

Diffúziós mágneses rezonancia képalkotáson alapuló új agyi biomarkerek fejlesztése többdimenziós statisztikai eljárások felhasználásával

PhD értekezés tézisei

Gyebnár Gyula

Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola
Semmelweis Egyetem



Témavezető:

Dr. Kozák Lajos Rudolf, PhD, egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Jakab András, PhD, vezető kutató

Dr. Kaposi Novák Pál, PhD, egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Karlinger Kinga, PhD, tudományos főmunkatárs

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Krepuska Miklós, PhD, klinikai szakorvos

Dr. Deák-Meszlényi Regina, PhD, vezető kutató

Budapest
2020

I. BEVEZETÉS

A mágneses rezonancia képalkotás (MRI) közelmúltbeli fejlődése korábban sosem látott mértékben segítette elő a központi idegrendszer felépítésének, működésének és megbetegedéseinek vizsgálatát. Az egyre szélesebb körben elérhető, csúcsmínőségű berendezéseknek, valamint az új képalkotó és adatfeldolgozó eljárásoknak köszönhetően az MRI az agy kutatás legfontosabb képalkotó modalitásává lépett elő.

Az egyre növekvő multimodális képanyag kezelése, főként a diffúziós és a funkcionális MR eljárások megjelenésével, hatékony adatkezelést lehetővé tévő, új feldolgozó és kiértékelő eljárásokat igényel. Mivel a különböző képalkotó modalitások, illetve az eltérő MR-kontraszt mechanizmusok felhasználásával egymást kiegészítő információkat szerezhetünk az agy felépítéséről és működéséről, a független forrásokból származó adatok együttes kezelésére alkalmas eljárásokkal nagyobb pontosság érhető el.

A Disszertáció alapját képező projektek célja olyan kiértékelő módszerek fejlesztése volt, melyekkel, a legmodernebb képfeldolgozó eljárásokat diffúziós MRI-vel kombinálva, új biomarkerek azonosíthatók. Az első projektben a diffúziós tenzor képalkotás lehetséges szerepét vizsgáltuk az enyhe kognitív zavar (mild cognitive impairment – MCI) differenciáldiagnosztikájában, míg a másodikban egyes páciensek egyedi értékelésére alkalmas, új megközelítést mutattunk be, amellyel léziókhöz tartozó voxeleket, az egészséges alanyokhoz képest, kiszoró pontokként azonosíthatunk, majd az eljárást teszteltük epilepsziával összefüggő kérgi fejlődési rendellenességek példáján.

1. A Diffúziós Mágneses Rezonancia Képalkotás

A Diffúziós Mágneses Rezonancia Képalkotás (diffusion magnetic resonance imaging – dMRI) olyan eljárások összefoglaló elnevezése, melyekkel biológiai minták és porózus anyagok mikrostruktúrája vizsgálható, nem invazív módon. Térben változó mágneses terek (ún. diffúzió-súlyozó gradiensek) alkalmazása mellett, az MR jel a vízmolekulák termikus mozgásával arányos jelcsökkenést szenved.

A diffúziós folyamat során a vízmolekuláinak mikrométeres nagyságrendű elmozdulását befolyásolják a sejtközi térben jelenlévő akadályok, a diffúzió gátolttá, gyakran anizotróppá válik. Így a diffúzióból eredő jelcsökkenést felhasználva, a képalkotó eljárásoknál jellemző milliméteres felbontás mellett is nyerhetünk információt a szöveti mikrostruktúráról.

A diffúziós tenzor képalkotás (diffusion tensor imaging – DTI) a legelterjedtebb és legegyszerűbb adatfeldolgozási megközelítés, mellyel a diffúziós anizotrópia-információ kezelhető. A neuroradiológiai gyakorlatban és számos kutatási területen egyaránt alkalmazzák, jelen Disszertáció mindkét projektjében használtuk a diffúziós adatok feldolgozása során.

A tenzor-reprezentáció háromdimenziós modelljében az anizotróp diffúziós profilt egy 3×3 -as szimmetrikus tenzorral (\mathbf{D}) írjuk le, melyet egy ellipszoiddal szemléltethetünk. Az ellipszoid féltengelyeinek hosszát a tenzor sajátértékei adják, míg térbeli orientációját a sajátvektorok mutatják.

