

A motoros funkciók és a beszéd reorganizációja

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Kalmár Zsuzsanna

Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika



Témavezető: Prof. Dr. Janszky József, az MTA Doktora,
Prof. Dr. Komoly Sámuel, az MTA Doktora

Programvezető: Prof. Dr. Komoly Sámuel, az MTA Doktora
A Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel, az MTA Doktora

Pécs

2012

Tartalomjegyzék

NEUROPLASZTICITÁS, BEVEZETÉS.....	4
FUNKCIONÁLIS MÁGNESES REZONANCIA KÉPALKOTÁS.....	5
A BESZÉD REORGANIZÁCIÓJA	7
Az agyféltekék munkamegosztása	7
Reorganizációs minták.....	8
A MOTOROS RENDSZER REORGANIZÁCIÓJA.....	10
Reorganizáció stroke-ban.....	10
Reorganizáció sclerosis multiplexben.....	12
Reorganizáció Parkinson-kórban	13
CÉLKITŰZÉSEK	16
MÓDSZEREK.....	17
EREDMÉNYEK	26
ÚJ EREDMÉNYEK.....	42
IRODALOMJEGYZÉK	43
PUBLIKÁCIÓS LISTA.....	54
A dolgozat alapját képező közlemények és prezentációk.....	54
Egyéb közlemények.....	56
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	58

Rövidítések jegyzéke

ADL: Schwab- és England-féle életvitel-pontozó skála

AI: Aszimmetria index. Bal és jobb oldali aktivált voxelek számanak különbsége osztva az összes aktivált voxel számával egy adott régióra nézve

BA: Brodmann area

BD: Bal domináns. A Parkinson-kóros betegek azon csoportja, akiknél a betegség meghatározó tünetei bal oldalon jelentkeznek

BOLD: Blood-oxygenation-level dependent

BW: Receiver bandwidth

CC: Korrelációs koefficiens

CIS: Clinically isolated syndrome

EPI: Echo planar imaging

FA: Flip angle

FC: Funkcionális konnektivitás

FC-MRI: Funkcionális konnektivitás-MRI

fMRI: Funkcionális MRI

FOV: Field of view

FV: Felső végtag

JD: Jobb domináns. A Parkinson-kóros betegek azon csoportja, akiknél a betegség meghatározó tünetei jobb oldalon jelentkeznek

MRI: Mágneses rezonanciás képalkotás

PET: Pozitron emissziós tomográfia

SMA: Szupplementer motoros area

SM: Sclerosis multiplex

TE: Echo idő

TR: Repetíciós idő

TLE: Temporális lebeny epilepszia

TTC: Two-threshold correlation

Neuroplaszticitás, bevezetés

A neuroplaszticitás az idegrendszer azon képessége, melynek során funkciójának, szerkezetének vagy kapcsolatainak a reorganizációjával válaszol az extrinzik vagy intrinzik stimulusokra. (Ruge et al., 2012). Funkcionális szerepe jelentős. A plaszticitás függ az időtől, lehet tapasztalat vezérelt, és befolyásolja a környezet és a belső állapot, mint például a motiváció és a figyelem.

A neuroplaszticitás mechanizmusai közé tartoznak a neuronok belső tulajdonságainak funkcionális változásai vagy módosulásai, és a strukturális változások, mint például a neuronok közötti szinapszisok számának vagy lokalizációjának megváltozása (Johnston 2009).

A neuroplaszticitás vizsgálata több módszerrel lehetséges, amely magában foglalja a morfológiai, sejt- és molekuláris biológiai, valamint elektrofiziológiai módszerek mellett az emberben leginkább alkalmazható funkcionális képalkotó eljárásokat, mint az mágneses rezonanciás képalkotás (MRI-t). Ez utóbbival a neuroplaszticitás számos, az idegrendszer különböző területein, különböző stimulusok hatására megfigyelhető megjelenését írták le.

A strukturális MRI kimutatta a tapasztalat-függő válaszokat az agy szerkezetében felnőttkorban. Ennek egy példája a hippocampusz megnövekedett térfogata a londoni taxisofőrök esetében. Feltételezik e változás összefüggését a térbeli navigációval, és a térfogati eltérés korrelál azzal az idővel, melyet a vezetők tájékozódással töltöttek London utcáin (Maguire et al., 2000).

Draganski és munkatársai (2004) a zsonglörködést meghatározott idő alatt elsajátító alanyok agyát vizsgálták voxel-alapú MRI-morfometriával. A szürkeállomány átmeneti és szelektív kiterjedését találták a középső temporális areában és a bal posterior intraparietális sulcusban, tehát a komplex vizuális inger feldolgozásáért felelős régiókban. Az agy szerkezetének változása korrelált a fiziológiai státusz módosulásával.

Nőknél a hippocampusz térfogatának a változását mutatták ki a normális menstruációs ciklus folyamán. A térfogat módosulása korrelációt mutat a kognitív funkciókban talált eltérésekkel: a jobb anterior hippocampusz térfogatának növekedése fokozott verbális deklaratív memóriával társult a posztmenstruációs fázisban szemben a premenstruális szakasszal (Protopopescu et al., 2008).

A szekvenciális ujj mozdulatokat tanuló alanyok agyában a funkcionális MRI (fMRI) vizsgálatok reorganizációt mutattak ki a primer motoros kortexben, a cerebellumban, a bazális ganglionokban és más, a motoros rendszerrel összefüggő kortikális területen (Ungerleider et al., 2002).

A tanuláshoz és a memóriához kapcsolódó plaszticitás, a motoros készségek gyakorlása, sérülést követően pedig a neuronális körök reorganizációja valószínűleg mind a szinapszisokban és/vagy a neuronális körökben történő aktivitás-függő változásokkal kapcsolatosak. Mindez hasonló lehet ahhoz, amit az állatmodellekben megfigyeltek (Sweatt 2001; Johnston et al., 2003).

A szinapszisok változásai, a dendrittüskék méretének, alakjának és számának módosulásai meg a neuronális körök teszik lehetővé az új emlékek képződését és a hosszú távú változásokat azokban a körökben, melyek a szenzoros és a motoros funkciókért felelősek. Molekuláris szinten, az N-metil-D-aszpartát (NMDA)- és az α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionát (AMPA)- típusú glutamát receptorok változásainak döntő szerepe van az aktivitás-függő plaszticitásban (Johnston 2004).

Dolgozatomban nem a szinaptikus plaszticitás sejtbiológiai módszereivel, hanem funkcionális képalkotó technika segítségével, (humán) vizsgálatainkon keresztül azonosítok reorganizációs mintákat és komponenseket, melyek a normális funkció megőrzését szolgálják.

Funkcionális mágneses rezonancia képalkotás

A humán plaszticitás vizsgálatára számos eljárás lehetőséget nyújt, úgy, mint: a funkcionális transzkraniális Doppler, a pozitron emissziós tomográfia (PET), a transzkraniális mágneses ingerlés. A dolgozatban ismertetésre kerülő vizsgálatainkat funkcionális mágneses rezonancia képalkotással végeztük, ezért a továbbiakban erről lesz szó részletesebben.

Kezdetben a mágneses rezonanciás képalkotást (MRI) pusztán az agy anatómiai és patológiás struktúráinak feltérképezésére, strukturális elváltozások keresésére és azok vizsgálatára használták. Ogawa és munkatársainak felfedezésének köszönhetően azonban újabb lehetőséggel bővült az MRI felhasználásának köre (Ogawa et al., 1990; Ogawa et al., 1992). MRI-vel nemcsak az adott agyterület struktúrája vizsgálható, hanem a funkciója is. Ezt az eljárást „funkcionális” mágneses rezonancia képalkotásnak (fMRI) nevezik.

Az fMRI-t nemcsak az alap kutatásban az agy „funkcionális” feltérképezésére használhatjuk, hanem a klinikumban is számos területen fontos szerepet játszhat a beteg állapotának

felmérésében, így például az epilepszia kivizsgálásában (Janszky et al., 2005; Janszky et al., 2003) és az idegsebészeti műtétek előtti tervezésben (Auer et al., 2007). Népszerűségét annak köszönheti, hogy nem invazív módon, nagy térbeli pontossággal képes követni az idegi aktivációt a teljes agytérfogatban (Logothetis, 2008). Jack CR Jr és munkatársai 1994-ben két eset ismertetésével közölték az fMRI pontosságát a szenzomotoros kortex műtét előtti lokalizálásában.

Blood oxygenation level dependent (BOLD)

Roy és Sherrington már 1896-ban felfedezték, hogy az agyi tevékenység fokozódásával növekszik az aktív terület vérellátása is (Roy és Sherrington, 1896). Erre a megfigyelésre épül az oxigénizotóppal végzett PET is. Fox és munkatársai megfigyelték, hogy az aktív agyterületben jobban növekszik az artériás vér beáramlása, mint az oxigénfelhasználás (Fox et al., 1984; Fox et al., 1986). Ez pedig azzal jár, hogy a dezoxihemoglobin szintje lokálisan csökken, mintegy kimosódik. Ogawa és munkatársai ezt a megfigyelést felhasználva vizsgálták az idegi aktivitást az agyterületen áramló vér oxigenizáltsági fokának megváltozásától függően (blood oxygenation level dependent: BOLD) MRI segítségével. Aktív agyterületekben csökken a paramágneses tulajdonságú dezoxihemoglobin szintje. Ezért lokálisan csökken a mágneses szuszceptibilitás, amely hosszabb T2*-relaxációs időt eredményez, vagyis nő a regisztrált jel erőssége.

A térképezésre alkalmas feladatok, azaz paradigmák, általában ON-OFF felépítésűek, mivel az aktivációra (ON) adott keringési választ az alapvonalhoz (OFF) viszonyítva lehet megállapítani. Az egyes ON-OFF periódusok többször ismétlődnek (Haller et al., 2009), egyrészt az idegi aktivitás és a lokális véráramlás fiziológiás fluktuációi miatt, másrészt pedig mivel az ismétlésekkel a feladattól független zaj átlagolódik, míg a feladathoz köthető aktivációk megmaradnak.

A dolgozatban bemutatott vizsgálatokban alkalmazott alapparadigmák blokkos felépítésűek („block-design”), ami azt jelenti, hogy mind az ON, mind az OFF kondíciók hosszú ideig (30 másodperc) fennmaradnak, ezáltal a BOLD-válaszok erőteljesebbek és elnyújtottabbak lesznek.

A funkcionális MRI alatt általában a BOLD-fMRI-t értjük, de egyéb eljárásokkal is követhetőek az idegi aktivációk (például arterial spin labellinggel, diffúziós mérésekkel, vagy funkcionális MR-spektroszkópiával) (Haller et al., 2009).

A beszéd reorganizációja

Az agyféltekék munkamegosztása

Az emberi agy egyik meghatározó sajátossága, az idegtudomány egyik legtöbbet kutatott területe, hogy agyféltekéink mind morfológiailag, mind funkcionálisan aszimmetrikusak. Az agyi lateralizáció kialakulása valószínűleg evolúciós előnyt jelentett, hiszen az agyi lateralizáció nemcsak az emberben, hanem a gerinces fajok többségénél jelen van (Halpern et al., 2005). Evolúciós előnyt jelenthet, ha a két félteke párhuzamosan és egymástól elkülönülve működhet. Azok a fajok kerülhettek evolúciós előnybe, melyeknél a funkciók valamilyen rendszer szerint megoszlanak a két féltekében (Doron és Gazzaniga, 2008). Ha ez így van, akkor felmerül a kérdés: Miért van két, szimmetrikus agyféltekénk?

A két, nagyjából azonos szerkezetű és működésű agyfélteke teszi lehetővé, hogy egyik oldali sérülés esetén az így kiesett funkciók az ellenoldalon reorganizálódjanak a homológ struktúrában. A szimmetria biztosítja a legfontosabb agyi funkciók reorganizációs készségét.

Emberben az agyi lateralizáció legszembetűnőbb vonása, hogy a beszédközpont csak az egyik féltekében helyezkedik el (Broca, 1865). Azt a féltekét, ahol a beszédközpontok elhelyezkednek dominánsnak (beszéd dominánsnak) nevezzük. Ez leggyakrabban a bal félteke. A normál populációban a balkezesek megközelítően 30%-a és a jobbkezesek 4%-a mutat atípusos (jobb félteki vagy kétoldali) beszéddominanciát (Knecht et al., 2000).

Mind az exekutív beszédrégiók (Broca area), mind a perceptív másodlagos hallásközpontok (planum temporale) morfológiai aszimmetriát mutatnak a kontralaterális homológ területekkel összehasonlítva: a bal oldali régiók tömege és térfogata nagyobb (Geschwind és Levitsky 1968; Foundas et al., 1996). Ez az aszimmetria már a terhesség utolsó trimeszterében kimutatható (Wada et al., 1975). Mindez arra utal, hogy a bal-jobb oldali funkcionális megosztottságnak strukturális alapjai vannak. Már a csecsemők gügyögése, mint a verbális kommunikáció csírája is valószínűleg a bal féltekéhez kötött (Holowka and Petitto, 2002).

Értelmes beszéd hallására a 3 hónapnál fiatalabb csecsemőknél ugyanazok a bal oldali régiók aktiválódnak (beleértve a bal hátsó temporalis régiót), mint a felnőttek beszéd érzékelésekor (Dehaene-Lambertz et al., 2002). Ráadásul a kommunikatív hangadás lateralizációja nem humán specifikum, a gerincesek többségében a vokalizáció a bal féltekéhez kötött (Walker, 1980; Bauer, 1993). Nemcsak a beszéd, hanem az emberi vokalizáció is szubverbális szinten bal félteki dominanciát mutat (Janszky et al., 2000; Horvath et al., 2009).

A beszéd bal féltekei lateralizálódása 4-8 éves korra már kialakul, de a jobb félteke még 8-12 éves korban is lényegesen nagyobb súllyal vesz részt a beszéd folyamatokban, mint felnőttkorban (Vargha-Khadem et al., 1997; Gaillard et al., 2000).

Annak ellenére, hogy a beszédközpontok típusosan a bal féltekében helyezkednek el, a jobb félteke szerepe sem alárendelt. Számos funkció, például az érzelmi élet (Bradshaw 1989), a téri észlelés (Gitelman, 1999), a testséma érzékelése (Blanke et al., 2005) beleértve a jobb-bal diszkriminációt (Auer et al., 2008) a jobb féltekéhez köthető.

Reorganizációs minták

Rasmussen montreali idegsebész és munkatársa kimutatták (1977), hogy a hatéves kor előtt szerzett bal féltekei, beszédközpontok közelében létrejövő agyi sérülés és epilepszia átépíti a központokat az ellenoldali féltekébe. Kisiskoláskor előtt így sokkal bátrabban lehet műteni is a beszédközpont területét, hiszen nem várható maradandó károsodás a beszéd ellenoldali újraszerveződése miatt. Öt-hatéves kor előtt tehát, ha sérül a beszédközpont a bal féltekében, akkor a jobb féltekében új beszédcentrum alakul ki, de hat éves kor után is van esély erre az átépülésre, főleg ha egy lassú károsító tényező van a bal féltekében, mint például krónikus encephalitis vagy epilepszia.

A beszédátépülés epilepsziában modellként szolgál a sérülésre adott neurológiai válasz vizsgálatában. A rohamokhoz társuló változások több szinten igazoltak, a neuronoktól és a szinaptikus kapcsolatoktól kezdve, a szöveti struktúrán és funkcionálisan át a kognícióig és viselkedésig.

Epilepsziában az atípusos, tehát jobb oldali vagy kétoldali beszéd lateralizáció gyakoribb az egészséges populációval összehasonlítva (Knecht et al., 1998). Az a megfigyelés, hogy a bal agyféltekére lokalizálódó temporális lebeny epilepsziában (TLE) szenvedő betegek jelentős részét (33%) kétoldali vagy jobb féltekei nyelvi dominancia jellemzi, a verbális funkciók agyi reprezentációjának jelentős plaszticitását mutatja. Az atípusos beszéddominancia gyakori előfordulása epilepsziában nem meglepő, hiszen az epilepszia oka gyakran születéskor már meglévő fejlődési rendellenesség vagy kisgyermekkorban történt károsodás, amikor még a neuronális plaszticitás folytán a beszéd könnyen reorganizálódik (Rasmussen és Milner, 1977).

