

**KOGNITÍV FUNKCIÓ VIZSGÁLATA SCLEROSIS  
MULTIPLEXBEN NEUROPSZICHOLÓGIAI ÉS  
MULTIMODÁLIS MRI MÓDSZEREKKEL**

**Dr. Mike Andrea**

**Doktori értekezés (Ph.D.) tézisei**

**Neurológiai Klinika**

**Általános Orvostudományi Kar Klinikai Központ**

**Pécsi Tudományegyetem**

*Témavezető:* Prof. Dr. Illés Zsolt MTA doktora

*Programvezető:* Prof. Dr. Komoly Sámuel MTA doktora

*Doktori iskola vezetője:* Prof. Dr. Komoly Sámuel MTA doktora

**Pécs**

**2010**



# **I. BEVEZETÉS**

## **Sclerosis multiplex**

A sclerosis multiplex (SM) a Föld nyugati féltekéjén a fiatal felnőttek között előforduló leggyakoribb tartós egészségkárosodást okozó központi idegrendszeri megbetegedés. Magyarországon a betegség prevalenciája 62/100.000, azaz kb. 6000 magyar lakost érint a kórkép.

Az SM patológiáját központi idegrendszeri multifokális és diffúz gyulladással, valamint neurodegeneratív elváltozások jellemzik, melyek etiológiája és patogenezise egyelőre nem ismert pontosan. Jelenleg a betegséget immunológiai, genetikai és környezeti faktorok együttes következményének tekintik. Tradicionálisan a fő kórfolyamatnak a demielinizációs károsodást tartották, azonban egyre több adat igazolja, hogy a betegség axonvesztéssel is jár, mely megfigyelhető már a korai fázisban, és felelős a tartós egészségkárosodás kialakulásáért.

Klinikailag az SM krónikus progresszív lefolyású betegség, melyet szenzo-motoros és pszichológiai tünetek jellemeznek, utóbbiak közé a kognitív hanyatlás és hangulatzavar tartoznak; valamint kísérheti a betegséget kóros fáradékonyság.

Az SM diagnózisának egyik legfontosabb paraklinikai eszköze a betegség fokális elváltozásai iránt magas szenzitivitást mutató mágneses magrezonancia képalkotás (MRI). A betegség lefolyásának monitorozására és prognosztizálására, valamint a patofiziológia in vivo non-invazív tanulmányozására a konvencionális és az új fejlesztésű kvantitatív MRI mérések hasznos módszerek bizonyultak.

## **A szürkeállomány patológiája sclerosis multiplexben**

A hisztopatológiai és a képalkotó vizsgálatok fejlődése SM-ben megújította a patofiziológiában a szürkeállománynak (SZÁ) tulajdonított jelentőséget. Az új hisztopatológiai módszerek az agykéreg jelentős területén találtak demielinizációs léziókat. Emellett a képalkotó eljárásokkal a SZÁ struktúrális károsodását lehet detektálni. A SZÁ patológiás elváltozásai már a betegség legkorábbi fázisában kimutathatóak, és a progresszív fázisban válnak kifejezetté.

SM-ben a SZÁ károsodását okozhatják priméren a lokális kortikális demielinizációs léziók, és származhat a SZÁ atrófiájából is, mely utóbbi a destruktív fehérállományi (FÁ) plakkokban az axonátmetszések vagy a normálisnak tűnő FÁ-ban a súlyos diffúz

axonális károsodás szekunder következményeként alakulhat ki Wallerian (anterográd vagy transz-szinaptikus) degeneráció és retrográd degeneráció révén. Azonban a SZÁ károsodásához vezető primér és szekunder folyamatok közötti összefüggés egyenlőre nem pontosan ismert. Végül a SZÁ korai stádiumban kifejlődő atrófiájának hátterében a fokális FÁ-i és SZÁ-i lézióktól független primér neurodegeneratív folyamatot is feltételeznek.

Az SM-es agykéregben jelentős mennyiségben figyelhető meg fokális demielinizációs léziók. Patológiailag a kortikális léziókat (KL) a FÁ-i lézióknál jóval mérsékeltebb limfocitás beszűrődés, komplement depozíció, microglia-aktiváció és vér-agy-gát-zavar jellemzi. Kortikális demielinizáció előfordulhat a szubkortikális plakkhöz kapcsolódóan vagy mint kis perivaszkuláris intrakortikális lézió. A legkiterjedtebb kortikális demielinizáció azonban mint hosszú, szalagszerűen futó subpialis lézió figyelhető meg, mely számos gyrust és sulcust átívelően követhető hosszan a kéregben. Ez a KL típus a meninxek krónikus gyulladásával társul.

A KL-k in vivo kimutatásának jelentősége nagy, mivel jelenleg még alig ismert összefüggésük az SM klinikai manifesztációjával és progressziójával, valamint kevésbé ismert a KL-k és a FÁ-i patológia illetve a KL-k és a SZÁ-i atrófia közötti kapcsolat természete. Ennek pontosabb megismerése tovább javítaná az SM patogenezisééről kialakult tudásunkat és új terápiák kifejlesztéséhez járulhatna hozzá.