A DTI adatokat alapvetően kétféle módon használhatunk fel: a térbeli orientáció alapján a fehérállományi pályák követhetőek (ez az ún. traktográfia), míg a sajátértékekből az anizotrópiát és a diffúzióerősséget jellemző skalár metrikák származtathatók, melyek a szöveti mikrostruktúráról adnak információt. A legismertebb ilyen metrikák az extracelluláris tér víztérfogatával arányos átlagos diffúzióerősség (mean diffusivity – MD), és a frakcionális anizotrópia (fractional anisotropy – FA), melyet a fehérállományi rostok koherenciájának mértékeként szokás tekinteni.

2. Statisztikai eljárások az agykutatásban

Az agyi struktúra, morfológia, fejlődéssel összefüggő folyamatok és különböző betegségek hatásainak vizsgálatára számos kiértékelési eljárást vezettek be, melyekkel az MR felvételek egyedülálló minősége, illetve számos kontrasztmechanizmusa kihasználható. A legegyszerűbb, egyváltozós módszerekben bizonyos struktúrák, például a hippocampus méretét, vagy térfogatát mérik (ún. volumetria), és hasonlítják össze egyének, vagy betegcsoportok tagjai, illetve egészséges alanyok között; esetleg korrelációt számítanak bizonyos jellemzőkkel, például neuropszichológiai értékelés eredményével.

Szisztematikus eltérések azonosítására kidolgozott eljárásoknál az egyének közötti, régió-szintű (region of interest – ROI) összehasonlításhoz, strukturális vagy funkcionális felosztás alapján készült atlaszok használhatók. Az egyes felvételek közös koordinátarendszerbe történő transzformációja (ún. templáthoz illesztése) pedig lehetővé teszi, hogy az egyes képelemek, azaz voxelek szintjén végezzünk csoportszintű statisztikai értékelést.

Nagyszámú, párhuzamosan végrehajtott statisztikai teszt esetén a döntések megbízhatósága elkertülhetetlenül romlik, ezt nevezzük a többszörös összehasonlítások problémájának. E hatás csökkentését általában a következő három stratégia egyike szerint kísérlelhetjük meg: (1) az elvégzett tesztek számának csökkentése a vizsgált struktúrák számának vagy térfogatának csökkentésével, (2) kihasználva a tény, hogy az agyban mért értékek gyakran nem függetlenek, vagy (3) konzervatív küszöbértékekkel biztosítva a fals pozitív eredmények számának, illetve arányának alacsonyan tartását.

Többdimenziós és multimodális vizsgálatokban a különböző forrásokból származó információ kombinálása a cél, mellyel a statisztikai értékelés ereje növelhető. Az agyi képalkotó kutatásokban számos stratégiát alkalmaztak már, melyekkel ez a kombináció a voxel-, illetve régió-szintű adatok statisztikai értékelésének különböző lépéseiben végezhető.

3. A Mahalanobis-távolság

A Mahalanobis-távolság egy nem euklideszi távolsági mérték, melyet elterjedten alkalmaznak kiszóró pontok azonosítására többváltozós eloszlások vizsgálatánál – az egymintás T -statisztika többdimenziós megfelelőjeként is tekinthető. Második projektünkben a négyzetes Mahalanobis-távolságot alkalmaztuk: az egyes páciensek és egészséges kontroll alanyok összehasonlításánál a léziókhöz tartozó voxeleket kiszóró pontokként azonosítottuk a DTI sajátértékek háromdimenziós terében.

4. Kutatási témák – Klinikai relevancia

4.1. Az enyhe kognitív zavar

Az Alzheimer-kór (Alzheimer's Disease – AD) az időskorúak leggyakoribb neurodegeneratív betegsége, mely jelentős szociális és gazdasági terhet jelent a nyugati társadalmakban, az Európai Unió országaiban csakúgy, mint az Egyesült Államokban. Bár az AD kezelésére jelenleg nem áll rendelkezésre hatékony eljárás, a jövőbeli beavatkozások sikerét várhatóan nagyban elősegíti majd az időben meghozott helyes diagnózis. Emiatt a kognitív képességek enyhe időskori csökkenése és a demenciával járó jelentős hanyatlása közti állapot, az ún. enyhe kognitív zavar (mild cognitive impairment – MCI) kutatása nagy figyelmet kapott az elmúlt évtizedben.