A domináns oldali TLE-s betegek 75%-ában jelentkezik iktális vagy postiktális beszédzavar. Ez arra utal, hogy a temporális rohamok - legalábbis átmenetileg – megzavarhatják a

beszédfunkciókat. Kimutatták, hogy szenzoros aurák (ezek temporo-latero-posterior iktális terjedésre utalnak) esetén szignifikánsan gyakoribb az atípusos beszéd (Wunderlich et al., 2000) ami igazolja, hogy a rohamok hosszú távú funkcionális deficitet okozhatnak a bal auditoros/ beszéd receptív régióban, s ez ellenoldali beszédreorganizációhoz vezethet.

TLE-ben a fokozott bal oldali spike frekvencia kapcsolódhat a beszéd szerveződésének a bal-jobb irányú eltolódásával. Ez az eredmény azt sugallja, hogy a krónikus gyakori interiktális aktivitás a beszéd lateralizáció reorganizációját válthatja ki (Janszky et al., 2003, 2006). A vizsgálat rámutat arra, hogy az agyi funkciók átszerveződése nemcsak morfológiai rendellenesség, hanem funkcionális zavar következménye is lehet.

Gyógyszerrezisztens epilepsziás betegeknél a funkcionális konnektivitás (FC)-MRI a konnektivitási minta csökkenését és reorganizációját mutatta a beszéd hálózaton belül. Az epileptogén fókusz oldaliságától függetlenül az FC csökkent a bal féltekében (Pravata et al., 2011).

Labudda et al. (2011) vizsgálata szerint az atípusos beszéd lateralizáció bal oldali mesialis TLE-ben megnövekedett szürkeállományi térfogattal jár együtt a nem epileptogén jobb temporális és frontális lebenyben. A beszéd hálózat funkcionális reorganizációja háttérben állhat ez a morfológiai változás, és segítheti a beszéd funkció zavartalanságát.

A funkcionális agyi képzés és az agy térképezésének többi módszere segít bennünket annak megértésében, hogy az ép és sérült agyterületek hogyan veszik át a helyrehozhatatlanul sérült hálózatok aktivitását az afáziás betegeknél.

Az afázia javulását befolyásolja a lézió mérete és lokalizációja (Lazar és Antonello, 2008) csakúgy, mint a károsodás kezdeti mértéke (Lazar et al., 2010).

Peck et al. (2004) nagy kiterjedésű bal féltekei lézió miatt krónikus, nonfluens afáziás betegeknél a verbális fluencia paradigmát alkalmazták az fMRI során. Szignifikáns aktiváció jelentkezett a jobb féltekei auditoros kortexben, a Broca homológ areákban, a motoros kortexben. A hemodinamikai válasz eléréséhez azonban hosszabb időre volt szükség a betegeknél, mint az egészséges kontroll személyeknél. A rehabilitációt követően a jobb félteke válasza is a normálshoz közelített.

Saur et al. (2006) olyan afáziás betegeket vizsgáltak, akiknél az arteria cerebri media területén következett be az infarktus. Az fMRI vizsgálatot a beszédközpontok aktivitásának kimutatására 2, 120 és 320 nappal a stroke után végezték el. A második vizsgálat a kontrollokéhoz képest fokozott aktivációt mutatott a jobb gyrus frontalis inferior területén. Ez az aktivációs minta csökkent és normalizálódott a harmadik vizsgálatra, és ezzel együtt a beszéd javulását figyelték meg a betegeknél.

Krónikus afáziás betegekben a jobb gyrus frontalis inferior területi aktivációk figyelhetőek meg a beszéd produkciós feladatok végrehajtása során. Az aktivációk lokalizációja megfelel az egészséges alanyokban megjelenő bal féltekei aktivációs helyeknek (Turkeltaub et al., 2011).

Az olyan komplex kognitív folyamatok, mint a beszédértés, viszonylag automatikus perceptuális folyamatok és stratégiai felülről lefelé ható irányítás közötti kölcsönhatást igényelnek. A prefrontális cortex központi szerepet játszik ebben az irányításban, mivel az aktuális viselkedési célhoz szolgáltat információt (Ridderinkhof et al., 2004; Gold és Buckner, 2002).

Sharp et al. (2010) krónikus afáziás betegekben és egészséges kontrollcsoportban PET segítségével vizsgálták a neurális aktivitást a nyelvi hálózatban. A betegek fokozott FC-t mutattak a bal gyrus frontalis superior (Brodmann area (BA) 9) és a bal gyrus angularis (BA 39) között szemantikai feldolgozási folyamat során. A nyelvi feldolgozás során a megnövekedett frontoparietális integráció korrelál az afáziás stroke felépülésével. Az eredmények azt sugallják, hogy a nyelvfeldolgozás prefrontális kontrollja megnő afáziával járó stroke után, és ezt a változást részben a bal gyrus angularis közvetíti. A fokozott frontoparietális integráció felismerése és elősegítése egy fontos célpont lehet a jövőben agysérüléseket követően a kognitív funkciók helyreállításában.

A motoros rendszer reorganizációja

A gyakori neurológiai kórképek közül a stroke, a sclerosis multiplex és a Parkinson-kór a leggyakoribb betegségek, melyekben a motoros rendszer reorganizációját vizsgálják.

Reorganizáció stroke-ban

Az ischaemiás stroke kiemelkedő tünete a motoros deficit. A kezdeti deficit és a felépülés mértéke függ a lézió típusától, elhelyezkedésétől és méretétől. A motoros funkciók spontán javulása figyelhető meg a stroke-ot követő első néhány hónapban (Duncan et al., 2000).

A felépülés összetett folyamat, amely bizonyíthatóan az agyterületek funkcionális és strukturális reorganizációjának tulajdonítható. A képző technikák mindkét féltekében az

aktivitás növekedését mutatták az egészséges kontrollokhhoz képest (Ward et al., 2003; Gerloff et al., 2006).

Feydy et al. (2002) arteria cerebri media területi infarktuson átesett betegeknél az fMRI során motoros paradigmát alkalmaztak. Az érintett felső végtag mozgatása szignifikáns aktivációt eredményezett a lézióval azonos oldali szenzomotoros kéregben, a szupplementer motoros areában, a frontális premotor és a superior parietális területeken. Ez a kép, mely hónapokon át jellemző volt, egy kompenzatórikus kortikokortikális folyamatot valószínűsíthet, mely a kontralaterális primer motoros cortex sérüléséhez kapcsolódik. Az egészséges felső végtaggal végrehajtva a feladatot, fiziológiás aktivációs minta volt látható.

Tombari et al. (2004) tisztán motoros hemiparetikus betegeket vizsgáltak, aktív és passzív finger tapping paradigmát alkalmazva az fMRI során. A stroke-ot követő egy évben háromszor végezték el a vizsgálatot. Az első funkcionális képalkotó vizsgálat (20 ± 9 nappal a stroke után) a lézióval ellenoldali primer szenzomotoros cortex, a cingularis cortex hátsó része és a szupplementer motoros area területén mutatott aktivációt. Négy hónappal később a stroke-kal azonos oldali primer szenzomotoros cortex hiperaktivációja kísérte a fokozatos funkcionális javulást. Egy évvel a vasculáris esemény után normalizálódott az aktivációs minta, és fokozott jelnövekedést találtak a sérüléssel azonos oldali szekunder szomatoszenzoros cortexben (BA 40), ami valószínűsítheti a kialakuló kompenzatórikus hálózat jelenlétét a funkcionális felépülés fenntartására.

Wang et al. (2010) szubkortikális stroke-on átesett betegeknél az érintett kéz mozgatása során vizsgálták a motoros végrehajtó hálózat szerveződésében bekövetkező dinamikus változásokat. A konnektivitás a két féltekei motoros hálózatok között az akut szakaszban megszakadt, de a krónikus szakaszban már teljesen helyreállt. Ez az eredmény is alátámaszthatja a felépüléssel párhuzamosan zajló adaptív változásokat.

A strukturális képalkotó vizsgálatok is sejtetik a kortikális reorganizációt. Experimentális vizsgálatokban már leírták a strukturális és funkcionális plaszticitás együttes előfordulását a szenzomotoros kortikális areában (Swain et al., 2003; Hickmott and Steen, 2005) és a motoros felépülés során (Wei et al, 2001; Zhang et al., 2002). Stroke következtében tartósan hemiparetikus betegeknél a gyrus postcentralis ventralis részében szignifikánsan nagyobb kortikális vastagságot találtak a kontroll csoporthoz képest, mely visszavezethető arra, hogy a régió a szomatoszenzoros információ magasabb rendű feldolgozásában játszik szerepet. E terület az fMRI során is fokozott aktivitást jelzett (Schaechter et al., 2006). Ezen vizsgálatok igazolják, hogy a strukturális plaszticitás együtt járhat a már igazolt funkcionális plaszticitással stroke-ot követően.

Az ischaemiás stroke-hoz gyakran társul fehérállományi rendellenesség. A diffúziós tenzor képalkotó vizsgálatok a teljes agyi fehérállomány mikrostrukturális integritásának növekedését mutatták egy és két évvel a stroke után (Wang et al., 2006).

Reorganizáció sclerosis multiplexben

A sclerosis multiplex (SM) patológiáját központi idegrendszeri multifokális és diffúz gyulladással és neurodegeneratív elváltozások képezik. Klinikai szempontból krónikus progresszív lefolyású betegség, melyre jellemzőek szenzo-motoros és pszichológiai tünetek. A lefolyásának monitorozására és prognosztizálására a konvencionális és az új fejlesztésű kvantitatív MRI mérések hasznos módszerek bizonyultak.

Megválaszolatlan kérdés, hogy az SM-betegek teljesítménye miért lehet megfelelő a multifokális, de még inkább a diffúz és irreverzibilis agysérülések ellenére is. A képalkotókkal igazolt agyi átépülés feloldhatja a morfológiai-funkcionális ellentmondást SM-ben.

Az utóbbi évtized kutatásai szerint az adaptív kortikális változások hozzájárulnak a funkcionális károsodás csökkentéséhez, elsősorban a betegség korai szakaszában (Lee et al., 2000). Megjelenik egyrészt a sejtszintű plaszticitás, új Na-csatornák illeszkedhetnek az axonok demielinizált szakaszaiba (Waxman et al., 2004), másrészt rendszer szinten a neurális hálózatok funkcionális átszerveződésével (Matthews et al., 2004).

Az SM bármilyen központi idegrendszeri tünettel indulhat, a szakirodalom ezeket a betegségekre utaló demyelinisatiós (első shub) tüneteket „klinikailag izolált szindrómának” (clinically isolated syndrome – CIS) nevezi. CIS esetén is már kimutatható a kortikális funkciók átépülése teljes klinikai felépülés mellett (Filippi et al., 2004). Egyszerű motoros feladat végrehajtása során a CIS betegek fMRI vizsgálata az anterior cingularis kéreg (BA 32) aktivációját mutatta. A reorganizáció korrelált a diffúz agyi károsodás mértékével (Rico et al., 2011).

Relapszáló-remittáló SM-ben az adaptív átépülés érinti a vizuális, motoros- és a memóriarendszerhez tartozó struktúrákat. A megtartott funkcionális teljesítmény ellenére az fMRI atípusos agyi szerveződést mutatott (Cader et al., 2006). Reddy et al. (2000) aktív motoros paradigma alkalmazásával az ipsilaterális szenzomotoros kéreg fokozott aktivációját találták egészséges kontrollokkal összehasonlítva.

Relapszáló-remittáló SM-betegcsoportnál a jobb kéz ujjainak összeérintése (finger-tapping) a bilaterális szenzomotoros kéreg, a szupplementer motoros area, gyrus parietalis superior, gyrus frontalis inferior és a cerebellum megnövekedett aktivációját eredményezte. Az SM betegeknek egyszerű motoros feladat végrehajtása során a frontoparietális kör részei aktiválódnak, melyek az egészséges alanyoknál összetett feladat kivitelezésekor aktívak (Filippi et al., 2004).

Még kiterjedtebb átépülést írtak le szekunder progresszív SM-ben (Rocca et al., 2003). Az adaptív kortikális reorganizáció mérsékelheti a betegség manifesztációját még annak progresszív fázisában is. Primer progresszív SM-ben azonban nem látható az SM többi típusában leírt klasszikus átszerveződési minta (Rocca et al., 2002).

A funkcionális kortikális reorganizáció nemcsak az agyat érintő sérülésekhez kapcsolódik. Erre utal a gerincvelői érintettség neuromyelitis optica (Rocca, 2004) és izolált akut myelitis esetén (Rocca, 2003).

A fenti eredményekből vezethető le az az elmélet, mely a funkcionális reorganizáció jelenségén keresztül próbál magyarázatot adni az SM egyes típusaira: 1. a funkcionális felépülés részben a teljes reorganizáció eredménye relapszáló-remittáló SM-ben; 2. a szekunder progresszív SM a további átépülési képesség kimerülésének a következménye lehet; 3. a primer progresszív SM háttérében a gátolt reorganizáció állhat. Eszerint az SM szakaszai kapcsolatban állnak az átépülési képesség eltérő szakaszaival, és az SM progresszív válik, ha az agy elveszíti a további reorganizációs képességét (Rocca et al., 2005).

Reorganizáció Parkinson-kórban

A Parkinson-kór progresszív lefolyású, degeneratív központi idegrendszeri betegség, mely a substantia nigra pars compacta nigrostriatalis dopaminerg neuronjainak pusztulásával indul. A bazális ganglionok dopaminerg rendszerének károsodása mellett a noradrenerg és a kolinerg neurotranszmitter rendszerek felborulása is kimutatható.

Az agy nagyfokú kompenzációs képességére és egy hosszabb preklinikus állapot jelenlétére utalhat, hogy amikor a betegség első tünetei megjelennek, a substantia nigra sejtjeinek 70-80%-a már elpusztult.

A klinikai diagnózis felállításához a bradykinesia mellett további legalább egy alaptünet (nyugalmi tremor, rigor, posturális instabilitás) együttes fennállása szükséges. Idiopathiás

Parkinson-kórban a tünetek mindig féloldali indulásúak. Később a tünetek a másik oldali végtagokban is megjelennek, de az aszimmetria a betegség teljes lefolyása alatt megmarad.

A betegség diagnózisában a képalkotók szerepe korlátozott, többnyire a másodlagos kórformák (pl. Wilson-kór, hydrocephalus) és Parkinson Plusz szindrómák (pl. cerebellaris atrófia multiszipstémás atrófiában, agytörzsi atrófia progresszív szupranukleáris paresisben) kizárására szorítkozik. Ennek ellenére a funkcionális képalkotás hasznos módszer Parkinson-kórban a betegség lefolyás követésében: a neurokémiai változások megállapítására és a hálózat alapú kompenzációs mechanizmusok kimutatására.

PET-vizsgálat kompenzatórikus változásokat (Whone et al., 2003) mutatott a nigropallidális pálya (Parent et al., 1990) mentén. A betegség korai szakaszában jellemző a globus pallidus fokozott (18)F-dopa felvétele, mely a Parkinson-kór előrehaladtával megszűnik. Ez a jelenség segít a megfelelő pallidális output fenntartásában a thalamus ventralis részébe és a motoros kéregbe.

Az fMRI vizsgálatok során alkalmazott motoros paradigmákban a BOLD-jel növekedését írták le az érintett oldallal kontralaterális motoros kéregben és az ipsilaterális precentralis kortikális areában, a kisagyban (Peters et al., 2003) és a primer motoros kéregben (Thobois et al., 2000). Ez azt valószínűsíti, hogy az ipsilaterális területek ellensúlyozzák a striatokortikális motoros körök funkcionális veszteségét (Sabatini et al., 2000; Thobois et al., 2000).

