

# KORSZERŰ KÉPALKOTÁS KOPONYASÉRÜLÉSBEN

PhD Értekezés Tézisei

**dr. Tóth Arnold**

Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola

Klinikai és Humán Idegtudományok Program

Témavezetők:

Prof. Dr. Schwarcz Attila és Prof. Dr. Janszky József

Programvezető: Prof. Dr. Janszky József

Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Komoly Sámuel



Idegsebészeti Klinika

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Pécs, 2017

## I. BEVEZETÉS

Magas előfordulása, morbiditása és mortalitása miatt a koponyasérülés világszerte népbetegségnek tekinthető. A koponyasérülés, a fiatal és munkaképes populáció vezető rokkantsági- és haláloka, mely a személyes és családi tragédiákon túl társadalmi terhet is jelent.

A koponyasérülés a legösszetettebb szervet, az agyat érintő, rendkívül heterogén betegség. Az agyi károsodás pontos mechanizmusai mindmáig feltáratlanok. Jelen diagnosztikus eszközeinkkel csak a „jéghegy csúcsát” lehetséges kimutatni, így kihívás a megfelelő terápia kivitelezése, a terápiás protokollok erősen eltérhetnek a különböző centrumokban. Hippokratész szerint „A koponyasérülés nem lehet olyan súlyos, hogy a betegről lemondjunk, de olyan jelentéktelen sem, hogy ne foglalkozunk vele”. E kijelentés tömören érzékelteti a koponyasérülés diagnosztikájának és prognosztikájának nehézségeit. Szavai ma is relevánsak.

A koponyasérülés egyik legfontosabb patológiai összetevője a diffúz axonkárosodás (DAI), mely a traumás gyorsulás/lassulás, vagy rotációs jellegű húzó-szakító erők következménye, az axonok és/vagy myelin hüvely megnyúlásában - megszakadásában nyilvánul meg. Korábban, a DAI-t elsődleges, azaz a sérülés pillanatában bekövetkező károsodásnak tartották. A kutatások azonban rávilágítottak, hogy a késleltetett károsodási mechanizmusok, azaz a DAI másodlagos következményei általánosságban fontosabbak. A DAI diagnózisa korábban kizárásos alapon került felállításra, olyan esetekben, ahol a beteg klinikai megjelenése aránytalanul súlyosabb volt, mint a képalkotással talált eltérések. Nevezetesen, sokáig a minor CT eltéréseket mutató, de kómás betegekre alkalmazott diagnózis volt a DAI, akik nagy többsége vegetatív állapotban maradt. Ezzel szemben napjainkban a DAI (vagy szinonim traumás axonális károsodás) fogalma szélesebbé vált, az axonális/myelin sérülés teljes spektrumát, a diszkrét reverzibilis eltérésektől a tényleges szakadásig magába foglalhatja.

A DAI kiterjedése és súlyossága alapvetően meghatározza a klinikai képet és a várható kimenetelt. Mikroszkopikus volta miatt azonban, a rutin klinikai képalkotás (beleértve a hagyományos CT és MR technikákat), kimutatására nem alkalmas. A jelen klinikai képalkotás szerepe az idegsebészeti beavatkozást igénylő eltérések detektálásában (intracraniális vérzés, koponyatörés stb.) kimerül. Ezzel szemben, a korszerű képalkotási technikák, érzékenységüknél fogva betekintést nyújthatnak a koponyasérülés mikrostrukturális és funkcionális pathomechanizmusába. E módszerek egyúttal segíthetik a koponyasérülés felmérését, és kimenetelének megbecslését.

Jelen tézisben a korszerű képalkotás alatt összefoglalóan, azokat a képalkotó módszereket, és/vagy kiértékelési eljárásokat értjük, melyek kutatási céllal

elérhető, de klinikai környezetben, széles körben még nem terjedtek el. Enyhe koponyasérülés eseteiben, a korszerű képalkotás első sorban MRI módszereket jelöl, mint a diffúziós tenzor képalkotás (DTI) – a fehérállományi mikrostruktúra leképezésére, a funkcionális MRI (fMRI) – funkcionális eltérések objektív vizsgálatára, a térfogatanalízis – csekély mértékű ödéma vagy atrófia kimutatására, vagy a szuszceptibilitás súlyozott képalkotás (SWI) – a mikroszkopikus vérzések detektálására. Bár számos vizsgálat irányult e MRI módszerekkel a súlyos koponyasérülésre is, e területen a MRI alkalmazhatósága nyilvánvalóan korlátozott. Nem csak az anesztézia mellett felmerülő MR inkompatibilitási problémák és vizsgálati idő hossza miatt, hanem a súlyos intracranialis eltérések, kiterjedt vérzések, agyi deformitások okozta képalkotási műtermékek és kapcsolatos kiértékelési kihívások miatt is.

Súlyos koponyasérülésben a kvantitatív CT kiértékelés, mint korszerű képalkotó eljárás jelentheti első sorban a diagnosztika és prognózisbecslés javításának lehetőségét. Jelen gyakorlat szerint a CT eltérések kvalitatív – szubjektív módon kerülnek értékelésre, a kvantitatív megközelítés (pl. középvonal-eltolódás mértékének megítélése), lineáris (egydimenziós) mérésekben kimerül. A traumás CT eltérések értékelése jelentősen pontosabbá válhat legalábbis részben automatizált, háromdimenziós térfogati mérések bevetése által.

## II. CÉLKITŰZÉS

Hipotézisünk szerint a korszerű képalkotó technikák révén pontosabb betekintést nyerhetünk a koponyasérülés okozta agyi elváltozásokba, mely által javulhat a koponyasérülés diagnosztikája.

Modern MRI technikákat vetettünk be olyan enyhe koponyasérülésben, ahol a hagyományos képalkotással semminemű kóros eltérést nem lehetett kimutatni.

Súlyos koponyasérültek esetén, akiknél a MRI gyakorlati okokból korlátozottan kivitelezhető, azt vizsgáltuk, hogy a kvantitatív CT kiértékelés nyújthat-e további információt a hagyományos, kvalitatív megközelítéshez képest.

Tételes célkitűzések:

1. Annak tisztázása, hogy a CT és rutin MR (T1-, T2 súlyozott és FLAIR) negatív („nem komplikált”) enyhe koponyasérülés akut és szubakut fázisában a korszerű MRI módszerek, mint DTI, térfogatanalízis, fMRI és SWI képesek-e kóros eltérést kimutatni.

2. Egy, az oldalkamrák térfogatának aszimmetriáját kvantitatív módon értékelő módszer kialakítása, és annak vizsgálata, hogy az oldalkamra aszimmetria összefügg-e a középvonal eltolódással, ill. megelőzi-e azt, ez által korábban jelezve a féltekei nyomásfokozódást.

