

# Koponyatrauma hatására kialakuló fehérállományi mikrovérzések és a fehérállomány mikrostrukturális állapota közti összefüggések vizsgálata modern MRI módszerekkel



## Doktori értekezés tézisei

Dr. Környei Bálint Soma

PTE ÁOK Klinikai Idegtudományi Doktori Iskola

Idegtudományi Képzés program

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Janszky József

Doktori Iskola programvezetője: Prof. Dr. Bogner Péter

Témavezetők: Dr. Tóth Arnold, Prof. Dr. Bogner Péter



NEMZETI  
LABORATÓRIUM



Új Nemzeti  
Kiválóság Program



NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI  
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

AZ NKFI ALAPBÓL  
MEGVALÓSULÓ  
PROGRAM

## Tartalomjegyzék

Bevezetés .....	4
A diffúz axonkárosodás.....	4
A diffúz axonkárosodás kezelése, későbbi következményei.....	4
A diffúz axonkárosodás prognózisa .....	4
A DAI diagnosztikai nehézségei, klinikai képpalkotó vizsgálatok helye a DAI diagnosztikájában.....	5
A szuszceptibilitás súlyozott MR képpalkotás (susceptibility weighted MRI- SWI MRI .....	5
A diffúziós tenzor képpalkotás –diffusion tensor imaging (DTI MRI).....	6
Problémafelvetés, célkitűzés.....	7
Problémafelvetések.....	7
Célkitűzések.....	8
Módszerek.....	9
Módszerek I: TBI hatására kialakuló TMB-k jelintenzitás dinamikájának vizsgálata humán SWI vizsgálatokban	9
Alanyok .....	9
Klinikai adatok és felvételi CT paraméterek.....	9
MRI képpalkotás .....	9
Vérzéses és nem vérzéses MRI léziók értékelése .....	10
Statisztikai elemzés.....	10
Módszerek II.: A perileziósnáris fehérállomány mikrostrukturális állapotának feltárása lokális DTI paraméter eltérések vizsgálatán keresztül.....	11
Alanyok: .....	11
Képpalkotó protokoll .....	11
MRI felvételek kiértékelése .....	11
Statisztikai módszerek .....	12
Módszerek III.: Egyéni, tractus szintű DTI alapú neuroradiológiai döntéstámogató szoftver fejlesztése	13
Alanyok .....	13
Statisztikai elemzés.....	14
Eredmények .....	15
Eredmények I: TBI hatására kialakuló TMB-k jelintenzitás dinamikájának vizsgálata humán SWI vizsgálatokban	15
Eredmények II.: A perileziósnáris fehérállomány mikrostrukturális állapotának feltárása lokális DTI paraméter eltérések vizsgálatán keresztül.....	16
Eredmények III.: Egyéni, tractus szintű DTI alapú neuroradiológiai döntéstámogató szoftver fejlesztése	17
Konklúzió .....	18
Konklúzió I: TBI hatására kialakuló TMB-k jelintenzitás dinamikájának vizsgálata humán SWI vizsgálatokban	18
Konklúzió II.: A perileziósnáris fehérállomány mikrostrukturális állapotának feltárása lokális DTI paraméter eltérések vizsgálatán keresztül.....	18
Konklúzió III.: Egyéni, tractus szintű DTI alapú neuroradiológiai döntéstámogató szoftver fejlesztése	18
A disszertáció alapjául szolgáló eredeti közlemények, tudományos közlemények és kongresszusi összefoglalók jegyzéke, témavezetői, egyéb tudományos teljesítmény .....	19
Köszönetnyilvánítás.....	23

# Bevezetés

## A diffúz axonkárosodás

A szakirodalom szerint a koponya-agysérülés hatására kialakuló diffúz agyi elváltozások közül a DAI tartható a legjelentősebbnek. Okozhatja impakt és impulzív koponya-agysérülés is, melyek hatására létrejövő akcelerációs és decelerációs erők az agy különböző konzisztenciájú –így eltérő mozgási energiájú- állományainak (szürke-fehérállomány, törzsdúcok, agytörzs) egymáshoz viszonyított elmozdulása során fellépő nyíróerők által okoz sértést. A koponya-agy trauma során fellépő szögsebesség változások legjobban a szürke-fehérállomány határán és az agytörzsben, míg a különböző sűrűségből, tömegből adódó mozgási energia különbségek a törzsdúcokban érvényesülnek, így ezek a kialakuló DAI predilekciós helyei. Ezeken a területeken a fehérállományban futó kapillárisok diffúz (microvascularis) sérülései miatt mikroszkopikus méretű vérzések alakulhatnak ki, melyek egyben diagnosztikus értékkel is bírnak.

Típusosan nagy sebességű járművek utasainak tompa fejsérülésekor alakul ki, de felmerül a kórkép szerepe küzdősportolók sorozatosan elszenvedett enyhe, repetitív traumáiban illetve igazságügyi orvostani jelentőséggel bírhat „shaken baby syndrome”-ban.

## A diffúz axonkárosodás kezelése, későbbi következményei

Jelenleg gyógyszeres kezelés egyedül a DAI későbbi neuropszichológiai hatásainak (depresszió, szorongás, agitáció, impulzív viselkedés stb.) kezelésében áll rendelkezésünkre, mivel azonban a DAI a klasszikus neuropszichológiai kórképekhez képest természeténél fogva lényegesen kiszámíthatatlanabb lefolyású, hosszútávú gyógyszerelése az ilyen betegeknek különös körülményt igényel. Mára az is világos, hogy a rehabilitáció időben megkezdve a leghatásosabb, ezen okból is fontos a TBI mértékének korai, pontos diagnózisa.

## A diffúz axonkárosodás prognózisa

A súlyos DAI-t szenvedett betegek 90%-a perzisztens vegetatív állapotba kerül, ami akár évtizedekig is eltarthat. Ha a vegetatív állapotból fel is épülnek, az ilyen betegeknél -igen ritka kivétellel- végleges és súlyos kognitív, motoros és neuropszichológiai deficit marad vissza. A legtöbb esetben –ha elérhető- javulás komplex rehabilitáció, terápia hatására a traumától számított 12-24. hónapban várható.

Általánosságban elmondható, hogy a GCS 8 vagy az alatti értékkel járó DAI prognózisa a legrosszabb, ezzel egyenlő vagy rosszabb érték a későbbi súlyos neurológiai-neuropszichológiai deficitek szinte biztos kialakulását prognosztizálja. Megbízható prognosztikai faktor lehet továbbá a poszttraumás amnézia (PTA) DAI-ban: az egy hetet nem meghaladó PTA jobb prognosztikus jel. Az egy hónapot elérő vagy meghaladó PTA azonban

szignifikánsan rosszabb prognózissal jár, a sérült nagy valószínűséggel soha nem lesz képes újra munkába állni.

Lényeges prognosztikai faktor az életkor is, a legjobb prognosztikai jel a 20 év vagy az alatti életkor, az ennél magasabb mind negatívabb tényezőként szerepel a szakirodalomban.

## A DAI diagnosztikai nehézségei, klinikai képalkotó vizsgálatok helye a DAI diagnosztikájában.

A DAI diagnosztizálása mikroszkopikus volta miatt nehéz, napjainkban is legtöbbször csak kizárásos diagnózis. Jelenleg nincs a kezünkben a DAI-ra specifikus biomarker, a konvencionális képalkotó eljárások számára „láthatatlan”.