Tessa et al. (2010) a hand tapping paradigmát alkalmazták de novo Parkinson betegeknél. Fokozott aktivációt találtak a bilaterális primer szenzomotoros kéregben és a szomszédos temporális-parietális és frontális premotor kéregben. Az ipsilaterális primer szenzomotoros kéreg aktivációja kortikális reorganizációra utalhat, mely a striatokortikális hálózat érintettségét ellensúlyozza.

Az érintett kéz ujjainak összeérintése (finger tapping) paradigma során az fMRI a bilaterális cingularis kéreg (BA 23, BA 24), a dorsolaterális prefrontális kéreg (BA 9, BA 46) és az ipsilaterális primer motoros kéreg aktivációját mutatta (Moraschi et al., 2010). A vizsgálat alapján arra következtethetünk, hogy a motoros körök reorganizációja már a betegség korai szakaszában megjelenik.

A korábbi képalkotó vizsgálatok a motoros rendszer néhány régiójának hipoaktivációját jelezték (Rascol et al., 1994; Buhmann et al., 2003; Haslinger et al., 2001). Ez feltételezzük, hogy a Parkinson-kór korábbi szakaszában egy átmeneti jelenség lehet, melyet hamar felvált a kortikális motoros körök kompenzatórikus átszerveződése, még mielőtt további klinikai tünetek lépnének fel.

Mivel Parkinson-kórban számos megválaszolatlan kérdés felmerül, a stroke-hoz és az SM-hez képest, ezért döntöttünk úgy, hogy foglalkozunk a Parkinson-betegeknél jelentkező reorganizációval.

Célkitűzések

Munkám során a humán agy két – talán legsérülékenyebb – funkciójának reorganizációját vizsgáltam: a beszéd-generáló struktúrák és a motoros rendszer átépülését. Ehhez két betegségmodellt választottam: a beszédreorganizációt szülési plexus sérülésben, a motoros reorganizációt pedig Parkinson-kóros betegekben vizsgáltam.

Születés kori perifériás felső végtag sérülése és a beszédreorganizáció

Abból indultunk ki, hogy ha az agyat érő sérülések átrendezik a beszéd lateralizációt (Rasmussen és Milner 1977), akkor a beszédközpontok átrendeződése hatással van a kézdominanciára (Woods et al., 1988). Ismereteink szerint, korábban nem történtek kutatások az esetleges fordított ok-okozati összefüggések tisztázására. Célkitűzésünk volt megvizsgálni, hogy olyan funkcionális tényező, mint például az aszimmetrikus kézhasználat befolyásolhatja-e az agyi lateralizációt. Vagyis: A születés kori perifériás felső végtag (FV) -sérülés és a következményes aszimmetrikus kézhasználat befolyásolhatja-e a beszéd lateralizációt?

A motoros rendszer reorganizációja Parkinson-kórban

Célkitűzésünk volt a vizsgálat során feltérképezni az ipsilaterális motoros rendszer szerepét az adaptív reorganizációban Parkinson-betegeknél.

A betegség aszimmetrikus kezdete alapján kialakított két betegcsoportban összehasonlítottuk az agyi aktivitást. A passzív motoros fMRI-paradigma segítségével elkerüljük azokat a különbségeket, amelyek a feladat végrehajtásának eltérő képességéből adódnak. Még pontosabban megítélhetjük a kevésbé érintett agyfélteke struktúráinak a szerepét a reorganizációban. Ezt nehezebb értékelni, amikor egészséges személyek és Parkinson-betegek agyát hasonlítjuk össze, hiszen a betegeknél egyik félteke sem teljesen intakt.

Módszerek

Születés kori perifériás felső végtag sérülése és a beszédreorganizáció

Vizsgálati alanyok

A vizsgálatba 15 szülési plexus brachialis sérülést szenvedett fiatalt (6 férfi és 9 nő, átlagéletkor: $15,9 \pm 5,4$ év) vontunk be, akik születésük óta folyamatos orvosi gondozás alatt álltak. Mindegyiküknél egyoldali volt a plexus károsodás, amely a C5-T1-es gyökökre terjedt ki. A születéskor dokumentált orvosi vizsgálat azonosította a sérült gyököket, később ezt elektrofiziológiai módszerekkel is igazoltuk. Az anamnézisben nem szerepelt sem agysérülés sem beszédzavar, és a fizikális vizsgálat sem utalt erre. Valamennyi vizsgálati alany intelligencia hányadosa a normális tartományba tartozott, úgy a klinikai benyomás, mint az iskolai végzettség vagy az IQ-teszt alapján. Mindegyikük általános- és középiskolát, esetleg egyetemet is végzett, legalább közepes eredménnyel. Nyolc személynél, akik iskolai teljesítménye csak közepes volt, Raven-féle IQ-tesztet végeztettünk, mely átlagos intelligenciát igazolt (81-118-as IQ tartomány). Az fMRI-t megelőzte az anamnézis felvétele és a fizikális vizsgálat. 5 fiatalnál a bal oldali plexus brachialis sérült, tízen pedig jobb oldali plexus sérültek voltak.

	Nem	Életkor (év)	Melyik kezével ír?	Kézhasználat (Lateralizációs Index)	Érintett idegyök
1	N	15	Jobb	Jobb (100)	Bal C5-Th1
2	N	19	Jobb	Jobb (100)	Bal C5, C6
3	F	23	Jobb	Jobb (100)	Bal C5, C6
4	N	10	Jobb	Jobb (100)	Bal C5-Th1
5	F	9	Jobb	Jobb (100)	Bal C5-Th1
6	F	12	Jobb	Bal (-80)	Jobb C5, C6
7	F	26	Jobb	Bal (-70)	Jobb C5, C6
8	F	16	Jobb	Bal (-80)	Jobb C5, C6
9	N	24	Jobb	Bal (-90)	Jobb C5, C6
10	F	9	Jobb	Bal (-90)	Jobb C5-Th1
11	N	19	Bal	Bal (-100)	Jobb C5-7
12	F	15	Bal	Bal (-100)	Jobb C5-7
13	F	12	Bal	Bal (-100)	Jobb C5-Th1
14	N	13	Bal	Bal (-100)	Jobb C5-Th1
15	F	16	Bal	Bal (-100)	Jobb C5-C8

1. Táblázat: Általános adatok, kézhasználat, érintett gyökök

Az Oldfield-féle **Edinburgh Inventory-kérdőív** (Oldfield, 1971) segítségével határoztuk meg a jobb-ill.balkezességet.

Minden alanyra vonatkozóan kiszámoltuk a lateralizációs indexet (LI). Az LI-t a jobb kézzel végrehajtott tevékenységek összesítése és a bal kézzel kivitelezett tevékenységek száma alapján határoztuk meg. A következő egyenletet alkalmaztuk:

Lateralizációs index (LI): (jobb-bal)/(jobb+bal) x 100

Balkezesség: LI = < - 50,

Jobbkezesség: LI > = +50

Ambidexter: < + 50 - és > - 50

A vizsgálati személyeket a jobb kéz használatától függően csoportosítottuk:

- (1) 5 főnél **bal** oldali sérülés történt, így rájuk a jobb kéz **aktív** használata volt jellemző,
- (2) 5 személy a **jobb** plexus lézió ellenére **aktívan** használta jobb kezét,
- (3) 5 személynél a **jobb** oldali lézió mellett **nem volt aktív** jobbkezes-használat.

Az „aktív” kézhasználatot úgy definiáltuk, hogy a vizsgálati alany az adott kezével ír. Azért választottuk az írásképeséget az aktív kézhasználat mutatójának, mert az írás mindennapos, jól definiálható, és talán a legfontosabb kézfunkció.

Vizsgálatunkhoz megkaptuk a Regionális Etikai Bizottság hozzájárulását és minden résztvevő vagy szülője előzetesen írásbeli beleegyezését adta a vizsgálatához, továbbá anonim adataik és vizsgálati eredményeik tudományos célú felhasználásához.

Paradigma

A *belső szógenerálás* paradigma a beszédközpontokban (Broca- és Wernicke-area) jelentkező aktivitást vizsgálja. Block-design technikával történt az elokvens beszédközpontok feltérképezése. A vizsgálat során folyamatosan echo planar imaging (EPI) felvételeket készítettünk több szeletben; közben a vizsgálati alany periodikusan hajtotta végre az aktív szakaszok alatt – alap szakaszokat közbeiktatva – az adott feladatot. Mind az aktív, mind az alapperiódusokat hét alkalommal (egyenként 50 s) ismételtük. Az alany - az aktív fázisban – a vizsgálat vezetői által kijelölt betűvel kezdődő szavakat „generál” anélkül, hogy kimondaná azokat. Az fMRI elvégzése előtt közvetlenül minden alany részletes tájékoztatást kapott a vizsgálat menetéről és az aktív szakaszban végrehajtandó feladatról.

A szógenerálásos nyelvi fMRI paradigma alkalmazása rendszeres a klinikai gyakorlatban és a legtöbb kutatásban, ahol a beszéddominancia meghatározására szükség van (Woermann et al., 2003; Schwarcz et al., 2007).

MRI

Vizsgálatainkat syngo-alapú Siemens Magnetom Harmony típusú, 1 T-n működő klinikai MR-szkenneren végeztük. A jel detektálására és gerjesztésére standard Siemens fejtekercset

alkalmaztunk. Az EPI-szekvencia paramétereit: TR: 2500 ms, TE: 80 ms, flip angle (FA): 90°, receiver bandwidth (BW): 752 Hz, field of view (FOV): 192 x 192 mm, mátrix 64 x 64, szeletvastagság: 3 mm. Az anatómiai képalkotásra 3D-FLASH-szekvenciát alkalmaztunk, a következő paraméterekkel: TR: 2110 ms, TE: 4.38 ms, FA: 15°, BW: 130 Hz, izotropikus voxel méret: 1.3 mm.

Adatfeldolgozás

Az fMRI aktív és nyugalmi fázis során nyert adatok egymással történő összevetésével tudjuk meghatározni azokat a területeket, amelyek felelősek egy adott kognitív funkcióért, jelen esetben a beszédért. Az adatok kiértékelése a két-küszöbű korreláción (TTC, two-threshold correlation) alapuló módszerrel történt. Az első lépésben meghatároztuk az egyes alanyokhoz tartozó korrelációs koefficiens (CC) térképeket (aktivációs térképek) (Kleinschmidt et al., 1995; Baudewig et al., 2003; Auer et al., 2008).

A térfogatelemek (voxelek) aktiváltak tekintettük, ha a CC meghaladta a zajeloszlás 99.9%-át. Ezt kiszámítottuk az egyes személyekre vonatkozóan az aktuális mérésből. A mérés háttérében álló zajeloszlás a hisztogram centrális részének illesztésével határozható meg, azon kis koefficiensokkal, melyek nem vonatkoznak a jelentősen pozitív (vagy negatív) stimulussal összefüggő korrelációkra. A második lépésben az aktivációs központok szomszédos képelemei (pixelei) mindaddig hozzáadásra kerültek, míg a CC meghaladta a zajeloszlás 95%-át. Mindez azt jelenti, hogy a TTC két küszöbértéke a $p < 0,001$ és $p < 0,05$. A CC ezeknek a p értékeknek megfelelően meghatározható, ha a CC-eloszláshoz Gauss-görbét illesztünk (Kleinschmidt et al., 1995; Baudewig et al., 2003).

A T1-súlyozott képek Statisztikai Paraméteres Térképezés (SPM5) alkalmazásával ko-regisztrálásra kerültek az egyéni EPI-felvételekkel (Friston et al., 1995). A ko-regisztrált T1-súlyozott képekhez az egyéni aktivációs térképeket illesztve, egyéni agyi atlaszokat képeztünk az IBASPM (Individual Brain Atlases using SPM) segítségével (Fischl et al., 2004). Ezeket az egyéni atlaszokat alkalmaztuk az aktivációs térképekre, hogy meghatározzuk valamennyi agyterületen az aktivált voxelek számát. Minden személynél automatikusan megkaptuk a jobb és bal oldali frontális kortexekben az aktivált voxelek számát. Frontális kortexnek tekintettük a gyrus precentralis előtti teljes kortikális régiót. Erre az egész területre koncentrált a vizsgálat, hiszen a szógenerálás alatt a frontális beszédkivitelező központok aktivációja jellemző (Woermann et al., 2003).

Ez magában foglalja a gyrus frontalis superiort, mediust, inferiort és a szupplementer motoros areát is (Binder et al., 1997; Woermann et al., 2003; Zatorre et al., 2002).

A beszédlateralizáció jellemzésére minden alanynál meghatároztuk a frontális aktivitás **aszimmetria indexét (AI)**.

AI=(aktivált voxelek száma a bal frontális kortexben - aktivált voxelek száma a jobb frontális kortexben) /össz aktivált voxelek száma a frontális kortexekben

A beszédlateralizációt tehát az AI jellemzi. A pozitív érték jelzi, hogy az aktiváció kifejezettebb a bal, mint a jobb oldalon (Springer et al., 1999; Janszky et al., 2006).

Statisztikai módszerek

A kategorikus adatok elemzésére a Fisher-féle tesztet alkalmaztuk, a folyamatos változókra pedig a Mann-Whitney-tesztet használtuk. A korreláció jellemzésére az ordinális vagy folyamatos változók között a Spearman-féle korrelációt végeztünk. Nem-paraméteres tesztek a változók nem Gauss-szerinti eloszlása és a vizsgálati alanyok relatív kis száma miatt kellett alkalmazni. A $p < 0,05$ -ös hiba valószínűséget tekintettük a statisztikai szignifikancia határának.

A motoros rendszer reorganizációja Parkinson-kórban

Vizsgálati alanyok

10 jobbkezes Parkinson-beteget választottunk be a vizsgálatba. A kezesség meghatározása kikérdezéssel és az Edinburgh Handedness Inventory segítségével történt. Az MRI-vizsgálat előtt a mozgásteljesítményt a módosított Hoehn-Yahr-skálával (Hoehn és Yahr 1967), az életvitelt pedig a Schwab- és England-féle életvitel-pontozó skálán (ADL) jellemeztük (Katz et al., 1963).

A Hoehn-Yahr-skála a következőképpen ítéli meg a betegség mértékét:

0: nincs jele a betegségnek;

1: egyoldali tünetek;

1.5: egyoldali és axiális tünetek is megjelennek;

2: a tünetek kétoldaliak, de tartási instabilitás még nincs;

2.5: enyhe, kétoldali tünetek, a pulziós próbában a beteg részlegesen kompenzál;

3: közepes súlyos tünetek, posturalis érintettséggel, független életvezetéssel;

4: súlyos károsodás, de a beteg még képes sétálni és állni segítség nélkül;

5: segítség nélkül tolószékhez vagy ágyhoz kötött állapot.

Az ADL-skála pedig értékeli, hogy a beteg milyen mértékben önálló a mindennapi élet tevékenységeinek végzésében.

5 egészséges kontroll személynél is elvégeztük az MRI-vizsgálatot, hogy szemléltessük a passzív mozgás paradigmára adott fiziológiás választ. A vizsgálatot ennél a csoportnál is ugyanazon beállítások mellett végeztük, mint a betegeknél.

A vizsgálati alanyok a Regionális Etikai Bizottság által jóváhagyott módon írásos nyilatkozat formájában egyeztek bele a vizsgálat elvégzésébe. Mindannyian jobb kezükkel írták alá azt.

A betegeket csoportosítottuk a kórkép meghatározó tüneteinek oldalisága alapján, így jobb oldali domináns (JD) és bal oldali domináns (BD) csoportot alakítottunk ki, csoportonként 5-5 beteggel. Nem találtunk szignifikáns különbséget a betegség súlyossága, a betegség tartam és a Parkinson-kór kezelése tekintetében a két csoport között. A JD csoportban több volt a férfi.