### III. KORSZERŰ MRI ENYHE KOPONYASÉRÜLÉSBEN

#### 3.1 Alany és módszer

##### Alanyok

A vizsgálatainkba 14 beteg került bevonásra, (öt nőbeteg) akik a pécsi Idegsebészeti Klinika ambulanciáján koponyasérülés miatt kerültek vizsgálatra. E betegek megfeleltek a nem komplikált enyhe koponyasérülés kritériumainak: Glasgow Kóma Skála szerinti 15 pont, egy percnél rövidebb ideig tartó eszméletvesztés, 30 percnél rövidebb amnézia és negatív CT vizsgálat állt fenn. 14 korban és nemben egyeztetett egészséges önkéntes alany alkotta a kontroll csoportot. Valamennyi beteg és önkéntes alany részére részletes tájékoztatást nyújtottunk a helyi etikai bizottság által jóváhagyott kutatás részleteiről, részükről írásos beleegyező nyilatkozatot kaptunk.

##### Képalkotás

Az első MRI adatgyűjtés a sérülést követő 72 órán belül történt (átlag: 2 nap, 12h és 72 h között, későbbiekben: „72h”). A második MRI adatgyűjtés hozzávetőlegesen egy hónappal később zajlott (átlag: 35 nap, 28-43 nappal a sérülés után, későbbiekben: „1 hónap”). A kontroll csoport szintén kétszer került MR vizsgálatra, hasonló időközzel (átlagosan 30 nap különbséggel 27-36 nappal).

A MRI adatgyűjtés 3 Teslás Siemens Magnetom TIM Trio (Enlargen, Németország) készülékkel, 12 csatornás standard fejtekerccsel történt. A protokoll minden beteg és kontroll alany esetén nagyfelbontású, T1 súlyozott 3D mérésből (MPRAGE), FLAIR, T2, DTI és SWI mérésből állt.

Az alanyok egy részénél (10 beteg és 10 kontroll alany) fMRI vizsgálatot is végeztünk mindkét időpontban, „lakóhelyi séta” (=hometown walking) és „néma szógenerálás” (covert word generation) paradigma alapján.

##### Adatfeldolgozás

##### Diffúziós tenzor képalkotás és Tract-Based Spatial Statistics (TBSS)

A kezdeti diffúziós adatfeldolgozás a FDT eszköz (FMRIB's Diffusion Toolbox) segítségével történt, mely a FSL szoftver része (FMRIB's Software Library, [www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)). A DTIFit szkript révén a diffúziós tenzor model a diffúziós adat minden voxelére kiszámításra került, valamint a tenzor három sajátértéke alapján meghatároztuk a frakcionális anizotrópia (FA) és átlagos diffúzió (mean diffusivity = MD) értékeket.

AZ FA értékek voxel alapú statisztikai analízise a „Tract-Based Spatial Statistics” (TBSS) módszerével történt, mely szintén a FSL része. A TBSS valamennyi alany FA adatát egy standard térben lévő, átlagos FA adatból nyert „fehérállományi váz”-ra vetíti, mely után a FA értékek keresztmetszeti vagy követéses statisztikai összehasonlítása csoportok között, voxelenként elvégezhető. A TBSS-t a másik diffúziós paraméterre, MD-re is lefuttattuk. A „fehérállományi váz”-ra vetített diffúziós értékek csoportok közti voxel alapú statisztikai összehasonlítása a permutáció alapú, nem parametrikus „Randomize” analízissel történt, mely a FSL része. A kontroll és enyhe koponyasérült csoporton belül, a két mérési időpontból származó FA és MD adatok a Randomize nem parametrikus, egymintás (Wilcoxon teszttel analóg) tesztjével kerültek összevetésre. Az enyhe koponyasérült és kontroll csoport FA és MD adatait, a két időpontban külön-külön, a Randomize nem parametrikus, kétmintás (Mann Whitney tesztnek megfelelő) tesztje segítségével vetettük össze. A különbséget akkor tekintettük szignifikánsnak, ha a „threshold-free cluster enhancement” –módszerrel többszörös összehasonlításra korrigált p érték 0.05 alatt volt.

## Térfogatanalízis

A T1 súlyozott nagyfelbontású 3D képet (MPRAGE) használtuk fel térfogati szegmentációra, amit a FreeSurfer képanalízis eszköztárral végeztünk (Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, 2005). A cortex, fehérállomány, corpus callosum, agykamrák, extracerebralis folyadékter, hippocampus, amygdala, pallidum, nucleus caudatus, thalamus és nucleus accumbens struktúrákra számított térfogatokot az első és második mérési időpont közt egyszerű egymintás t-próbával hasonlítottuk össze mind a sérült és kontroll csoportban. A két csoport közötti összehasonlítást az intracranialis térfogatra normalizált értékek kétmintás t-próbájával végeztük el.

## Szuszeptibilitás súlyozott képalkotás

A szuszeptibilitás súlyozott képeken neuroradiológus szakorvos segítségével kerestük a mikroszkopikus vérzéseket.

## Funkcionális MRI

A fMRI adatok elő-feldolgozása és statisztikai kiértékelése egyaránt a FEAT (FMRI Expert Analysis Tool) 5.98 verziójával történt, mely a FSL része. Az egyéni időbeli adatszériák teljes agyi „general linear model” (GLM) analízisét a FILM (FMRI's Improved Linear Model) segítségével hajtottuk végre, lokális ön-korreláció korrekcióval. A BOLD válasz modellezéséhez, egy, a „feladat” vs. „nyugalmi állapot” –ot reprezentáló négyzög funkció került a FSL kanonikus gamma formájú

hemodinamikus válasz funkciójával (haemodynamic response function HRF) konvolúcióra.

Az egyéni adatsorokat három lépésben standard-térhez regisztráltuk. A kapott lineáris és nem-lineáris deformációkat matematikailag kombinálva alkalmaztuk az első-szintű statisztikai térképekre, mely által azok is standard térbe kerültek. Második-szintű, kevert hatás analíziseket hajtottunk végre az első-szintű statisztikai térképeken a mérési időpontok közötti átlag aktivációk változásának kimutatására, valamint a sérült és kontroll csoportok közti aktivitás különbségek detektálása érdekében. A csoport átlag aktiváció térképeket (pl. <72h mérés a sérült csoportban) a "single group average" model felhasználásával készítettünk. Egy csoport két időpontja összevetéséhez kivonás alapú kontraszt térképek készültek (pl. 72h mérés mínusz 1 hónapos mérés és fordítva, a sérült csoportban), a "two groups, paired" modell révén, ami egy egymintás t-próbának felel meg. Hasonló módon, kivonás alapú kontraszt térképek készültek a csoportok között is (kontroll csoport mínusz sérült csoport és fordítva, mind a 72h and 1 hónapos mérésnél), melyhez pedig a "two groups, unpaired" modellt alkalmaztuk, mely kétmintás t-próbával analóg. Valamennyi mérés (csoportonként és időpontonként) átlag aktivációja, valamint a mérések közt lehetséges kontraszt térkép kiszámításra került.