A rohamosan fejlődő képalkotó diagnosztikának hála egyre újabb MRI modalitások kapcsán igazolják, megbízhatóan alkalmazhatóak DAI kimutatására. Ilyenek például az úgynevezett diffúzió súlyozott -diffusion weighted imaging (DWI)-, diffúziós tenzor- diffusion tensor imaging (DTI), a FLAIR –fluid attenuated inversion recovery és a szuszceptibilitás súlyozott -susceptibility weighted imaging (SWI) szekvenciák..

Kutatásaink során a Pécsi Diagnosztikai Központ (PDK) Siemens Tim Trio és MAGNETOM PrismaFit 3T MR berendezésével készült nagy felbontású T1 és T2 súlyozott, szuszceptibilitás súlyozott MRI, fluid attenuation inversion recovery (FLAIR), és diffúziós tenzor MRI (diffusion tensor imaging-DTI MRI) modalitásokat alkalmaztuk.

## A szuszceptibilitás súlyozott MR képalkotás (susceptibility weighted MRI- SWI MRI)

A kutatásaink tárgyát képező DAI klinikai képalkotó diagnosztika szempontjából legnagyobb gyakorlati jelentőséggel bírónak tartott jele, az axonok közt lefutó kapillárisokból származó traumás eredetű mikroszkopikus vérzés (traumatic microbleed –TMB).

Jelenleg az SWI MRI a rendelkezésünkre álló egyik legérzékenyebb módszer e mikrovérezések detektálására, melyek akár évekkel később is megtalálhatók a feltételezett axonsérülés helyén, így nem csak az akut fázisban, hanem akár évekkel később is jelei lehetnek az axonkárosodásnak. Ezek a TMB okozta hypointenzitások a szakirodalomban található definíció szerint legtöbbször 2-10 mm átmérőjű, lekerekített, ovoid, vagy görbe vonalú, hypointenzitásként jelennek meg.

## A diffúziós tenzor képalkotás –diffusion tensor imaging (DTI MRI)

A DTI MRI az emberi szervezet szövettanilag „rendezett” szerveinek, struktúráinak (pl. fehérállomány, vese, szívizom) vizsgálatára alkalmas, érzékeny modern képalkotó modalitás. A később részletezésre kerülő postprocessing és matematikai, statisztikai módszerek segítségével az egyes funkcionális anatómiai szempontból egységes agyi fehérállományi axonkötegek a központi idegrendszerben –tractusok- integritása, mikrostrukturális állapota származtatott diffúziós paraméterek segítségével leírhatók.

Ezen diffúziós paraméterek a következők:

- FA- frakcionális anizotrópia: térfogategységen belül, a diffúzió anizotrópiájának mérőszáma
- MD- a térfogategység átlag (mean diffusivity) diffúzivitása.
- AD- (axial diffusivity)  $\lambda_1$ -el egyezik meg
- RD- (radial diffusivity)  $\lambda_2, \lambda_3$  vektoriális átlaga

Ezen paraméterek segítségével kvantitatívan leírható az adott fehérállományi térfogategységre jellemző diffúzió. Az egyes diffúziós paraméterek úgynevezett „diffúziós térképeken” rögzíthetők ezek képi értékelése önmagukban azonban a klinikai rutinban, a radiológus számára szinte lehetetlen.

A diffúziós paraméterek változásainak iránya többé-kevésbé ismert különböző kórképekben:

- Amiotrófiás lateralsclerosisban (ALS),
- Sclerosis multiplexben (SM),
- Parkinson kórban,
- Alzheimer kórban,
- Különböző epilepsziák esetén,
- Ischémiás stroke-ban,
- Koponya-agysérülésben
- Diffúz axonális sérülésben
- Gerincvelő sérülésekben,
- Depresszióban

# Problémafelvetés, célkitűzés

## Problémafelvetések

Kutatócsoportunk korábban publikált eredményei, valamint a szakirodalomban elérhető publikációk heterogén eredményei alapján elmondható, hogy a szinte endémiának számító TBI során bekövetkező DAI képi markerének tartott TMBk pontos klinikai jelentősége további pontosításra szorul:

- a. Detektálhatóságukat humán vizsgálatokban is nagyban befolyásolhatja az SWI elvégzésének koponyatraumától számított ideje.
- b. Lokálisan jelenleg nem bizonyított, hogy társulnának DAI-val.

A DTI egyéni felhasználása jelenleg nem megoldott, holott véleményünk szerint áttörést hozhatna pl. a DAI és sok egyéb más KIR elváltozás diagnosztikájában, prognózis becslésben, javítani lehetne a rehabilitáció tervezést, adekvát alkalmazását, a normális életbe, munkába, sportolók esetén szezonba, rendvédelmi, katonai szolgálatot teljesítők esetén pedig a szolgálatba való visszatérést gyorsíthatná, segíthetné elő.

Jelenleg a DTI egyéni szintű, klinikai rutin felhasználásának gátjai a következők:

- c. Bonyolult és időigényes DTI postprocessing[124-127]:
  - i. A DTI nagyon érzékeny a mozgásos, úgynevezett, szuszceptibilitás, „Eddy current”, off-resonance field okozta torzításokra, a tractus szintű elemzést nagyban nehezítik az egy voxelen keresztülmenő keresztező rostok (crossing fibers)-ek; ezek meghatározása bonyolult, nagy számítási kapacitást követel meg, időigényes. (Valójában a crossing és kissing rostok feloldására a DTI modell alkalmatlan, arra fejlettebb eljárásokat alkalmazunk, azonban ezek használata a klinikai környezetben még kevésbé lehetséges, mint a DTI esetén. A DTI nem tudja modellezni ezen konfigurációkat, a kutatásaink során alkalmazott algoritmus (FSL- BEDPOSTX) nem feloldja ezeket, hanem az ilyen voxeleket jellemző bizonytalansági értékeket propagálja, amelyeket a probabilisztikus traktográfia felhasznál -ennek pontos tárgyalásfa azonban túlmutat jelen dolgozat keretein.)
- d. Ezen problémák matematikai, számítástechnikai megoldása jelenleg csak kutatási környezetben, a legcsekélyebb mértékben sem felhasználóbarát módon elérhetők.
- e. A diffúziós paraméterek nagy szórást mutatnak egyéni szinten is és egy adott agyon, fehérállományon belül is, rendkívül nehéz a pontos, számszerű értékelés, mint pl. egy vércukorszint mérés esetén, a statisztikai kiértékelés rendkívül nehezített.
- f. A fehérállományi diffúziós paramétereket számos biológiai, klinikai, szociológiai faktor befolyásolja: pl. életkor, nem, traumás előzmények, neurológiai betegségek, alkohol-dohány fogyasztási szokások vagy akár exsiccatio.

- g. A diffúziós térképek, a DTI vizsgálat eredményei önmagukban nehezen értékelhetők, rutin diagnosztikában a radiológus számára jelenleg szinte értékelhetetlenek

## Célkitűzések

A fentiek alapján, jelen dolgozatban célul tűztük ki:

Ad 1) Humán SWI-n vizsgálni az állatkísérletesen bizonyított TMB intenzitás emelkedést, „láthatatlanná válást”, a lézió eltűnés-megjelenés időbeli dinamikájának feltárását, az SWI elvégzése legoptimálisabb idejének meghatározását.

Ad 2) Annak vizsgálatát, hogy a TMB koloklaizált-e axonális károsodással, így lehet-e kialakulásuk helyének a diagnózis, prognózis szempontjából stratégiai jelentősége?