### **Kognitív hanyatlás sclerosis multiplexben**

SM-ben a kognitív hanyatlás prevalenciája magas, a betegek 43-70%-át érinti.

Típusosan az intellektuális funkciózavar különböző kognitív doméneken belüli finom deficitekből tevődik össze. A leggyakrabban érintett domének közé az információ feldolgozás hatékonysága, a verbális és térbeli memória, az exekutív funkciók, a figyelem és a vizuális perceptuális feldolgozás tartozik. Az információ feldolgozási sebesség, a vizuális tanulás és memóriefunkciók tűnnek a leggyakrabban érintettnek. Mind a kóros fáradékonyság, mind a depresszió hatással lehet az SM-es betegek kognitív teljesítményére. A kognitív hanyatlás külön az SM-es betegpopulációra kifejlesztett szenzitív neuropszichológiai tesztekkel mutatható ki.

A kognitív hanyatlás a betegség legkorábbi szakaszában már megfigyelhető lehet, akár klinikailag izolált szindrómában is. A kognitív deficit kialakulhat a fizikai korlátozottságtól függetlenül is, különösen a korai stádiumban és benignus SM-ben. Ennek ellenére a kognitív hanyatlás előfordulása progresszívebb kórlefolyást jelez

előre. A kognitív hanyatlás hátrányosan hat a mindennapi tevékenységekre, a foglalkoztatottságra és a szociális kapcsolatokra. Az SM-es betegek neuropszichiátriai vizsgálatának jelentőségét tehát az adja, hogy a kognitív hanyatlás rontja az egészséggel kapcsolatos életminőséget és rosszabb prognózissal társul. Az SM-es kognitív hanyatlás klinikai jelentőségének és prognosztikai szerepének felismerése motiválta a kognitív deficittel összefüggést mutató MRI paraméterek felderítését. A T2- és T1 súlyozott MRI képeken mért globális és a regionális FÁ-i léziómennyiség csak mérsékelt asszociációt mutatott a kognitív állapottal. Erősebb kapcsolatot találtak a teljes és a regionális agyi atrófiamérések során, melyek az irreverzibilis agyszöveti veszteség markerének tekinthetők.

### **Szociokogníció, Theory of Mind**

Az általános intellektuális képességek hanyatlása befolyásolja a mindennapi életvitelt és döntéshozatalt. Emellett a betegség lefolyása során gyakori a foglalkoztatottság elvesztése, a szociális tevékenységekben és az interperszonális kapcsolatokban jelentkező nehézség. Ezen funkcionális korlátozottságok kialakulásához a szociokogníció területén jelentkező deficitek szintén hozzájárulhatnak. A szociokogníció része az a humán kognitív képesség, mellyel más emberek gondolatait, szándékait, kívánságait, hiedelmeit értelmezni és előrejelteni tudjuk. Ezt a képességet nevezzük mentalizációnak, vagy más néven Theory of Mind-nak (ToM). A ToM képessége részben szocioperceptuális folyamatokat foglal magába, melyek mások mentális állapotát non-verbális jelekkel, mint az arckifejezés, tekintet, testhelyzet alapján kódolják. Mások mentális állapotára továbbá a verbális kommunikáció komplex absztrakt elemzése révén is következtethetünk. A szociokogníció független és leválasztható az általános intellektuális képességektől.

Napjaink fejlett képalkotó eljárásai a ToM neurális alapjainak egyre részletesebb megismerését teszi lehetővé. Ezen tanulmányok mind azt az elméletet támogatják, hogy integrált működésű fronto-temporalis és temporo-parietalis körök szolgálják a mentalizációt. Egy másik fontos idegi mechanizmus, mely részt vesz a szociokogníció folyamataiban a tükörneuron-rendszer működése. A tükörneuronok motoros cselekmény megfigyelése alatt aktiválódnak, a mozgás kivitelezéséhez szükséges tüzelési mintázattal megegyező módon. Így, a megfigyelt cselekvés belső szimulációja lehetővé teszi a szándékolt cél megértését. Majmok elektrofiziológiai tanulmányai és humán funkcionális MRI vizsgálatok tükörneuronokat találtak a

premotor kortexben (frontális tükroneuron-rendszer), valamint az inferior parietális és a posterior temporalis kortexben (parietális tükroneuron-rendszer).

## II. CÉLKITŰZÉSEK

Az értekezés cékitűzése az SM kognitív aspektusainak tanulmányozása volt neuropszichológiai és kvantitatív MRI módszerek segítségével.