	Beteg	Életkor (év)	Nem	Betegségtartam (év)	Hoehn-Yahr Skála	ADL Skála (%)	L-dopa dózis (mg/nap)
JD	1	70	F	10	1.5	90	500 (a,r,s)
	2	56	F	13	3.0	50	900 (a,r,s)
	3	66	F	3	2.0	70	(r,s)*
	4	60	F	2	1	90	(m)*
	5	58	N	7	1.5	90	1000 (a,c,m)
BD	1	69	N	6	1.5	90	500 (a, r)
	2	65	N	8	2.0	70	500 (c, r)
	3	53	F	6	2.0	70	1000 (r)
	4	65	N	2	1.0	80	(r)*
	5	66	F	8	1.0	100	375 (m)

2. Táblázat: Általános adatok

F: férfi; N: nő; (a): plusz amantadin; (c): plusz entacapon; (m): plusz pramipexol; (r): plusz ropinirol; (s): plusz selegilin; *Nem részesülnek L-dopa kezelésben a vizsgálat idején

Paradigma

A *passzív finger-tapping* paradigma a gyrus prae- és postcentralisban jelentkező aktivitás kimutatására alkalmas, szenzomotoros inger alkalmazásával.

A teljes vizsgálati protokoll a kéz négy ujjának passzív mozgását foglalta magában. A mozgás és a nyugalmi szakasz (egyenként 30 s) öt ciklusban váltakozott a block-design technikának megfelelően. A betegek ujjainak mozgása 1-2 Hz frekvenciával történt, melynek során az ujjak elérték a thenárt, így az amplitudó közel azonos volt minden alanynál. A metacarpophalangealis ízület flexiós-extenziós mozgását jelenti ez (Holloway et al., 2000). A vizsgálat alatt az alanyok csukott szemmel feküdtek a szkennerekben.

A passzív mozgató paradigmát mindenkinél kétszer került alkalmazásra: először a bal, majd a jobb kézen. Ez egy jól bevált és elfogadott paradigma a motoros reorganizáció vizsgálatára. Munkacsoportunk tagjai korábban is alkalmazták (Janszky et al., 2003), továbbá széles körben is használatos a klinikai gyakorlatban idegsebészeti beavatkozások előtt a primer

szenzomotoros kortex ábrázolására, különösen kisgyermekben, alacsony IQ-jú betegekben vagy enyhe szedáció alatt. Mivel a passzív mozgató feladatok nem igénylik a beteg kooperációját, alkalmasak lehetnek e populáció vizsgálatára.

MRI

A diszkinézia csökkentésére az fMRI vizsgálatok a Parkinson-betegeknél 'OFF' állapotban történtek. Vizsgálatainkat Siemens 3T-n működő TIM Trio MR-szkenner segítségével végeztük. A jel detektálására és gerjesztésére 12-csatornás fejtekereszt alkalmaztunk. 23 axiális szelet készült, a commissura anterior és posterior vonalával párhuzamosan, standard EPI szekvenciával: TR: 2000 ms, TE: 36 s, FA: 76°, BW: 1358 Hz/pixel, FOV: 192 x 192 mm és mátrix: 92 x 92, és a szeletvastagság: 4 mm. A T1-súlyozott, nagy felbontású MPRAGE szekvencia paraméterei az anatómiai képképzésre: TR: 1900 ms, TE: 3.41 ms, FOV: 240 mm, FOV fázis: 87.5 %, szeletvastagság: 0.94 mm, a szeletek száma: 160, fáziskódoló irány: J -> B, TI: 900 ms, FA: 9°, mátrix: 256 x 256, BW: 180 Hz/pixel, felbontás: 0.94 x 0.94 x 0.94 mm.

Adatfeldolgozás

Az előfeldolgozás és a statisztikai analízis a FEAT (FMRI Expert Analysis Tool) 5.98-as változatával történt, mely az FSL része (FMRIB's Software Library, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). Az előfeldolgozás során elkülönítettük az MRI felvételeken az agyat és az azon kívül eső szöveteket (BET), mozgás korrekciót (Smith 2002; Jenkinson et al., 2002) végeztünk (MCFLIRT), térbeli simítást (5 mm-es FWHM értékkel), és magas áteresztő időbeli szűrést alkalmaztunk (120 secundum cut-off értékkel).

Az egyes alanyok fMRI felvételei az általános lineáris modell statisztikai módszer segítségével kerültek kiértékelésre (FMRIB's Improved Linear Model) lokális autokorreláció korrekció mellett (Woolrich et al., 2002). A stimulus által eredményezett BOLD-választ a „box-car”-függvény hemodinamikai válasszal történő konvolúciójával modelleztük. A design-mátrixunk magában foglalta az így modellezett BOLD-jel időbeli deriváltját, mellyel lehetséges a modellezett és a tényleges BOLD-válasz közti konzekvens időbeli csúszás korrigálása.

Minden alany felvételsorozatának regisztrálása a standard térhez három lépésben történt. Először az alanyok alacsony felbontású fMRI felvételeit regisztráltuk a saját nagy felbontású strukturális MRI képeihez (7 szabadsági fokos lineáris illesztés), majd a nagy felbontású

felvételeket az MNI152 standard térbe transzformáltuk a FLIRT (Jenkinson et al., 2002) segítségével (12 szabadsági fokos lineáris illesztés). Ezután a strukturális felvételsorozat regisztrációját a standard térbe tovább finomítottuk FNIRT nonlineáris regisztrációval. A kapott transzformációt alkalmaztuk az első szintű statisztikai térképekhez, hogy bevonjuk azokat a standard térbe. A második szintű mixed-effects analízis (FLAME 1+2) az első szintű statisztikai térképeket vette alapul a csoportokon belüli átlag aktivációk és a két betegcsoport közötti különbségek meghatározására. A kapott Z (Gaussianised T/F) statisztikai képek cluster alapú küszöbölésre kerültek, $Z > 2.2$ értékkel, a cluster szignifikancia küszöbértékét $p = 0.05$ -ben (Worsley, 2001) határoztuk meg, mint azt más vizsgálatok során is tették ugyanezen utófeldolgozási software segítségével (Worsley 2001; Phillips et al., 2011).

Így a végső eredmények az MNI152 térben jelennek meg.

A két betegcsoportnál és az egészséges kontrollcsoportnál az fMRI vizsgálatok, az adatelemzés és az utófeldolgozás azonos módon zajlott.

Eredmények

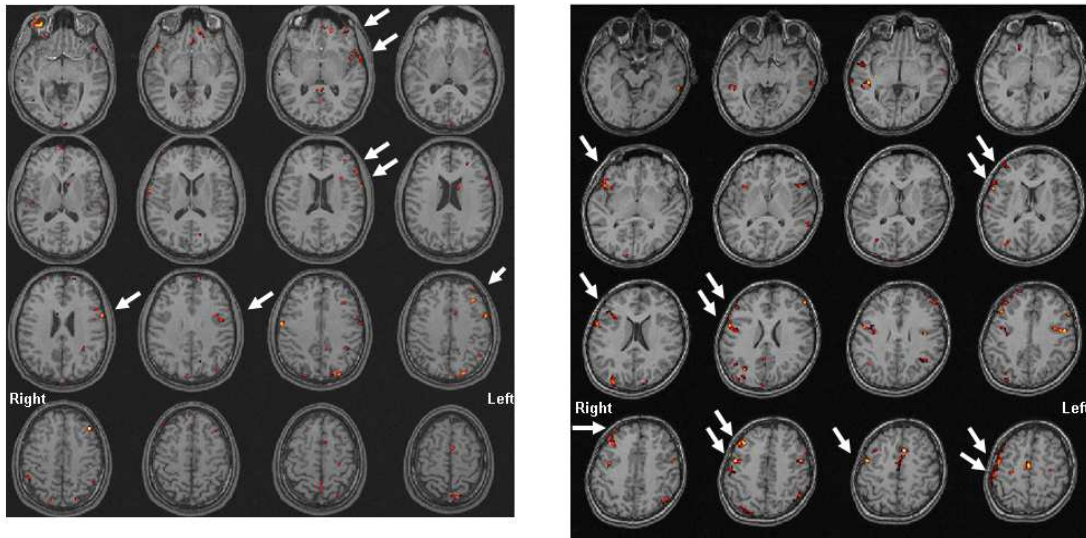
Születéskori perifériás felső végtag sérülése és a beszédreorganizáció

A 15 vizsgálati alany közül 5-nél történt bal FV sérülés (3 nő/2 férfi, átlagéletkor: $15,2 \pm 5,9$ év), 10 főnél jobb oldali FV lézió (3 nő/7 férfi, átlagéletkor: $16,2 \pm 5,4$ év). Az Edinburgh Inventory szerint a jobb FV sérült személyek balkezesek, míg valamennyi bal oldali FV sérült teljesen jobbkezesnek voltak. Az elsőfokú rokonságban két személynél találtunk balkezes hozzátartozót, de mindkettőjükénél a bal FV volt érintett és 100%-os jobbkezes használat jellemezte őket. Nem volt különbség a nem ($p=0,33$) vagy életkor ($p=0,68$) tekintetében a jobb és bal oldali FV sérült személyeknél. Sem a strukturális MRI felvételek, sem pedig az anamnézis vagy a fizikális vizsgálat nem vetett fel központi idegrendszeri rendellenességet.

Összefüggés a jobb FV sérülés és a beszéd lateralizáció között

Az AI pozitív értékei jelzik, hogy az aktiváció kifejezettebb a bal, mint a jobb oldalon (AI=1 teljes bal oldali, míg az AI=-1 a teljes jobb oldali beszéd lateralizációt jelenti). Az AI átlaga a jobb FV sérülteknél: $+0,32 \pm 0,38$ (tartomány: -0,54 - +0,85), a bal FV-sérült személyeknél: $+0,66 \pm 0,25$ (tartomány: +0,44 - +0,95). Ez a különbség szignifikáns ($p < 0,05$, Mann-Whitney teszt). Tehát **a jobb FV sérült személyeknél a beszéd lateralizációja jobbra tolódik, összehasonlítva a bal FV sérülést szenvedett vizsgálati alanyokkal.**

Az 1. ábra a kifejezett bal és jobb oldali beszéddominanciára mutat példát.



1. ábra: Bal és jobb oldali beszéd lateralizáció példái

A bal oldali kép az 1. Táblázat 8-as számmal jelölt alanyának beszédaktivált fMRI felvételét mutatja. Ennél az alanyánál enyhe jobb oldali plexus-sérülés történt, jobb kezével a finommozgások, így az írás is kivitelezhető. A frontális cortex régiói kifejezett bal oldali beszéddominanciát mutatnak ($AI=+0,85$).

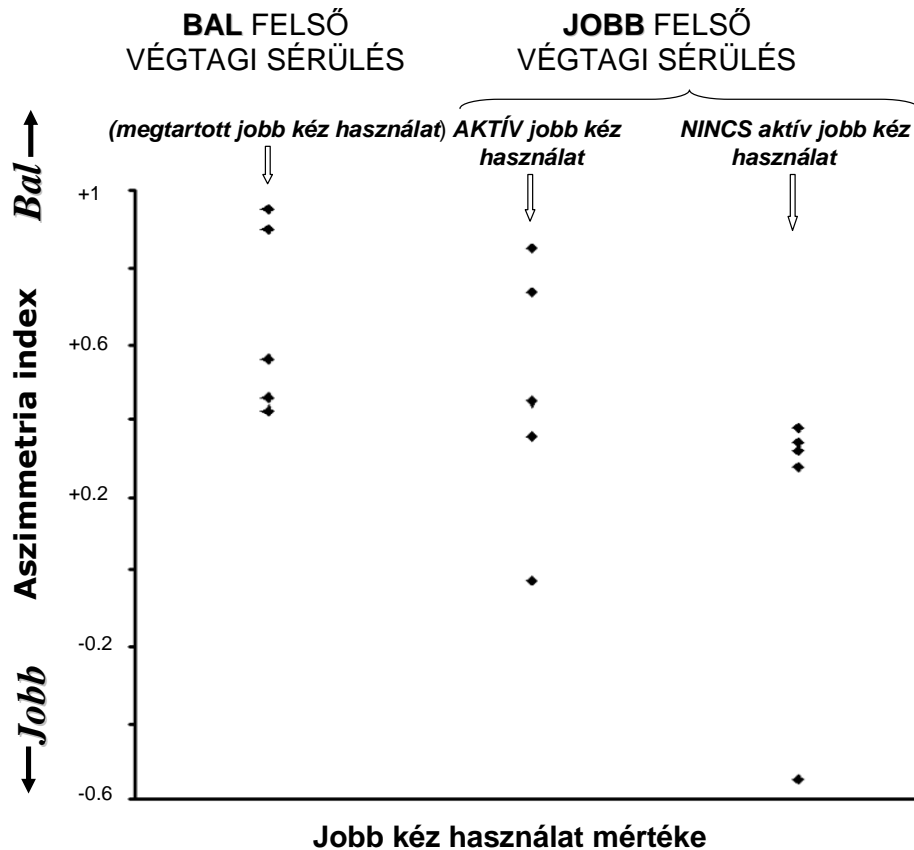
A jobb oldali kép az 1. Táblázat 13-as számmal jelölt alanyának fMRI felvételét mutatja. Az alany jobb FV sérülést szenvedett, így írásra bal kezét tudja használni. Kifejezett jobbféltelkei beszéddominanciát mutatnak a szeletek a frontális cortex régióiban ($AI=-0,54$).

Összefüggés a jobbkez-használat mértéke és a beszéd lateralizáció között

A jobb kézhasználat aktivitása szerinti csoportosítás alapján 5 főnél (3 nő, 2 férfi, kor: $15,0 \pm 2,7$ év) történt jobb FV sérülés és emiatt nincs aktív jobbkez-használat (bal kézzel írnak, hiszen a finommozgásokat jobb kezükkel nem tudják kivitelezni). E csoportnál az AI középértéke: $+0,16 \pm 0,39$ (tartomány: $0,54 - +0,38$). Annál az 5 alanyánál (4 nő, 1 férfi, kor: $15,2 \pm 5,9$ év), akiknél a jobb FV sérült, de mégis van aktív jobbkez-használat, az AI középértéke: $+0,47 \pm 0,34$ (tartomány: $-0,03 - +0,85$). A Spearman-korrelációs teszt szerint (ordinális változónak tekintve a kézhasználatot, a jobb oldali kézdiszfunkciókat 3 súlyossági fokozatra osztottuk: 1. teljes jobbkez-használat bal FV sérülteknél; 2. aktív jobb kéz használata a jobb oldali lézió ellenére; 3. nincs aktív jobb kéz használata), **fordított összefüggés áll fenn**

a jobbkez-használat és a bal féltekei beszédlateralizáció között. (AI), $R = -0,699$, $p < 0,01$.

Ezt mutatja be a 2. ábra.