Ad 3) A DAI lokalizálása érdekében, korábbi tractus szintű eredményeinkre alapozva, kutatócsoportunk az NKFIH által meghirdetett Kooperatív Doktori Program keretében célul tűzte ki egy DTI alapú, egyéni, tractus szintű diagnosztikát lehetővé tévő neuroradiológiai döntéstámogató szoftver fejlesztését melynek tervezett lépései az alábbiak voltak:

- 1) Pontos elemszám becslött kontroll csoport felállításának előkészítése
- 2) első lépésben a PDK Siemens MAGNETOM PrismaFit MRI berendezésen mérve, a különböző agyterületek lehető legpontosabb (lehető legkisebb, még racionális méretű), normális diffúziós paramétereinek leírása
- 3) Egyéni, tractus szintű összehasonlítások lehetővé tétele
- 4) Jól értelmezhető, egyén szinten értékelhető DTI eredmények létrehozása, interpretációja (eRAD, Medview rendszerekben)
- 5) Kiértékelés sebességének növelése, postprocessing kezelhetőségének javítása, a DTI kiértékelés „felhasználói élményének” javítása

Alcéllok:

- a. Egy DTI kontrollcsoport meghatározása és felállítása nemre és korcsoportokra bontva.
- b. Automatizált módon lehetővé tervezzük tenni a nyers DTI adatokból egy tractusok szerint szegmentált kép létrehozását, melyben a tractusok átlag diffúziós paramétereit meghatározásra kerülnek.
- c. Szintén automatizált módon tervezzük betegeket, tractusonkénti diffúziós paramétereit összehasonlításának lehetővé tételét a kontrollcsoportunk előre beprogramozott értékeivel. Automatikusan kijelzésre kerüljön, ha szignifikáns különbség van a beteg és kontroll érték között. Szakirodalmi adatok alapján rögzítjük a DTI-vel legjobban vizsgálható neurológiai kórképekben jellemző diffúziós paraméter változás irányokat, az ezekkel való tractus szintű automatikus összehasonlítást.
- d. A könnyebb átláthatóság, leletezhetőség érdekében tervezzük megoldani, hogy a normál tartománytól eltérő átlag diffúziós paraméterekkel rendelkező pályák szinkódolva jelenjenek meg.



# Módszerek

## Módszerek I: TBI hatására kialakuló TMB-k jelintenzitás dinamikájának vizsgálata humán SWI vizsgálatokban

### Alanyok

A Pécsi Diagnosztikai Központban 2011 január 01. és 2018 október 01. között SWI MRI-n átesett, korábbi, neurológiai, pszichiátriai és korábban neurotraumatológiai szempontból negatív anamnézisű, zárt koponyatraumát szenvedett 18-60 év közti 195 beteg került első lépésben bevonásra. Döntő kritérium volt a TBI pontos időbeli dokumentálása, ezen kívül a felvétel, a CT és az MRI mérés pontos időpontját is rögzítettük. Kizáró kritérium volt minden olyan társbetegség diagnózisa, amely képes mikrovérzést okozni (pl. zsírembólia, krónikus magas vérnyomás, agyi amiloid angiopátia, cavernosus malformációk, epilepszia, Alzheimer-kór, demencia, migrén, agydaganat vagy agyi metasztázis). Grubbs-tesztet végeztünk a kiugró TMB-számú betegek kizárására. A 13. ábra mutatja beválogatási algoritmusunkat, beválogatási és kizárási kritériumainkat.

A betegek végső számát 46 esetre szűkítettük, MAYO klasszifikáció szerint 6 tünetmentes, 8 enyhe és 32 súlyos TBI-t szenvedett 37 férfi- és 9 nőbeteg kerül végül beválogatásra. A vizsgálatokat a Helsinki Nyilatkozat szabályainak megfelelően végeztük, és a Pécsi Tudományegyetem Regionális Kutatásetikai Bizottság jóváhagyását kaptuk (4525. sz.). A vizsgálatban használt MRI-vizsgálatokhoz valamennyi résztvevőtől vagy törvényesen meghatalmazott képviselőjüktől írásbeli, adekvát tájékoztatást követően a vizsgálatokba beleegyezést kértünk.

### Klinikai adatok és felvételi CT paraméterek

A TBI súlyosságát egyénileg határoztuk meg MAYO klasszifikáció szerint. A trauma időpontjában betöltött életkort, a nemet, a Rotterdam és Marshall CT-pontszámot (a felvételi CT-n értékelve), az MRI térerősséget (1,5 vagy 3 T) és minden, a szakirodalom szerint a TMB-k számát, detektálhatóságát befolyásolni képes paramétert, a FLAIR-léziók számát és a makroszkópos sérüléseket rögzítettük. Ezen túlmenően a felvételi CT-k (MedView™) segítségével rögzítettük a kontúziók hozzávetőleges térfogatát a Rashmi U. Kothari és munkatársai által kidolgozott alábbi képlet szerint

**Contusio térfogata =**  
leghosszabb egymásra merőleges átmérők\*szeletek száma amin a contusio jelen van\*szeletvastagság

2

### MRI képalkotás

SWI, T1-súlyozott MPRAGE és FLAIR felvételek kerültek kiértékelésre. Koponya MRI vizsgálatokat Siemens 1,5T (Avanto/AvantoFit) és 3T (Magnetom Trio/Prisma Fit) MR-szenkerekkel végeztük:

A trauma és a legközelebbi SWI-képkalkotás között eltelt időt órákban kifejezve, a trauma időpontját az Országos Mentőszolgálat vagy a PTE KK Sürgősségi Orvostani Tanszék által rögzített felvételi dokumentáció alapján, a vizsgálatok pontos időpontját pedig az MRI-vizsgálatok DICOM adatai alapján rögzítettük.

## Vérzéses és nem vérzéses MRI léziók értékelése

SWI-n TMB-eket a fehérállományban lokalizált, ellipszoid vagy lekerekített-elnyúlt 1-10 mm átmérőjű hipointenzitásokként definiáltuk, melyek főként a fehér-szürkeállomány átmenetben, az agytörzsben vagy a corpus callosumban és a bazális ganglionok területén voltak megfigyelhetők. A TMB pontos azonosításához ki kellett zárni a TMB-hez nagyon hasonló, SWI MRI-n „mimetikumokként” viselkedő egyéb hipointenzitásokat (véna átmetszetek, sulcusokban felgyűlt kis mennyiségű vér, mézlerakódások, levegő-szövet határfelületek okozta artefaktumok vagy pl. intraventricularis drain által okozott makroszkópos vérzés). Ezért az SWI felvételek nagy felbontású T1-súlyozott felvételekkel való úgy nevezett ko-regisztrációját hajtottuk végre az FSL (Oxford-FMRIB) szoftvercsomag lineáris képregisztrációs eszközének (FSL Linear Registration Tool- FLIRT) segítségével, amely lehetővé tette a TMB-k multimodális és anatómiailag pontos értékelését.

## Statisztikai elemzés

Statisztikai számításainkat a MedCalc for Windows, 19.1.1 (MedCalc Software, Ostend, Belgium) segítségével végeztük, kivéve a Fisher exact teszteket, amelyeket az IBM SPSS Statistics for Windows, 27.0. verzió (Armonk, NY: IBM Corp.) segítségével hajtottuk végre. A klinikai, CT- és MRI-adatok összegzésére leíró statisztikákat alkalmaztunk. Nem normális eloszlású adatok esetén a medián és az interkvartilis tartomány, normális eloszlású adatok esetén az átlag és az SD került rögzítésre, eredményeinket a 3. táblázat foglalja össze.

