

Voxel-alapú morfometria alkalmazása a klinikai idegtudományokban

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Feldmann Ádám



PTE ÁOK Magatartástudományi Intézet

Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Komoly Sámuel, D.Sc.

Programvezető: Prof. Dr. Komoly Sámuel, D.Sc.

Témavezető: Prof. Dr. Komoly Sámuel, D.Sc.

Pécsi Tudományegyetem. Általános Orvostudományi Kar

2015.

1. Bevezetés

Az utóbbi évtizedben a képalkotó eljárások dinamikus fejlődésének lehettük tanúi, melyet jelentős mértékben támogatott a nagy számítási teljesítménnyel bíró számítógépek széleskörű elérhetősége. A nagyobb térbeli és jobb időbeli felbontás lehetővé tette, hogy a központi idegrendszer makroszkopikus működését az új képalkotó eljárások segítségével térképezzük fel. A képalkotó eljárások közül különösen a mágneses rezonancia alapú képalkotás (MRI) terjedt el, melynek több előnyös tulajdonsága ismert; non-invasív, a vizsgálat alatt a szervezetet sugárterhelés nem éri, a mágneses térnek nincsen bizonyítható káros hatása az emberi szervezetre, működtetése, költséghatékony. A dolgozatomban egy összetett MR képfeldolgozási eljárást mutatok be, a voxel-alapú morfometriát vagy röviden VBM-et és annak különféle felhasználási módjait a klinikai idegtudományok különböző területein. A voxel-alapú morfometria egy komplex, több lépcsős statisztikai eljárás, melynek lényege az agyról alkotott, nagy térbeli felbontású anatómiai képek közötti morfológiai, szerkezeti és térfogati különbségek detektálása milliméteres térbeli felbontási tartományban. A módszer fő jellemvonása, hogy az adatok értékelése és elemzése a koponya MR felvételek képsorozatain végzett többváltozós statisztikai eljárások segítségével zajlik.

Az alaki, formai leírás gyakran az első, kvantitatív lépést jelenti ma is egy újfajta biológiai jelenség leírása során. A formai, alaktani leírás komplex képet nyújthat egy adott organizmus fejlődéséről, funkcióinak, illetve diszfunkcióinak változásáról, egyben kvantifikálhatóvá is téve azokat. Metodológiai szempontból nézve, lehetőséget nyújt a formai tulajdonságok és az azzal összefüggésben tárgyalható egyéb tényezők, mint változók statisztikai alapú összehasonlítására. A humán központi idegrendszer komplex morfológiai jellege és a hozzá szervesen kapcsolódó funkcionalitás vizsgálata újabb összehasonlítási lehetőségként jelenik meg. Az in vivo, non-invasív vizsgálatok új lehetőségei számos különböző megközelítésben vizsgálhatják az emberi agy neuroanatómiájának formai különbségeit és szerkezeti változatosságát, illetve funkcionalitását. Az új lehetőségekkel párhuzamosan új tudományterületként fejlődött ki a computational neuroanatomy, amely a számítástechnika és a matematika különféle ágainak, mint a topológia, lineáris algebra, többváltozós adatelemzés eszköztárának hathatós felhasználásával dolgozza fel a képalkotó eszközök által nyert képek nyers adatait.

A szerkezeti tulajdonságokat MRI felvételeken elsőként vizsgáló eljárások adott anatómiai területeket próbáltak lokalizálni manuális körülrajzolás, terület kijelölés segítségével. Ezen eljárások elsődleges célja, gyakran egy adott anatómiai terület térfogatának meghatározása, illetve különböző eredettel bíró laesiók kiterjedésének és méretének pontos meghatározása volt. E módszerek segítségével a manuálisan és képszeletenként körülrajzolt területeket egy egyszerű térbeli integrálással összesítve az adott régió térfogatát kapták eredményül. A módszer újdonsága és ígéretes lehetőségeinek dacára számos megoldandó problémával rendelkezett. Ilyen volt többek között a manuális régiókijelölés alatt a természetes kéztremorból fakadó artefact, valamint további pontatlanságot okoztak az élesen nem elkülöníthető anatómiai határok. A fenti potenciális hibaforrások kiküszöbölése csakis egy teljesen standardizált és automatizált eljárás segítségével képzelhető el.

A voxel-alapú morfometria, vagy VBM segítségével új lehetőségek nyílnak a különböző neurodegeneratív betegségek patomechanizmusainak pontosításában, valamint longitudinális vizsgálatok formájában azok progressziójának nyomon követésében és a különböző komplex pszichológiai jelenségek agykérgi mechanizmusainak mélyebb feltárásában. A voxel-alapú morfometriát alkalmazó eljárásokat elsősorban csoportok közötti összehasonlításokhoz fejlesztették ki, ebből következően az összes, csoportos statisztikai összehasonlításra érvényes statisztikai követelmény-rendszernek meg kell felelniük. Az eljárás további előnye a képfeldolgozási és statisztikai folyamatok teljes automatizáltsága, amely képes kiküszöbölni az emberi tényező okozta műtermékek megjelenését a vizsgálatokban.

2. Célkitűzések

A dolgozatban a voxel-alapú morfometria eljárása segítségével három fő területen vizsgáltunk betegcsoportok és egészséges kontrollszemélyek közötti, valamint betegcsoportokon belüli összefüggéseket a szürkeállomány regionális koncentrációja és különböző klinikai állapotok között.

2.1. Elsőként a Parkinson-kórban szenvedő betegeknél gyakran fellépő, a betegséghez köthető depresszió jelenségét vizsgáltuk. A depresszió 40% körüli előfordulással bír a Parkinson-kóros betegek között. Tanulmányunkban idiopáthiás Parkinson-kórban szenvedő depressziós és nem depressziós pácienseket, valamint nem- és életkor illesztett egészséges kontrollcsoportot hasonlítottunk össze voxel-alapú morfometriával, továbbá vizsgáltuk a depresszió súlyosságával összefüggő morfometrikus eltéréseket is a Parkinson-kóros betegcsoportban. Célunk az volt, hogy megállapítsuk, mely specifikus regionális kortikális, illetve szubkortikális területek köthetőek a Parkinson-kórban előforduló depresszióhoz, hogy ezáltal jobban megismerhessük e betegség egyik fő, nem motoros komponensét.

2.2. Második vizsgálatunkban azt igyekeztünk kideríteni, hogy az első epizódos szkizofrénias betegeknél mely agykérgi szürkeállomány területek függhetnek össze a szkizofréniahoz köthető (Theory of Mind) ToM zavarral, amely az egyik leginkább kutatott a szociális kognícióval összefüggő funkcionális deficit. További kérdésünk az volt, hogy a ToM deficittel összefüggő területek köthetőek e a szkizofréniaiban már többször fellelt lokális kérgi állománycsökkenésekhez.