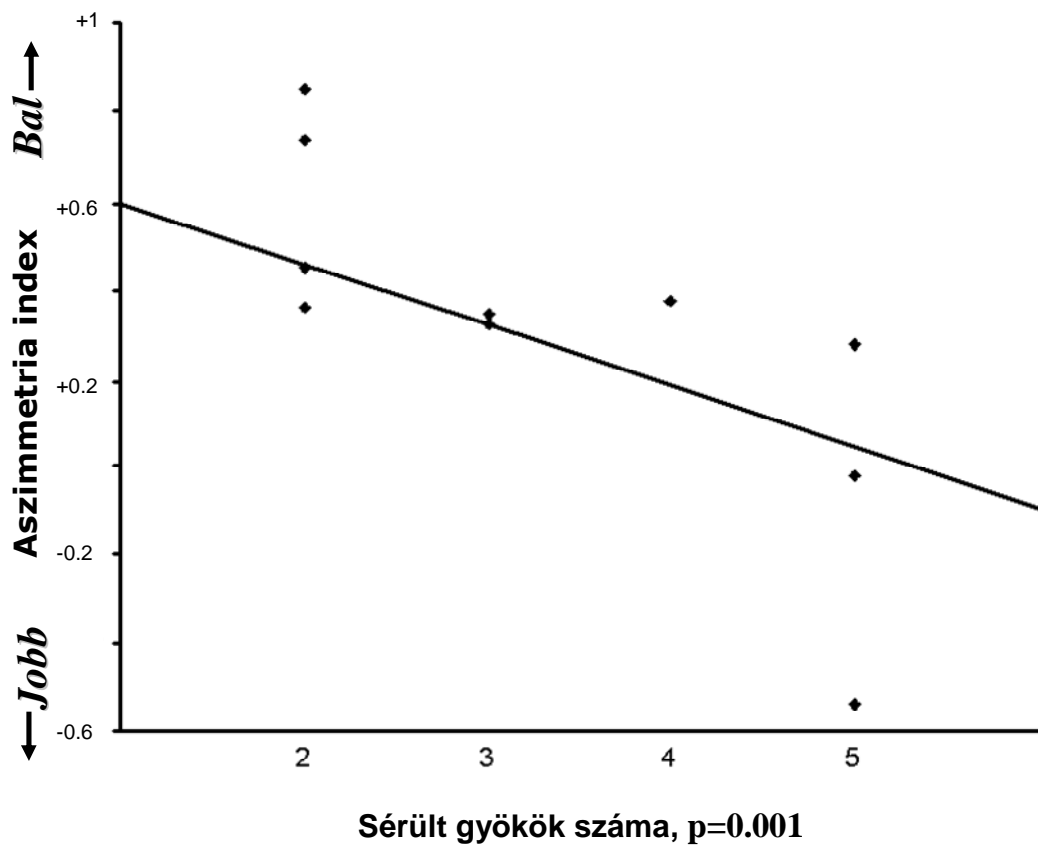


2. ábra: Jobb kéz használatának mértéke és a beszédlateralizáció közötti korreláció születéskori plexus brachialis sérülteknél

Ezen az ábrán az AI grafikus ábrázolása látható három különböző csoportban: 1. Bal FV sérültek, 2. Jobb FV sérültek, aktív jobbkez-használattal, 3. Jobb FV sérültek, akik nem vagy csak alig használják a jobb kezüket. *A jobb FV-sérülteknél kifejezettebb a jobbféltekei beszédlateralizáció, mint a bal FV sérülteknél, (2) a jobbkez-használat mértéke korrelál a beszéd jobb oldali lateralizációjával ($R = -0,699$, $p = 0,004$).*

Összefüggés a jobb FV sérülésének súlyossága és a beszéd lateralizációja között

Ebbe a vizsgálatba csak a 10 jobb FV-i sérülést szenvedett fiatalt vontuk be. A 3. ábra negatív korrelációt mutat az AI és a sérült gyökök száma között ($R = -0,86$). **Minél több gyök érintett és minél gyengébbek a jobb FV funkciói, annál inkább jobbra tolódik a beszéd lateralizációja.**



3. ábra: A jobb FV sérülés mértéke (a sérült gyökök számával jellemezve) és a beszédlateralizáció közötti korreláció születéskori jobb oldali plexus brachialis sérülteknél

Az AI pozitív értékei jelzik, hogy az aktiváció kifejezettebb a bal, mint a jobb oldalon (AI=1 teljes bal oldali lateralizációnak felel meg, míg az AI=-1 a teljes jobb oldali beszédlateralizációt jelenti).

A motoros rendszer reorganizációja Parkinson-kórban

Az **egészséges kontrollok** csoportjában a paradigma alkalmazása a *jobb kézen*, a csoporton belüli analízis során szignifikáns fókuszokat eredményezett a kontralaterális primer szenzomotoros kortexben és a thalamuszban.

Az aktivitásfokozódást mutató agyterületek koordinátái:

- kontralaterális (bal oldali) primer szenzomotoros kortex ($x = -36, y = -24, z = 66; Z = 4.09$);
- kontralaterális (bal oldali) thalamusz ($x = -18, y = -18, z = 2; Z = 4.67$).

A *bal kézen* ez a paradigma aktivációkat eredményezett a csoportanalízissel a kontralaterális primer szenzomotoros kortexben, a thalamuszban és az ipsilaterális szekunder szomatoszenzoros kortexben.

A koordinátáik pedig a következők:

- kontralaterális (jobb oldali) primer szenzomotoros kortex ($x = 30, y = -38, z = 64; Z = 5.18$);
- kontralaterális (jobb oldali) thalamusz ($x = 14, y = -22, z = 0; Z = 5.73$);
- ipsilaterális (bal oldali) szekunder szomatoszenzoros kortex ($x = -66, y = -16, z = 20; Z = 4.74$).

Betegek

A betegek mindkét csoportjában alkalmaztuk a passzív ujjmozgatás paradigmát mind a bal, mind pedig a jobb kézen.

JD csoport

A *jobb kézen* (a tünetek kifejezettebbek a jobb testfélen) a paradigma a csoportanalízis után aktivációkat eredményezett a kontralaterális primer szenzomotoros kortexben és a thalamuszban, az ipsilaterális szekunder szomatoszenzoros kortexben és a gyrus frontalis inferiorban.

A fókuszok koordinátái a következők:

- kontralaterális (bal oldali) primer szenzomotoros kortex ($x = -44, y = -28, z = 62; Z = 17.9$);
- kontralaterális (bal oldali) thalamusz ($x = -16, y = -24, z = 4; Z = 7.24$);
- ipsilaterális (jobb oldali) szekunder szomatoszenzoros kortex ($x = 50, y = -30, z = 28; Z = 7.13$);
- ipsilaterális (jobb oldali) gyrus frontalis inferior caudalis része ($x = 62, y = 20, z = 22; Z = 5.26$).

A bal kéz (kevésbé érintett) ujjainak passzív mozgatása aktivációkkal kapcsolódott a kontralaterális primer szenzomotoros kortex, a thalamusz és az ipsilaterális szekunder szomatoszenzoros kortex területén.

A koordinátáik a következők:

- kontralaterális (jobb oldali) primer szenzomotoros kortex ($x = 52, y = -20, z = 60; Z = 12.7$);
- kontralaterális (jobb oldali) thalamusz ($x = 14, y = -22, z = 0; Z = 8.3$);
- ipsilaterális (bal oldali) szekunder szomatoszenzoros kortex ($x = -52, y = -34, z = 20; Z = 5.9$).

BD csoport

A bal kézen (kifejezettebb érintettség a bal testfélén) a paradigma aktiválta a kontralaterális primer szenzomotoros kortextet, az ipsilaterális szekunder szomatoszenzoros kortextet és a gyrus frontalis inferior caudalis részét.

Ezen agyterületek koordinátái:

- kontralaterális (jobb oldali) primer szenzomotoros kortex ($x = 46, y = -30, z = 62; Z = 14.7$);
- ipsilaterális (bal oldali) szekunder szomatoszenzoros kortex ($x = -52, y = -20, z = 16; Z = 8.47$);
- ipsilaterális (bal oldali) gyrus frontalis inferior caudalis része ($x = -56, y = 6, z = 28; Z = 5.63$).

A kevésbé érintett jobb kéz ujjainak passzív mozgása során aktiválódott a kontralaterális primer szenzomotoros kortex, szekunder szomatoszenzoros area, gyrus frontalis inferior, az ipsilaterális gyrus frontalis inferior és a szekunder szomatoszenzoros kortex.

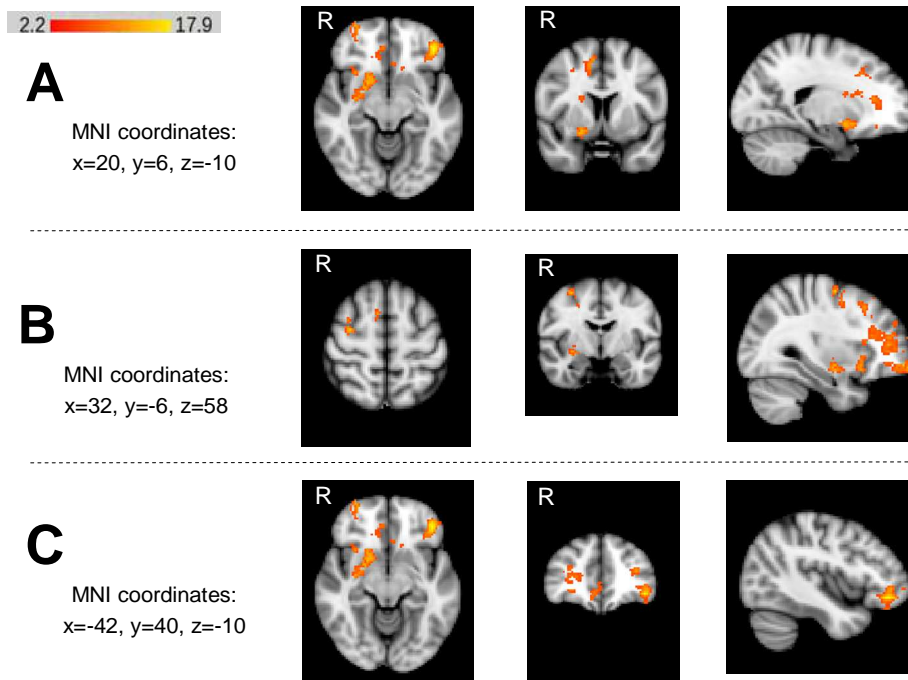
A felsorolt régiók koordinátái:

- kontralaterális (bal oldali) primer szenzomotoros kortex ($x = -36, y = -26, z = 42; Z = 11.9$);
- kontralaterális (bal oldali) szekunder szomatoszenzoros area ($x = -52, y = -20, z = 14; Z = 7.74$);
- kontralaterális (bal oldali) gyrus frontalis inferior caudalis része ($x = -48, y = 2, z = 4; z = 5.46$)
- ipsilaterális (jobb oldali) szekunder szomatoszenzoros kortex ($x = 50, y = -24, z = 16; Z = 6.65$);
- ipsilaterális (jobb oldali) gyrus frontalis inferior caudalis része ($x = 62, y = 16, z = 20; Z = 6.66$).

A JD és BD csoport összehasonlítása

Összehasonlítottuk a betegek két csoportját a két paradigma segítségével. A JD csoportban a jobb kéz passzív mozgása összehasonlítva a BD csoport azonos paradigmájával szignifikáns különbséget mutatott az fMRI-n.

A két csoport összehasonlításának eredményét (a jobb kézen alkalmazott paradigmával) mutatja a 3. Táblázat és a 4. ábra. Nem találtunk olyan régiót, mely jobban aktiválódott volna a BD csoportban, mint a JD-ban bármelyik paradigma során. A két csoport összehasonlítása a bal kézen alkalmazott paradigmával nem eredményezett szignifikáns aktivációkat.



4. ábra: A JD és BD csoport összehasonlításának eredménye

A JD csoportnál a jobb kéz ujjainak passzív mozgatása paradigma összehasonlítva a BD csoportnál alkalmazott ugyanezen paradigma eredményével fokozott aktivációt eredményezett a jobb putamenben, a jobb szenzomotoros kortexben és mindkét oldali prefrontális kortexben.

A koordináták által meghatározott régiót a lenti táblázat mutatja.

Régió	MNI koordináták (mm, x, y, z)	Z -score
Ipszilaterális (jobb oldali) putamen	20, 6, -10	4.16
Ipszilaterális (jobb oldali) szupplementer motoros area (SMA)	12, 6, 52	4.07
Ipszilaterális (jobb oldali) szenzomotoros kortex	32, -6, 58	4.36
Ipszilaterális (jobb oldali) prefrontális kortex	36, 54, 22	4.29
Kontralaterális (bal oldali) prefrontális kortex	-42, 40, -10	5.48

3. Táblázat: A két csoport összehasonlításával kapott eredmények
Z (Gaussianised T/F) statisztikai képek cluster alapú küszöbölése $Z > 2.2$ értékkel, a cluster szignifikancia küszöbértéke $p = 0,05$

Megbeszélés

Születéskori perifériás felső végtag sérülése és a beszédreorganizáció

A szülési plexus brachialis sérült fiatalok vizsgálatával a következőket állapítottuk meg:

(1) A *jobb* FV sérülése összefüggést mutat a beszédlateralizáció balról jobbra történő eltolódásával.

(2) A *jobb* FV-i perifériás lézió *súlyossága* és az aszimmetrikus kézhasználat *mértéke* szorosan összefügg azzal, hogy a *jobb* félteke mennyire vesz részt a beszédfunkcióban.

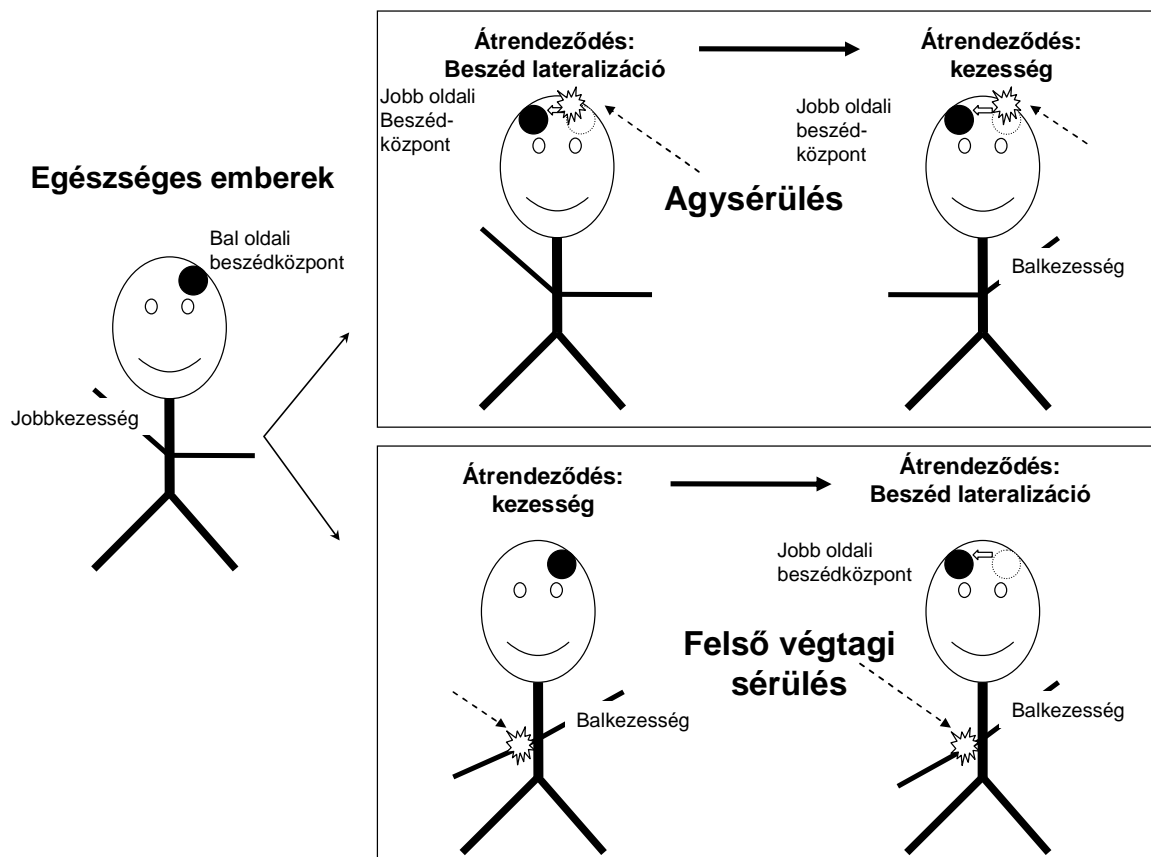
(3) A beszédlateralizáció bal-jobb irányú elmozdulását figyeltük meg és nem a beszéddominancia teljes áttevődését. Teljes beszédátrendeződés csak egy alanynál történt.

(4) Vizsgálatunk alapján tehát egy perifériás sérülés megváltoztathatja az agy funkcionális organizációját, sőt befolyásolhat olyan agyi régiókat is, amelyek közvetlenül nem irányítják az érintett funkciót. Ez egy újabb érv amellest, hogy a funkcionális tényezők kihatnak a kogníció agyi szerveződésére (Janszky et al., 2003; Janszky et al., 2006; Janszky et al., 2004).