Hipotéziseink az alábbiak voltak:

- SM-ben a kognitív funkciózavar mind az általános intelligencia, mind a szociokogníció területén jelentkezik. Ezen deficitek egymástól függetlenül és egymástól elváltan manifesztálódhatnak.
- SM-ben a SZÁ és a FÁ patológiája egymástól függetlenül részt vesz a kognitív hanyatlás kialakulásában.
- SM-ben a kortikális SZÁ károsodását mind priméren a kortexben játszódó kórfolyamatok, mind szekunder neurodegenerációhoz vezető FÁ-i kórfolyamatok hozzák létre.

Ezeket a hipotéziseket az alábbiak szerint vizsgáltuk:

### **Kortikális léziók azonosítása és klinikai jelentőségük vizsgálata sclerosis multiplexben**

1. A klinikai rutin számára elérhető MRI protokoll értékelése a KL-k és altípusaik azonosíthatóságában.
2. A KL-mennyiség és a FÁ-i léziómennyiség közötti összefüggés vizsgálata.
3. A KL-k összefüggésének vizsgálata az SM-es betegek fizikai korlátozottságával és kognitív teljesítményével.

### **A szociokogníció vizsgálata sclerosis multiplexben**

4. SM-es betegek szociokognitív teljesítményének vizsgálata átfogó szociokognitív tesztekkel.
5. A fizikális korlátozottság, a betegségtartam és a betegségprogresszió gyorsaságának hatása a szociokognitív teljesítményre.

### **A mentalizáció neuroanatómiai központjai és összeköttetések: multimodális MRI tanulmány sclerosis multiplexben**

6. Vizsgáltuk, hogy SM-ben az agyi kórfolyamatok befolyásolják-e a mentalizációs

képességet. Multimodális MRI módszerekkel megmértük a neokortex vastagságát az agykéreg teljes területén, valamint meghatároztuk a léziók térfogatát az egyes FÁ-i rostkötegeken belül, hogy megvizsgálhassuk a FÁ-i és a SZÁ-i kórfolyamatok és a mentalizáció közötti összefüggést.

7. A mentalizáció háttérében álló neuroanatómia felderítése céljából azonosítottuk azokat az agyterületeket, melyek károsodása a kognitív teljesítmény romlásával társul olyan egyéneknél, akik agyfejlődése normális volt.
8. Az SM neurodegeneratív folyamatainak vizsgálatát célozva statisztikailag elemeztük az egyazon kognitív funkcióval összefüggést mutató regionális FÁ-i léziómennyiség és a regionális FÁ-i rostokkal anatómiai összeköttetésben álló fokális kéregterületek kéregvastagsága közötti kapcsolatot.

### **III. TANULMÁNYOK**

#### **1. Kortikális léziók azonosíthatósága és klinikai jelentőségük vizsgálata a rutinban használt 3 Tesla MR képalkotással**

##### **1.1. Kortikális léziók azonosíthatóságának vizsgálata egy a rutinban alkalmazható MRI protokoll segítségével**

A KL-k in vivo vizualizációja kihívást jelentő feladat, mert a klinikai gyakorlatban használt MRI felbontásához képest méretük jellemzően kicsi, a környező normális SZÁ-nyal gyenge kontrasztot adnak, valamint jelintenzitásuk a likvoréhoz hasonló, mely láthatóságukat korlátozza a SZÁ-likvor határterületben. A konvencionális képalkotó technikákkal a KL-k mintegy 95%-a nem kerül detektálásra. Az elmúlt években jelentős erőfeszítéseket történtek olyan MRI technikák kifejlesztésére, melyek képesek a KL-k legalább egy részét kimutatni. Ezen új MRI módszerek közé tartoznak az új pulzusszekvenciák, a többcsatornás és nagy felbontású képalkotó módszerek, valamint az ultra-magas mágneses térerő használata. A nemrégiben kifejlesztett double inversion recovery (DIR) szekvencia igazolta a KL-k patológiai tanulmányokból régebb óta ismert gyakori előfordulását SM-ben.

Tanulmányunkban nagy felbontású 3 Teslás koponya MRI protokollt használtunk, mely 3 dimenziós (3D) fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) és 3D T1-súlyozott inversion recovery spoiled gradient-recalled echo (IR-SPGR) szekvenciák

kombinációját tartalmazta. A protokoll előnye, hogy kombinálja a FLAIR KL-k iránti és az IR-SPGR kortex-FÁ-i határ iránti magas kontrasztérzékenységet. Az IR-SPGR képek izotropikus felbontása többsíkú megjeleníthetőséget biztosít, mely lényeges a KL-k elhelyezkedésének pontos megítélésben a kortex-FÁ határ és a kortex komplex girifikációs mintázatának tekintetében. Ez a megjelenítés a KL-k altípusba sorolásánál játszik fontos szerepet. A használt szekvenciák széles körben elérhetőek több gyártó klinikai MRI készülékén és elfogadható leképzési idő mellett integrálhatóak a klinikai rutin használatba.