2.3. Harmadik vizsgálatunk egy nagyon ritka neurológiai kórképhez, a Posterior Corticalis Atrophiához köthető. A vizsgálat során igyekeztünk megállapítani, hogy a korai PCA és a korai Alzheimer-kór milyen kortikális atrophizációs mintázataiban térhet el, illetve egyezik meg. Kíváncsiak voltunk továbbá arra, hogy neuropszichológiai tesztek eredményein alapuló fMRI-vizsgálatok segítségével kimutatott funkcionális deficitek kortikális aktivációs mintázatai mennyiben esnek egyben a kérgi szerkezet atrophiájával.

3. Módszerek

A voxel-alapú morfometrián alapuló vizsgálatok alkalmával általában vékony, nagy szeletszámú és felbontású T1 – súlyozott 3D MP-RAGE, vagy GE scannerek esetében, SPGR szekvenciákat alkalmazhatunk. Minden egyes vizsgálati személynél azonos szekvencia mellett azonos paraméter-beállítások is szükségesek. Az eltérő paraméterek más kontrasztarányt és képtulajdonságokat eredményeznek, amelyek szabad szemmel nem mindig észlelhetők, azonban a statisztikai összehasonlítások során műtermékekhez, és általuk hibás eredményekhez vezethetnek. További lényeges szempont a vizsgált személyek fejpozíciója az MR felvételek készítése során, amelyet minden esetben az anterior és posterior commissurákat összekötő képzeletbeli egyeneshez igazítunk. A valóságban, a fej viszonylag pontos pozícionálása ellenére, minden mérésnél van néhány milliméteres interindividuális eltérés, amely a képfelbontás mértéke miatt (1 - 1.5 - 2mm) szintén műtermékből eredő különbségekhez vezethet. Ezek később szoftveres korrekcióra szorulnak. Ezt a korrekciót funkcionális MR szekvenciák esetében a scanner automatikusan maga elvégzi. A képkinyerés utáni, az összehasonlíthatóság szempontjából legfontosabb feldolgozási elem a közös sztereotaxiás térbe pozícionálás, amely kiküszöböli a fej térbeli elmozdulásaiból eredő különbségeket és azonos térbeli helyzetbe pozícionálja az egyedi MR felvételeket. A legegyszerűbb pozícionálási eljárás a koregisztráció, amely a tér irányainak megfelelően hat térbeli transzformációt, három elforgatást és három eltolást alkalmaz individuális felvételek közös pozícióban való elhelyezésére. Egy ennél bonyolultabb eljárás 12 paraméteres lineáris affin, vagy hasonlósági transzformáción nyugszik, amely, az előzőekben említettek mellett nagyítási és nyírási műveleteket is tartalmaz, ahol nemcsak a térbeli helyzet, de méretbeli és kiterjedésbeli változások rögzítése és kiküszöbölése is történik. Ez esetben a közös sztereotaxiás alapot egy ún. referencia agy, vagy templát képezi. A referencia-agy nagy

neurológia központok (NIH, MNI) által készített, több száz, kontroll személy felvételsorozatának átlagolt és jel/zaj arány javított képe, amelyet egy sztenderd atlaszhoz, az MNI-hez, vagy a Talairach–Tournoux atlaszhoz igazítottak. A szakirodalom kifejezetten ajánlja, hogy minden morfológiai eljárást alkalmazó intézménynek saját referencia felvételsorozatot kell létrehoznia vizsgálataihoz, melyet azután a nemzetközi etalonhoz igazít. Ezt az egyes intézmények, központok közötti MR berendezések és az azokra optimalizált szekvencia beállítások közötti eltérések teszik indokolttá. Az egyéni felvételsorozatokat úgy illeszthetjük az egyes templát képekhez, hogy a közöttük lévő négyzetes eltérések összegét minimalizáljuk, vagy más szóval, a két kép közötti korreláció maximalizációjára törekszünk. A 12 paraméteres hasonlósági transzformáció után egy másik, többnyire nemlineáris közelítő módszert is alkalmazunk a nagyobb pontosság elérésének érdekében. Minden térbeli normalizációs eljárás közös tulajdonsága, hogy a referencia kép és a hozzáigazított, regisztrált felvételek közötti különbség nem tűnik el, hanem egy transzformációs mátrix rögzíti a módosított paramétereket, amelyben a lokális és a globális volumenre, a formára, a girifikáció különböző mértékére utaló információk találhatóak. Az eljárás során egy sok paramétert tartalmazó, a regisztráció alatt bekövetkező forma, pozíció és térfogati változásokat nyomon követő deformációs mezőhöz jutunk a normalizált MR felvétel mellett. A deformációs mező tartalma, illetve annak valamilyen eljárással történő kinyerése ad értékelhető végeredményt a vizsgálati csoportok közötti elérésekről. A deformációs mezők különböző paramétereit, melyek a térbeli pozícióra utalnak, a Jacobi - féle mátrix tartalmazza. Ennek a felbontásából kinyerhetőek a forgatásra, formára, lokális megnyúlásra vonatkozó információk. A Jacobi – determinánsok ez esetben például a lokális térfogati változásokat rögzítik. A térbeli normalizáció mellett alkalmazott módszer a képszegmentálás, azaz szürke - és fehérállományra, valamint cerebroszpinális folyadékterekre való bontás és ezek külön-külön alkalmazása. A képszegmentálás által nyert képek már csak az adott szövettípusra vonatkozó információt tartalmaznak. Az összehasonlíthatóság további feltétele a képek simítása (smoothing). Ennek alkalmazása javítja a kép jel / zaj arányát és meghatározza azt a mérettartományt is, amelyben az egyes individuális különbségeket keressük. A képek simítását egy gauss - féle eloszlást megvalósító térbeli szűrővel (FWHM kernel) végezzük.

A voxel-alapú morfometria legfontosabb alkalmazási területe a szürkeállomány eltéréseinek vizsgálata, de gyakori a fehérállomány és a cerebroszpinális folyadékterek közötti összehasonlítás is. A módszert eredetileg a kortikális állomány denzitás - változásának mérésére fejlesztették ki, ahol a denzitás - változás nem direkt térfogati különbséget jelent. A térfogati és formai különbségek ugyanis megszűntek a térbeli normalizáció során, azokat a deformációs mező tartalmazza. Az itt megjelenő és mérhető különbségek abból adódnak, hogy a templát kép és az egyedi mérés képei egymáshoz nemcsak pozíciójukban, hanem méretükben is tökéletesen illesztettek. Így, ha egy helyen volumencsökkenés, illetve formai eltérés jelentkezik az egyes gyrusokban a templáthoz képest, akkor a téri normalizáció során a mérete a templát képhez fog igazodni, de megváltozott denzitásúvá válik, más szóval „koncentráció” változás lép fel. A voxel-alapú morfometria legegyszerűbb fajtája ezeket a különbségeket méri. Az eljárás egy továbbfejlesztett változatában, az optimalizált VBM-ben, olyan modulációs technika alkalmazható, amelyik a deformációs mező lokális térfogati adatait is hozzáadja a denzitás változás eredményeihez. Ez esetben a módszer által jelzett statisztikai különbségek a térfogati és denzitásbeli adatokat is egyaránt tartalmazzák. Jelenleg, a nagyobb informatív érték miatt az optimalizált VBM a leggyakrabban használt technika. A modulációval, illetve anélkül alkalmazott VBM különbségei.