A statisztikai térképeken  $Z > 2.3$  küszöb határozta meg a klasztereket, a korrigált klaszter szignifikancia  $p < 0.05$ -re lett állítva.

### 3.2 Eredmények

#### Anatómiai képkötés és SWI

A T1-, és T2 súlyozott, valamint FLAIR képeken traumás eltérést nem lehetett azonosítani.

Mikroszkopikus vérzésre utaló alacsony intenzitású lézió nem ábrázolódott a SWI képeken sem a kontroll, sem a sérült csoportban.

#### Diffúziós tenzor képkötés és Tract-Based Spatial Statistics eredményei

##### Longitudinális analízis:

A koponyasérült csoportban, a 72h és 1 hónapos időpontok közt a TBSS szignifikánsan (korrigált  $p < 0.05$ ) eltérő FA és MD értékeket talált az elülső corpus callosum, jobb corona radiata és capsula interna számos voxelében. A FA alacsonyabb, míg a MD magasabb volt a 72h mérésnél, mint az egy hónaposnál (l.d. 1. táblázat). Az ellentétes kontraszton (72h > 1 hónap FA esetén és 1 hónap > 72h MD esetén), nem volt szignifikáns kimutatható különbség. A kontroll csoport két

mérési időpontja között a FA és MD értékekben nem volt kimutatható statisztikailag szignifikáns különbség egyetlen voxelben sem.

### Keresztmetszeti analízis a 72h időpontban

A sérült csoport 72h mérése és kontroll csoport első mérése közti összehasonlítás szignifikánsan (korrigált  $p < 0.05$ ) alacsonyabb FA és szignifikánsan (korrigált  $p < 0.05$ ) magasabb MD értékeket mutatott a sérült csoportban a kontrollhoz képest diffúzan, számos fehérállományi rostnak megfelelő területen mindkét féltekében (ld. 1. táblázat). A kontroll csoport MD mínusz sérült csoport MD, a sérült csoport FA mínusz kontroll csoport FA kontrasztok nem mutattak szignifikáns voxeleket.

### Keresztmetszeti analízis az 1 hónapos időpontban

A sérült csoport 1 hónapos adata és a kontroll csoport második mérése közt szintén kimutatható volt szignifikáns különbség, de csak a FA tekintetében, a FA értékek szignifikánsan (korrigált  $p < 0.05$ ) alacsonyabbak voltak a traumás csoport jobb féltekei fehérállományi rostjaiban, összességében kisebb kiterjedésben, mint a 72h időpontbeli összehasonlításnál (ld. 1. táblázat). Az ellentétes FA kontraszt nem mutatott szignifikáns különbséggel bíró voxeleket. Az MD értékek közt itt is a FA-val ellentétes irányú különbségek voltak kimutathatók a csoportok közt, de ezek szignifikáns szintet nem érték el.

#### 1. Táblázat

##### TBSS által kimutatott szignifikáns voxelek

Kontraszt	Voxel szám	Átlag <sup>a</sup>		p <sup>b</sup>
		72h	1 hónap	
<b>FA</b>				
sérült 72h < sérült 1 hónap	3408	0.5653	0.5883	0,041
		sérült	kontroll	
sérült 72h < kontroll	40737	0.4994	0.548	0,01
sérült 1 hónap < kontroll	1932	0.5541	0.612	0,045
<b>MD<sup>c</sup></b>				
sérült 72h > sérült 1 hónap	7450	8.12	7.7	0,032
		sérült	kontroll	
sérült 72h > kontroll	39078	7.9	7.36	0,005
sérült 1 hónap > kontroll	0	-	-	0,084

<sup>a</sup>A fehérállományi „váz” adott kontraszt esetén szignifikáns különbséget mutató voxelei átlag értéke csoportonként. <sup>b</sup>Az adott összehasonlításban szereplő legalacsonyabb p érték  $\cdot 10^{-4}$  mm<sup>2</sup>/sec.



## Térfogatanalízis, FreeSurfer térfogati szegmentáció

Szignifikáns ( $p < 0.05$ ) különbséget lehetett kimutatni a koponyasérült csoport 72h és 1 hónapos mérései közt a következő struktúrák térfogataiban: cortex, agykamrák és and extracerebralis folyadéktér (2. Táblázat). A kérgi szürkeállomány térfogata 72h – nál magasabb volt, mint egy hónappal később. A kamrák (még kifejezettebben az oldalkamrák), és az extracerebralis folyadéktér térfogata a 72h mérésnél alacsonyabbnak bizonyult, mint az 1 hónapos mérésnél. A többi vizsgált agyi struktúra térfogatában nem lehetett kimutatni szignifikáns mértékű változást (fehérállomány, hippocampus, amygdala, pallidum, nucleus caudatus, nucleus accumbens és thalamus). Az agykéreg térfogata átlagos csökkenése egy hónap alatt 1.02% volt. A kamrai térfogat növekedése egy hónap alatt átlagosan 3.4% volt. A kontroll csoportban egy hónap alatt nem következett be szignifikáns agyi struktúra térfogat változás (2. táblázat). A keresztmetszeti összehasonlításban, azaz a kontroll és sérült csoport között, a koponyaúri térfogatra normalizált agyi struktúra térfogatokban nem volt szignifikáns különbség sem a 72h, sem az 1 hónapos mérési időpont adatait illetően (3. táblázat)

### 2. Táblázat

**Agyi struktúrák térfogatainak ( $\mu$ l) longitudinális összehasonlítása a koponyasérült és kontroll csoportokban**

Struktúra	sérült			kontroll		
	72h Átlag (SD)	1 hónap Átlag (SD)	$p^a$	Első Átlag (SD)	1 hónapos Átlag (SD)	$p^a$
Agykéreg	<b>474917 (69264)</b>	<b>470068 (65550)</b>	<b>0,029</b>	479175 (52835)	478777 (51015)	0,44
Kamrák	<b>20198 (16545)</b>	<b>20882 (16830)</b>	<b>0,023</b>	20860 (16443)	20920 (16151)	0,38
Oldalkamrák	<b>16857 (14736)</b>	<b>17558 (15075)</b>	<b>0,007</b>	17160 (14800)	17212 (14717)	0,34
E.C. CSF	<b>1402 (572)</b>	<b>1466 (597)</b>	<b>0,013</b>	1436 (315)	1444 (300)	0,3

