösztöndíjai tették lehetővé.

Végül és legfőképpen köszönettel tartozom Családomnak. Elsősorban Feleségemnek, Gunda-Szabó Dóranak, aki bátorított, elkísért, elviselt, és lemondott a maga útjairól az enyémeért. Másodsorban Szüleimnek, akik mindent megadtak, hogy ambícióimat követhessem. Végül kislányomnak, Julkának, aki csak úgy útközben lett, és ezzel nagy boldogságot ad.