Az MCI-n belül különbséget tehetünk amnesztikus (aMCI), és nem-amnesztikus (naMCI – más típusú demenciával kapcsolatba hozható) alcsoportok között, melyek helyes elkülönítése kiemelt jelentőségű,

ugyanis az amnesztikus alcsoportból az Alzheimer-betegség irányába számottevően magasabb a progresszió aránya.

4.2. Gyógyszer-rezisztens epilepszia

Az epilepsiás betegpopuláció mintegy 20–30%-át érinti a gyakran jelentősen lecsökkent életminőséggel járó gyógyszerrezisztencia. A rezisztens esetek többsége fokális tünettannal rendelkezik, ugyanakkor előfordulhat generalizált epilepszia is. A gyógyszerrezisztencia leggyakoribb etiológiai faktorai közé tartoznak például a kérgi fejlődési rendellenességek. A pácienseknél gyakran kerül sor műtéti beavatkozásra, azonban a posztoperatív rohammentesség aránya jelentősen alacsonyabb azokban az esetekben, ahol a hagyományos MR-felvételek alapján nem azonosítható lézió; a pontos detekció elengedhetetlen a sikeres műtéti kimenetel elősegítéséhez.

II. CÉLKITŰZÉSEK

1. A DTI szerepe az enyhe kognitív zavar vizsgálatában

Az első projekt fő célja az MCI alcsoportok között olyan eltérések azonosítása volt, melyek növelhetik a korai differenciáldiagnosztika hatékonyságát. Célunk volt továbbá a szakirodalomban, egészséges és MCI-s alanyok között azonosított DTI-eltérések igazolása, melyek alapján a legjelentősebb csoportszintű különbségeket és memória-funkciókkal mutatott korrelációt a cingulum és fornix területén vártuk. A szakirodalom alapján reméltük a vizsgálat-specifikus templáton alapuló, teljes agyi, voxelszintű értékelés statisztikai erejének demonstrálását, a többszörös összehasonlítás problémájának szigorú korrekciója mellett is.

A projekt másodlagos célja olyan agyi struktúrák azonosítása volt, amelyekben a mért DTI-jellemzők felhasználásával a korábbi, volumetrián alapuló differenciáldiagnosztikai modellek kibővíthetők, javíthatók.

2. A Mahalanobis-távolság alkalmazása léziódetekcióban

A második projekt célja egy új, a Mahalanobis-távolságon alapuló statisztikai megközelítés bevezetése volt DTI adatok felhasználásával. Többváltozós, normáloszlású, véletlenszerű mintán, illetve egészséges alanyokból származó tenzor-sajátérték adatokkal végzett szimulációk segítségével vizsgáltuk az egyedi mikrostrukturális eltérések azonosításában mutatott teljesítményt, végül neuroradiológiai vizsgálattal igazolt kortikális fejlődési rendellenességekkel rendelkező epilepsiás betegcsoport példáján igazoltuk a módszer hatékonyságát.

III. MÓDSZEREK

1. A DTI szerepe az enyhe kognitív zavar vizsgálatában

A projekt során különböző statisztikai megközelítéseket alkalmaztunk, hogy (a) azonosítsuk a korai patológiás folyamat által leginkább érintett fehérállományi struktúrákat és (b) megvizsgáljuk, hogy a volumetrián alapuló modellek differenciálási hatásfoka növelhető-e DTI-alapú metrikák használatával.

Retrospektív feldolgozás során 65 alany (18 aMCI, 20 naMCI, és 27 egészséges kontroll) 3T-án készült dMRI és T₁-súlyozott felvételeit használtuk fel, részletes neuropszichológiai kiértékelés (Rey Auditory Verbal Learning Test – RAVLT, Addenbrooke’s Cognitive Examination – ACE, Mini Mental State Examination – MMSE, és Paired Associates Learning – PAL tesztek) eredményei mellett. A vizsgálatban részt vevő alanyokat a Petersen-kritériumok alapján soroltuk az egyes alcsoportokba.

Az adatfeldolgozás és statisztikai értékelés egyes lépéseit dedikált, Matlab-alapú programcsomagokkal (ExploreDTI és SPM12), a projekthez fejlesztett saját programokkal, illetve az SAS szoftverrel végeztük. Az alanyok FA és MD „térképeit” az SPM12 DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie Algebra) eszközcsojaga segítségével transzformáltuk a specifikusan a vizsgálathoz generált, közös koordináta-rendszerbe.