E. C. CSF = Extracerebralis folyadéktér; SD = Standard deviáció <sup>a</sup>páros t-próba

### 3. Táblázat

**Agyi struktúrák térfogatainak<sup>a</sup> összehasonlítása a kontroll és sérült csoportok közt**

Struktúra	sérült 72h		sérült 1 hónap		kontroll
	Átlag (SD)	$p^b$	Átlag (SD)	$p^b$	Átlag (SD)
Agykéreg	0,3601(0,0424)	0,41	0,3569 (0,0409)	0,49	0,3568 (0,0352)
Kamrák	0,0148 (0,0111)	0,47	0,0153 (0,0114)	0,43	0,0145 (0,0104)
Oldalkamrák	0,0123 (0,0099)	0,45	0,0129 (0,0102)	0,40	0,01189 (0,0097)
E.C. CSF	0,00105 (0,00039)	0,47	0,00110 (0,00041)	0,32	0,00104 (0,00019)

E.C. CSF = Extracerebralis folyadéktér; SD = Standard deviáció; <sup>a</sup>koponyaúri térfogatra normalizált értékek; <sup>b</sup>kétféltmítés t-próba

## Funkcionális MRI

Kérgi mintázatok „lakóhelyi séta” feladat során

Átlagos aktivációs térkép a koponyasérült csoportban, 72h időpontban: Kétoldali aktivációt lehetett kimutatni a parahippocampusban, temporalis fusiform kéregben, precuneusban és a lateralis occipitalis kéregben; részleteket ld. a 4. táblázatban. E 72h aktivációs térképet összevetve a 1 hónappal, vagy a kontroll csoport bármelyik időponti aktivációs térképével, szembetűnő különbséget nem találtunk.

A longitudinális statisztikai összevetéssel azonban, a sérült csoport 72h és 1 hónapos adatai közt szignifikánsan ( $Z > 2.3$ ,  $p < 0.05$ ) magasabb BOLD jelet észleltünk az 1 hónapos időpontban, bilaterálisan a parahippocampusban és a polus temporalisban (4. táblázat). A BOLD jel semelyik voxelben sem volt szignifikánsan magasabb az 1 hónapos értékeknél a 72h mérés esetében.

A kontroll csoportban, egy igen apró klasztert (275 voxel) mely szignifikánsan ( $Z > 2.3$ ,  $p < 0.05$ ) magasabb BOLD jelet mutatott az első mérésnél a másodikhoz képest az occipitalis kéregben, nem találtunk különbséget a két mérési időpont között (4. táblázat). A sérült és kontroll csoport összevetése nem fedett fel statisztikailag szignifikáns különbséget egyik időpontban sem a BOLD jel tekintetében.

#### 4. Táblázat

“Lakóhelyi séta” feladat során kapott aktivációs klaszterek

Analízis	Klaszter	Voxel#	Z max	x	y	z	Anatómiai terület
Sérült 72h	1	2212	9.29	-20	-40	-18	Parahippocampus p.d. (L)
			7.02	-28	-32	-26	Temporális fusiform kéreg p.d. (L)
			5.64	-22	-16	-30	Parahippocampus a.d. (L)
	2	1591	6.54	20	-34	-18	Parahippocampus p.d. (R)
			5.37	30	-32	-20	Temporális fusiform kéreg p.d. (R)
			4.6	22	-16	-30	Parahippocampus a.d. (R)
	3	648	6.06	0	-68	54	Precuneus
	4	505	5.78	-34	-76	42	Lateralis occipitalis kéreg s.d. (L)
	5	451	4.37	50	-70	36	Lateralis occipitalis kéreg s.d. (R)
	Sérült 72h > 1 hónap	-	-	-	-	-	-
Sérült 1 hónap > 72h	1	1415	4.22	54	10	-36	Polus temporalis (R)
			2.9	16	-6	-28	Parahippocampus a.d. (R)
	2	1333	3.82	-54	6	-32	Polus temporalis (L)
			3.36	-20	-18	-28	Parahippocampus a.d. (L)
			2.65	-18	-32	-20	Parahippocampus p.d. (L)
Kontroll 1 <sup>st</sup> > 2 <sup>nd</sup>	1	275	3.6	16	-88	46	Polus occipitalis
Kontroll 2 <sup>nd</sup> > 1 <sup>st</sup>	-	-	-	-	-	-	-

A x-, y- és z- értékek (mm) a MNI koordinátákat jelölik, ahol az aktivációs maximum volt a klaszteren belül.

Több aktivációs maximumot soroltunk fel, ahol a klaszter több anatómiai régiót foglalt magába. L = bal

félteke, R = jobb félteke, a.d. = anterior egység, p.d. = posterior egység, s.d. = superior egység.

## Kérgi mintázatok „néma szógenerálás” feladat során

A koponyasérült csoportban, 72h mérésnél, néma szógenerálási feladat során kapott átlagos aktivációs térkép: A gyrus frontalis inferior triangularis és opercularis területén (Broca area), frontalis orbitalis kéreg, supplementer motoros kéreg, jobb insula és gyrus cinguli területein lehetett kimutatni aktivációt, l.d. 5. táblázat. Subcorticalis aktivációt figyeltünk meg a nucleus caudatusban, thalamus magokban, putamenben és pallidumban mindkét oldalon. E 72h aktivációs térképet összevetve az 1 hónappal, vagy a kontroll csoport bármelyik időponti aktivációs térképével, szembetűnő különbséget nem találtunk.

Ugyanakkor a koponyasérült csoport 72h és 1 hónapos BOLD jeleit statisztikailag összevetve, a 72h időpontban szignifikánsan ( $Z > 2.3$ ,  $p < 0.05$ ) magasabb BOLD jelet találtunk, döntően a medialis prefrontalis kéregben. A pontos aktivációs területeket az 5. táblázat mutatja. A BOLD jel semelyik voxelben sem volt szignifikánsan magasabb a 72h értékeknél az 1 hónapos mérés esetében.

A kontroll csoport két mérési időpontja közt talált kis kiterjedésű szignifikánsan eltérő klasztereket az 5. táblázat mutatja. A sérült és kontroll csoport összevetése nem fedett fel statisztikailag szignifikáns különbséget egyik időpontban sem a BOLD jel tekintetében.