Az elváltozások időbeli trendjeinek modellezéséhez lineáris, exponenciális és másodfokú polinomiális trendvonalakat illesztettünk a TMB-k és FLAIR hiperintenzitások számához a TBI-t követő eltelt idő függvényében, illetve Grubbs tesztet alkalmaztunk a kiugró értékek kizárására. A további elemzéshez a legjobban illeszkedő trendvonalat (a legnagyobb  $R^2$ -értékkel rendelkező vonalat) választottuk ki. Mind a TMB-k, mind a FLAIR-elváltozások esetében a másodrendű polinomiális trendvonal illeszkedett a legjobban ( $R^2=0,20$ ). E trendvonal egyenletének az átlagos TMB-számra vonatkozó megoldása meghatározta azt a pontos időintervallumot, amelyben a TMB-számok az átlag alatt voltak. Az így meghatározott időkeretet a klinikai és gyakorlati alkalmazhatóságot figyelembe véve kiigazítottuk, így négy csoportot hoztunk létre a trauma és a legkorábbi MRI között eltelt idő alapján: 0-24h (n=11); 24-48h (n=14); 48-72h (n=11) 72h< (n=10). Sapiro-Wilk normalitásvizsgálatot alkalmaztunk a TMB és FLAIR léziók számának, alanyaink életkorának, a kontúziók számának és össztérfogatunk eloszlásának vizsgálatára. Fisher egzakt tesztet alkalmaztuk az elváltozások számát esetlegesen befolyásoló kategorikus változók, mint például a nem, a MAYO osztályozás, a Rotterdam- és Marshall-pontszámok, a TMB-lokalizáció, a szeletvastagság és a szkennertérfogat csoportok közötti előfordulási különbségeinek tisztázására. Kruskal-

Wallis H-tesztet alkalmaztunk Conover post-hoc teszttel a csoportok közötti átlagos TMB és FLAIR léziószám, kontúziószám és térfogat különbségek értékelésére, az összehasonlítások statisztikai erejét az R statisztikai szoftver MultNonParam-kwpower csomagjával (3.6.0. verzió; R Foundation for Statistical Computing, Bécs, Ausztria) számoltuk ki.

## Módszerek II.: A perilezióáris fehérállomány mikrostrukturális állapotának feltárása lokális DTI paraméter eltérések vizsgálatán keresztül

### Alanyok:

Kutatásainkba a PTE KK Idegsebészeti Klinika neurológiai, pszichiátriai, korábbi neurotraumatológia tekintetben negatív anamnézissel rendelkező 61 középsúlyos-súlyos koponyatraumát szenvedett (45 férfi, 16 nő, 21-88 év; átlag=56 év, SD=17,6 év) és 61 egészséges alany (27 férfi, 37 nő, 22-85 év, medián=36 év, IQR=22,5-52,5 év) került beválogatásra. Belső kontrollként, annak kizárására, hogy a vizsgálatok során vizsgálni tervezett diffúziós eltéréseket maguk a fehérállományi mikrovérzések okozzák, huszonnyolc, korábbi SWI felvételen incidenciálisan leírt nem traumás eredetű fehérállományi mikrovérzéssel rendelkező (non traumatic microbleed- nTMB) beteg (8 férfi, 20 nő; medián=64,5 év IQR= 52.25-66.5 év) került beválogatásra. A kezdeti TBI, nTBI és kontroll alanyinkból a DTI szakirodalmi javaslatoknak, gyakorlatoknak megfelelően +3 évre egyeztetett „tripleteket hozunk létre”, végeztük csoport szintű analízisüket.

### Képalkotó protokoll

Minden alanyunkat a PDK 3 T térerősségű Siemens MAGNETOM Prisma MRI készülékkel, kifejezetten koponyatrauma során kialakuló patológiák klinikai és kutatási szintű feltárására, vizsgálatára tervezett MRI protokollunk szerint vizsgáltuk. Képalkotó protokollunk MPRAGE, T2 súlyozott, FLAIR, DTI és SWI felvételekből állt.

### MRI felvételek kiértékelése

Rögzítésre került egyénenként az SWI-n feltárt TMBk és nTMBk száma, morfológiája és pontos elhelyezkedése (x, y és z koordináták), valamint a koponyatrauma során gyakran kialakuló fokális ödémák körüli fehérállomány vizsgálatára érdekében a FLAIR-en leírt fokális hiperintenzitások száma és pontos lokalizációik. A mikrovérzések és fokális ödémák pontos definiálása érdekében az SWI, FLAIR és T1 súlyozott felvételek úgy nevezett koregisztrációját hajtottuk végre (FMRIB's Linear Image Registration Tool- FLIRT).

A különböző etiológiájú fehérállományi mikrovérzések (TMB és nTMB) és fokális ödémák perilezióáris diffúziós paramétereit az alábbiak szerint vizsgáltuk:

1. A nyers DTI felvételek FSL- FDT szerinti korrekciója, processzálása, diffúziós térképek –melyek az egész agy 2\*2\*2 mm-es voxelenkénti FA, MD, AD, RD értékeit tartalmazza- kiszámítása.
2. Az FSL XTRACT moduljának segítségével, probabilisztikus modell alapján a fehérállományt alkotó agypályák rekonstrukciója, összefűzése és binarizálása, melynek eredménye egy, a fehérállományt pontosan lefedő 3D „maszk”, mely alatt az egyes diffúziós paraméterek meghatározhatók.
3. A mikrovérzések által, a mágneses térben okozott, a DTI-t potenciálisan befolyásoló torzítások hatásának minimalizálása: az SWI felvételekből kivonásra kerültek az 1 SD-n kívül eső intenzitású voxelek (fslstats, fslmaths). Az így kapott felvétel binarizálása után a (nagy valószínűséggel) torzítás mentes voxeleket reprezentáló 3D maszkot állítottunk elő.
4. 1) és 2) regisztrációja: FSL FLIRT
5. nTMB vagy TMB középponti koordinátájának rögzítése T1 súlyozott felvételhez regisztrált, eredeti SWI felvételen
6. Ezen középponti voxel átvitele DTI felvételekre (FSL FLIRT).
7. Az fslmaths modul segítségével eköré a voxel köré, a DTI felbontásának megfelelően 2 mm-enként koncentrikus 3D gömbhéjak, maszkok meghatározása.
8. Az 1), 2) és 6) lépésekben előállított maszkok fúziója (fslmaths).
9. A fenti algoritmus eredménye: a mikrovérzés középpontjától 2 mm-enként távolodó, biztosan fehérállományi, torzítás mentes voxeleket tartalmazó 3D maszkok, melyeket diffúziós térképekre vetítve pontosan meghatározható a mikrovérzések körüli fehérállományban mérhető FA, MD, AD és RD értékek.
10. A könnyebb kezelhetőség érdekében a fenti algoritmust automatizáltuk.
11. A fenti kiértékelést betegenként a mikrovérzésekkel identikus lokalizációjú kontralaterális, egészséges(nek tűnő) fehérállományban is elvégeztük.
12. A peri-SWI lézionáris és ellenoldali központi voxeleket egészséges kontroll alanyokra transzlokálva a fenti kiértékelést megismételtük, a mérési eredményeket rögzítettük.
13. Gömbhéjanként vizsgáltuk az nTMB, TMB és kontrollcsoportok, valamint minden esetben az ellenoldal közti FA, MD, AD és RD eltéréseket.
14. Minden betegünkben maximum három, Simple Random Sampling (SPSS v27) segítségével kiválasztott lézió került kiértékelésre, statisztikai elemzésre.