Voxelszintű rang-korrelációs számításokat végeztünk a DTI skalár-értékek és a neuropszichológiai skálák eredményei között, annak igazolására, hogy a skálák jól reprezentálják a vizsgált kognitív funkciókat, és hogy összefüggés áll fenn köztük és a szöveti mikrostruktúra, DTI metrikák alapján látott állapota között. Ezután az egészséges alanyok és az aMCI, illetve naMCI betegcsoportok között összehasonlítást végeztünk, a korreláció alapján érintettként azonosított területek ellenőrzésére, és a legerősebb, csoportok közti különbségek megtalálására.

A korrelációs és csoportok közti számításokat megismételtük a „JHU Fehérállományi Atlasz” alapján kijelölt 36 régió átlagos DTI skalár-értékein is. A kevesebb független statisztikai tesztnek köszönhetően kevésbé szigorú küszöbértékek használhatók, így ez a ROI-szintű elemzés magasabb szenzitivitást érhet el. Továbbá, mivel a DTI a fehérállományban a legérzékenyebb, a ROI-szinten azonosított eltérések stabilabbnak, így a differenciáldiagnosztikai modellekhez alkalmasabbnak is bizonyulhatnak.

Végül, annak érdekében, hogy igazoljuk hipotézisünket, mely szerint e régiók átlagos DTI skalár-értékeivel kiegészítve a volumetrián alapuló elkülönítés hatásfoka jelentős mértékben javítható, logisztikus regressziós analízist végeztünk, többszörös kereszvalidációs megközelítéssel.

Az elkülönítést végző modellek első csoportja bemeneti változóként csak kéregvastagságot és szubkortikális struktúrák térfogatát leíró mérőszámokat alkalmazott (pontosabban a hippocampus térfogatát, illetve az entorhinális kéreg, a gyrus fusiformis, a precuneus, és a gyrus cinguli kéregvastagságát). Ezeket egészítettük ki a 36 fehérállományi régió átlagos FA-értékeivel a második, illetve MD-értékeivel a harmadik modellcsoport illesztésénél. A legjobb elkülönítést eredményező mennyiségeket (régiók és vizsgált paraméterek kombinációit) a modellillesztés lépése során jelöltük ki, majd független tesztadatokon ellenőriztük.

2. A Mahalanobis-távolság alkalmazása léziódetekcióban

Diffúziós és T_1 -súlyozott MRI adatokat dolgoztunk fel 45 egészséges és 13 MCD-vel érintett páciens 3T-án végzett vizsgálataiból. Az elváltozások megjelenítéséhez 2D FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) felvételeket is felhasználtunk. Az MCD altípusok között polymicrogyria (két páciensben), schizencephalia (két páciensben), subependymalis heterotopia (három páciensben), focalis corticalis dysplasia (hat páciensben), corticalis dysgenesis (három páciensben) és más, nem egyértelműen azonosítható elváltozások is voltak (négy páciensben). Számos egyéb lézió is azonosításra került: egy később igazolt tumor (egy páciensben), ischaemiás fehérállományi léziók (két páciensben), egy glioticus cysta (egy páciensben), egy szintén később igazolt focalis gliosis (egy páciensben), hippocampalis sclerosis (négy páciensben), illetve hippocampus malrotáció (egy páciensben). Az MCD altípusok és egyéb elváltozások diagnózisai a neuroradiológiai leletek alapján kerültek felállításra.

A dMRI adatok feldolgozása ExploreDTI-jal történt, majd ismét a DARTEL módszert alkalmaztuk a tenzor-sajátérték-térképek csoportszintű illesztéséhez, azonban a közös koordináta-rendszert ezúttal csak az egészséges alanyok T_1 -felvételei alapján jelöltük ki, a páciensek adatait utólag regisztráltuk a templáthoz. A kontroll alanyok teljes agyi, illesztett DTI-sajátérték térképeit három célra is felhasználtuk: (a) újramintavételezési stratégiával végzett szimulációk során, (b) egy alanyt a többivel összehasonlítva vizsgáltuk a képillesztés hatásfokát és a hibái által okozott fals pozitívok hatását, és (c) referenciaként szolgáltak a páciensek kiértékelésénél.

Epilepsziás képfeldolgozó protokollunk részeként a MAP07 nevű léziódetekciós eljárást is alkalmaztuk, mely szintén egyes alanyokat hasonlít egészséges kontrollokhoz, azonban kizárólag a T_1 -súlyozott felvételek alapján. Ennek eredményeit felhasználva (negatív esetekben kizárólag manuálisan), a léziókat jelölő referencia ROI-kat hoztunk létre.