5. Táblázat

„Néma szógenerálás” feladat során kapott aktivációs klaszterek

Analízis	Klaszter	Voxel#	Z max	x	y	z	Anatómiai terület
Sérült 72h	1	3067	8.31	-52	-2	46	Precentralis kéreg (L)
			8.1	-32	22	-10	Frontalis orbitalis kéreg (L)
			8.0	-40	34	4	Gyrus frontalis inf. pars triangularis (L)
			3.6	-54	16	14	Gyrus frontalis inf. pars opercularis (L)
	2	2901	9.14	-2	-4	60	Supplementer motoros kéreg (L)
			8.18	38	18	-8	Insula (R)
Sérült 72h > 1 hónap	1	1485	4.89	-16	58	14	Polus frontalis (L)
			4.68	-10	50	-4	Medialis prefrontalis kéreg (L)
	2	512	5.01	22	-46	6	Gyrus cinguli p.d. (R)
Sérült 1 hónap > 72h	-	-	-	-	-	-	-
Kontroll 1 <sup>st</sup> > 2 <sup>nd</sup>	1	353	3.78	36	22	10	Frontalis opercularis kéreg (R)
Kontroll 2 <sup>nd</sup> > 1 <sup>st</sup>	1	318	3.98	-20	-10	-16	Hippocampus (L)
			3.2	-22	0	-28	Parahippocampus a.d. (L)

A x-, y- és z-értékek (mm) a MNI koordinátákat jelölik, ahol az aktivációs maximum volt a klaszteren belül.

Több aktivációs maximumot soroltunk fel, ahol a klaszter több anatómiai régiót foglalt magába. L = bal

félteke, R = jobb félteke, a.d. = anterior egység, p.d. = posterior egység, inf. = inferior

## IV. KVANTITATÍV CT SÚLYOS KOPONYASÉRÜLÉSBEN

### 4.1 Alany és módszer

#### Alanyok

E retrospektív vizsgálat 84 zárt súlyos koponyasérülte (Glasgow Coma Skála  $\leq 8$ ), terjedt ki, akik a Floridai Egyetem trauma centrumában kerültek felvételre 2007 és 2010 között. 76 alany esetén állt rendelkezésre az akut CT vizsgálat mellett követéses vizsgálat is. Ebben a csoportban 57 férfi, és 19 nőbeteg volt, az átlagéletkor 40 év volt (SD = 15.1, min. = 18, max. = 75).

Kontroll csoportként retrospektíven összesen 74 random, koponyasérülésen nem átesett, más okból vizsgált, de negatív CT-vel bíró beteg került beválogatásra (26 beteg a Floridai Egyetem -, 48 beteg a Pécsi Tudományegyetem Idegsebészeti Klinikája adatbázisából), köztük 40 férfi, átlagéletkor: 57.27 év, SD = 18.68, min. = 18, max = 93).

A kutatás folytatását mind a Floridai Egyetem, mind a Pécsi Tudományegyetem etikai bizottsága jóváhagyta. A bevont alanyok, vagy jogi képviselőik írásos beleegyezést nyújtottak a kutatásban való részvételhez.

#### Képalpalkotás

Az akut CT vizsgálat átlagosan 3 órával a sérülés után történt (átlag = 2:44, min = 1 óra, max = 7 óra, SD = 1.56 óra). Átlagosan három követéses CT vizsgálat állt rendelkezésre a sérülést követő 10 napon belüli időszakból. A rutin koponyatrauma protokoll egy Toshiba Aquilion One spirál CT készüléken került kivitelezésre. A kontroll csoport CT vizsgálatai azonos paraméterekkel készültek.

#### Képanalízis

##### Oldalkamra térfogatmérés

A computer asszisztált manuális térfogatmérés az Osirix™ 5.8.5 [nyílt forráskód] képkezelő szoftverrel zajlott (<http://www.osirix-viewer.com/>). A bal és jobb oldalkamra körvonalait külön-külön, szeletenként, manuálisan jelöltük ki a "Pencil" (= "ceruza") eszközzel. E körvonalak felhasználásával, a szeletvastagság ismeretében az oldalkamrák 3D rekonstrukciója és térfogatainak megbecslése vált lehetségessé. A plexus choroideus és kamrai vérzés, amennyiben jelen volt, a kamrai térfogatból nem került kivonásra.

##### Oldalkamra térfogatarány (lateral ventricle volume ratio -LVR) számítás

Az oldalkamra térfogatarányt (LVR) a nagyobb oldalkamra térfogata és a kisebb oldalkamra térfogata hányadosaként fejeztük ki. Valamennyi súlyos koponyasérült,

első, akut CT képén a LVR-t meghatároztuk. Az értékelők előtt a betegek későbbi CT felvételei, klinikai és kimeneteli adatai ismeretlenek voltak.

A normális oldalkamrai aszimmetria meghatározása érdekében valamennyi kontroll alanynál is megtörtént az LVR kiszámítása.

A LVR kiértékelés megbízhatósága értékelőként és értékelők között

Az LVR mérés értékelői és értékelők közti megbízhatóságát az „Intraclass Correlation Coefficient” módszerrel teszteltük. Az értékelői megbízhatóság tesztelése érdekében 10 random beteg CT képein két ízben végeztem LVR mérést, az értékelők közti megbízhatóság vizsgálata érdekében e képeken a LVR-t egy második értékelő is meghatározta. Az így kapott többszöri értékeléseken, két utas modellel, teljes egyetértés típussal futtatva, mind az egyszeri, mind az átlagos értékelési megbízhatóság kiszámolásra került. Az analízist a MedCalc statisztikai programmal hajtottuk végre.

Középvonal-eltolódás meghatározása

A középvonal eltolódást, a foramen Monroe szintjében, a koponya középvonala (a falx cerebri elülső és hátsó, koponyához csatlakozó pontját összekötő elméleti vonal) és a septum pellucidum közt mérhető legnagyobb (derékszöget bezáró) távolságként fejeztük ki. Az 5 mm-nél nagyobb középvonal-eltolódást szignifikánsnak tekintettük. A középvonal eltolódás valamennyi beteg valamennyi CT vizsgálatán (akuton és követéseseken egyaránt) meghatározásra került.

Statisztika

LVR értékek és középvonal eltolódás közti összefüggés vizsgálata ROC analízissel  
A bármely követéses időpontban bekövetkező, középvonali eltolódás kialakulását legjobban előrejelző LVR küszöbérték meghatározása érdekében „Receiver Operating Characteristic” (ROC) analízist hajtottunk végre. Az analízisben a LVR mint változó, a középvonal eltolódás, mint klasszifikációs tényező szerepelt, a következő módon:

Negatív csoport: Azon betegek, akiknél sem az első, sem a követéses vizsgálatokon sem volt megfigyelhető szignifikáns középvonal eltolódás. Pozitív csoport: Azon betegek, akiknél az első, akut vizsgálaton nem, de valamely követéses vizsgálaton szerepelt szignifikáns középvonal-eltolódás. A már első, akut vizsgálaton szignifikáns középvonal eltolódást mutató betegek az analízisből kizárásra kerültek.