## Statisztikai módszerek

Statisztikai analízisünket az RStudio (Posit Software, PBC 2023.06.0 Build 421) statisztikai szofvercsomag segítségével végeztük az alábbi, a PTE ÁOK Bioanalitikai Intézet munkatársai segítségével és validálása mellett fejlesztett automatikus algoritmus/ scripttel végeztük. A kiértékelés lépései a következők voltak

- 1) Minimum 1 de maximum 3 lézió betegenkénti kiválasztása
- 2) FA, MD, AD, RD értékek csoportonként, gömbhéjankénti normalitás vizsgálata
- 3) Normalitás függvényében a DTI paraméterek gömbhéjankénti csoport szintű összehasonlítása, az eredmények rögzítése
- 4) „Bootstrapping” eljárás segítségével az összes beválogatható lézió kombinációban, de maximum 1000 iteráció után a legjellemzőbb eredmények százalékos arányának

rögzítése, a könnyebb értelmezhetőség érdekében oszlopdiagramon majd összesítő táblázatban való rögzítése történt.

## Módszerek III.: Egyéni, tractus szintű DTI alapú neuroradiológiai döntéstámogató szoftver fejlesztése

### Alanyok

A bevezetésben összefoglalt, a tractus-szintű vizsgálatok megfelelő statisztikai erő eléréséhez szükséges alany/ elemszám meghatározását célzó vizsgálatok kiegészítését, bővítését (így az egyéni szintű DTI vizsgálatok lehetővé tételének statisztikai alapjainak meghatározását) az alábbiak szerint végeztük:

Korábbi OTKA és NAP finanszírozott kutatások keretén belül a PDK-ban vizsgált enyhe, közép súlyos vagy súlyos TBI-t szenvedett betegek és egészséges, neutrotraumatológiai, neurológiai, pszichiátriai megbetegedéstől mentes kontroll alanyok (összesen 61 kontroll alany és 99 TBI páciens) DTI, MPRAGE, SWI, T2 súlyozott és FLAIR felvételeinek GDPR-nak megfelelő anonimizálás utáni kigyűjtése az algoritmus összeállításához, kezdeti teszteléséhez (engedélyszám: 4525 (PTE KK Regionális Kutatásetikai Bizottság)).

Képkalkító protokollunk megegyezett a „Módszerek II.: A perilezió nár is fehérállomány mikrostrukturális állapotának feltárása fokális DTI paraméter eltérések vizsgálatán keresztül” fejezetben részletezettel.

Az egyéni kértékelés lépései a következők:

DTI:

1.1. DTI vizsgálatok (70 axiális szelet, izotropikus 2x2mm felbontás, 30 irány)

1.2. DTI postprocessing:

1.2.1. A jelenleg elérhető, a szakirodalomban legelfogadottabb algoritmus, munkamenet a következő:

1.2.1.1. FMRIB FSL szoftvercsomag FDT toolbox: „Javító algoritmusok”:

1.2.1.1.1. TOPUP: A mozgásos műtermékek és az ún. Eddy currentek, különböző szövetek eltérő mágneses szuszceptibilitása okozta torzításokat határozza meg.

1.2.1.1.2. EDDY: TOPUP által meghatározott javítások elvégzése.

1.2.1.1.3. DTIFIT: diffúziós tenzort illeszt, kiszámolja a FA, MD, AD, RD térképeket

1.3. Tractographia, kiértékelési algoritmus:

1.3.1. Tractusok pontos meghatározása:

1.3.1.1. BEDPOSTX: Keresztező rostok meghatározása a fehérállományt alkotó minden voxelben.

1.3.1.2. PROBTRACKX: Voxelenként kettő rostot feltételez, azok lehetséges lefutásait ezres nagyságrendben modellezi. Az egymás melletti voxelekben meghatározott „legjellemzőbb” rostlefutások valószínűségi hisztogramjai megfelelően megválasztott küszöbérték mellett megjelenítve fogják meghatározni a probabilisztikus modell alapján rekonstruált tractust.

1.3.1.3. Az egyes tractusokhoz tartozó átlagos diffúziós paraméterek kiszámítása, szöveg file-okban történő rögzítése.

1.3.1.4. Az érintett tractusok a könnyebb leletezhetőség kedvéért jó szöveti kontrasztú, magas térbeli felbontású T1 súlyozott struktúr felvétellel történő fúziója (FSL FLIRT és FNIRT).

A fenti kértékelési algoritmus (CUDA kompatibilis GPU használatával), klinikai környezetben is elfogadható gyorsasággal, betegenként nagyjából 1,5 óra alatt fut le.

## Statisztikai elemzés

Az egyes tractusok átlag diffúziós paraméterei egyenként rögzítésre kerültek. Mérési eredményeinket a következő statisztikai kiértékelésnek vetettük alá:

- 1) Kiugró értékek kizárása Grubbs teszt segítségével,
- 2) az egészséges és a traumát szenvedett csoportban tractusonként meghatároztuk a mért diffúziós paraméter átlagértékek eloszlását (Shapiro-Wilk teszt),
- 3) a normál eloszlást mutató tractusok variancia homogenitását Levens' teszt segítségével állapítottuk meg (homoscedasticus vagy heteroscedasticus),
- 4) meghatározásra kerültek csoportonként a normál eloszlást mutató tractusok és fehérállományi régiók átlag; a nem normál eloszlásúak medián diffúziós paraméterei,
- 5) a nem normál eloszlást mutató tractusok medián diffúziós paramétereinek csoportok közti összehasonlítását Mann-Whitney,
- 6) a normál eloszlásúak átlag értékeinek összehasonlítását kétszélű, Levens' teszt által meghatározott variancia alapján megválasztott típusú Student-féle T-próba segítségével hasonlítottuk össze.

A diffúziós paramétereket bizonyítottan befolyásoló klinikai paraméterek megoszlását-  $\chi^2$  próba segítségével vizsgáltuk a kontroll és beteg csoport között. Rögzítésre és összehasonlításra került a két csoport között az:

– életkor

- nemek megoszlása

- felvételi GCS

- minden, a szakirodalom szerint a DTI képalkotást befolyásolni képes klinikai paraméter (melyek leírása és statisztikai elemzésük ismertetése meghaladná e beszámoló kereteit)



# Eredmények

## Eredmények I: TBI hatására kialakuló TMB-k jelintenzitás dinamikájának vizsgálata humán SWI vizsgálatokban

MAYO klasszifikáció szerint a 46 betegből álló csoportban a súlyosság 6 tünetmentes, 8 enyhe és 32 közepesen súlyosnak adódott. Az életkor eloszlása a teljes betegcsoportban nem volt normális eloszlású ( $p=0,02$ ), az átlagéletkor a trauma idején 46,09 (SD=24,39) év volt. Összesen 248 TMB-t (131-et 3T és 117-et 1,5T szkenneren) és 220 hiperintenz fokális FLAIR elváltozást azonosítottunk a 46 betegben. Az akut CT felvételeken 9 betegünkönél 16 kontúzió volt kimutatható. Az egyes TMB-számok időbeli alakulására másodrendű polinomiális trendvonal volt illeszthető legmagasabb  $R^2$  értékkel ( $R^2=0,2$ ;  $p=0,002$ ;  $y=3,0206X^2-13,065X+15,04$ ).