Valamennyi *jobb* FV-sérült vizsgált alany balkezes volt, függetlenül attól, melyik kezével írt. Ez a fajta balkezesség eltér a fiziológiás balkezességtől, mert *jobb* oldali sérülés következménye. Más szóval, a vizsgálati alanyaink nem „preferálják” a balkéz-használatot, hanem a mindennapi tevékenységekben kénytelenek a bal kezüket használni, nyilvánvaló okból: Néhány személyt enyhe, néhány fiatal pedig súlyos FV-sérülés ért, ami miatt a finom kézmozdulatokat igénylő tevékenységeket, mint például az írást, nem tudják kivitelezni és a sérült FV gyengesége miatt a mindennapi élet más területein is aszimmetrikusan használják a végtagjaikat.

A „patológiás balkezesség” létező fogalom, azt jelenti, hogy a balkezesség balféltekei agyi sérülés következménye. Jellemzői a korai bal féltekei sérülés, atípusos beszéd reprezentáció, *jobb* oldali hemiparesis és kognitív deficit (Dellatolas et al., 1993). Esetünkben egyik vizsgált alanynál sem fordultak elő ezek a tünetek, a korai lézió kizárólag csak a végtagot és nem az agyat érintette. Eredményeink ok-okozati kapcsolatra engednek következtetni az egyoldali perifériás FV-sérülés miatti aszimmetrikus kézhasználat (mint ok) és a beszédlateralizáció bal-jobb irányú eltolódása (mint okozat) között. Vizsgálatunk megerősíti, hogy a beszédlateralizáció nem egyirányúan befolyásolja a kézhasználatot, hanem a kezesség is ugyanazon nyelvi hálózat részét képezi, mint a beszéd. Vagyis eredményeink

megkérdőjelezzik azt a széles körben elfogadott elméletet, miszerint a beszéddominancia döntő szerepet játszik és a kezesség másodlagos jelenség. Vizsgálatunk azt sugallja, hogy a kézhasználat szorosabban kapcsolódik a nyelvhez, mint azt korábban gondolták. Tehát a kezesség vagy oki szerepet tölt be a beszéd lateralizációjának fejlődésében, vagy a két jelenség nagyon szorosan kötődik egymáshoz anélkül, hogy egyik vagy másik vezető szerepet játszana. Mi a magunk részéről ez utóbbi lehetőséget támogatjuk, hiszen (1) a korábbi vizsgálatok (Woods et al., 1988; Dellatolas et al., 1993) is azt tanúsítják, hogy a beszédcentrumokat érintő sérülés kontralaterális beszédátszerveződést indukálhat és **következményes balkezességet**. (2) Jelen vizsgálatunk pedig azt sugallja, hogy a **jobb kezét érintő sérülés kontralaterális kezességet indukálhat és a beszéd lateralizáció balról jobbra tolódását eredményezi**. A 7. ábra szemlélteti ezt a kétirányú ok/okozati kapcsolatot.



7. ábra: Kétirányú ok/okozati kapcsolat teóriája a kezesség és a beszéd lateralizáció között

A jobb felső képen egy balféltekei sérülést és annak beszéd- és kézdominanciára gyakorolt következményeit látjuk. A jobb alsó keretben pedig egy jobb felső végtagi sérülés következményeit vázoló fel a kezességre és beszéd lateralizációra nézve.

A lateralizáció bal-jobb irányú eltolódását mutattuk ki és nem a teljes áttevődését. Ez arra enged következtetni, hogy a beszéddominancia nem teljes egészében a kézhasználatától függ, hanem más szerzett és genetikai tényezőktől is.

A beszédlateralizáció és az aszimmetrikus kézhasználat szoros kapcsolata - egyik vagy másik kiemelt szerepe nélkül - jelzi, hogy a beszéd és a kezesség agyi reprezentációja rendszerint ugyanazon féltekében, tehát általában egymáshoz közel helyezkednek el. Ezáltal az egyik eltolódása a kontralaterális féltekébe magával vonja a másik elmozdulását is. E szoros térbeli kapcsolat szükségességét magyarázza Ringo és munkatársainak (1994) elmélete, akik abból indultak ki, hogy az evolúció folyamán az agy megnagyobbodása nagyobb távolságokat eredményezett a funkcionálisan egymáshoz kapcsolt agyi régiók között, ami gyorsabb idegi vezetést igényelne közöttük. Ringo et al. (1994) szerint azonban a megnagyobbodott humán agy nem alkalmazkodott ehhez a problémához, és az ingerület (információ) vezetési sebessége nem lett gyorsabb annak érdekében, hogy ellensúlyozza a növekvő távolságot, így a kommunikáció lelassul az agyi központok között. Következésképpen, két funkcionálisan összefüggő agyi terület közötti kommunikációs idő csak úgy tartható fenn, ha a két agyterület térben közel helyezkedik el egymáshoz. Vizsgálatunk azt mutatja, hogy az agyi plaszticitás megoldhatja a funkcionális centrumok közötti ingerületvezetés/információterjedés késésének problémáját azáltal, hogy például a beszéd és a kezesség agyi központjait egy féltekében tartja (Ringo et al., 1994).

Eredményeinknek az aszimmetrikus kézhasználat és a beszédlateralizáció szoros kapcsolatának vonatkozásában evolúciós vonatkozásai is lehetnek a nyelv kialakulása szempontjából. Corballis (2003) szerint az emberi beszéd nem közvetlenül a vokalizációból alakult ki, hanem egy gesztusnyelvből. Később - amikor egy mutáció következtében kialakult a finom artikuláció képessége -, ismét előtérbe került a vokális információátadás, azaz a beszéd. Corballis teóriája mellett szól, hogy a főemlősöket jelbeszédre meg lehet tanítani, de az emberi beszédnek még csak a kezdeményeire sem (Josse és Tzourio-Mazoyer, 2004), ami arra utalhat, hogy az emberszabásúakban „kódolva van” a kézzel való kommunikáció (azaz genetikailag preadaptálódtak rá). Egy genetikai felfedezés is támogatja a gesztusnyelv-elméletet. A finom artikuláció génje, a FOXP2 az első olyan kimutatott gén, mely lényeges szerepet játszik a beszédben. Mutációja a Broca régió diszfunkcióját okozva, súlyos beszédzavarokhoz vezethet (Liégeois et al., 2003).

A FOXP2 a mai formájában „új” génnek számít, 100.000-400.000 éve keletkezhetett benne az a mutáció, mely lehetővé teszi a finom artikulációt, s ez a vokális nyelv (beszéd) késői evolúciójára utal (Enard et al., 2002).

A gesztusnyelv és a beszélt nyelv bizonyos körülmények között ma is együtt létezik. Például, a jelbeszéd a hallássérültek számára teljes értékű nyelvet jelent. A süketnéma gyerekek előzetes oktatás nélkül is kialakítanak egy gesztusnyelvet, mely sokkal kifinomultabb, mint azok a primitív gesztusok, melyeket „laikus” szülei alkalmaznak hallássérült gyermekeikkel történő kommunikációra. Ráadásul ez a „maguk-alkotta” jelbeszéd viszonylag független a szülők anyanyelvétől (Goldin-Meadow és Mylander, 1998). A vak emberek akkor is gesztikulálnak beszéd közben, ha nem látja őket senki, tehát a kézhasználat (gesztusok formájában) ma is a nyelv kulcsfontosságú részét képezi (Iverson és Goldin-Meadow, 1998). Eredményeink azt mutatják, hogy a kézhasználat agyi irányítása a nyelvi hálózat meghatározó részét képezi, a kézhasználatnak (gesztusoknak) nem kizárólag evolúciós szerepük volt, hanem a mai napig a nyelv részét képezi.

Vizsgálatunk fontos tanulsága, hogy a kezesség megváltozása a beszéddominancia változását vonhatja maga után, mely új megvilágításba helyezheti az agyunk és testünk kapcsolatát: hiszen a humán agy szerveződése változhat a testfelépítés megváltoztatása következményeként.

A motoros rendszer reorganizációja Parkinson-kórban

A krónikus neurológiai betegségek tanulmányozásakor betegek és egészséges kontroll alanyok összehasonlításával, mindig szembesülünk azzal a problémával, hogy a képalkotó módszerekkel kimutatott strukturális és funkcionális eltérések a betegek és az egészséges kontroll személyek teljesítménye közötti különbségeket tükrözik. Az egészséges alanyok ugyanis jobban hajtják végre a motoros feladatokat, mint a motoros rendszert érintő betegségekben szenvedő betegek. Az eltérő teljesítmény pedig eltérő aktivációs mintázatot eredményezhet. Így az aktív motoros paradigmákkal kapott eredmények fenntartással kezelendők.

Egy lehetséges megoldást jelent a *passzív* motoros feladatok alkalmazása, melyek aktiválják a motoros kortextet, elsősorban a szenzoros afferenseken keresztül, viszont függetlenek a tervezéstől vagy a feladat végrehajtásának képességétől. A passzív motoros paradigmák ugyanakkor hasonló módon aktiválják a motoros rendszert, mint amikor az egészséges alanyok kivitelezik a feladatokat (Weiller et al., 1996) és mint patológiás körülmények között kimutatták (Reddy et al., 2001). A passzív mozgató paradigmák sokkal inkább megfelelőek az adaptív átszerveződés szemléltetésére és ajánlott is az alkalmazásuk a motoros rendszert érintő betegségekben szenvedő betegek vizsgálatokor (Reddy et al., 2002; Reddy et al., 2001; Ciccarelli et al., 2006).

A vizsgálatunk azt sejteti, hogy a kevésbé érintett agyféltekében a motoros rendszerrel összefüggő areák, mint a primer szenzomotoros kortext, a szupplementer motoros area (SMA) és a bazális ganglionok szerepet játszanak a motoros rendszer átszerveződésében Parkinson-kórban. Ezt a reorganizációt azonban azoknál a betegeknél tudtuk kimutatni, akiknél a betegség meghatározó tünetei elsősorban a jobb testfelet érintik.

Az egészséges kontrollcsoportban az ujjak passzív mozgásával a kontralaterális motoros rendszerhez tartozó areák aktiválódnak az fMRI-n. Ez egyezik a korábbi vizsgálatok eredményeivel, melyek szerint a passzív mozgató paradigmák aktiválják az ellenoldali motoros rendszer struktúráit egészséges alanyokban és közel azonos régiók aktiválódnak aktív motoros feladat végrehajtása során (Weiller et al., 1996; Mima et al., 1999). Ezek az agyterületek a következők: a primer szenzomotoros kortext és az SMA. Emellett a passzív paradigma alatt az aktivációk erősebbek, mint a feladat kivitelezésekor. Ez is azt jelzi, hogy a passzív finger-tapping paradigma megbízhatóan mutatja a motoros funkciók reprezentációját (Weiller et al., 1996). A humán vizsgálatok a passzív mozgató paradigma során ugyan nem

mindig észlelték a putamen aktivációját (Weiller et al., 1996), betegekben (Ciccarelli et al., 2006; Holloway et al., 2000) és az experimentális vizsgálatok (Crutcher és DeLong, 1984) során azonban kimutatták annak fokozott aktivitását.

A passzív mozgató paradigmával térképezni tudjuk a motoros funkciókért felelős rendszert, és egyúttal elkerüljük az egyes alanyoknál a feladat kivitelezési nehézségéből adódó különbségeket.

Így a Parkinson-betegekben a motoros rendszerhez kapcsolódó régiókban az ipsilaterális aktív területek valószínűleg adaptív átszerveződésre utalhatnak. Mindez azt jelezheti, hogy a kevésbé érintett agyfélteke igyekszik kompenzálni a sérült félteke funkcióit.

A vizsgálatunk eredménye alapján arra következtethetünk, hogy a reorganizáció sokkal kifejezettebb a JD csoportban. Ez pedig azt sugallja, hogy a kezesség szignifikáns szerepet tölthet be a plaszticitási folyamatban. A motoros funkciók reprezentációjának elmozdulása a sokkal inkább érintett bal oldali motoros hálózat felől a jobb (kevésbé érintett) félteke irányába, arra utalhat, hogy a domináns kéz funkcióinak a megőrzése fontosabb, mint a nem dominánsé. Ez természetesen indokolt, hiszen az írás, evés és más lényeges kézfunkciók igénylik a jobb (domináns) kéz zavartalan működését. A bal (nem domináns) kéz finom motoros teljesítménye kevésbé fontos a mindennapi életben az idősebbek számára, akik közé tartoznak a betegek is. Valamennyi vizsgált betegünk jobbkezes volt, írni is tudott a jobb kezével. Ezek alapján feltételezzük, hogy a lateralizációs különbségek az agy erőfeszítését tükrözik, hogy megőrizze a domináns kéz funkcióit. Mindez egy közvetett bizonyíték lehet annak, hogy 'valódi' adaptív átszerveződést találtunk, és nem a betegség lefolyásának jellemzőjét.

A korábbi képzésként alapuló vizsgálatok a Parkinson-betegeknél aktív motoros paradigmát alkalmaztak és egészséges kontroll személyeket. Samuel et al. (1997) egy PET-vizsgálatban fokozott aktivitást találtak a laterális premotor és az inferolaterális parietális régiókban Parkinson-betegeknél. Rascol et al. (1997) SPECT - vizsgálattal az aktivitás fokozódását mutatták ki az ipsilaterális cerebellaris féltekében és csökkent aktivitást az SMA areában, szintén Parkinson-kóros betegcsoportban. Egy fMRI-vizsgálat akinetikus Parkinson-betegeknél hypoaktivációt észlelt az SMA rostrális részében és a jobb oldali prefrontális kortexben, bilaterális hyperaktivációt pedig a primer szenzomotoros kortexben, a laterális premotor kortexben, az inferior parietális kortexben, az SMA caudalis részében és az anterior cingularis kortexben (Sabatini et al., 2000). Amikor pedig a Parkinson – betegek tanult automatikus mozgásmintákat végeztek, az fMRI fokozott aktivitációt mutatott a cerebellumban,

a premotoros areában, a parietális kortexben, a precuneus és a prefrontális kortex területén, szemben az egészséges alanyokkal (Wu és Hallett, 2005).

Összegezve elmondhatjuk, hogy a korábbi funkcionális képalkotó vizsgálatok során aktív motoros feladatot alkalmaztak és egészséges kontrollokéhoz hasonlították a felvételeket. Ezek a vizsgálatok kiterjedt kompenzatórikus aktivitást mutattak aktív paradigma során a motoros rendszerhez tartozó agyi területeken. Az eredményeink megfelelnek ezeknek, de mi emellett kimutattuk az ipsilaterális motoros hálózat kompenzatórikus szerepét a JD és a BD Parkinson-betegek összehasonlításával, elkerülve azokat a problémákat, melyek az egészséges alanyok és a betegek különböző teljesítményéből adódnak.

Eredményeinket összegezve elmondhatjuk, hogy az emberi agy Parkinson-kór fennállása esetén próbálja kompenzálni a bazális ganglion motoros hurok elégtelen működését, azáltal, hogy alternatív (ipsi- vagy kontralaterális) motoros útvonalat alkalmaz. Mindez azt sejteti, hogy komplex átszerveződés olyan kórképekben is lejátszódhat, mint a Parkinson-kór, amely érinti a teljes motoros hálózatot. Feltehetőleg a reorganizáció hozzájárulhat a Parkinson-kór tüneteinek alakulásához, hasonlóan az SM-hez (Reddy et al., 2002).