Ezt a klinikumban is alkalmazható MRI módszert használva a detektált KL-k mennyisége megegyezett a speciális, KL-k ábrázolására kifejlesztett szenzitív módszerekkel mért KL-mennyiséggel. Az SM-es betegek 92.3%-ában detektáltunk KL-kat, alátámasztva azt a nézetet, hogy a KL-k előfordulása SM-ben gyakori. A KL-k kimutathatóak voltak az SM korai és késői fázisú relapszáló-remittáló altípusában, és a szekunder progresszív altípusban is. A korai fázisú relapszáló-remittáló típusú betegek 85.7%-ban volt KL kimutatható.

A KL-k mért mennyiségei közepes erősségű korrelációt mutattak a FÁ léziótömegével, mely arra utal, hogy a háttérükben álló kórfolyamatok részlegesen összefügghetnek egymással.

## **1.2. A kortikális léziók és a fehérállományi léziótömeg hatása a fizikai korlátozottságra és a kognitív teljesítményre sclerosis multiplexben**

Huszonhat, relapszáló-remittáló (n=20) és szekunder progresszív (n=6) SM-es beteget teszteltünk átfogó neuropszichológiai tesztsorozattal, melyek a különböző kognitív doménekben nyújtott teljesítményt mérik. A fizikális korlátozottságot az Expanded Disability Status Scale (EDSS) segítségével határoztuk meg.

A fizikális korlátozottság szignifikáns korrelációt mutatott a KL-k számával és a KL-k össztérfogatával. A FÁ-i léziótömeggel azonban a fizikális korlátozottság csak nem szignifikáns tendencia-szerű összefüggést mutatott.

Miután a kor, depresszió és a premorbid intelligencia hatására korrigáltunk, a KL-k száma, a KL-k térfogata és a FÁ-i léziók térfogata egymástól függetlenül prediktív értékű volt az információfeldolgozás és a munkamemória teljesítményére. Emellett a KL-k száma prediktív értékű volt a verbális tanulási és memóriateljesítményre is. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy mind a FÁ-i léziók, mind a KL-k

befolyásolják a kognitív teljesítményt SM-ben, és a KL-k szerepe ebben kiemelten fontos.

## **2. Szociokogníció és Theory of Mind sclerosis multiplexben**

Negyven, relapszáló-remittáló (n=37) és szekunder progresszív (n=3) SM-es betegekből álló kohortot és 35 korban és nemben illesztett egészséges kontrollcsoportot teszteltünk verbális és non-verbális mentalizációs tesztekkel, valamint az alanyok önértékelő empátia kérdőívet töltöttek ki. A non-verbális teszteknel az Arcok-tesztet és a Szemek-tesztet használtuk, melyek érzelmek felismerését és menális állapotok kódolását igénylik arckifejezésekről illetve az utóbbi teszt esetében csak szemeket ábrázoló mimikai konfigurációból. Mások mentális és emcionális állapotának perspektívába helyezési és elemzési képességét a Faux Pas teszttel értékeltük. Validált tesztekkel mértük a résztvevők általános intellektusát, valamint depresszió és szorongás jelenlétét.

Az életkor, a nem, az általános intellektus, a depresszió és a szorongás befolyásoló hatására korrigálva az SM-es betegek teljesítménye szignifikánsan gyengébb volt az egészséges kontrollokénál a Szemek tesztben. A zavaró kofaktorok hatásától függetlenített non-verbális mentalizációs teljesítmény (Szemek test) és a kognitív perspektívába helyezési képesség (Faux Pas teszt) korrelált a betegek fizikális korlátozottságával. A betegség progressziójának gyorsasága a mentalizáció mindkét aspektusával összefüggést mutatott: az egészséges kontrollokkal összehasonlítva a gyorsabb betegségprogresszió gyengébb vizuális (Szemek teszt) és verbális (Faux pas teszt) teljesítménnyel társult a zavaró kofaktorok hatásának levonása után. Rövidebb betegség tartamú és gyorsabb progressziót mutató betegek kifejezettebb empátias képességről számoltak be.

Az SM-es betegek mentalizációs képességének hanyatlása lényeges faktorként szerepelhet az egészséggel összeüggő életminőség romlását meghatározó tényezők sorában. Emellett a szociokognitív funkciózavar miatt feltehetően a betegeknek több kognitív erőfeszítést kell végezniük, hogy a szociális helyzetekben sikeresen teljesítsenek. A mindennapok magasabb kognitív követelménye hozzájárulhat a kóros kognitív fáradékonyság kialakulásához. Továbbá, a szociokognitív funkciózavar állandó kompenzációja gátolhatja a többi kognitív domén működését, így az



információfeldolgozás sebességét, a verbális és téri memóriateljesítményt és az exekutív funkciókat, melyek ismerten a leggyakrabban károsodott kognitív funkciók SM-ben.