A TMB-szám átlaga a teljes populációra vonatkoztatva 5,4 volt. Ezt az értéket behelyettesítve a másodfokú egyenletek megoldóképletébe:

$$x_{1;2} = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}$$

$X_1=85h\ 55min$ , és  $X_2=21h\ 50min$  volt. Betegcsoportunkban az ezekhez az eredményekhez legközelebbi két felvétel a traumát követő 21h11min és 79h45min volt. A fokális FLAIR hiperintenzitásokat az idő függvényében ábrázolva nem lehetett egy egyértelmű trendvonalat meghatározni, a legjobb közelítést itt is az 5. ábrán látható polinomiális trendvonal adta ( $R^2=0,07$   $p=0,08$ , 17. ábra).

A Sapiro-Wilk normalitás teszt kimutatta, hogy mind a TMB (0-24h:  $p=0,003$ ; 24-48h:  $p=0,005$ ; 48-72h:  $p=0,003$ ; 72h<:  $p=0,04$ ), mind a FLAIR-léziók száma szignifikánsan eltért a normális eloszlástól minden csoportban (0-24h:  $p=0,003$ ; 24-48h:  $p=0,004$ ; 48-72h:  $p=0,003$ ; 72h<:  $p=0,04$ ) és a teljes populációban is ( $p<0,001$  mind a TMB, mind a FLAIR léziók száma esetében). A kontúziószám nem mutatott normális eloszlást ( $p<0,001$  minden csoportban), a kontúziók térfogata mint folytonos változó szintén nem mutatott normális eloszlást, a medián kontúzió térfogat 0-24h=842,00 (IQR 539,29-1316,00) mm<sup>3</sup>; 24-48h= 331,50 (IQR 0,00-1642,25) mm<sup>3</sup>; 48-72h=214,00 (IQR 143,28-9480,25) mm<sup>3</sup>; 72h< = 129,60 mm<sup>3</sup> volt. A betegek életkora az egyes csoportokban nem különbözött szignifikánsan a normális eloszlástól: 0-24:  $p=0,12$ ; 24-48h:  $p=0,16$ ; 48-72h=  $p=0,28$ ; 72h<  $p=0,14$ . A klinikai és CT adatok összehasonlításának eredményei a csoportok között a következők voltak: az átlagéletkor években kifejezve: 0-24h=34,45 (SD=25,72); 24-48h=52,00 (SD=25,45); 48-72h=53,91 (SD=18,65); 72h< =42,00 (SD=24,59). Az egyutas ANOVA kimutatta, hogy az életkor tekintetében nem volt szignifikáns különbség a csoportok között ( $p=0,19$ ) (6. táblázat). A Fisher-féle egzakt teszt nem mutatott szignifikáns különbségeket a MAYO klasszifikáció ( $p=0,11$ ), a Rotterdam ( $p=0,09$ ) és Marshall ( $p=0,73$ ) pontszámok, az SWI térerősség ( $p=0,77$ ) és a szeletvastagság ( $p=0,59$ ), a makroszkópos patológiák eloszlása ( $p=0,79$ ) vagy betegeink neme ( $p=0,72$ ) tekintetében. (6. táblázat). A TMB-szám mediánja az egyes csoportokban a következő képpen alakult: 0-24h=4,0 (IQR 1,50-11,00); 24-48h=1,0 (IQR 0,00-3,00); 48-72h=1,0 (IQR 0,00-6,00); >72h=7,5 (IQR 3,00-10,00), míg a medián FLAIR-léziók száma 0-24h=0,00 (IQR 0,00-1,75); 24-48h=0,50 (IQR 0,00-14,00); 48-72h=3,00 (IQR 1,00-4,00); >72h=5,00 (IQR 1,00-14,00) volt (3. táblázat). A Kruskal-Wallis-teszt a TMB-k tekintetében

szignifikáns különbségeket mutatott ( $p=0,01$ ) a csoportok között, de nem mutatott szignifikáns eltérést a FLAIR-léziók ( $p=0,18$ ), a kontúziók száma ( $p=0,66$ ) vagy az átlagos kontúziós térfogat ( $p=0,69$ ) tekintetében, amint az az 5-7. táblázatokban és a 18. ábrán látható. A statisztikai erő  $1-\beta > 0,9$  volt a TMB, a FLAIR-léziók számának és a kontúziók térfogatának összehasonlításakor. A TMB-lokalizáció nem mutatott különbséget a csoportok között ( $p=0,68$ ).

## Eredmények II.: A perilézióáris fehérállomány mikrostrukturális állapotának feltárása lokális DTI paraméter eltérések vizsgálatán keresztül

Kezdeti TBI, nTBI és kontrol alanyállományunkból életkorra nézve maximum  $\pm 3$  éves eltérést megengedve, három 20 fős csoportot lehetett kialakítani melyek demográfiai adatait az 8. táblázat tartalmazza. A TBI csoportban összesen 99 TMB-t és 137 fokális ödémát, az nTMB csoportban összesen 104 nTMB-t és 143 fokális ödémát detektáltunk. Kontroll alanyainkban - a beválogatási kriteériumoknak megfelelően- egyik vizsgált lézió típus sem volt azonosítható. Önállóan (környezetében semmilyen más patológiás elváltozás nem volt megfigyelhető semelyik alkalmazott képalkotó módszerrel) 67 TMB és 89 nTMB, 137 fokális ödéma a TBI, 143 fokális ödéma az nTMB csoportban volt felfedezhető FLAIR-en. Az egyes kiértékelésekbe, egyénienkénti megoszlásuk miatt, környező patológiákat figyelmen kívül hagyva maximum 44 TMB és 43 nTMB, önállóan 37 TMB és 36 nTMB, 52 traumás eredetű fokális ödéma és 45 nem traumás eredetű fokális ödéma került beválogatásra. Szignifikánsnak fogadtunk el egy elváltozást, ha a bootstrapping lépések legalább 80%-ában FDR korrekció után  $p < 0,05$  átlag diffúziós paraméter változás (emelkedés vagy csökkenés) volt kimutatható csoport szinten az egyes gömbhéjakon:

Környező patológiáktól mentes TMB-k környezetében szignifikáns FA csökkenés, MD, RD emelkedés volt megfigyelhető mind a peri-TMB, mind a contralateralis identikus fehérállomány és kontrollcsoport között: TMB vs kontrol FA csökkenés 5,6,9. héjakon, MD emelkedés a 3.;8. és 9. héjakon, RD emelkedés az 4.; 7-9. héjakon. TMB identikus contralateralis fehérállomány vs kontrol FA csökkenés a 6. héjon, MD emelkedés a 6.; 7- 9. héjakon, RD emelkedés a 6.; 7- 9. héjakon.

Önálló nTMB-k környezetében sem kontrollhoz sem az ellenoldalhoz viszonyítva nem volt kimutatható eltérés.

Környező patológiáktól mentes traumás eredetű fokális ödémák peri-lézióáris fehérállományában szignifikáns FA csökkenés, MD, RD emelkedés volt megfigyelhető mind a peri-lézióáris, mind a contralateralis identikus fehérállomány és kontrollcsoport között: traumás eredetű fokális ödéma vs kontroll FA csökkenés 7,9. héjakon, MD emelkedés a 7-9. héjakon, RD emelkedés az 4-9. héjakon. Traumás eredetű fokális ödéma épnek tűnő ellenoldal vs kontroll FA csökkenés a 9. héjon, MD emelkedés a 7-9. héjakon, RD emelkedés az 4-9. héjakon.

Nem traumás eredetű fehérállományi fokális ödémák esetén sem a perilézióáris fehérállományban sem az azzal identikus, ellenoldali lokalizációjú fehérállományban nem volt kimutatható DTI eltérés a kontrollcsoportéhoz képest.