4. Depresszió vizsgálata Parkinson-kórban

Hasonlóan a más neurodegeneratív rendellenességekhez, életkor az egyik fő kockázati tényező Parkinson-kórban. Mivel az életkorral a depresszió gyakorisága is növekszik, nem meglepő, hogy a depresszió egy gyakori betegség a Parkinson-kórban szenvedő betegek között, és előfordulási aránya

több mint 40%. A korai betegségkezdés, akinetikus rigiditás, jobb oldali dominancia, a testtartás instabilitása, kognitív zavarok és szorongás hajlamosító tényezők a depresszióra Parkinson-kórban. Több funkcionális változást is kimutattak depressziós betegeknél Parkinson-kórban, csökkent glükóz metabolizmust mutattak ki a nucleus caudatusban és az inferior orbitofrontális kéregben PET vizsgálat segítségével depressziós Parkinson-kóros betegeknél. A mediális frontális kéregben bilaterálisan csökkent aktivitás is szintén kimutatható ezeknél a betegeknél. Ismeretes, hogy a dopaminerg, noradrenerg és szerotoninerg rendszerek diszfunkciói is aktívan részt vesznek a Parkinson-kórban előforduló depresszió pathofiziológiájában.

4.1. Klinikai adatok

4.1.1. Résztvevők és klinikai adatok

A vizsgálatban 50 fő idiopáthiás Parkinson-kórban szenvedő (n = 50, életkor: 61.6 ± 7.5 év, nem = 20 nő) és 16 fő nem és életkor szerint illesztett egészséges kontroll személy vett részt (életkor: 54.3 ± 10.4 év, nem = 7 nő). A kontroll csoportban sem neurológiai, sem pedig pszichiátriai zavar nem fordult elő. A neurológiai kivizsgálás részeként az MMSE, Montgomery-Asberg-féle depresszió skála (MADRS), Addenbrook kognitív teszt, a Weschler-féle intelligencia teszt magyar változata (MAWI-H), valamint az UPDRS és Hoehn-Yahr-féle klinikai skálákat alkalmaztuk. A vizsgálatban két alcsoportot képeztünk 23 fő depressziós és 27 fő nem depressziós páciens segítségével. A csoportba kerülés kritériumául a nemzetközi gyakorlatnak megfelelően a MADRS=13 pontszámot választottuk. Minden résztvevő jobb kezes volt, ezt az Edinburgh kezességi kérdőív segítségével teszteltük. Nem-paraméteres Mann-Whitney U-teszttel elemeztük a klinikai és szociodemográfiai adatok közötti alcsoportonkénti lehetséges különbségeket. Minden beteg L-dopa kezelésben vett részt, de egyiknél sem alkalmaztak antidepresszáns terápiát. Azokat a betegeket, akik korábban pallidotómián, thalamotómián estek át, vagy DBS beültetésben vettek részt, továbbá rendellenes denzitást észleltünk a T2-súlyozott agyi MR felvételeken, a vizsgálatból kizártuk. Kizártuk továbbá a kognitív zavarokat mutató betegeket, mivel bizonyított, hogy esetükben a szürkeállomány denzitása egyes régiókban csökkent.

4.1.2. MRI képkinyerés és feldolgozás

Nagy felbontású T1-súlyozott 3D MP-RAGE felvételeket készítettünk 1.0 T MRI szkennel (Siemens, HarmonyExpert, Németország) segítségével az alábbi paraméterek felhasználásával: TR = 2110 ms, TE = 3,93 msec, flip-angle = 15 °, FOV = 172 × 230, vastagság = 2 mm gap nélkül. Minden felvételt az anterior-és posterior commissurákat összekötő vonalhoz igazítottunk. A képfeldolgozást az SPM2 toolbox segítségével végeztük (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK).

4.1.3. Voxel alapú morfometria és statisztikai analízis

Az Általános Lineáris Modell segítségével azonosítottuk a specifikus regionális különbségeket a szürkeállomány koncentrációjában a csoportok közötti és a csoportokon belüli összehasonlító vizsgálatok során. A csoportos összehasonlításokban a PD vs. Kontroll és NDPD vs. DPD alcsoportok feldolgozott szürkeállomány felvételeit hasonlítottuk össze. A MADRS pontszámok és a DPD csoport szürkeállomány felvételeinek segítségével regresszió analízist végeztünk, hogy feltárhassuk a szürkeállomány denzitás és a depresszió súlyossága közötti esetleges statisztikai összefüggéseket. A szürkeállomány koncentrációját a betegcsoportok és a kontroll csoport esetében többszörös regressziós modell segítségével vizsgáltuk, melybe az életkor és a nem, mint zavaró kovariánsok szerepeltek. Kontrasztok segítségével határoztuk meg a regionális szürkeállomány koncentráció különbségeket csoportok között és a csoporton belül. Ezek a kontrasztokat úgy paramétereztük, hogy a szürkeállomány koncentráció növekedését és csökkenését is jelezzék. A statisztikai elemzések

eredményeit szignifikánsnak tekintettük a $p < 0,05$ szinten, False Discovery Rate korrekciót alkalmazva a fals pozitív eredmények kiküszöbölésére.