### **3. A metalizáció neuroanatómiai központjai és összeköttetések: multimodális MRI tanulmány sclerosis multiplexben**

A FÁ-i léziótömeg és a kortikális atrófia mentalizációs képességet befolyásoló hatását 49 SM-es beteget tartalmazó kohorton vizsgáltuk. Emellett célunk azon agyterületek felderítése volt, melyek károsodása a mentalizációs teljesítmény romlásával társul olyan egyéneknél, akik agyfejlődése zavartalan volt, hogy feltérképezhessük a mentalizációs folyamatokban lényeges szerepet játszó agyi struktúrákat. Végül az ugyanabban a kognitív folyamatban résztvevő fokális kortikális atrófiás területek és az anatómiailag ezekkel összekötésében álló FÁ-i rostok léziótartalma közötti kapcsolatot vizsgáltuk az SM neurodegeneratív folyamatainak jobb megértése céljából.

A szorongás és a depresszió zavaró hatására korrigálva az SM-es kohort szignifikánsan rosszabbul teljesített a verbális (Irónia teszt) és a vizuális (Szemek teszt) mentalizációs tesztekben a 24 egészséges egyént tartalmazó kontroll csoporttal összehasonlítva.

Három Teslás MRI készülékkel T1-súlyozott 3D Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE) és diffúzió-súlyozott képeket készítettünk. Az MR képek feldolgozása során teljes és regionális FÁ-i léziótömeg-meghatározást, diffusion tensor imaging (DTI) rosttraktográfiát és kéregvastagság-mérést végeztünk.

A szorongás és a depresszió befolyására korrigálva a teljes T1 FÁ-i léziótömeg nem mutatott összefüggést a mentalizációs teljesítménnyel. Ez az eredmény megegyezik korábbi tanulmányokban találtakkal, melyek szerint a kognitív teljesítmény és a teljes FÁ-i léziótömeg közötti korreláció nem erős. Mivel a teljes léziótömeg meghatározása elfedheti a stratégiaileg fontos FÁ-i pályák azonosítását, melyek károsodása rontja a mentalizációs képességeket, ezért a FÁ-i léziókat egy FÁ-atlasz segítségével felosztottuk és meghatároztuk az egyes FÁ-i rostkötegeken belüli regionális T1 léziótartalmat. A depresszió és a szorongás befolyásoló hatására és a többszörös összehasonlításokra korrigálva a corpus callosum splenium (CCS) regionális T1

léziótérfogata korrelációt mutatott a Szemek teszt teljesítményével. Ezután DTI rosttraktográfiát alkalmazva meghatároztuk a CCS T1 lézióin átmenő rostok kortikális projekcióit. A rostok mindkét félteke occipitalis, parietális és temporalis lebenyébe projiciáltak, mely megfelel a CCS egészséges egyéneken meghatározott kortikális anatómiai kapcsolatainak. Ez az eredmény arra utal, hogy a CCS károsodása rontja a féltekék közötti – elsősorban vizuális – integratív információfeldolgozást, melynek következtében a mentális állapot vizuális dekodolási képessége romlik. Ez a jelenség rámutat a FÁ-i integritás kognitív folyamatokban betöltött fontosságára, és utal arra, hogy a féltekék diszkonnekciója rontja a kognitív folyamatokban résztvevő neurális hálózatok működését.

A agykéreg teljes területén megmért kéregvastagságot használtuk a kérgi atrófia kvantifikálására. A mérést a FreeSurfer szoftver használatával végeztük, mellyel a kéregvastagság automatikus rekonstrukciója és mérése végezhető el szubmiliméteres pontossággal. Korrigáltuk az életkor hatását a kéregvastagságra és a szorongás és depresszió befolyását a mentalizációs teljesítményre, mely mellett szignifikáns korrelációt találtunk az SM-es betegek Szemek tesztben nyújtott teljesítménye és fokális kéregterületek között a jobb oldali premotor kortexben (gyrus frontalis medius kaudális része, Brodmann area [BA] 8), a bal oldali gyrus temporalis inferior elülső részében a temporalis pólus közelében (BA20) és a bal oldali gyrus fusiformis fusiform arc áréája (BA19) területében. Az azonosított kortikális területeket leírták korábbi tanulmányokban is, melyek arról számolnak be, hogy az emocionális arckifejezések felismerésében nagykiterjedésű agyi hálózatok vesznek részt. A premotor BA8 área az akaratlagos és akaratlan szemmozgásokat szabályozza. A Szemek teszt fotóinak többsége elfordított szemhelyzetet ábrázol. Feltételezésünk az, hogy a Szemek tesztben nyújtott teljesítmény és a premotor szem área kéregvastagsága közötti korreláció szomatotópiás elhelyezkedésű tükörneuronok szerepét jelzi, melyek az ábrázolt tekintetek belső szimulációjában vesznek részt. A Szemek teszt teljesítménye szignifikánsan korrelált a bal temporális pólus kéregvastagságával, mely feltételezetten a szociális és emocionális jeleket integrálja tárolt autobiografikus memóriatartalmakkal és szociális forgatókönyvekkel. Ennek során a világról alkotott általános tudás integrálódik az aktuális új szituációval, mely más emberek mentális állapotának megértését teszi lehetővé. A fusiform arc área az arcok vizuális feldolgozásában és az emóciópercepcióban játszik alapvető szerepet.