Esélyhányados és relatív kockázat vizsgálat a „magas” LVR és középvonal-eltolódás kialakulása között

A ROC analízis alapján meghatározott, a középvonal eltolódással, legjobb szenzitivitással és specificitással összefüggő LVR küszöbérték alapján határoztuk meg

a „magas” és „alacsony” LVR csoportokat. Az esélyhányados (OR) és relatív kockázat (RR) értékeket a következő módon számoltuk: Kockázati csoportnak tekintettük a magas LVR-rel rendelkező betegeket, kontroll csoportnak pedig az alacsony LVR betegeket. A középvonal eltolódást nem elszenvedő betegcsoportot tekintettük jó kimenetelnek, míg a középvonal eltolódást bármelyik követéses időpontban mutató betegeket tekintettük a rossz kimenetelű csoportnak. A számítást a MedCalc statisztikai programban végeztük el.

## 4.2 Eredmények

Az összes, kiértékelésbe bevont súlyos koponyasérült ( $n = 76$ ) átlagos LVR értéke az első, akut vizsgálaton 2.03 (SD = 1.401) volt, a medián pedig 1.51 (min. LVR = 1.01, max. LVR = 9.67). 16 beteg esetén már az akut vizsgálatkor is fennállt szignifikáns középvonal-eltolódás, 60 beteg esetén nem. E 60 betegből, 15-ben (25%) alakult ki szignifikáns középvonal-eltolódás (> 5 mm) a későbbi követéses vizsgálatok tanúsága alapján.

A kontroll csoportban ( $n = 74$ ), az átlagos LVR 1.14 (SD = 0.11) volt, a medián pedig 1.11 (min. LVR = 1.00, max. LVR = 1.44).

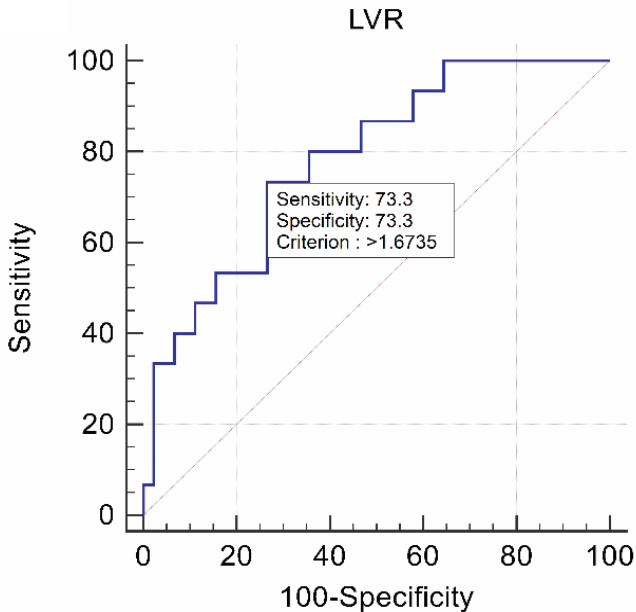
A LVR kiértékelés megbízhatósága értékelőként és értékelők között

Az értékelői „intraclass” korreláció 0.9445 volt az egyszeri mérésekre (95% fiducia intervallum = 0.8018 - 0.9858) és 0.9715 az átlagolt mérésekre (95% fiducia intervallum = 0.8900 - 0.9928). Az értékelők közti „intraclass” korreláció 0.9061 volt az egyszeri mérésekre (95% fiducia intervallum = 0.6840 - 0.9755) és 0.9508 az átlagolt mérésekre (95% fiducia intervallum = 0.8124 - 0.9876).

LVR értékek és középvonal eltolódás közti összefüggés vizsgálata ROC analízissel

Az akut vizsgálatkor mért 1.67-ot meghaladó LVR 73.3% szenzitivitással, és 73.3% specificitással jelezte a későbbi középvonal-eltolódás kialakulását (AUC = 0.782, standard error = 0.0659, 95% fiducia intervallum = 0.657 - 0.878,  $z = 4.28$ , szignifikancia szint  $p$  (area = 0.5) < 0.0001). A ROC görbe az 1. képen látható.





1. kép: Az LVR értékek középvnali eltolódást előrejelző képességének ROC analízise.

#### Esélyhányados és relatív kockázat

Az 1.67-nél nagyobb LVR értékkel bíró betegeket tekintettük „magas” LVR csoportnak, köztük 23 beteg esetén nem volt jelen szignifikáns középvnal-eltolódás az akut vizsgálatkor. Közülük 11 beteg (47.8%) esetén szignifikáns középvnal eltolódás alakult ki a későbbi CT vizsgálatokon. Az „alacsony” LVR csoportba 37 beteg került, közülük 4 esetben alakult ki későbbi szignifikáns középvnal eltolódás (10.8%). Ez 7.56-os esélyhányadosnak (95% CI = 2.0173 - 28.3502,  $p = 0.0027$ ), ill. 4.42-es relatív kockázatnak felelt meg (95% CI = 1.5965 to 12.2586,  $p = 0.0042$ ).

## V. ELÉRT ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA ÉS KONKLÚZIÓ

Az első célkitűzés vonatkozásában:

Enyhe koponyasérülésben, melyben a rutin képalkotás (CT, T1-, T2 súlyozott és FLAIR MRI) definíció szerint negatív, a korszerű MRI módszerekkel mind strukturális és funkcionális eltéréseket lehetett detektálni:

a. A nagyfelbontású térfogat analízis segítségével a koponyasérülést követően egy hónap alatt lezajló szignifikáns agyi térfogati változásokat sikerült kimutatni, melyek az akut fázisban fennálló ödémára, vagy a szubakut fázisban kialakuló, gyorsult atrófiára utalnak.

b. A DTI eredményeink kiterjedt, akut fehérállományi diffúziós zavarra hívják fel a figyelmet, melyek axonális és myelin dezintegrációnak felelnek meg, és egy hónap után sem állnak helyre teljes mértékben.

c. A funkcionális MRI eredmények szerint, a sérülést követően akutan az aktivációs és deaktivációs ráta egyaránt elmarad, mely az agyi átáramlás csökkent átrendeződési képességére enged következtetni.

d. A SWI révén kimutatható mikroszkopikus vérzések jelenléte alapján a DAI vérzéses és nem-vérzéses formája különíthető el. E tanulmányban vizsgált, nem komplikált enyhe koponyasérültek diffúz axonkárosodása nem-vérzéses formának bizonyult.