Statistikailag szignifikáns különbségek a szürkeállomány denzitásban a csoportok között

	Régiók	z-értékek	Klaszter méretek	MNI koordináták		
				x	y	z
DPD < NDPD	L Orbitofrontal inferior g.	3.89	456	27	37	9
	L Rectus g. ^a	3.69		15	29	15
	L Orbitofrontal inferior g. ^a	3.38		35	37	8
	R Temporal superior pole	3.64	148	29	13	29
	R Rectus g	3.44	69	14	29	16
Regresszió a MADRS ^b értékekkel DPD csoportban	R Temporal medial g	5.52	202	47	15	11
	R Parahippocampal g.	5.09	201	16	12	28
	R Cingular medial g.	4.92	624	4	12	36
	R Cingular anterior g. ^a	4.57		5	1	35
	L Orbitofrontal medial g.	4.80	44	23	42	17
	R Orbitofrontal superior g.	4.69	28	17	39	22
	R Cerebellum	4.37	26	16	44	26

4.1.5. Eredmények

VBM eljárás segítségével csoportos összehasonlításokat végeztünk. Nem találtunk különbséget a szürkeállomány denzitások között a összes PD, DPD vagy NDPD csoportokban a normál kontroll csoporthoz viszonyítva. Azonban jelentős szürkeállomány denzitás csökkenést találtunk a bal oldali inferior orbitofrontális gyrusban, a gyrus rectusban bilaterálisan és a jobb oldali superior temporális pólusban a DPD betegcsoportot az NDPD betegcsoporttal összehasonlítva. A depresszióban szenvedő Parkinson-kóros betegek szürkeállomány denzitás változása. A MADRS pontszámokat összevetettük a szürkeállomány denzitásával a DPD alcsoportban. Negatív korrelatív viszonyt találtunk a depresszió súlyossága (MADRS pont) és a szürkeállomány denzitása között a jobb gyrus rectusban és bilaterálisan a medialis és inferior orbitofrontális régiók területein a DPD betegcsoportban. Figyelemre méltó, hogy ezeken a területeken szignifikánsan különbözött DPD és NDPD csoportok szürkeállomány denzitása. A szürkeállomány denzitása számos további struktúrában korrelált a MADRS pontszámokkal a DPD alcsoportban, beleértve a jobb oldali mediális temporális gyrust, a jobb oldali parahippocampalis gyrust, a jobb mediális és anterior cinguláris kortextet a bal mediális és jobb oldali superior orbitofrontális régiókat és a jobb oldali cerebellum egy részét.

4.1.6. Megbeszélés

A teljes Parkinson-kóros betegcsoport egészséges kontrollcsoporthoz hasonlítva, nem találtunk szignifikáns szürkeállomány csökkenést. Ez az eredmény több hasonló típusú vizsgálat eredményét támasztja alá. Ezzel szemben, a depressziós és nem depressziós Parkinson-kórban szenvedő betegek alcsoportjait összehasonlítva, szürkeállomány koncentráció csökkenést tapasztaltunk a depressziós csoportban a bal oldali inferior orbitofrontális gyrusban, a gyrus rectusban bilaterálisan a nem depressziós betegcsoporthoz képest. Az orbitofrontális régió és a gyrus rectus morfológia eltérése, valamint diszfunkciója jól ismert tény a különböző depresszív zavarokban. Az orbitofrontális régió csökkent térfogata és a hipofunkcionalitása megfigyelhető az öregkori, késői kezdetű depresszív zavarokban és a major depresszív zavarokban egyaránt. Az orbitofrontális régió, melynek medialis része kiemelkedő szerepet játszik az érzelmi feldolgozási folyamatokban, morfometriával mérhető

eltérései szisztematikusan megjelennek a depresszióval összefüggő vizsgálatokban. Postmortem neuropathológiai vizsgálatok szerint a posterior orbitofrontális régiókban mind a kéreg vastagsága, mind pedig a neuronok mérete lecsökkent major depresszív zavarokban úgy, a kognitív funkciók intaktak maradtak. Más vizsgálatok fokozott anyagcserét és csökkent agyi véráramlást is kimutattak az orbitofrontális kéregben a depresszióval összefüggésben. Eredményeink összhangban vannak korábbi funkcionális vizsgálatok eredményeivel, melyek az orbitofrontális régió működési zavarát jelzik a Parkinson-kórban előforduló depresszióban.

5. Regionális szürkeállomány csökkenés és Theory of Mind deficit első epizódos szkizofrénias betegekénél

5.1. Bevezetés

A szkizofrénia egy hosszan tartó, progrediáló mentális zavar, rossz funkcionális kimenettel. A szociális megismerés, különösen az elmélet (Theory of mind, TOM), döntő szerepet játszik a társadalmi viselkedés és a funkcionalitás szabályozásában a szkizofrénias megbetegedésekben is. A mentalizáció (ToM) az a komplex szociokognitív képesség, melynek segítségével értékeli mások mentális állapotait és ezáltal tulajdonítunk más személyeknek tudást, hiedelmeket és szándékokat. Több vizsgálatban egészséges önkéntesek részvételével feltárták a mentalizációban résztvevő különböző agykérgi struktúrák szerepét. Az eredmények szerint a prefrontális kéreg egyes régiói (pl. ventromedialis prefrontális kéreg (PFC), orbitofrontális kéreg), a temporális kéreg különböző területei (pl. temporális pólusok, superior temporális sulcus) és a temporo-parietális áréák (temporo-parietális junction) területei szorosan köthetőek a mentalizációs képességek működéséhez. Számos megállapítás és eredmény arra utal, hogy a szkizofrén betegek nagy részénél a ToM készségek már a betegség kezdete előtt hosszú idővel károsodtak. A tanulmány célja, hogy feltárja a strukturális rendellenességek és a károsodott szociális kognitív képességek közötti összefüggéseket, valamint megvizsgálja az összefüggést a ToM teljesítmény és a strukturális agyi változások között az első epizódos szkizofrénias betegek esetében. Az a hipotézisünk, hogy a szkizofrénias betegek ToM képessége szignifikánsan rosszabb az egészséges kontrollszemélyekhez képest. Továbbá azt vártuk, hogy a hiányos ToM készségekhez agyi szürkeállomány szerkezeti eltéréseket feleltethetünk meg voxel-alapú morfometria segítségével.

5.2. Módszerek

A szkizofrénia csoport 18 fő (SG) (11 férfi és 7 nő), a DSM IV diagnosztikai kritériumai szerint szkizofrénias betegekben szenvedő betegtől állt. A betegeket a PTE ÁOK Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikájáról vontuk be a vizsgálatba. Azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében kábítószer fogyasztás, neurológiai rendellenesség, mentális retardáció vagy szkizofrénias betegségtől függetlenül jelentkező független kognitív deficit jelent meg kizártuk a vizsgálatból. A mintában olyan személyeket válogattunk be, akik betegsége öt éven belül kezdődött. A betegek második generációs antipszichotikum kezelésben részesültek (amisulpride $n = 2$, $n = 2$ az aripiprazol, klozapin $n = 2$, $n = 3$ az olanzapin, risperidon $n = 7$, ziprazidon $n = 1$), kivéve egy főt, aki a kombinált az olanzapin és flupenthixol depó injekció kezelést kapott. A kontroll csoport (CG) 21 fő egészséges kontrollszemélyből állt (11 férfi és 10 nő), akiket különböző forrásokon keresztül vontunk be a vizsgálatba, részben újsághirdetések, részben pedig a helyi munkaügyi központ segítségével igénybe véve. A kontrollszemélyek esetében a pszichiátriai (egyéni vagy családi) és a neurológiai megbetegedések, pszichoaktív anyagoktól való függőség (kivéve a koffein és dohány) vizsgálatból kizáró tényező voltak. Az egészséges kontrollszemélyek csoportja az életkor, az iskolai végzettség, a társadalmi-gazdasági és a foglalkozási-státusz jellemzői mentén illeszkednek a vizsgált betegcsoportéhoz. A Wechsler Felnőtt Intelligencia Skála (WAIS-H) magyar változata segítségével mértük az általános intelligenciát. A pszichopatológiai értékelést a Pozitív és Negatív Szindróma Skála (PANSS) segítségével végeztük. Mivel a depresszió befolyásolhatja ToM teljesítményt, a depressziós tüneteket is értékeltük a PANSS depresszió alskála segítségével (tételek:

depresszió, bűntudat, szorongás és szomatikus aggodalom). Az összes vizsgálatban résztvevő személy jobbkezes volt (Edinburgh kezességi kérdőív). Egy meta-analízis eredményéből kiindulva, mely szerint a ToM készségek skizofréniában szenvedő betegek esetében a nemtől függetlenek, vegyes csoportokat használtunk az összehasonlítások során.

5.1.1. ToM feladatok

A ToM teljesítmény felmérésére faux pas (FP) feladatokat használtunk. Egy tipikus FP feladat egy komplex társas helyzetet tartalmaz, amikor valaki mond valamit, amit nem kellett volna, vagy valamit, ami kínos. A feladat és a szituáció átfogó megértésére magasabb rendű tudatelméleti készségek használatára van szükség. A résztvevők 5 FP feladatot hajtottak végre a vizsgálat során.

5.1.2. Képkinyerés és képfeldolgozás

Nagy felbontású T1-súlyozott 3D MP-RAGE felvételeket készítettünk 1.0 T MRI szkennerekkel (Siemens, HarmonyExpert, Németország) segítségével az alábbi paraméterek felhasználásával: TR = 2110 ms, TE = 3,93 msec, flip angle = 15 °, FOV = 172 × 230, vastagság = 2 mm gap nélkül. Minden felvételt az anterior-és posterior commissurákat összekötő vonalhoz igazítottunk. A képfeldolgozást az SPM2 toolbox segítségével végeztük (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK).

5.1.3. VBM előfeldolgozás

Optimalizált VBM módszert alkalmaztunk a skizofréniás betegek csoportja és az életkor illesztett kontrollok csoportjának összehasonlításához. Első lépésként, az egyéni template képet hoztunk létre az összes felvétel segítségével és azonos sztereotaxiás térbe helyezzük azokat a standard SPM T1 template segítségével. A nagy felbontású 3D MP-RAGE képeket ugyanazon sztereotaxiás térbe helyezzük és regisztráltuk a saját templát kép alkalmazásával. Következő előfeldolgozási lépésként térbeli normalizálást végeztük 12-paraméteres affin-transzformáció segítségével (3x forgatás, 3x eltolás, 3x nagyítás-kicsinyítés, 3x nyírás), majd nemlineáris normalizációt végeztünk egy 7x9x7 diszkrét koszinusz transzformációt megvalósító bázisfüggvény segítségével 16 iterációs lépésben. A normalizált felvételeket újra-mintavételeztük egy trilineáris interpolációval úgy, hogy 1x1x1 mm izotróp felbontást kapjunk. A feldolgozás következő fázisában a szürkeállományt, fehérállományt és a liquor tereket kép szegmentációs eljárás segítségével különítettük el egymástól. Ezeket a szegmentált és normalizált szürkeállomány képeket a pontosabb térfogati eltérések megállapítása miatt moduláltuk a normalizációs eljárásból nyert transzformációs mátrixok Jacobi-féle determinánsainak segítségével. Végül, utolsó lépésként egy 8 mm-es (FWHM) Gauss-kernel segítségével az adatokat simítottuk, a jel/zaj arány növelése és a denzitás eltérések mérettartomány-érzékenységeinek meghatározása miatt.

5.1.4. Eredmények

Nem találtunk szignifikáns különbséget az életkor ($t = 0,49$, $p = 0,63$) és a nemek közötti összehasonlítás során a ($\chi^2 = 0,3$, $df = 1$, $p = 0,58$) skizofén betegek és egészséges kontrollszemélyek között. A WAIS-H IQ ($t = 4,2$, $p < 0,001$) pontszámok szignifikánsan alacsonyabbnak mutatkoztak a kontroll csoporthoz képest. A kontroll csoport jelentősen jobbnak bizonyult az FP feladatok végrehajtása során, mint betegek csoportja (átlag SG = 6,3, SD SG = 2,6; átlag CG = 8, SD CG = 1,4, $t = 2,52$, $p = 0,016$). A kontroll FP feladatokban nem találtunk csoportközi ($t = 0,41$, $P = 0,68$; átlag SG = 7,6, SD SG = 1,5; átlag CG = 7,8, SD CG = 1,5) különbségeket. Az FP feladatok eredményeinek csoportközi összevetését a nem-paraméteres Kruskal-Wallis-tesztel végeztünk. A skizofren betegek alcsoportja (átlag = 6,4, SD = 2,5, mean rank = 8,6) rosszabb teljesítményt nyújtott az IQ pont illesztett egészséges kontroll

személyekhez képest (átlag = 8,4, SD = 1,2, mean rank = 14,4) a faux pas feladatban ($\chi^2(1,22) = 4,416$, $P = 0,036$). Nem találtunk szignifikáns korrelációt a PANSS és FP eredmények (pozitív tünetek: $r = -0,031$, $p = 0,9$; negatív tünetek: $r = 0,138$, $p = 0,59$, általános tünetek: $r = 0,018$, $p = 0,94$; depresszív tünetek: $r = -0,040$, $P = 0,88$; PANSS összes: $r = -0,062$, $p = 0,81$) között. Megállapítottuk, hogy az FP nem korrelál olyan demográfiai változókkal mint a kor: $r = 0,22$, $p = 0,93$; a betegség kezdete: $r = 0,007$, $p = 0,979$, vagy a betegség időtartama: $r = 0,086$, $p = 0,736$.