## Eredmények III.: Egyéni, tractus szintű DTI alapú neuroradiológiai döntéstámogató szoftver fejlesztése

A DTI képalkotást befolyásoló klinikai paraméterek között nem volt megfigyelhető szignifikáns eltérés a vizsgált csoportokban.

A továbbiakban, mivel a szakirodalomban a PDK SIEMENS Magnetom PrismaFit MRI berendezés adott mérési paraméterekkel rendelkező DTI-vel mért átlag diffúziós paraméterekre nem elérhető elfogadott normál érték, posthoc power analízist végeztünk a GPower 3.1 szoftver segítségével, mely eredményeként a szignifikáns különbség ( $1-\beta > 0,95$ ) kimutatásához szükséges elemszám tractusonként átlagosan 42 fő TBI és 42 fő kontrollnak adódott.

Az egyéni, tractus-szintű DTI vizsgálatokat lehetővé tévő szoftver fejlesztés eredményei:

Az FSL alaprendszerre egy felhasználóbarát web-based rendszer került kiépítésre, mely a Linux host-on, egy http serveren keresztül köti össze a felhasználót a kiértékelővel. Miután beérkeznek a serverre a GDPR-nak megfelelően anonimizált, NIfTI formátumba konvertált mérések (felvételek), megtörténik az egyéni szintű postprocessing a fent leírt algoritmus szerint, a mérési eredményekről regiszter készül, ami a későbbiekben lehetővé teszi az egyéni szintű értékelést és ami alapján a felhasználó könnyedén tudja listázni, módosítani, vagy törölni az adatokat. A könnyebb értelmezhetőség érdekében egy egyszerű, „labor-szerű” jelentés (tractus szinten diffúziós paraméter nő/csökken) és egy „fúziós felvétel” készül, melyen nagy felbontású T1 súlyozott –MPRAGE- felvételen kerülnek megjelenítésre a sérült tractusok. A PHP-bash execution segítségével a web server tudja irányítani a kiértékelő scriptet (indítás, megszakítás, beállítások stb.), feltöltött mérésekkel ellátni, illetve rendszerezve archiválni.

A web applikáció egy natív PHP alapú oldal, ami egy MVC rendszerben van kialakítva. Az így elkészített rendszer nem csupán stabilabb, mint a framework-based oldalak, de időtállóbb a frissítésekkel szemben, illetve később is könnyebben módosítható, karbantartható.

# Konklúzió

## Konklúzió I: TBI hatására kialakuló TMB-k jelintenzitás dinamikájának vizsgálata humán SWI vizsgálatokban

TMB-k időbeli MRI jelintenzitás változásainak vizsgálatát célzó retrospektív vizsgálatunk közvetve alátámasztja, hogy a rövid távú átmeneti TMB láthatóságsökkenés nemcsak rágsálóknál, hanem embernél is jelen van. Eredményeink alapján úgy tűnik, hogy a TMB láthatóság csökkenése a TBI-t követő 24 és 72 óra között jelentkezik. A TMB-k kimutatására szolgáló MRI ebben az időszakban fals-negatív leleteket eredményezhet, ami a sérülés súlyosságának aluldiagnosztizálásához és a prognózis téves becsléséhez vezethet.

## Konklúzió II.: A perilézióáris fehérállomány mikrostrukturális állapotának feltárása lokális DTI paraméter eltérések vizsgálatán keresztül

Eredményeink és szakirodalmi adatok alapján elmondhatjuk, hogy a TMB-k nem kolokalizálnak szorosan DAI-val, pontos klinikai relevanciájuk tisztázására további vizsgálatok szükségesek. A mikrovérzések hiánya nem feltétlenül jelenti az épnék tűnő fehérállomány valódi, mikrostrukturális sértetlenségét koponyatraumában. Eredményeink értelmezését megfordítva: feltehetőleg mind a traumás, mind a nem traumás eredetű mikrovérzések kialakulása szorosabb összefüggésben van a mikrovasculatura állapotával, sérülékenységével, mint az axonok vulnerabilitásával, az axonsérülés mértékével. Ez, korábbi eredményeinkkel együtt tovább hangsúlyozza koponyatraumában az épnék tűnő fehérállomány vizsgálatának fontosságát akár egyéni, tractus szinten is, valamint, hogy a korábban a DAI fontos képző markérének tartott TMBk valójában inkább önálló microvascularis károsodások lehetnek, DAI-val nem kolokalizálnak, kialakulásuk és a DAI súlyossága közti pontos összefüggések feltárására további vizsgálatok szükségesek (vagy ezen hipotézis elvetendő)

## Konklúzió III.: Egyéni, tractus szintű DTI alapú neuroradiológiai döntéstámogató szoftver fejlesztése

Az eredeti kutatási tervnek megfelelően sikerült egy automatikus DTI kiértékelést lehetővé tévő rendszert létrehozunk melyet továbbfejlesztve alkalmassá válhat egyéni szintű DTI vizsgálatok elvégzésére.

# A disszertáció alapjául szolgáló eredeti közlemények, tudományos közlemények és kongresszusi összefoglalók jegyzéke, témavezetői és egyéb tudományos teljesítmény

## **Publikációk:**

MTMT azonosító: 10074097

Összes eredeti közlemények száma: 6

Össz **IF=27,4**, független idézetek száma **69** (összes idézetek száma: 77), H-index: 4

## **A dolgozat alapjául szolgáló eredeti közlemények:**

Környei, Bálint S. ✉ ; Szabó, Viktor ; Perlaki, Gábor ; Balogh, Bendegúz ; Szabó Steigerwald, Dorottya K. ; Nagy, Szilvia A. ; Tóth, Luca ; Büki, András ; Dóczi, Tamás ; Bogner, Péter et al.

Cerebral Microbleeds May Be Less Detectable by Susceptibility Weighted Imaging MRI From 24 to 72 Hours After Traumatic Brain Injury

FRONTIERS IN NEUROSCIENCE 15 Paper: 711074 , 13 p. (2021)

Toth, Arnold ✉ ; Berente, Zoltán ; Bogner, Péter ; Környei, Bálint ; Balogh, Bendegúz ; Czeiter, Endre ; Amrein, Krisztina ; Dóczi, Tamás ; Buki, Andras ; Schwarcz, Attila

Cerebral microbleeds temporarily become less visible or invisible in acute susceptibility weighted magnetic resonance imaging : a rat study

JOURNAL OF NEUROTRAUMA 36 : 10 pp. 1670-1677. , 8 p. (2019)

Toth, A ✉ ; Környei, B ; Kovacs, N ; Rostas, T ; Buki, A ; Doczi, T ; Bogner, P ; Schwarcz, A Both hemorrhagic and non-hemorrhagic traumatic MRI lesions are associated with the microstructural damage of the normal appearing white matter.

BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH 340 pp. 106-116. , 11 p. (2018)

Toth, Arnold ✉ ; Kovacs, Noemi ; Tamas, Viktoria ; Környei, Balint ; Nagy, Mate ; Horvath, Andrea ; Rostas, Tamas ; Bogner, Peter ; Janszky, Jozsef ; Doczi, Tamas et al.

Microbleeds may expand acutely after traumatic brain injury

NEUROSCIENCE LETTERS 617 pp. 207-212. , 6 p. (2016)

A dolgozatban szereplő szoftvert a PTE Innovációs Bizottsága **1/2024.02.14.** számú határozatában **know-howként** befogadta, és a PTE szellemi termék portfóliójába történő beillesztését határozta el.