Bár az eltérések többsége helyreállni látszott idővel, egy részük egy hónappal később, a szubakut fázisban is kimutatható volt. Ez arra utal, hogy a szervi eltérések legalább olyan fontos szerepet játszhatnak az elhúzódó post-traumás panaszok kialakulásában, mint a pszichés tényezők. A fenti, és az ezt támogató irodalmi eredmények alapján az enyhe koponyasérülés egy új megvilágításba kerül: Az objektíven kimutatható, hosszú távú agyi következmények ismeretében az enyhe koponyasérülések nem minden esetben tekinthetők valóban enyhének, melynek tudatosulása a klinikumban és társadalomban egyaránt fontos lenne. Jogi következménye is lehet, hogy adataink alapján az agyrázódás okozta eltérések nem múlnak el 8 napon belül.

Az MRI egyedülálló eszköze lehet az érdemi mikrostrukturális károsodást elszenvedett koponyasérültek felismerésének. Ez azért lehet fontos, mert időben kiemelhető lenne a koponyasérültek azon része, akiknél rehabilitációra van szükség –friss adatok szerint a későn megkezdett rehabilitáció hatékonysága elmarad. A korszerű képalkotás segíthet az életvitelszerű aktivitás megkezdésének biztonságos időpontjának meghatározásában is.

A második célkitűzés vonatkozásában:

A 3D térfogatanalízis lehetőséget nyújtott a súlyos koponyasérülést esetenként követő, féltekei térszűkítő hatással bíró folyamatok, mint koponyaűri vérzés, vagy ödéma okozta kamrai deformáció és aszimmetria objektív mérésére.

Kimutattuk, hogy az oldalkamra térfogat aszimmetria nem csak összefügg a középvonali eltolódással, hanem rendszerint meg is előzi. Utóbbi ismert, rossz prognózist, és olykor idegsebészeti beavatkozás szükségét jelentő tényező. Az oldalkamrai aszimmetria hasonló jelentőséggel bírhat, azonban általa hamarabb felismerhető lehet a féltekei, térszűkítő hatással bíró kórfolyamat, mint önmagában a középvonal-eltolódás által.

## VI. PUBLIKÁCIÓS LISTA

### 6.1 A tézishez kapcsolódó publikációk

1. Multi-modal magnetic resonance imaging in the acute and sub-acute phase of mild traumatic brain injury: Can we see the difference? **Toth A**, Kovacs N, Perlaki G, Orsi G, Aradi M, Komaromy H, Ezer E, Bukovics P, Farkas O, Janszky J, Doczi T, Buki A, Schwarcz A.

JOURNAL OF NEUROTRAUMA 2013 Jan 1;30(1):2-10. doi: 10.1089/neu.2012.2486  
IF: 3.968

2. Lateral Ventricle Volume Asymmetry Predicts Midline Shift in Severe Traumatic Brain Injury **Tóth A**, Schmalfluss I, Heaton SC, Gabrielli A, Hannay H, Papa L, Brophy GM, Wang KK, Büki A, Schwarcz A, Hayes RL, Robertson CS, Robicsek SA. JOURNAL OF NEUROTRAUMA 2015 Sep 1;32(17):1307-11. doi: 10.1089/neu.2014.3696. IF: 4.377

3. Magnetic Resonance Imaging Application in the Area of Mild and Acute Traumatic Brain Injury: Implications for Diagnostic Markers? **Tóth A**. FRONTIERS IN NEUROENGINEERING. Chapter 24 in: Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015.

4. Minor and repetitive head injury. Buki A, Kovacs N, Czeiter E, Schmid K, Berger RP, Kobeissy F, Italiano D, Hayes RL, Tortella FC, Mezosi E, Schwarcz A, **Toth A**,

Nemes O, Mondello S. ADV TECH STAND NEUROSURG. 2015;42:147-92. doi: 10.1007/978-3-319-09066-5\_8.

5. Are there any gender differences in the hippocampus volume after head-size correction? A volumetric and voxel-based morphometric study. *Perlaki G, Orsi G, Plozer E, Altbacker A, Darnai G, Nagy SA, Horvath R, **Tóth A**, Doczi T, Kovacs N, Bogner P, Schwarcz A, Janszky J.* NEUROSCI LETT. 2014 Jun 6;570:119-23. doi: 10.1016/j.neulet.2014.04.013. IF: 2.030

6. Up to date imaging in traumatic brain injury (Hungarian) ***Tóth A**, Schwarcz A, Kálmán E, Büki A, Bogner P.* MAGYAR RADIOLÓGIA 2015. 6. Évf. 1. szám

### 6.2 A tézishez kapcsolódó citálható absztraktok

1. Advanced magnetic resonance imaging in the acute and sub-acute phase of mild traumatic brain injury: Can we see the difference? ***Tóth A**, Kovacs N, Perlaki G, Orsi G, Aradi M, Komaromy H, Bukovics P, Farkas O, Doczi T, Janszky J, Schwarcz A, Buki A.* JOURNAL OF NEUROTRAUMA 29:(10) pp. A41-A42. (2012) (Neurotrauma Symposium 2012, 2012.07.22-25. Phoenix, USA) IF: 4.295

2. Lateral Ventricle Volume Asymmetry is Related to Spectrin Breakdown Product (SBDP145) Levels in Severe Traumatic Brain Injury. ***Tóth A**, Schmalzfuss I, Heaton SC, Gabrielli A, Hannay H, Papa L, Brophy GM, Wang KK, Büki A, Schwarcz A, Hayes RL, Robertson CS, Robicsek SA.* JOURNAL OF NEUROTRAUMA 31:A-1–A-73 (March 1, 2014) pp. A67-68. (The 11th Symposium of the International Neurotrauma Society March 19–23, 2014 Budapest, Hungary) IF: 3.714

3. Conventional vs. quantitative approach in assessing post-traumatic ventriculomegaly and its relation to 6-month outcomes in severe traumatic brain injury. ***Tóth A**, Schmalzfuss I, Heaton SC, Gabrielli A, Hannay H, Papa L, Brophy GM, Wang KK, Büki A, Schwarcz A, Hayes RL, Robertson CS, Robicsek SA.* JOURNAL OF NEUROTRAUMA 31:A-1–A-73 (March 1, 2014) pp. A66-67. (The 11th Symposium of the International Neurotrauma Society March 19–23, 2014 Budapest, Hungary) IF: 3.714