Új eredmények

Születéskori perifériás felső végtag sérülése és a beszédreorganizáció

Kimutattuk, hogy a perifériás jobb oldali FV-i sérülés miatt kialakuló aszimmetrikus kézhasználat bal-jobb irányú eltolódást indukálhat a beszéd lateralizációjában. Feltételezzük tehát, hogy a kezesség/kézhasználat befolyásolja a beszéd lateralizációt. Eredményünk alátámasztja azt az elméletet, hogy a kézhasználaton át megvalósuló kommunikáció (gesztusok) fontos szerepet tölthetnek be a nyelv evolúciójában és ma is a nyelv elidegeníthetetlen részét képezik. Ennek elméleti jelentősége lehet a beszédzavarok terápiájában, és előmozdíthat további vizsgálatokat arra vonatkozólag, hogy a kézhasználat tökéletesedése milyen mértékben járul hozzá a beszédfunkció javulásához (Meister és mtsai, 2006).

A motoros rendszer reorganizációja Parkinson-kórban

Kimutattuk, hogy Parkinson-kórban komplex átszerveződés zajlik le, amely érintheti a teljes motoros hálózatot. Vizsgálataink alapján mindez az ipsi-vagy kontralaterális motoros útvonalak reorganizációjával játszódik le.

Irodalomjegyzék

- Auer T, Schwarcz A, Aradi M, Kalmár Z, Pendelton C, Janszky I, Horvath RA, Szalay C, Doczi T, Komoly S, Janszky J. Right-left discrimination is related to the right hemisphere. *Laterality*, 2008; 13: 427-438.
- Auer T, Schwarcz A, Doczi T, Merboldt KD, Frahm J. A novel group analysis for functional MRI of the human brain based on a two-threshold correlation (TTC) method. *J Neurosci Methods* 2008; 167: 335-9.
- Auer T, Schwarcz A, Janszky J, Horváth Z, Kosztolányi P, Dóczy T. Application of functional MR-images acquired at low field in planning of neurosurgical operation close to an eloquent brain area. *Ideggyogy Sz* 2007; 60: 35-40.
- Baudewig J, Dechent P, Merboldt KD, Frahm J. Thresholding in correlation analyses of magnetic resonance functional neuroimaging. *Magn Reson Imaging* 2003; 21: 1121–1130.
- Bauer RH. Lateralization of neural control for vocalization by the frog (*Rana pipiens*). *Psychobiol* 1993; 21: 243–248.
- Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T. Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 17: 353-62.
- Blanke O, Mohr C, Michel CM, Pascual-Leone A, Brugger P, Seeck M, Landis T, Thut G. Linking out-of-body experience and self processing to mental own-body imagery at the temporoparietal junction. *J Neurosci* 2005; 25: 550-7.
- Bradshaw JL. Hemispheric specialization and psychological function. Chichester: Wiley; 1989.
- Broca P. Sur le siege de la faculte du langage articule. *Bulletin de la Societe d'anthropologie* 1865; 6: 337-93.
- Buhmann C, Glauche V, Stürenburg HJ, Oechsner M, Weiller C, Büchel C. Pharmacologically modulated fMRI--cortical responsiveness to levodopa in drug-naive hemiparkinsonian patients. *Brain* 2003; 126: 451-61.
- Cader S, Cifelli A, Abu-Omar Y, Palace J, Matthews PM. Reduced brain functional reserve and altered functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129: 527-37.

Ciccarelli O, Toosy AT, Marsden JF, et al. Functional response to active and passive ankle movements with clinical correlations in patients with primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253: 882 – 891.

Corballis MC. From mouth to hand: gesture, speech, and the evolution of right-handedness. *Behav Brain Sci* 2003; 26: 199-208.

Crutcher M, DeLong M. Single cell studies of the primate putamen. *Exp Brain Res* 1984; 53: 233-243.

Dehaene-Lambertz G, Dehaene S, Hertz-Pannier LH. Functional neuroimaging of speech perception in infants. *Science* 2002; 298: 2013-5.

Dellatolas G, Luciani S, Castresana A, Rémy C, Jallon P, Laplane D, Bancaud J. Pathological left-handedness. Left-handedness correlatives in adult epileptics. *Brain* 1993; 116: 1565-74.

Doron KW, Gazzangiga MS. Neuroimaging techniques offer new perspectives on callosal transfer and interhemispheric communication. *Cortex* 2008; 44: 1023-1029.

Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 2004; 427: 311-2.

Duncan PW, Lai SM, Keighley J. Defining post-stroke recovery: implications for design and interpretation of drug trials. *Neuropharmacology* 2000; 39: 835-41.

Enard W, Przeworski M, Fisher SE, Lai CS, Wiebe V, Kitano T, Monaco AP, Pääbo S. Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language. *Nature* 2002; 418: 869-72.

Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A, Bussel B, Cazalis F, Pierot L, Burnod Y, Maier MA. Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. *Stroke* 2002; 33: 1610-7.

Filippi M, Rocca MA, Mezzapesa DM, Falini A, Colombo B, Scotti G, Comi G. A functional MRI study of cortical activations associated with object manipulation in patients with MS. *Neuroimage* 2004; 21: 1147-54.

Filippi M, Rocca MA, Mezzapesa DM, Ghezzi A, Falini A, Martinelli V, Scotti G, Comi G. Simple and complex movement-associated functional MRI changes in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2004; 21: 108-17.

Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Ségonne F, Salat DH, Busa E, Seidman LJ, Goldstein J, Kennedy D, Caviness V, Makris N, Rosen B, Dale AM. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex* 2004; 14: 11-22.

Foundas AL, Leonard CM, Gilmore RL, Fennel EB, Heilman KM. Pars triangularis asymmetry and language dominance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 719-22.

Fox PT, Minutun MA, Raichle ME, Herscovitch P. A noninvasive approach to quantitative functional brain mapping with H₂ (15)O and positron emission tomography. *J Cerebr Blood Flow Metab* 1984; 4: 329-33.

Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subject. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 1140-44.

Friston KJ, Holmes AP, Worsley KP. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 1995; 2:189 –210.

Gaillard WD, Hertz-Pannier L, Mott SH, Barnett AS, LeBihan D, Theodore W. Functional anatomy of cognitive development – fMRI of verbal fluency in children and adults. *Neurology* 2000; 54: 180-185.

Geschwind N, Levitsky W. Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. *Science* 1968; 161: 186-189.

Gerloff C, Bushara K, Sailer A, Wassermann EM, Chen R, Matsuoka T, Waldvogel D, Wittenberg GF, Ishii K, Cohen LG, Hallett M. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain* 2006; 129: 791-808.

Gitelman DR, Nobre AC, Parrish TB, LaBar KS, Kim YH, Meyer JR, Mesulam M. A large-scale distributed network for covert spatial attention: further anatomical delineation based on stringent behavioural and cognitive controls. *Brain* 1999; 122: 1093-106.

Gold BT, Buckner RL. Common prefrontal regions coactivate with dissociable posterior regions during controlled semantic and phonological tasks. *Neuron* 2002; 35: 803-812.

Goldin-Meadow S, Mylander C. Spontaneous sign systems created by deaf children in two cultures. *Nature* 1998; 391: 279-281.

Haller S, Bartsch AJ. Pitfalls in FMRI. *Eur Radiol* 2009; 19: 2689-706.

Halpern ME, Güntürkün O, Hopkins WD, Rogers LJ. Lateralization of the vertebrate brain: Taking the side of model system. *J Neurosci* 2005; 25: 1051-1057.

Haslinger B, Erhard P, Kämpfe N, Boecker H, Rummeny E, Schwaiger M, Conrad B, Ceballos-Baumann AO. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain* 2001; 124: 558-70.

Hickmott PW, Steen PA. Large-scale changes in dendritic structure during reorganization of adult somatosensory cortex. *Nat Neurosci* 2005; 8: 140-2.

Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442.

Holloway V, Gadian DG, Vargha-Khadem F, Porter DA, Boyd SG, Connelly A. The reorganization of sensorimotor function in children after hemispherectomy. A functional MRI and somatosensory evoked potential study. *Brain* 2000; 123: 2432-44.

Holowka S, Petitto LA. Left hemisphere cerebral specialization for babies while babbling. *Science* 2002; 297: 1515.

Horvath RA, Fogarasi A, Schulz R, Perlaki G, Kalmar Z, Tóth V, Kovács N, Ebner A, Janszky J. Ictal vocalizations occur more often in temporal lobe epilepsy with dominant (left-sided) epileptogenic zone. *Epilepsia* 2009; 50: 1542-6.

Iverson JM, Goldin - Meadow S. Why people gesture when they speak. *Nature* 1998; 396:228.

Jack CR Jr, Thompson RM, Butts RK, Sharbrough FW, Kelly PJ, Hanson DP, Riederer SJ, Ehman RL, Hangiandreou NJ, Cascino GD. Sensory motor cortex: correlation of presurgical mapping with functional MR imaging and invasive cortical mapping. *Radiology* 1994; 190: 85-92.

Janszky J. Epilepszia és az agyi lateralizáció. MTA Doktori Értekezés 2010.

Janszky J, Ebner A, Kruse B, Mertens M, Jokeit H, Seitz RJ, Witte OW, Tuxhorn I, Woermann FG. Functional organization of the brain with malformations of cortical development. *Ann Neurol* 2003; 53: 759-67.

Janszky J, Fogarasi A, Jokeit H, Ebner A. Are ictal vocalisations related to the lateralisation in frontal lobe epilepsy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 244-247.

Janszky J, Jokeit H, Heinemann D, Schulz R, Woermann FG, Ebner A. Epileptic activity influences the speech organization in medial temporal lobe epilepsy. *Brain* 2003; 126: 2043-51.

Janszky J, Jokeit H, Kontopoulou K, Mertens M, Ebner A, Pohlmann-Eden B, Woermann FG. Functional MRI predicts memory performance after right mesiotemporal epilepsy surgery. *Epilepsia* 2005; 46: 244-50.

Janszky J, Mertens M, Janszky I, Ebner A, Woermann FG. Left-sided interictal epileptic activity induces shift of language lateralization in temporal lobe epilepsy: an fMRI study. *Epilepsia* 2006; 47: 921-7.

Janszky J, Ollech I, Jokeit H, Kontopoulou K, Mertens M, Pohlmann-Eden B, Ebner A, Woermann FG. Epileptic activity influences the lateralization of mesiotemporal fMRI activity. *Neurology* 2004; 63: 1813-7.

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: 825-41.

Johnston MV, Alemi L, Harum KH. Learning, memory and transcription factors. *Pediatr Res* 2003; 53: 369-74.

Johnston MV. Clinical disorders of brain plasticity. *Brain Dev.* 2004; 26: 73-80.

Johnston MV. Plasticity in the developing brain: Implications for rehabilitation. *Dev Disabil Res Rev* 2009; 15: 94-101.

Josse G, Tzourio-Mazoyer NT. Hemispheric specialization for language. *Brain Res Rev* 2004; 4:1-12.

Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963; 185: 914-919.

Kleinschmidt A, Requardt M, Merboldt KD, Frahm J. On the use of temporal correlation coefficients for magnetic resonance mapping of functional brain activation. Individualized thresholds and spatial response delineation. *Intern J Imag Sys Technol* 1995; 6: 238-244.

Knecht S, Deppe M, Dräger B, Bobe L, Lohmann H, Ringelstein E, Henningsen H. Language lateralization in healthy right-handers. *Brain* 2000; 123: 74-81.

Knecht S, Deppe M, Ebner A, Henningsen H, Huber T, Jokeit H, Ringelstein EB. Noninvasive determination of language lateralization by functional transcranial doppler sonography – a comparison with the Wada test. *Stroke* 1998; 29: 82-86.

Labbuda K, Mertens M, Janszky J, Bien CG, Woermann FG. Atypical language lateralisation associated with right fronto-temporal grey matter increases - a combined fMRI and VBM study in left-sided mesial temporal lobe epilepsy patients. *Neuroimage* 2011; 59: 728-37.

Lazar RM, Antoniello D. Variability in recovery from aphasia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8: 497-502.

Lazar RM, Minzer B, Antoniello D, Festa JR, Krakauer JW, Marshall RS. Improvement in aphasia scores after stroke is well predicted by initial severity. *Stroke* 2010; 41: 1485-8.

Lee M, Reddy H, Johansen-Berg H, Pendlebury S, Jenkinson M, Smith S, Palace J, Matthews PM. The motor cortex shows adaptive functional changes to brain injury from multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 47: 606-13.

Liégeois F, Baldeweg T, Connelly A, Gadian DG, Mishkin M, Vargha-Khadem F. Language fMRI abnormalities associated with FOXP2 gene mutation. *Nat Neurosci* 2003; 6: 1230-7.

Logothetis NK. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 2008; 453: 869-78.

Longworth C, Honey G, Sharma T. Az orvostudomány jövője, a jövő orvostudománya: A funkcionális MR-képalkotás a neuropszichiátriában. *BMJ Magyar kiadás* 2000; 3:165-8.

Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, Frith CD. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 4398-403.

Matthews PM, Johansen-Berg H, Reddy H. Non-invasive mapping of brain functions and brain recovery: applying lessons from cognitive neuroscience to neurorehabilitation. *Restor Neurol Neurosci* 2004; 22: 245-60.

Meister IG, Sparing R, Foltys H, Gebert D, Huber W, Töpper R, Boroojerdi B. Functional connectivity between cortical hand motor and language areas during recovery from aphasia. *J Neurol Sci.* 2006;247:165-8.

Mima T, Sadato N, Yazawa S, Hanakawa T, Fukuyama H, Yonekura Y, Shibasaki H. Brain structures related to active and passive finger movements in man. *Brain* 1999; 122: 1989-97.

Moraschi M, Giulietti G, Giove F, Guardati M, Garreffa G, Modugno N, Colonnese C, Maraviglia B. fMRI study of motor cortex activity modulation in early Parkinson's disease. *Magn Reson Imaging* 2010; 28: 1152-8.

Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9868-72.

Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellerman JM, Kim S-G, Merkle H. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 5952-5.

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97-113.

Parent A, Lavoie B, Smith Y, Bédard P. The dopaminergic nigropallidal projection in primates: distinct cellular origin and relative sparing in MPTP-treated monkeys. *Adv Neurol* 1990; 53:111-6.

Peck KK, Moore AB, Crosson BA, Gaiefsky M, Gopinath KS, White K, Briggs RW. Functional magnetic resonance imaging before and after aphasia therapy: shifts in hemodynamic time to peak during an overt language task. *Stroke* 2004; 35: 554-9.

Peters S, Suchan B, Rusin J, Daum I, Köster O, Przuntek H, Müller T, Schmid G. Apomorphine reduces BOLD signal in fMRI during voluntary movement in Parkinsonian patients. *Neuroreport* 2003; 14: 809-12.

Phillips KA, Buzzell CA, Holder N, Sherwood CC. Why do capuchin monkeys urine wash? An experimental test of the sexual communication hypothesis using fMRI. *Am J Primatol* 2011; 73: 578-84.

Pravatà E, Sestieri C, Mantini D, Briganti C, Colicchio G, Marra C, Colosimo C, Tartaro A, Romani GL, Caulo M. Functional connectivity MR imaging of the language network in patients with drug-resistant epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 532-40.

Protopopescu X, Butler T, Pan H, Root J, Altemus M, Polanecsky M, McEwen B, Silbersweig D, Stern E. Hippocampal structural changes across the menstrual cycle. *Hippocampus* 2008; 18: 985-8.

Rascol O, Sabatini U, Chollet F, Fabre N, Senard JM, Montastruc JL, Celsis P, Marc-Vergnes JP, Rascol A. Normal activation of the supplementary motor area in patients with Parkinson's disease undergoing long-term treatment with levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 567-71.

Rascol O, Sabatini U, Fabre N, Brefel-Courbon C, Loubinoux I, Celsis P, et al. The ipsilateral cerebellar hemisphere is overactive during hand movements in akinetic parkinsonian patients. *Brain* 1997; 120: 103 -10.

Rasmussen T, Milner B. The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *Ann NY Acad Sci* 1977; 299: 355-369.

Reddy H, Floyer A, Donaghy M, Matthews PM. Altered cortical activation with finger movement after peripheral denervation: a comparison of active and passive tasks. *Exp Brain Res* 2001;138: 484-91.