Matlab-alapú programokat fejlesztettünk a voxelszintű négyzetes Mahalanobis-távolság (D^2) kiszámításához, a matematikai alapon, többszörös összehasonlítás-korrekcióval („family-wise error rate” – FWE, és „false discovery rate” – FDR korrekciókkal is), levezetett küszöbértékek alapján végzett statisztikai értékeléshez, valamint az eredményül kapott voxel-csoportok (klaszterek) méret szerinti szűréséhez.

A léziódetekciós módszer teljesítményét két különálló adathalmazon végzett szimulációkkal teszteltük: (a) többdimenziós normáeloszlás szerint, véletlenszerűen generált felvételeken és (b) a kontrollokból származó valódi tenzor-sajátérték térképek véletlenszerű mintavételezésével. Úgynevezett AFROC (alternative free-response receiver-operator characteristics) analízist végeztünk, különböző kontraszt-zaj arány (CNR) és lézióméret mellett, a klaszterméret szerinti szűrés küszöbértékét változtatva a fals pozitívok arányának kezeléséhez.

A többdimenziós megközelítésünk igazoltan magas szenzitivitása miatt az eredmények megbízhatóságát nagyban befolyásolhatják esetleges regisztrációs pontatlanságok, illetve a jelentős egyéni variabilitás. Ennek vizsgálatára végeztük egyes kontroll alanyok összevetését a többi 44-gyel.

A fals pozitív klaszterek elkülönítéséhez, így a specificitás növeléséhez egy újabb lépést vezettünk be. Az alanyok szöveti valószínűségi térképei alapján (melyeket a DARTEL-regisztráció során számítunk ki) definiáltunk egy, a voxelek pozícióját a $[-1, 1]$ -tartományban felvett értékkel jellemző paramétert (δ): pozitív értékek a cerebrospinális folyadékhoz (CSF), negatív értékek a fehérállományhoz (WM) tartozó voxeleket jelölnék. A kontrollok vizsgálata alapján meghatároztunk egy küszöbértéket, amely alapján beazonosíthatóak a nagyjából CSF-ben elhelyezkedő, így vélhetően regisztrációs műtermékeket jelölő klaszterek.

A kérgi fejlődési rendellenességekkel és egyéb elváltozásokkal érintett betegek elemzéséből kapott klasztereket, kvalitatív értékelés során összevetettük az anatómiai felvételekkel, a MAP07-eredményekkel, és a D^2 -térképekkel. A klasztereket valós pozitív eredményként fogadtuk el a mögöttes patológiával (anatómiai felvételek alapján), illetve a referencia ROI-kkal látott jó térbeli egyezés esetén. Egy további lépésben kiszámítottuk a klaszterek és a referencia ROI-k tömegközéppontjainak fizikai távolságát.

IV. EREDMÉNYEK

1. A DTI szerepe az enyhe kognitív zavar vizsgálatában

1.1. Voxel–szintű számítások

Az FA és MD értékek, illetve neuropszichológiai skálák eredményei között szignifikáns ($p < 8,4 \times 10^{-7}$) korrelációt azonosítottunk számos fehérállományi klaszterben, FWE és FDR–korrekció mellett egyaránt. A legerősebb korreláció az FA és a PAL–teszt értékei között a jobb gyurus frontalis inferior pars triangularisában adódott. Az MD–értékek a négyből három teszt eredményeivel mutattak szignifikáns korrelációt, számos területen. Az RAVLT–értékekkel a bal parahippocampalis gyurusban, az ACE–pontszámokkal szintén a bal parahippocampalis gyurusban, továbbá a bal gyurus temporalis mediusban. A „Trail Making” teszt értékeivel tíz klaszterben azonosítottuk az MD–értékek korrelációját; a legerősebbnek az gyurus angularisban illetve a jobb gyurus temporalis superiorban adódott.

Az MD–értékek csoportok közötti összehasonlítása variancia–analízissel (ANOVA) hét klaszterben igazolt szignifikáns ($p < 2,3 \times 10^{-6}$) eltéréseket, FWE–korrekció mellett is, míg az FA–értékekben nem azonosítottunk különbségeket. Post–hoc T–tesztek alapján tizenhét régióban találtunk a kontrollokénál magasabb MD–értékeket az aMCI betegek csoportban (egy bal alsó temporalis és egy jobb középső temporalis klaszter volt a legnagyobb); míg az naMCI beteg csoportban egy precuneus–beli és egy temporalis klaszterben ($p < 8,5 \times 10^{-9}$).