## **A dolgozat témájához köthető előadások:**

### Fontosabb szakmai konferenciák:

#### **Hazai:**

Magyar Radiológus Társaság XXX. Kongresszusa- elsőszerzős előadás: A fehérállományi mikrovérzések és a fehérállomány mikrostrukturális állapota közti összefüggések vizsgálata koponyatraumában

Magyar Neuroradiológiai Társaság Kongresszusa, Mátraháza 2019- elsőszerzős előadás

Magyar Radiológusok Társasága XXIX. Kongresszusa, Pécs 2018- elsőszerzős előadás

Pécsi Intervenciós Radiológiai Szimpózium 2019- elsőszerzős előadás

Magyar Neuroradiológiai Társaság Kongresszusa, Hajdúszoboszló 2014- társszerzőség előadásban

Magyar Neuroradiológiai Társaság Kongresszusa, Eger 2016- társszerzőség előadásban

### **Külföldi**

International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) Conference, Honolulu, HI, USA 2017- társszerzőség poszterben

12th Slovenian- Croatian-Hungarian-Slovakian Radiological Symposium- Ragaska Slatina

7th Pannonian Symposium on CNS Injury, Pécs 2017- társszerzőség poszterben

International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) Conference, Párizs 2018- társszerzőség poszterben

European Congress of Radiology, Bécs 2018- társszerzőség poszterben

European Congress of Radiology, Bécs 2022- elsőszerzős poszter

European Congress of Radiology, Bécs 2022- társszerzőség poszterben

European Congress of Radiology, Bécs 2023 -utolsó szerző poszterben

### **Tudományos, szakmai elismerések, díjak, ösztöndíjak:**

-PTE ÁOK Kiváló Szerző 2022

-Pro Scientia Aranyérem 2019

-PTE ÁOK Mestyán Gyula Díj

-European Congress of Radiology- European Society for Hybrid, Molecular and Translational Imaging: Best of Subspeciality Poster

-Astellas Pharma Kft. Astellas Ifjú Kutató Program- „Astellas Díj” – 2016

-Kooperatív Doktori Program Doktori Hallgatói Ösztöndíj 2020-2023

-Új Nemzeti Kiválóság Program- Nemzeti Felsőoktatási Kiválóság Ösztöndíj 2023/24-es tanév

-Új Nemzeti Kiválóság Program- Nemzeti Felsőoktatási Kiválóság Ösztöndíj 2021/22-es tanév

-Új Nemzeti Kiválóság Program- Nemzeti Felsőoktatási Kiválóság Ösztöndíj 2020/21-es tanév

-Új Nemzeti Kiválóság Program- Nemzeti Felsőoktatási Kiválóság Ösztöndíj 2019/20-as tanév

-Új Nemzeti Kiválóság Program- Nemzeti Felsőoktatási Kiválóság Ösztöndíj 2018/19-as tanév

**TDK témavezetői tevékenység:**

4 TDK téma (3 magyar, egy angol nyelvű) témavezetése  
összesen 9 (2023-ban párhuzamosan 6) TDK hallgató témavezetése  
5 szakdolgozat témavezetése (ebből 1 a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetemen), 2 a PTE ÁOK-n Dékáni Pályamunkaként is beadásra került  
Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Tudományos Diákköri Konferencia 2021- Magos Zsolt 1. helyezés  
PTE ÁOK és GyTK Házi TDK Konferencia 2022: Laith Musharbash II. helyezés  
HMAA Füred 2022 Congress: Petneházy Zalán -Excellence in Radiology Award, Ivan Krisztinicz Award (szekció és abszolút első helyezés)  
PTE ÁOK és GyTK Házi TDK Konferencia 2023: Bognár Dávid 2. helyezés  
PTE ÁOK és GyTK Házi TDK Konferencia 2023: Bognár Dávid 3. helyezés  
PTE ÁOK és GyTK Házi TDK Konferencia 2023: Laár Péter 1. helyezés  
PTE ÁOK és GyTK Házi TDK Konferencia 2023: Petneházy Zalán 2. helyezés  
36. Országos Tudományos Diákköri Konferenciát, melyen az Orvos- és Egészségtudományi Szekció: Laár Péter 2. helyezés  
36. Országos Tudományos Diákköri Konferenciát, melyen az Orvos- és Egészségtudományi Szekció: Bognár dávid 1. helyezés  
36. Országos Tudományos Diákköri Konferenciát, melyen az Orvos- és Egészségtudományi Szekció:  
Petneházy Zalán 1. helyezés  
PTE Kriszbacher Ildikó Ösztöndíj nyertes hallgatójának (Dr. Bognár Dávid) témavezetése a 2022-2023-as tanév -  
Új Nemzeti Kiválóság Program- Nemzeti Felsőoktatási Kiválóság Ösztöndíj két nyertes hallgatójának (Dr. Bognár Dávid, Petneházy Zalán) témavezetése a 2023/24-es tanévben  
PTE ÁOK MD-PhD programba felvételt nyert hallgatók (Bognár Dávid, Petneházy Zalán) témavezetése

### **Egyéb tudományos tevékenység:**

Felkért bíráló:

European Radiology (D1, IF=4.01), American Journal of Neuroradiology (Q1, IF= 3,653), Neuroradiology (Q1, IF=2.8), Acta Neurologica Scandinavica (Q2, IF=3,9) Ideggyógyászati Szemle (Q4 IF=0,4)

### **Tudományos-közösségi tevékenység a PhD képzés alatt:**

- PTE KK Orvosi Képzőközpont Klinikai TDK felelős 2020-
- Amerikai Magyar Orvosszövetség (HMAA)- hallgatói kapcsolattartó 2014-től, konferencia koordinátor 2016-2018, Tanácsadó Testületi tag: 2023-
- PTE ÁOK Romhányi György Szakkollégium -tag 2021-2023, konferencia főszervező 2022.

## Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani TDK és PhD témavezetőimnek, Dr. Tóth Arnoldnak, Prof. Dr. Bogner Péternek és Prof. Dr. Schwarcz Attilának. Külön köszönettel tartozom támogatásáért, útmutatásáért Dóczi Tamás Professzor Úrnak és a Transzlációs Idegtudományi Nemzeti Laboratóriumnak amiért lehetőséget kaptam, kaptunk kutatásaink, szoftverfejlesztési projektünk folytatására, kiterjesztésére. Köszönettel tartozom továbbá munkatársaimnak, mentoraimnak, Dr. Nagy Szilviának, Dr. Orsi Gergőnek, Dr. Perlaki Gábornak, Dr. Czeiter Endrének, Amrein Krisztinának és Dr. Balogh Bendegúznak valamint a PDK minden dolgozójának aki segítette kutatásainkat. Kiemelt köszönettel tartozom témavezetettjeim közül Dr. Bognár Dávidnak, Laár Péternek, Petneházy Zalának, Dr. Magos Zsoltnak és Dr. Laith Musharbashnak kimagasló munkabírárságukért, teljesítményükért és eredményeikért. Köszönet illeti az Új Nemzeti Kiválóság Programot és a Kooperatív Doktori Programot, megtisztelő volt ösztöndíjasként részt venni bennük.

Végül de nem utolsó sorban a legnagyobb köszönet természetesen családomat illeti, Dr. Szabó Steigerwald Dorottya páromként és munkatársamként is mindig támogatt. Szeretném megköszönni a támogatást családomnak, Édesapámnak és Édesanyámnak, nagyszüleimnek és testvéreimnek, akik nélkül e dolgozat sosem készült volna el.