5.1.5. VBM eredmények

A szkizofréniában szenvedő betegek csoportja és a kontrollcsoport szürkeállomány denzitásának összehasonlítása során jelentős denzitás csökkenést találtunk az inferior frontális gyrus, a mediális orbitofrontális gyrus, a fusiform gyrus, az insula, a superior temporális gyrus, a hippocampus, a parahippocampal gyrus és az inferior occipitalis gyrus területein a bal oldali hemispheriumban. Alacsonyabb szürkeállomány denzitás jellemezte a gyrus rectus, a precentrális gyrust és a medialis occipitalis gyrust a jobb agyféltekében a betegcsoportunknál a kontroll csoportéhoz képest. További bilaterális szürkeállomány denzitás csökkentést figyeltünk meg a superior frontális, superior orbitofrontális, inferior temporális, mediális temporális gyrusokban valamint a kisagy területén is. A szürkeállomány denzitás növekedésére utaló jelet nem találtunk az betegcsoportban az egészséges

5.1.6. Csoporton belüli analízis voxel- alapú morfometriával

Következő lépésként, regresszió analízist végeztünk, hogy összefüggést keressünk a szürkeállomány denzitás és a Faux Pas teszteredmények között a betegcsoporton belül. A teljes intracraniális térfogatot (TIV), mint zavaró, kovariáns tényezőt vettük figyelembe a WAIS-H pontszámokkal együtt. A VBM regresszió analízis eredményei szerint szignifikáns pozitív korreláció mutatható ki a csökkent FP teljesítmény és a szürkeállomány denzitásának csökkentése között a jobb oldali mediális frontális gyrus, bal oldali superior orbitofrontális gyrus, bal oldali inferior temporális gyrus és bilaterálisan temporális pólusok között. A két vizsgálat után a csoportok közötti összehasonlításból és regressziós elemzés eredményeiből származó, a szürkeállomány denzitás eltéréseire vonatkozó eredményeket külön képeken rögzítettük. Ezeket az eredmény képeket egymáshoz regisztráltuk úgy, hogy a csoportközi összehasonlítás és a betegcsoporton belüli regresszió analízis eredményeit közösen ábrázoltuk egy nagyfelbontású, anatómiailag részletes T1 súlyozott MR felvételen. A következő területeken találtunk átfedő régiókat: bal oldali orbitofrontális régió [MNI koordinátái: 19, 34, 14, Brodmann terület (BA = 11)], és a jobb medialis temporális gyrus MNI koordinátái: [43, 5, 25, (BA=21)]. Szomszédos, de nem átfedő régiókat találtunk a jobb oldali mediális frontális és bal inferior temporális gyrusok területén is.

5.1.7. Megbeszélés

Eredményeink szerint a szürkeállomány csökkenése számos szürkeállomány régióban a szkizofréniás betegség korai szakaszában jelentkezik. Különbségeket figyeltünk meg a frontális, temporális, occipitalis, szürkeállományi területeken és a cerebellumban is. Ezek az eredmények összhangban vannak a korábbi morfometriai vizsgálatok eredményeivel, melyek leírták a szkizofréniás korai szakaszának szürkeállomány rendellenességeit. Vizsgálatunkban a legerősebb korrelációkat a szürkeállomány denzitás és a Faux Pas teljesítmény között a prefrontális és temporális kérgi területeken találtuk. A prefrontális régiók (főleg orbitofrontális és mediális területek) tekintetében több vizsgálati is megállapította, hogy a szociokognitív feladatok végrehajtásában vesznek részt szkizofréniában szenvedő betegek esetében. A VBM eredmények együttes elemzése azt sugallja, hogy a szürkeállomány denzitás csökkenése a orbitofrontális és temporális régiókban szerepet játszik a ToM deficitben.

6. Atrophia és a fronto-parietális figyelemi folyamatok korai károsodása járulhat hozzá a magasabb rendű vizuális funkciók zavaraihoz Posterior Corticalis Atrophiában

6.1. Bevezetés és célkitűzések

A Posterior Corticalis Atrophia (PCA) egy ritka progresszív lefutású demencia, melyet először Pick írt le. A PCA kifejezést eredetileg öt olyan beteg esetében alkalmazták, akiknél téri-vizuális diszfunkció lépett fel. A PCA-s páciensek esetében jellemző, hogy míg a nyelvi és memória képességeik viszonylag sokáig megtartottak, addig a magasabb rendű vizuális folyamatok funkcióromlása korán megjelenik. Jelenlegi ismereteink szerint a korai betegségkezdet, a lassú progresszió és a predomináns kétoldali posterior kortikális atrophia, amely in vivo MR felvételek szerint az occipito-parieto-temporalis régiókat érinti, különbözteti meg a PCA-t az Alzheimer-kórtól. Vizsgálatunkban a neuropszichológiai teszteken túl voxel-alapú morfometriát és funkcionális MRI-t alkalmaztunk a PCA-s páciensünk és az életkor illesztett egészséges kontrollcsoport, valamint korai Alzheimer-kórban szenvedő betegek adatainak összevetése során (EAD).

6.2. Esetismertetés és módszerek

A vizsgálatban egy 54 éves, jobb kezes, felsőfokú végzettségű férfit vontunk be, akinél lassú funkcionális romlás volt megfigyelhető az utóbbi három év folyamán. Betegünk a nyakkendőjét nem képes megkötni, illetve az utóbbi egy évben az olvasás során gondot okoz hogy a következő sort megtalálja az olvasott szövegben. További tünete, hogy gépjármű vezetés során nehezen tud kihajtani a körforgalomból. Neurológiai vizsgálatok és pszichológiai tesztek (Addenbrooke-féle kognitív teszt, WAIS-H teszt, Rey-Osterrieth-féle Komplex Ábra Teszt) csökkent téri-vizuális memóriát, valamint a konstrukciós képességek hanyatlását jelezték. További vizsgálatok jelentős figyelemi diszfunkciót (Digit Symbol részfeladat a WAIS-H tesztben, pontszám 3) tártak fel. Más neurológiai tünet nem jelentkezett, a nyelvi készségek jó voltak, de betegünk a verbális memória feladatban átlag alatti teljesítményt nyújtott. A vizsgált páciens látásélessége megfelelő volt a vízus normálisnak mutatkozott. A vizuális kiváltott potenciálok 50%-os amplitúdó csökkenést mutattak a bal oldalon. A CSF normális volt. Autoimmun betegségekre, tumorra, HIV fertőzésre, anti-neurális antitestekre (Hu, Yo, Ri, amphiphysin, MA, CV2) és Western-blot vizsgálat a 14-3-3 fehérjére negatívnak mutatkozott. Az elvégzett SPECT vizsgálat csökkent corticalis perfúziót jelzett mind az occipitalis, mind pedig a fali lebenyekben.

6.2.1. Vizsgálati személyek

Húsz fő egészséges kontrollszemélyt (életkori átlag: 51.3 év, SD: ± 4.32 év), továbbá hat fő, magasan képzett, korai Alzheimer-kórban (NINDS-ADRDA kritériumok szerint) szenvedő személyt (4 férfi, 2 nő, Dementia Rating Scale = 14,42, átlag MMSE = 25; átlagéletkor: 61,8 év, SD: $\pm 9,4$ év) vontunk be a VBM és fMRI vizsgálatokba. A funkcionális MRI-hez nyolc főt választottunk ki az egészséges kontrollszemélyek csoportjából (életkori átlag: 41.3 év: ± 6.32 év).