A két beteg csoport között voxelszinten nem azonosítottunk szignifikáns különbséget egyik DTI–metrikában sem. A várakozásainknak megfelelően minden, FWE–korrekció mellett is szignifikáns eltérést mutató kisebb klaszter a T–értékek eloszlásának „csúcsaiként”, fókuszpontjaiként adódott.

1.2. ROI-szintű elemzések

A fehérállományi atlasz által „bal stria terminalis / crus fornicis”-ként címkézett régióban mind az FA, mind az MD-értékek szignifikáns korrelációt mutattak az RAVLT-pontszámokkal, a PAL-teszt eredményeivel és az ACE összevont, illetve verbális fluenciát mérő pontszámaival. Az életkorral történő korrekció után az MD-értékekkel szignifikáns korrelációt mutatott az RAVLT-pontszám a bal cingulum területén ($p = 0,0008$), illetve a PAL-teszt a bal „stria terminalis / crus fornicis” ROI-ban ($p = 0,0001$). Továbbá a bal cingulum területén szignifikánsnak adódott az FA értékek korrelációja is az RAVLT ($p = 0,0004$) és az ACE ($p = 0,001$) skálákon elért pontszámokkal.

A bal cingulum hippocampalis alrégiójában az FA értéke a kontrollokhoz képest szignifikánsan alacsonyabb volt, mind az aMCI ($p < 0,0001$), mind pedig az naMCI ($p < 0,0004$) betegcsoportban. A bal cingulum MD-értéke magasabbnak adódott az aMCI csoportban, mint a kontrolloknál ($p < 0,0001$), illetve az naMCI csoportnál ($p < 0,0012$). Az MD-értékek tendenciózus különbséget mutattak továbbá a kontrollok és az aMCI csoport között a bal „stria terminalis / crus fornicis” ROI-ban, azonban a kontrollok és az naMCI csoport között nem találtunk szignifikáns különbséget sem az FA sem pedig az MD értékekben.

1.3. ROI-alapú logisztikus regresszió analízis a vizsgált csoportok elkülönítésére

Az aMCI betegcsoport és az egészséges kontrollok közötti elkülönítésben a logisztikus regressziós modellek a bal hippocampus térfogata (valamint három modell esetén a precuneusban mért átlagos kéregvastagság) alapján átlagosan 78,95%-os pontosságot értek el, melyet egyik DTI-alapú mértékkel sem sikerült javítani.

Az naMCI csoport és a kontrollok közötti elkülönítéshez, volumetria alapján illesztett modellekben a precuneusban mért átlagos kéregvastagság, illetve a jobb hippocampus térfogata adódott jelentősnek, de csak 52,63%-os pontossággal. Az FA-értékek bevonása további kettő (55,26%), az MD-értékek felhasználása további három helyes döntést eredményezett (57,89%), azonban egy régió sem adódott kiemelkedő jelentőségűnek az egyes modellekben.

Az aMCI és az naMCI csoportokba tartozó betegek közötti elkülönítésben a volumetriai mértékek közül a bal hippocampus térfogata adódott jelentősnek a modellillesztésnél, 63,89%-ban helyes döntést eredményezve.

A bal „sria terminalis / crus fornicis” ROI átlagos FA-értékeinek felhasználásával a helyes döntések aránya, egy kivételével minden modellben javult, összességében 86,11%-ot ért el, tehát a kizárólag volumetrián alapuló modellekhez képest jelentős, 22%-os volt a diagnosztikus teljesítmény növekedése.

A corpus callosum testében illetve a fornixban mért átlagos MD-értékekkel szintén sikerült a modellek teljesítményét javítani, a bal hippocampus térfogatával együtt alkalmazva az alanyok 75%-ánál eredményezett helyes diagnózist.

2. A Mahalanobis-távolság alkalmazása léziódetekcióban

2.1. Szimulációk normáloszlású adatokkal

A klaszterméretre alkalmazott 4 voxeles küszöbérték felett a fals pozitív klaszterek száma 0-nak adódott, tehát normáloszlású adatokkal, a valós elváltozások esetén várható mérettartományban, a módszer 100%-os specificitást ért el. A ROC analízis során a görbe alatti területek (AUC) értéke léziódetekcióban meghaladta a 84%-ot a legalább 19 voxel méretű léziók és 1 félértékszélességnyi (FWHM) CNR esetén. A léziók voxeleinek több mint felét sikerült azonosítani $CNR > 3\sigma$ mellett, minden lézióméret és mindkét korrekciós stratégia esetén.