Reddy H, Narayanan S, Arnoutelis R, Jenkinson M, Antel J, Matthews PM, Arnold DL. Evidence for adaptive functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis. *Brain* 2000; 123: 2314-20.

Reddy H, Narayanan S, Woolrich M, Mitsumori T, Lapierre Y, Arnold DL, Matthews PM. Functional brain reorganization for hand movement in patients with multiple sclerosis: defining distinct effects of injury and disability. *Brain* 2002; 125: 2646-57.

Rico A, Zaaraoui W, Franques J, Attarian S, Reuter F, Malikova I, Confort-Gouny S, Soulier E, Pouget J, Cozzone PJ, Pelletier J, Ranjeva JP, Audoin B. Motor cortical reorganization is present after a single attack of multiple sclerosis devoid of cortico-spinal dysfunction. *Magn Reson Mater Phy* 2011; 24: 77-84.

Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S. The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science* 2004; 306: 443-7.

Ringo JL, Doty RW, Demeter S, Simard PY. Time is of the essence: a conjecture that hemispheric specialization arises from interhemispheric conduction delay. *Cereb Cortex* 1994; 4: 331-43.

Rocca MA, Gavazzi C, Mezzapesa DM, Falini A, Colombo B, Mascalchi M, Scotti G, Comi G, Filippi M. A functional magnetic resonance imaging study of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Neuroimage* 2003; 19: 1770-7.

Rocca MA, Matthews PM, Caputo D, Ghezzi A, Falini A, Scotti G, Comi G, Filippi M. Evidence for widespread movement-associated functional MRI changes in patients with PPMS. *Neurology* 2002; 58: 866-72.

Rocca MA, Agosta F, Mezzapesa DM, Falini A, Martinelli V, Salvi F, Bergamaschi R, Scotti G, Comi G, Filippi M. A functional MRI study of movement-associated cortical changes in patients with Devic's neuromyelitis optica. *Neuroimage* 2004; 21: 1147-54.

Rocca MA, Mezzapesa DM, Ghezzi A, Falini A, Agosta F, Martinelli V, Scotti G, Comi G, Filippi M. Cord damage elicits brain functional reorganization after a single episode of myelitis. *Neurology* 2003; 61: 1078-85.

Rocca MA, Colombo B, Falini A, Ghezzi A, Martinelli V, Scotti G, Comi G, Filippi M. Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *Lancet Neurol* 2005; 4: 618-26.

Roy CS, Sherrington CS. On the regulation the blood supply of the brain. *J Physiol* 1896; 11: 85-108.

Ruge D, Liou LM, Hoad D. Improving the potential of neuroplasticity. *J Neurosci* 2012; 32: 5705-6.

Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, Martin F, Carel C, Colonnese C, Bozzao L, Berry I, Montastruc JL, Chollet F, Rascol O. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain* 2000; 123: 394-403.

Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Blin J, Uema T, Boecker H, Passingham RE, et al. Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. *Brain* 1997; 120: 963-76.

Saur D, Lange R, Baumgaertner A, Schraknepper V, Willmes K, Rijntjes M, Weiller C. Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain* 2006; 129: 1371-84.

Schaechter JD, Moore CI, Connell BD, Rosen BR, Dijkhuizen RM. Structural and functional plasticity in the somatosensory cortex of chronic stroke patients. *Brain* 2006; 129: 2722-33.

Schwarcz A, Auer T, Komoly S, Dóczi T, Janszky J. Funkcionális mágneses rezonancia vizsgálat 1 Tesla térerőn, alapparadigmák és klinikai alkalmazásuk. *Ideggyogy Sz* 2007; 60: 337-41.

Sharp DJ, Turkheimer FE, Bose SK, Scott SK, Wise RJ. Increased frontoparietal integration after stroke and cognitive recovery. *Ann Neurol* 2010; 68: 753-6.

Smith S. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Map* 2002; 17: 143-155.

Springer JA, Binder JR, Hammeke TA, Swanson SJ, Frost JA, Bellgowan PS, Brewer CC, Perry HM, Morris GL, Mueller WM. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study. *Brain* 1999; 122: 2033-46.

Swain RA, Harris AB, Wiener EC, Dutka MV, Morris HD, Theien BE, Konda S, Engberg K, Lauterbur PC, Greenough WT. Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience* 2003; 117: 1037-46.

Sweatt JD. The neuronal MAP kinase cascade: a biochemical signal integration system subserving synaptic plasticity and memory. *J Neurochem* 2001; 76: 1-10.

Tessa C, Lucetti C, Diciotti S, Baldacci F, Paoli L, Cecchi P, Giannelli M, Ginestroni A, Del Dotto P, Ceravolo R, Vignali C, Bonuccelli U, Mascalchi M. Decreased and increased cortical activation coexist in de novo Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2010; 224: 299-306.

Thobois S, Dominey P, Decety J, Pollak P, Gregoire MC, Broussolle E. Overactivation of primary motor cortex is asymmetrical in hemiparkinsonian patients. *Neuroreport* 2000; 11: 785-9.

Tombari D, Loubinoux I, Pariente J, Gerdelat A, Albucher JF, Tardy J, Cassol E, Chollet F. A longitudinal fMRI study: in recovering and then in clinically stable sub-cortical stroke patients. *Neuroimage* 2004; 23: 827-39.

Turkeltaub PE, Messing S, Norise C, Hamilton RH. Are networks for residual language function and recovery consistent across aphasic patients? *Neurology* 2011; 76: 1726-34.

Ungerleider LG, Doyon J, Karni A. Imaging brain plasticity during motor skill learning. *Neurobiol Learn Mem* 2002; 78: 553-64.

Vargha-Khadem F, Carr LJ, Isaacs E, Brett E, Adams C, Mishkin M. Onset of speech after left hemispherectomy in a nine-year-old boy. *Brain* 1997; 120: 159-82.

Wada JA, Clarke RJ, Hamm AE. Cerebral hemispheric asymmetry in humans. *Arch Neurol* 1975; 32: 239 - 246.

Walker SF. Lateralization of functions in the vertebrate brain: a review. *Br J Psychol* 1980; 71: 329-67.

Wang C, Stebbins GT, Nyenhuis DL, deToledo-Morrell L, Freels S, Gencheva E, Pedelty L, Sripathirathan K, Moseley ME, Turner DA, Gabrieli JD, Gorelick PB. Longitudinal changes in white matter following ischemic stroke: a three-year follow-up study. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 1827-33.

Wang L, Yu C, Chen H, Qin W, He Y, Fan F, Zhang Y, Wang M, Li K, Zang Y, Woodward TS, Zhu C. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain* 2010; 33: 1224-38.

Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain* 2003; 126: 1430-48.

Wei L, Erinjeri JP, Rovainen CM, Woolsey TA. Collateral growth and angiogenesis around cortical stroke. *Stroke* 2001; 32: 2179-84.

Weiller C, Juptner M, Fellows S, Rijntjes M, Leonhardt G, Kiebel S, et al. Brain representation of active and passive movements. *Neuroimage* 1996; 4: 105-10.

Waxman SG, Craner MJ, Black JA. Na⁺ channel expression along axons in multiple sclerosis and its models. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 584-91.

Whone AL, Moore RY, Piccini PP, Brooks DJ. Plasticity of the nigropallidal pathway in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 53: 206-13.

Woermann FG, Jokeit H, Luerding R, Freitag H, Schulz R, Guertler S, Okujava M, Wolf P, Tuxhorn I, Ebner A. Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. *Neurology* 2003; 61: 699-701.

Worsley KJ. Statistical analysis of activation images. Ch 14, *Functional MRI: An Introduction to Methods*, eds. P. Jezzard, P.M. Matthews and S.M. Smith. OUP, 2001.

Woods RP, Dodrill CB, Ojemann GA. Brain injury, handedness, and speech lateralization in a series of amobarbital studies. *Ann Neurol* 1988; 23: 510-18.

Woolrich MW, Ripley BD, Brady M, Smith SM. Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of FMRI data. *Neuroimage* 2001; 14: 1370-86.

Wu T, Hallett M. A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. *Brain*. 2005; 128: 2250-9.

Wunderlich G, Schüller MF, Ebner A, Holthausen H, Tuxhorn I, Witte OW, Seitz RJ. Temporal lobe epilepsy with sensory aura: interictal glucose hypometabolism. *Epilepsy Res* 2000; 38: 139-49.

Zatorre RJ, Belin P, Penhune VB. Structure and function of auditory cortex: music and speech. *Trends Cogn Sci* 2002; 6: 37-46.

Zhang ZG, Zhang L, Tsang W, Soltanian-Zadeh H, Morris D, Zhang R, Goussev A, Powers C, Yeich T, Chopp M. Correlation of VEGF and angiopoietin expression with disruption of blood-brain barrier and angiogenesis after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 379-92.

Publikációs lista

A dolgozat alapját képező közlemények és prezentációk

Auer T, Pinter S, Kovacs N, **Kalmar Z**, Nagy F, Horvath RA, Koszo B, Kotek G, Perlaki G, Koves M, Kalman B, Komoly S, Schwarcz A, Woermann FG, Janszky J. Does obstetric brachial plexus injury influence speech dominance? Ann Neurol 2009; 65: 57-66. **IF: 9.317**

Kalmar Z, Kovacs N, Perlaki G, Nagy F, Aschermann Z, Kerekes Z, Kaszas B, Balas I, Orsi G, Komoly S, Schwarcz A, Janszky J. Reorganization of Motor System in Parkinson's Disease. Eur Neurol 2011; 66: 220-226. **IF: 1.76**

Kalmár Zs, Woermann F, Schwarz A, Janszky J. Plasticity of brain lateralization in epilepsy: fMRI studies. Ideggyogy Sz 2009; 62: 120-128. **IF: 0.236**

Poszter-prezentáció

Kalmar Z, Kovács N, Janszky J. Reorganization of Motor System in Parkinson's Disease. 10th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases, March 9-13, 2011, Barcelona, Spain

Előadások

Beszédlateralizáció vizsgálata plexus brachialis-sérült személyeknél

Kalmár Zs, Janszky J, Auer T, Schwarcz A, Pintér S

Magyar Neuroradiológiai Társaság 17. kongresszusa, Pécs, November 6-8, 2008

Funkcionális mágneses rezonancia (fMRI) képalkotás és szerepe az agyi lateralizáció vizsgálatában

Kalmár Zs

VII. Vajdasági Magyar Tudományos Diákköri Konferencia, Újvidék, November 21-23, 2008

Reorganization of cortical functions in neurological disorders

Kalmár Zs

1st Pecs-Brno Neurology Symposium on Epilepsy and Parkinson's disorder, Pécs, Február 19,
2010

A motoros rendszer plaszticitása Parkinson kórban

Kalmár Zs, Janszky J

Fiatal Neurológusok Fóruma, Budapest, Március 12-13, 2010

Neuroplaszticitás idegrendszeri betegségekben

Kalmár Zs, Plózer E, Janszky J

Magyar Epilepszia Liga Tudományos Ülése, Kecskemét, Június 17-19, 2010

A kézhasználat és a beszéd agyi szereveződésének kapcsolata egy vizsgálatunk fényében

Kalmár Zs

XVI. Korányi Frigyes Tudományos Fórum, Budapest, Április 14, 2011

Egyéb közlemények

Eredeti közlemények impakt faktoral rendelkező folyóiratokban

Tóth V, Hejjel L, **Kalmár Z**, Fogarasi A, Auer T, Gyimesi C, Szucs A, Janszky J. Effect of epileptic seizures on the heart rate. *Ideggyogy Sz* 2008; 61: 155-61.

Auer T, Schwarz A, Aradi M, **Kalmár Z**, Pendleton C, Janszky I, Horváth RA, Szalay C, Dóczy T, Komoly S, Janszky J. Right-left discrimination is related to the right hemisphere. *Laterality* 2008; 13: 427-38. **IF: 0.812**

Horváth R, **Kalmár Z**, Fehér N, Fogarasi A, Gyimesi C, Janszky J. Brain lateralization and seizure semiology: ictal clinical lateralizing signs. *Ideggyogy Sz* 2008; 61: 231-7.

Horvath RA, Fogarasi A, Schulz R, Perlaki G, **Kalmar Z**, Tóth V, Kovács N, Ebner A, Janszky J. Ictal vocalizations occur more often in temporal lobe epilepsy with dominant (left-sided) epileptogenic zone. *Epilepsia* 2009; 50: 1542-6. **IF: 3.955**

Perlaki G, Orsi G, Kovacs N, Schwarcz A, Pap Z, **Kalmar Z**, Plozer E, Csatho A, Gabriel R, Komoly S, Janszky I, Janszky J. Coffee consumption may influence hippocampal volume in young women. *Brain Imaging Behav* 2011; 5: 274-84. **IF: 0.859**

Bone B, Fogarasi A, Schulz R, Gyimesi C, **Kalmar Z**, Kovacs N, Ebner A, Janszky J. Secondly generalized seizures in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2012; közlésre elfogadva. **IF: 3.955**

Kalmár Z, Kovács N, Balás I, Perlaki G, Plózer E, Orsi G, Altbacker A, Schwarcz A, Hejjel L, Komoly S, Janszky J. Effects of spinal cord stimulation on heart rate variability in patients with chronic pain. *Ideggyogy Sz* 2012; közlésre elfogadva **IF: 0.236**

Poszter-prezentáció

G Orsi, G Perlaki, N Kovács, A Schwarcz, Z Pap, **Z Kalmár**, E Plózer, Á Csathó, R Gábiel, S Komoly, I Janszky, J Janszky. Coffee consumption may influence the hippocampus volume in young women. *ESMRMB 2011 Congress*, October 6-8, 2011, Leipzig, Germany

Előadások

Serdülőkori mioklonusos epilepszia agykori kezdettel

Tóth V, **Kalmár Zs**, Janszky J

Magyar Epilepszia Liga Tudományos Ülése, Miskolc, Május 22-24, 2008

Elhízás, testtömeg-szabályozás és a központi idegrendszer: volumetrias MR vizsgálatok

Orsi G, Plózer E, **Kalmár Zs**, Sellyei E, Schwarcz A, Perlaki G, Karádi K, Janszky J

Magatartástudományi Napok, X. Jubileumi Konferencia, Pécs, Május 25-26, 2010

Bóné B, Fogarasi A, Schulz R, Gyimesi C, **Kalmár Zs**, Kovács N, Ebner A, Janszky J.

Másodlagosan generalizált rohamok temporális lebeny epilepsiában. Magyar Epilepszia Liga

Kongresszusa, Kaposvár, Május 31.- Június 1-2, 2012

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm témavezetőimnek, **Dr. Janszky József** és **Dr. Komoly Sámuel** professzor uraknak a folyamatos biztatást, támogatást, a kutatások elvégzésében és az értekezés elkészítésében nyújtott felbecsülhetetlen segítséget.

Megköszönöm a **NeuroCT Pécsi Diagnosztikai Központ** vezetésének, különös tekintettel **Németh Bélának**, hogy lehetővé tették számomra a kutatómunka végzését.

Hálás vagyok szerzőtársaimnak, **Auer Tibornak**, **Schwarcz Attilának** és **Kovács Norbertnek**, hogy tagja lehettem a képalkotó munkacsoportnak, tanulhattam tőlük, értékes tanácsaikkal voltak segítségemre.

Köszönettel tartozom a klinika **minden dolgozójának** a támogató hozzáállásért, a segítségért, ugyanígy a **Diagnosztikai Központ munkatársainak**.

Hálás köszönet illeti az **elektrofiziológiai labor munkatársait**, a **PhD-hallgató társaimat**, mindenekelőtt **Horváth Rékát**, **Perlaki Gábort**, **Orsi Gergelyt**, akiknek szakmai tanácsai, segítsége és barátságos hozzáállása nélkül ez a munka nem készülhetett volna el.

Őszinte köszönettel és hálával tartozom **Mindazoknak**, akik a mindennapokban önzetlen segítségükkel, türelmükkel, támogatásukkal mellettem álltak, biztattak.