6.2.2. fMRI tesztek

6.2.2.1. Vizuális figyelemi teszt (feature conjunction task)

A vizsgálat során az MR scannerben fekvő páciens előtt a képernyőn különböző számú, azonos méretű függőleges és vízszintes vonal jelent meg homogén, fehér háttér előtt zöld, illetve piros színekben, ismételt bemutatásokban. Célingerként a függőleges piros vonalat határoztuk meg, amely 4, 8 vagy

12 függőleges zöld és piros vízszintes vonalak közé volt elrejtve. A célinger az esetek felében jelent meg az egyes képeken. A résztvevőket arra kérték, hogy nyomjanak meg egy gombot, amikor a célinger nem volt látható. Negyvennyolc ingerbemutatásra került sor, melyet négy különböző blokkba szerveztünk. A blokkok között 30 s nyugalmi fázist hagytunk. Minden blokk 12 bemutatást tartalmazott (10). Az egyes blokkokban az ingerek randomizáltan jelentek meg.

6.2.2.2.. Óra-teszt

Az óra teszt során a vizsgálati blokkokban analóg órákat mutattunk be két különböző mutatóállást variálva ($<60^\circ$ és $>90^\circ$), valamint mutató nélküli analóg órszámlapokat, mint kontrollképeket prezentáltunk a vizsgálati személyeknek. Az egyes ingereket randomizált sorrendben mutattuk be 4 másodpercig, majd ezután a kontrollképek következtek újabb 4 szekundum ideig. A vizsgálati alanyokat arra kértük, hogy nyomjanak meg egy gombot, amikor a mutatók 90° -nál nagyobb szöveget zárnak be. Összesen ötvenhat inger került bemutatásra négy blokkban. A blokkok között 30 secundumos szünetet tartottunk. Egy blokkban 14 ingert és 14 kontroll képet mutattunk be 112 másodpercig.

6.3. Képkinyerés és képfeldolgozás

6.3.1. Képkinyerés

T1-súlyozott axiális MPRAGE felvételeket készítettünk 1.0 T térerejű MRI scanner (Siemens HarmonyExpert, Németország) segítségével a voxel-alapú morfometria vizsgálatokhoz. A funkcionális MRI vizsgálatot 1,5 T MRI térerejű (Siemens Avanto, Németország) berendezés segítségével végeztük (EPI szekvenciával, TR = 3560 ms, TE = 50 ms, FA = 90° , FOV = 240 mm^2 , vastagság = 3 mm, mátrix = 128×128). Az fMRI vizsgálat mellett nagy térbeli felbontású, T1 súlyozott MP-RAGE szekvenciákat (TR = 1160 ms, TE = 4,24 ms, mátrix = 448×512 , vastagság = 0,8 mm, rés = 0,85 mm, FOV = 240 mm^2) is készítettünk. Valamennyi képkészítő adat feldolgozását az SPM2 szoftverrel (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) hajtottuk végre.

6.3.2. VBM elemzés

Korábbi vizsgálatok által már validáltegyetlen személy versus csoport összehasonlításokat végeztünk optimalizált VBM módszerrel. A szignifikanciát jelző alfa szintet 0.05 értékben határoztuk meg, melyet Family Wise Error módszerrel korrigáltunk a többszörös összehasonlítások során elkerülendő II típusú statisztikai hiba miatt. A funkcionális MRI adatokat az Általános Lineáris Modellt felhasználva elemeztük az SPM2 szoftver segítségével. Az adatokon a mozgásból adódó artefaktumokat kiszűrtük és az így korrigált felvételeket közös sztereotaxiás térbe helyeztük. Az individuális girifikációs különbségek elfedésére, valamint a jel/zaj arány növelésére 8 mm FWHM Gauss-kernelt alkalmaztunk. Az fMRI vizsgálat során az alfa = 0.001 értéket alkalmaztunk, melyet False Discovery Rate módszerrel korrigáltunk a fals pozitív adatok kiküszöbölésére.

6.4. Eredmények

Optimalizált VBM segítségével jelentős szürkeállományi denzitás csökkenést találtunk PCA-s betegünknel a kétoldali occipitalis inferior gyrusban és a jobb oldali mediális occipitalis régiók területén. Ezen túlmenően a szürkeállomány denzitása az anterior cinguláris cortexben (ACC), a frontális superior gyrusban és precentralis területeken is szignifikánsan csökkent a kontrollcsoporthoz képest. Ezzel szemben a korai Alzheimer-kórt a bal hippocampus atrófiája és a temporális és frontális lebenyek bilaterális szürkeállomány csökkenése jellemezte. Bár az ACC területén a kori Alzheimer-kóros csoportban is mutatkozott szignifikáns szürkeállomány denzitás csökkenés, a PCA-s páciens esetében ez kifejezettebb jelent meg a kontrollcsoporttal összevetve. Két fMRI vizsgálatot végeztünk,

hogy a vizuális figyelmi és keresési funkciók működését feltérképezzük. Az fMRI vizsgálatok során a vonásintegrációs tesztben mind az egészséges kontrollok, mind pedig a korai Alzheimer-kóros betegek esetében sokkal kifejezettebb aktivációt találtunk, mint a PCA-s páciensnél a bal superior occipitális régióban. A két kontrollcsoporttal szemben sem a bal inferior occipitális régióban, sem pedig az ACC-ben nem találtunk a feladatmegoldás alatt aktivációt a PCA-s betegnél. Ez az eredmény egybecseng a VBM által kapott atrófiát mutató területekkel. Az ACC aktivitása is hiányzik a PCA-s beteg esetében, szemben az egészséges kontrollszemélyek és a korai Alzheimer-kórban szenvedő kontrollszemélyek aktivációs mintázatával. Ez az eredmény szintén egybecseng a VBM során kapott ACC szürkeállomány denzitás eredményeivel. Az Óra-tesztben, a legmagasabb aktiváció az egészséges kontrollszemélyek és a korai Alzheimer kórosok esetében primer és szekunder occipitalis kérgi régiókban volt megfigyelhető. A PCA-s betegnél a feladat végrehajtása során egyedi occipitális területeken megnyilvánuló aktivitás-mintázat jelentkezett, melynek fő lokalizációja a mediális occipitális régiókba helyezhető.