2.2. Valódi tenzor-sajátértékekkel végzett szimulációk

A fals pozitívok aránya 0,1 – 0,3%-nak adódott, FWE-korrekciónál 6, míg FDR-korrekciónál 7 voxelnyi klaszterméret-küszöb esetén. A léziódetekció hatásfoka meghaladta a 70%-ot, $CNR = 1$ FWHM mellett a legalább 50 voxelnyi lézióknál, illetve $CNR = 3\sigma$ mellett a 35 voxeles méret fölött, mindkét korrekciós megközelítés esetén. A léziók voxeleinek több, mint felét $CNR = 2FWHM$ -nél sikerült azonosítani, 77,3 – 85,9%-os AUC-értékeket elérve az FDR-korrekció, illetve 75,1 – 77,8%-os AUC-értékeket elérve az FWE-korrekció alapján számolt kritikus értékekkel.

Ezen eredmények alapján, a valódi alanyok vizsgálatánál 7-voxeles klaszterméret-küszöböt alkalmaztunk.

2.3. Egyes kontroll alanyok összehasonlítása a többiekkel

Az FDR-korrekció alapján számolt kritikus értékekkel alanyonként átlagosan 21,11 (5 – 55) darab, míg a konzervatívabb FWE-korrekció mellett 4,93 (0 – 13) darab klasztert azonosítottunk, melyek közül átlagosan 1,79 (0 – 5) darab volt a fehérállomány területén. A klaszterek száma, a δ -értéken alapuló szűrés után, átlagosan 2,79-re (0–7) csökkent, 16,21 voxeles átlagos méret mellett (7–167).

Ezek alapján sikeresen szűrtük ki a regisztráció pontatlanságaiból, illetve a normál egyéni variabilitásból eredő, jellemzően a CSF-ben, illetve a szürkeállomány–CSF határon jelentkező klasztereket.

2.4. Betegvizsgálatok eredménye

A Mahalanobis-távolságon alapuló léziódetekciós eljárás, kiegészítve a fentebb leírt szűrési lépésekkel, a 13 páciens 16 vizsgálatának képanyagában alanyonként átlagosan 59,4 (35 – 90) darab klasztert azonosított, 31,4 voxeles átlagos mérettel (7 – 680). E klaszterek többsége egyértelműen műtermékből eredt, melyet alakjuk, illetve elhelyezkedésük alapján könnyen azonosítottunk (ilyenek voltak például több alanynál is az occipitális lebenyek területén, a szürkeállomány–CSF határvonal közelében, annak alakját követő klaszterek).

A kiugróan eltérő diffúziós jellemzőik alapján a 23 MCD, illetve egyéb lézió közül, a neuroradiológiai értékeléssel végzett összevetés alapján, 22 került azonosításra. A referencia ROI-któl mért átlagos tömegközépponti távolság 12,07 mm-nek adódott, amely megfelelt a szakirodalom alapján vártnak.

V. KÖVETKEZTETÉSEK

1. A DTI szerepe az enyhe kognitív zavar vizsgálatában

Az első projekt eredményei alátámasztották a hipotézist, mely szerint már a jelentős kognitív hanyatlás kialakulása előtt jelentkeznek fehérállományi mikrostrukturális elváltozások, mind amnesztikus, mind nem-amnesztikus MCI esetén.

A fornix, a stria terminalis és cingulum területén mért, DTI-alapú jellemzők értékes plusz információt adnak a szürkeállományi volumetriás vizsgálatokhoz, így segíthetik az Alzheimer-betegség korai felismerését.

Az AD kezelésében remélt jövőbeli eljárások nagy valószínűséggel e korai fázisban lehetnek hatékonyak, így a DTI és a volumetria kombinálásával bevezetett kiértékelési eljárás alkalmazása a jövőben elősegítheti a súlyos kognitív hanyatlás megelőzését.

Az alkalmazott eljárások remélt prospektív hasznosulása mellett, az MCI alcsoportok differenciáldiagnosztikájában elért jelentős előrelépés alapján, a DTI-alapú metrikák alkalmazásától, illetve tágabb értelemben a multimodális kiértékelő eljárások bevezetésétől várható közvetlen haszon is igazolódott.