A lépcsőzetes lineáris regresszió analízis során kapott eredmények arra utalnak, hogy a mentalizációs teljesítményt rontja a FÁ-i rostok károsodása, feltehetően az egymástól távoli agyterületek diszkonnekcióját okozva és ettől függetlenül a kortex fokális elvékonyodásával járó corticalis degeneráció is.

Vizsgáltuk a szekunder neurodegeneráció szerepét a kéregatrófia kialakulásában. Statisztikailag elemeztük a CCS regionális léziótömege és rostjai projekciós területébe eső fokális kéregterületek (bal temporalis pólus, bal fusiform arc área) kéregvastagsága közötti összefüggést, melyek funkcionálisan mind ugyanazon mentalizációs folyamatban vesznek részt. Eredményeink azt mutatják, hogy a FÁ-i léziók csak részben felelősek a fokális kéregatrófia kialakulásáért, és a FÁ-i léziók axonléziójától független jelenségek is szerepet játszanak a SZÁ degeneratív elváltozásában.

## **IV. A TÉZISEK ÖSSZEFOGLALÁSA**

### **Kortikális léziók azonosíthatósága és klinikai jelentőségük vizsgálata a rutinban alkalmazható 3 Tesla MR képalkotással**

1. A vizsgált 3D FLAIR és IR-SPGR szekvenciákat kombináló, a klinikai gyakorlatban is alkalmazható 3 Teslás MRI protokoll-lal a detektált a KL-mennyisége megegyezett a specifikusan a KL-k kimutatására kifejlesztett MRI módszerekkel mért léziómennyiséggel.
2. Az izotropikus IR-SPGR képeken a KL-k és a girifikációs mintázat többsíkú megjelenítése a KL-k precíz anatómiai klasszifikációját tette lehetővé a SZÁ-FÁ határterületének vonatkozásában.
3. KL-k az SM különböző klinikai altípusaiban kimutathatóak, többek között korai fázisú relapszáló-remittáló SM-ben is.
4. A KL-k mennyisége közepes erősségű korrelációt mutatott a FÁ-i léziók mennyiségével, mely arra utal, hogy a háttérükben álló kórfolyamatok részlegesen összefügghetnek egymással.
5. Az SM-es betegek fizikai korlátozottsága szignifikáns korrelációt mutatott a KL-k mennyiségével. Ez a korreláció nem volt kimutatható a FÁ-i léziótömegegél, csak tendencia volt megfigyelhető.

6. A KL-k mennyisége és a FÁ-i léziók mennyisége egymástól függetlenül prediktív értékűnek bizonyult az információfeldolgozási sebességre és a munkamemória teljesítményére. Emellett a KL-k száma prediktív értékű volt a verbális tanulásra és memóriateljesítményre is. Az SM-es betegek kognitív teljesítményét mind a FÁ, mind a kortikális SZÁ patológiája befolyásolja, mely tekintetben a KL-k szerepe kiemelten fontos.

### **Szociokogníció és Theory of Mind sclerosis multiplexben**

7. Az esetleges zavaró kofaktorok (életkor, nem, általános intelligencia, depresszió, szorongás) hatásának levonása után az SM-es betegek vizuális mentalizációs képessége az egészséges kontroll személyeknél szignifikánsan gyengébbnek mutatkozott.
8. A súlyosabb fizikai korlátozottság és a gyorsabb betegségprogresszió kifejezettebb mentalizációs deficitet jelez előre, mely mind a szocioperceptuális, mind a komplexebb perspektívába helyezési képességekre kiterjed.
9. A rövidebb betegségtartamú és gyorsabban progrediáló SM-es betegek empátiás készségüket az egészséges kontrollokénál magasabb szintűnek ítélték meg, mely arra utal, hogy a krónikus betegségben szenvedő betegek empátiás képességét komplex mechanizmusok határozzák meg.

### **A mentalizáció neuroanatómiai központjai és összeköttetések: multimodális MRI tanulmány sclerosis multiplexben**

10. Az SM-es betegek agyi kórfolyamatai jelentős befolyással vannak a mentalizációs képességre. A kognitív teljesítmény romlik a stratégiai fontosságú lokalizációban elhelyezkedő FÁ-i léziók tömegének emelkedésével, feltételezhetően a kérgi hálózatok diszkonnekciójának következtében. Mentalizációs funkcióromlással társul továbbá az idegi hálózatok működészavarát eredményező kérgi fokális atrófia is.
11. Eredményeink arra utalnak, hogy az arckifejezés szociokognitív feldolgozása során szükséges a vizuális információ féltekék közötti integrációja, melyben a corpus callosum spleniuma kulcsszerepet tölt be. Emellett a vizuális szignálok mentalizációs dekódolásában körülírt fronto-temporális lokalizációjú kéregterületek is résztvesznek. Ezek között a premotor szem área a szemek

közvetítette szociális tartalmat feltételezhetően szomatotópiásan elhelyezkedő tükroneuronok működése révén szimulációs mechanizmussal értelmezi.