6.5. Megbeszélés

Az adatok azt mutatják, hogy a szürkeállomány denzitás változása az egyes agyi területeken a korai PCA betegségben eltér az egészséges kontrollokétól és a korai Alzheimer-kóros csoportokétól egyaránt. A korai Alzheimer-kórral szemben a szürkeállomány denzitásának szembetűnő csökkenése az occipitális lebenyben mutatkozik meg és a mediális occipitális terület aktivitása jellemzi a korai PCA-t. Ezen túlmenően az ACC szürkeállomány denzitás csökkenése és hiányos aktivitása további jellemzője a korai PCA-nak (2B. ábra, 3. ábra és 3. táblázat). Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a PCA-ban korai figyelmi deficit áll fent, szemben az Alzheimer-kórral, ahol a elsőként a memóriafunkciókért felelős területek érintettek (hippocampus és bilaterális frontális areák). Vizsgálatunk eredménye szerint nemcsak a primér és szekunder vizuális területek funkciói, hanem a fronto-parietális figyelmi hálózat elemeinek atrophija eredményezheti a csökkent aktivációt és a hozzá kapcsolható vizuális figyelmi funkciózavart a korai PCA-ban.

7. Új eredmények összefoglalása

7.1. Depresszió Parkinson-kórban

A depressziós és nem depressziós Parkinson-kórban szenvedő betegek alcsoportjait összehasonlítva, szürkeállomány koncentráció csökkenést tapasztaltunk a depressziós csoportban a bal oldali inferior orbitofrontális gyrusban, a gyrus rectusban bilaterálisan a nem depressziós betegcsoporthoz képest. A depressziós Parkinson-kóros betegek csoportjában szignifikáns összefüggést találtunk a depresszió súlyossága és a megváltozott szürkeállomány denzitás között a jobb oldali mediális temporális gyrusban, a jobb parahippocampalis régióban, a mediális és anterior cinguláris kortexben, és a jobb oldali cerebellum területén.

7.2. ToM deficit korai szkizofréniában

A VBM regresszió analízis eredményei szerint szignifikáns pozitív korreláció mutatható ki a csökkent FP teljesítmény és a szürkeállomány denzitásának csökkentése között a jobb oldali mediális frontális gyrus, bal oldali superior orbitofrontális gyrus, bal oldali inferior temporális gyrus és bilaterálisan temporális pólusok között korai szkizofréniás megbetegedésben. Vizsgálatunk eredményei arra utalnak, hogy a hiányos ToM készségek a szkizofrenia korai szakaszában funkcionális megnyilvánulásai lehetnek a strukturális rendellenességeknek az orbitofrontális és temporális régiókban.

7.3.

7.4.

7.5.

7.6. A magasabb rendű vizuális működés és a figyelem zavara PCA-ban

Eredményeink azt mutatják, hogy a szürkeállomány denzitás változása az egyes agyi területeken a korai PCA betegségben eltér az egészséges kontrolloktól és a korai Alzheimer-kóros csoportokétól egyaránt. A korai Alzheimer-kórral szemben a szürkeállomány denzitásának szembetűnő csökkenése az occipitális lebenyben mutatkozik meg és a mediális occipitális terület aktivitása jellemzi a korai PCA-t. Ezen túlmenően az ACC szürkeállomány denzitás csökkenése és hiányos aktivitása további jellemzője a korai PCA-nak. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a PCA-ban korai figyelmi deficit áll fent, szemben az Alzheimer-kórral, ahol a elsőként a memóriefunkciókért felelős területek érintettek (hippocampus és bilaterális frontális areák). Vizsgálatunk eredménye szerint nemcsak a primér és szekunder vizuális területek funkciói, hanem a fronto-parietális figyelmi hálózat elemeinek atrophija eredményezheti a csökkent aktivációt és a hozzá kapcsolható vizuális figyelmi funkciózavart a korai PCA-ban.

8. Publikációk

8.1. A tézishoz közvetlenül kapcsolható publikációk

A tézishoz közvetlenül kapcsolódó cikkek

1. **FELDMANN A, ILLES Z, KOSZTOLANYI P, ILLES E, MIKE A, KOVER F, BALAS I, KOVACS N, NAGY F.** Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression. A voxel-based morphometry study. *Movements Disorders* 2008(23) 42-46. IF = 3.32, CIT = 82,
2. **FELDMANN A, KOVACS N, KOVER F, TENYI T, FEKETE S, HEROLD R.** Structural MRI investigation in schizophrenia with optimised voxel-based morphometry - a pilot study. *Psychiatr Hung.* 2007;22(6):456-461.
3. **HEROLD R, FELDMANN A, SIMON M, TENYI T, KÖVER F, NAGY F, VARGA E, FEKETE S.** Regional Gray Matter Reduction and Theory of Mind Deficit in the Early Phase of Schizophrenia: a Voxel-based Morphometric Study. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2009. 119(3):199-208 IF = 3.85, CIT = 45,
4. **FELDMANN A, TRAUNINGER A, TOTH L, KOTEK GY, KOSZTOLANYI P, ILLES E, PFUND Z, KOMOLY S, NAGY F, ILLES Z.** Atrophy and decreased activation of fronto-parietal attention areas contribute to higher visual dysfunction in posterior cortical atrophy. *Psychiatry Research: Neuroimaging.* 2008 okt 20. IF = 2.75, CIT = 9,

A tézis alapjául szolgáló cikkek szcientometriai adatai

Impakt faktor: 9.92

Független idézettség: 136;

Kumulatív impakt faktor: 24.3

Összes független idézettség: 201

9. Köszönetnyilvánítás

Szeretném köszönetemet kifejezni témavezetőmnek, Dr. Komoly Sámuel Professzor Úrnak, aki támogató figyelme mellett lehetővé tette, hogy Ph.D hallgatóként részt vegyek a Neurológia Klinika kutatásaiban, továbbá érzékeny figyelemmel kísérte szakmai fejlődésemet. Hasznos meglátásai, tanácsai és iránymutatásai nagyban hozzájárultak ahhoz, hogy tudományos közleményeim, illetve prezentációim sikeresen jelenjenek meg. Külön köszönettel tartozom Dr. Nagy Ferencnek, aki szakmai tapasztalatával és példaértékű emberi hozzáállásával segítette szakmai előrelépésem, valamint külön köszönet illeti Dr. Illés Zsoltot hasznos szakmai és emberi támogatásáért. Köszönetemet fejezném ki továbbá Dr. Herold Róbertnek, Dr. Kovács Norbertnek és Dr. Pfund Zoltánnak a rengeteg jó tanácsért és segítségért, valamint az élvezetes és előremutató szakmai diskurzusokért. Külön szeretném megköszönni a vizsgálatokban együttműködő orvoskollégák és a szakszemélyzet hathatós segítségét, illetve az egyes vizsgálatokban résztvevő betegek és egészséges kontrollszemélyek részvételét. Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni családom és feleségem, Feldmann-Németh Krisztina bátorítását, támogatását és türelmét, mellyel munkáimat végigkísérte.