2. A Mahalanobis-távolság alkalmazása léziódetekcióban

A második projektben kidolgozott, Mahalanobis-távolságon alapuló módszer hatékonyan kombinálta a tenzor-sajátértékekből származó információt az egyes voxelek szintjén.

Az egészségestől eltérő diffúziós profil alapján a kérgi fejlődési rendellenességeket sikeresen azonosítottuk az egyedi felvételek értékelésekor, az egészséges alanyokból származtatott többdimenziós eloszláshoz képest kiszóró pontokként jelentkező voxelek csoportjaiként.

Az egyedi patológiás elváltozások kiszóró pontokként történő keresése diffúziós MRI-alapú mikrostrukturális jellemzők alapján (a jövőben akár még részletesebb mérések és feldolgozó eljárások felhasználásával) kivitelezhető. Továbbá, mivel a számítások általános keretrendszerébe bármilyen modalitásból származó információ beilleszthető, ez a statisztikai megközelítés a kvantitatív MR képalkotás teljes módszertanát is előbbre viheti.

3. Általános következtetések

Az agyi MR felvételek feldolgozásában és értékelésében alkalmazott többdimenziós és multimodális megközelítésű eljárások hatékonyan bizonyultak a betegséggel összefüggő szöveti mikrostrukturális elváltozások azonosításában, mind a kognitív zavarral összefüggő károsodások, mind a gyógyszerrezisztens epilepsiához kapcsolódó rendellenességek esetén.

A legmodernebb feldolgozó eljárások alkalmazása (beleértve az adatok alapos korrekcióját és az anatómiai felvételek regisztrációs célpontként történő alkalmazását), kombinálva a DARTEL-eljáráson alapuló vizsgálat-specifikus közös koordináta-rendszerrel, jelentősen javította a dMRI-adatok voxelszintű kiértékelését.

A kontroll alanyok felvételeinek jó térbeli illeszkedése, így az eredményül kapott mintaeloszlásokban megfigyelt alacsony szórás pontos referenciát eredményezett, javítva a végrehajtott statisztikai tesztek erejét, a nagyszámú összehasonlítást figyelembe vevő korrekció mellett is.

Voxelszintű korrelációs elemzések és csoportok közötti összehasonlítások során azonosítottuk a kognitív zavarban érintett agyi struktúrákat – ezen eredmények megalapozták a régiószintű logisztikus regressziós analízist és az egyedi pácienseknél alkalmazott többdimenziós kiértékelést.

A több forrásból származó információ kombinálása jelentősen növeli a szenzitivitást, így a betegség-specifikus mikrostrukturális elváltozások azonosítása pontosabbá tehető, megalapozva e megközelítések klinikai alkalmazását.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények

Gyebnar G, Szabo A, Siraly E, Fodor Z, Sakovics A, Salacz P, Hidasi Z, Csibri E, Rudas G, Kozak LR, Csukly G (2018) What can DTI tell about early cognitive impairment? - Differentiation between MCI subtypes and healthy controls by diffusion tensor imaging. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 272: 46-57.

<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2017.10.007>

IF: 2.270

Gyebnar G, Klimaj Z, Entz L, Fabo D, Rudas G, Barsi P, Kozak LR (2019) Personalized microstructural evaluation using a Mahalanobis-distance based outlier detection strategy on epilepsy patients' DTI data - Theory, simulations and example cases. *PLoS One*: 14(9):e0222720.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222720>

IF: 2.740

Az értekezés témájától független közlemények

Lakatos A, Kolossvary M, Szabo M, Jermendy A, Barta H, Gyebnar G, Rudas G, Kozak LR (2019) Neurodevelopmental effect of intracranial hemorrhage observed in hypoxic ischemic brain injury in hypothermia-treated asphyxiated neonates - an MRI study. *BMC Pediatr*, 19(1):430.

<https://doi.org/10.1186/s12887-019-1777-z>

IF: 1.909

Csukly G, Szabó Á, Polgár P, Farkas K, Gyebnár G, Kozák LR, Stefanics G (2020). Fronto-thalamic structural and effective connectivity and delusions in schizophrenia: A combined DTI/DCM study. *Psychological Medicine*, 1-11.

<https://doi.org/10.1017/S0033291720000859>

IF: 5.813 (2019)