12. Statisztikai modellben elemeztük a fokális kortikális atrófia és az atrófiás területhez projektáló FÁ-i rostok léziótartalma közötti összefüggést. Az egyazon mentális folyamatban résztvevő FÁ-i és SZÁ-i struktúrák károsodása között csak részleges összefüggést találtunk, mely arra utal, hogy a kérgi neurodegeneráció kórfolyamata részben független a FÁ-i demielinizációtól.

## V. BIBLIOGRÁFIA

### 1. A TÉZISEKHEZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

Mike A, Strammer E, Aradi M, Orsi G, Perlaki G, Sandor J, Herold R, Hajnal A, Banati M, Illes E, Zaitsev A, Guttmann CRG, Illes Z. Neuroanatomical substrates of mentalization: a multi-modal MRI study in multiple sclerosis (elbírálás alatt, Brain)

Mike A, Glanz B, Hildenbrand P, Meier D, Bolden K, Liguori M, Dell'Oglio E, Healy BC, Bakshi R, Guttmann CRG. Identification and clinical impact of multiple sclerosis cortical lesions as assessed by routine 3T MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2011 Mar;32(3):515-21

*(Impakt faktor: 3.296)*

Bánáti M, Sándor J, Mike A, Illés E, Bors L, Feldmann Á, Herold R, Illés Z. Social cognition and Theory of Mind in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Eur J Neurol 2010 Mar;17(3):426-33.

*(Impakt faktor: 2.51)*

### 2. A TÉZISEKHEZ KAPCSOLÓDÓ ELŐADÁSOK ÉS POSZTEREK

Mike A, Glanz G, Hildenbrand P, Meier D, Bolden K, Dell'Oglio E, Healy B, Liguori M, Bakshi R, Guttmann C. 3T MRI frequency of multiple sclerosis cortical lesions and their relationship with cognitive performance. Integrated Neuroscience Session: Multiple Sclerosis Imaging. 62<sup>nd</sup> American Academy of Neurology Annual Meeting April 10-17, 2010, Toronto, Canada. (Poszter)

Mike A, Strammer E, Aradi M, Orsi G, Perlaki G, Sandor J, Herold R, Hajnal A, Banati M, Guttmann CRG, Komoly S, Illes Z. Multi-modal MRI study of mentalization in multiple sclerosis. 21<sup>st</sup> Meeting of the European Neurological Society May 28-31, 2011, Lisbon, Portugal (Előadás)

### 3. A TÉZISEKHEZ KAPCSOLÓDÓ KÖNYVFEJEZET

Mike A, Guttman CRG, Illes Z. Impact of gray matter pathology on cognitive function in multiple sclerosis. In: Neuroimaging / Book 1, InTech Open Access Publisher, ISBN: 978-953-307-413-9, Book edited by: Peter Bright, publication scheduled on July 25<sup>th</sup>, 2011.

### 4. EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

Mike A, Balás I, Varga D, Janszky J, Nagy F, Kovács N. Subjective visual vertical may be altered by bilateral subthalamic deep brain stimulation. Mov Disord 2009 Jul 30;24(10):1556-7.

*(Impakt faktor: 4.014)*

Mike A, Nagy F, Komoly S: Szédülés, mint határterületi probléma. [Vertigo, a symptom of frontier disciplines.] Gyógyszerész Továbbképzés 2009;3(2);12-15.

Zingler VC, Weintz E, Jahn K, Bötzel K, Wagner J, Huppert D, Mike A, Brandt T, Strupp M. Saccular function less affected than canal function in bilateral vestibulopathy. J Neurol 2008 Sep;255(9):1332-6.

*(Impakt faktor: 2.9)*

Zingler VC, Weintz E, Jahn K, Mike A, Huppert D, Rettinger N, Brandt T, Strupp M. Follow-up of vestibular function in bilateral vestibulopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008 Mar;79(3):284-8.

*(Impakt faktor: 4.869)*

Feldmann A, Illés Zs, Kosztolányi P, Illés E, Mike A, Balás I, Kovács N, Nagy F. Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: A voxel-based morphometry study. Mov Disord 2008 Jan;23(1):42-6.

*(Impakt faktor: 3.898)*

Mike A, Gaál V, Németh A, Kövér F, Komoly S, Illés Zs: Susac-szindróma: egy ritka autoimmun kórkép neurológiai, pszichiátriai, szemészeti, fül-orr-gégészeti és

neurológiai vonatkozásai. [Susac syndrome: neurologic, psychiatric, ophthalmologic otorhinolaryngologic and neuroradiologic features of a rare autoimmune disease] Orv Hetil 2007 May 13;148(19):897-905.

Mike A, Nagy F, Komoly S: Szédülés: a fülészet, a neurológia és a pszichiátria határterületi problémája. [Vertigo: Problem in the frontier of neurology, otology and psychiatry.] Háziorvos Továbbképző Szemle 2007; 12: 325-332.

## **5. EGYÉB ELŐADÁSOK ÉS POSZTEREK**

Mike A, Trauninger A, Komoly S. Herediter Neuropathy with Liability to Pressure Palsy. Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társaságának 34. Kongresszusa 2005, Szeged

Szőts M, Szapáry L, Mike A, Komoly S. Stroke ritka okai. Magyar Stroke Társaság IV. Kongresszusa 2005, Eger

Aschermann Zs, Mike A, Szőts M. Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia in Subacute Disseminated Leukoencephalitis, 8<sup>th</sup> Congress of the European Federation of Neurological Society September 4-7, 2004, Paris, France

Aschermann Zs, Mike A, Czopf J. Paroxizmális dyskinesia subacute leukoencephalitisben. XVI. Fiatal Neurológusok Fóruma, 2001, Budapest

Gyimesi Cs, Mike A, Nagy Á, Czopf J. "Life Threatening Transient Ischemic Attack" – Moschowitz Syndrome: Case Study. 32<sup>nd</sup> International Danube Symposium, 2000, Baja, Hungary

Gyimesi Cs, Mike A, Illés Zs, Czirják L, Nádor Gy, Czopf J. Lupus Erythematosus Disseminatus in the Neurological Differential Diagnosis. Pannon Forum of Neurology, 1999, Oberwart, Austria

Gyimesi Cs, Mike A, Illés Zs, Czirják L, Nádor Gy, Czopf J. Disszeminált lupus erythematosus a neurológiai differenciáldiagnózisban. XIV. Fiatal Neurológusok Fóruma, 1999, Székesfehérvár



Csábi Gy, Morava É, Faludi B, Mike A, Kosztolányi Gy, Czopf J. The Common Incidence of Noonan Syndrome with Peripheral Muscle Atrophy. Magyar Humán Genetikai Társaság II. Kongresszusa 1999, Pécs

***Kumulatív impakt faktor:*** **21.487**

***A Tézisekhez kapcsolódó közlemények impakt faktora:*** **5.806**

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenek előtt szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek Illés Zsolt egyetemi tanárnak a kutatási munkám vezetéséért és folytonos önzetlen szakmai támogatásáért. Köszönetet szeretnék mondani munkahelyi vezetőmnek Komoly Sámuel egyetemi tanárnak, amiért mindvégig biztosította kutatói munkám előrehaladását. Nagyra értékelem mindkettőjük szakmai tudását és oktatói munkáját, mellyel klinikai és kutatói gondolkodásmódot alapvetően formáltak. Köszönettel tartozom Charles Guttmann-nak, a Center for Neurological Imaging vezetőjének, amiért lehetőséget biztosított arra, hogy a kutatás egy részét Bostonban végezhessem, és a neuroradiológia új területét ismerhessem meg. Nélkülözhetetlen volt a tanulmány létrejöttében az a kitartó munka, melyet Strammer Erzsébet, Bánáti Miklós és Hajnal András a vizsgálati alanyok kognitív tesztelésére fordított. Nagyra értékelem Aradi Mihály, Orsi Gergely és Perlaki Gábor részvételét a tanulmány képfeldolgozó folyamatainál. Kreatív ötleteik és szakmai tudásuk nélkül ez a munka nem valósulhatott volna meg. Hálás vagyok Sándor Jánosnak a statisztikai elemzéseknél nyújtott nagyszerű iránymutatásaiért. Szeretnék köszönetet mondani Herold Róbertnek a szociokogníció tanulmányozásához adott segítségéért. Köszönettel tartozom Krisztics Annának és Lóth Máriának amiért idejüket áldozták a kutatási munka logisztikai részének szervezésére és kivitelezésére. Hálás vagyok Kövér Ferencnek amiért biztosította a Pécsi Diagnosztikai Központ erőforrásait a vizsgálatban résztvevő személyek MRI vizsgálatához, valamint amiért hosszú éveken át gazdagította tudásomat a neuroradiológia területén. Szeretnék köszönetet mondani bostoni kollégáimnak és barátaimnak, amiért végig segítették e munka előrehaladását. Az inspiráló szakmai viták és kitartó biztatásuk meghatározó emlék marad számomra. Szintén hálás vagyok kollégáimnak a Neurológiai Klinikán minden segítségükért és színvonalas szakmai együttműködésükért. Külön köszönet illeti azokat, akik önkéntesként vettek részt a tanulmányban. Hálával tartozom családomnak, akik támogatása és szeretete nélkül ez a munka nem készülhetett volna el. Végül, köszönetet mondok a Multiple Sclerosis International Federation nagylelkű támogatásáért, melyet a 2008-as McDonald Fellowship odaítélése által biztosítottak számomra.