4. Lateral Ventricle Volume Asymmetry Predicts Midline Shift and 6-month Outcome in Severe Traumatic Brain Injury ***Tóth A**, Schmalzfuss I, Heaton SC, Gabrielli A, Hannay H, Papa L, Brophy GM, Wang KK, Büki A, Schwarcz A, Hayes RL, Robertson CS, Robicsek SA.* JOURNAL OF NEUROTRAUMA 31:A-1–A-73 (March 1, 2014) pp. A66. (The 11th Symposium of the International Neurotrauma Society March 19–23, 2014 Budapest, Hungary) IF: 3.714

5. Lateral Ventricle Volume Asymmetry Predicts Midline Shift **Tóth A**, Schmaljuss I, Heaton SC, Gabrielli A, Hannay H, Papa L, Brophy GM, Wang KK, Büki A, Schwarcz A, Hayes RL, Robertson CS, Robicsek SA. JOURNAL OF NEUROTRAUMA 31:A-1–A-126 (June 15, 2014) ppA2-28. (The 32nd Annual National Neurotrauma Symposium June 29–July 2, 2014 San Francisco, California, USA) IF: 3.714

### 6.3 Egyéb folyóiratpublikációk

1. Cortical involvement during myotonia in myotonic dystrophy: an fMRI study. **Toth A**, Lovadi E, Komoly S, Schwarcz A, Orsi G, Perlaki G, Bogner P, Sebok A, Kovacs N, Pal E, Janszky J. ACTA NEUROL SCAND. 2015 Jul;132(1):65-72. doi: 10.1111/ane.12360. Epub 2015 Jan 28. IF: 2.559

2. Microbleeds may expand acutely after traumatic brain injury. **Toth A**, Kovacs N, Tamas V, Kornyei B, Nagy M, Horvath A, Rostas T, Bogner P, Janszky J, Doczi T, Buki A, Schwarcz A. NEUROSCI LETT. 2016 Mar 23;617:207-12. doi: 10.1016/j.neulet.2016.02.028. Epub 2016 Feb 18. IF: 2.03

3. In vivo detection of hyperacute neuronal compaction and recovery by MRI following electric trauma in rats. **Tóth A**, Kátai E, Kálmán E, Bogner P, Schwarcz A, Dóczi T, Sík A, Pál J. J MAGN RESON IMAGING. 2016 Mar 10. doi: 10.1002/jmri.25216. IF: 3.25

4. Both hemorrhagic and non-hemorrhagic traumatic MRI lesions are associated with the microstructural damage of the normal appearing white matter. **Tóth A**, Kornyei B, Kovacs N, Rostas T, Buki A, Doczi T, Bogner P, Schwarcz A. BEHAV BRAIN RES. 2017 Feb 27. pii: S0166-4328(17)30324-8. doi: 10.1016/j.bbr.2017.02.039. [Epub ahead of print] PMID: 28249729 IF:3.02

5. Quantitative MRI analysis of the brain after twenty-two years of neuromyelitis optica indicates focal tissue damage. Aradi M, Koszegi E, Orsi G, Perlaki G, Trauninger A, **Toth A**, Schwarcz A, Illes Z. EUR NEUROL. 2013;69(4):221-5. doi: 10.1159/000345799. Epub 2013 Jan 10. IF: 1.356

6. Increased diffusion in the normal appearing white matter of brain tumor patients: is this just tumor infiltration? Horváth A, Perlaki G, **Tóth A**, Orsi G, Nagy S, Dóczi T, Horváth Z, Bogner P. J NEUROONCOL. 2016 Mar;127(1):83-90. doi: 10.1007/s11060-015-2011-y. Epub 2015 Nov 27. IF: 2.754

7. Biexponential diffusion alterations in the normal-appearing white matter of glioma patients might indicate the presence of global vasogenic edema. *Horváth A, Perlaki G, **Tóth A**, Orsi G, Nagy S, Dóczi T, Horváth Z, Bogner P.* J MAGN RESON IMAGING. 2016 Feb 23. doi: 10.1002/jmri.25202. IF: 3.21

#### 6.4 Egyéb absztraktok és prezentációk

1. Functional Magnetic Resonance Imaging Reveals Impaired Recruitment of Neural Resources in the Acute Phase after Mild Traumatic Brain Injury. **Tóth Arnold**, Kovács Noémi, Perlaki Gábor, Orsi Gergely, Aradi Mihály, Komáromy Hedvig, Bukovics Péter, Farkas Orsolya, Dóczi Tamás, Janszky József, Büki András, Schwarcz Attila; EANS 2012, 2012.10.24-27. Bratislava, Slovakia.

2. Imaging the minimally damaged brain **Tóth Arnold**, Kovács Noémi, Perlaki Gábor, Orsi Gergely, Aradi Mihály, Komáromy Hedvig, Bukovics Péter, Farkas Orsolya, Dóczi Tamás, Janszky József, Büki András, Schwarcz Attila; 6th Pannonian Symposium on Central Nervous System Injury, 2013.04.5-6., Pécs, Hungary

3. Az enyhe koponyasérülés okozta strukturális és funkcionális eltérések vizsgálata speciális mágneses rezonancia képalkotási (MRI) módszerekkel. **Tóth Arnold**, Kovács Noémi, Perlaki Gábor, Orsi Gergely, Aradi Mihály, Komáromy Hedvig, Bukovics Péter, Farkas Orsolya, Dóczi Tamás, Janszky József, Büki András, Schwarcz Attila Magyar Neuroradiológiai Társaság XX. Kongresszusa, 2012.11.8-10. Eger. (2012)

4. Az enyhe koponyasérülés okozta morfológiai és funkcionális eltérések vizsgálata speciális mágneses rezonancia képalkotási (MRI) módszerekkel. **Tóth Arnold**, Kovács Noémi, Perlaki Gábor, Orsi Gergely, Aradi Mihály, Komáromy Hedvig, Bukovics Péter, Farkas Orsolya, Dóczi Tamás, Janszky József, Büki András, Schwarcz Attila Grastyán Endre Szakkollégium IV. Nemzetközi és X. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferenciája, , 2012.04.12-13. Pécs. (2012)

5. Degeneratív porckorong betegségek vizsgálata kvantitatív T2 MR mérésekkel. *Juhász Ivett, Aradi Mihály, Nagy Szilvia, Papp Marianna, Perlaki Gábor, Orsi Gergely, **Tóth Arnold**, Nagy Gyöngyi, Bogner Péter* Magyar Neuroradiológiai Társaság 20. kongresszusa. 20th Annual Meeting of the Hungarian Society of Neuroradiology. Eger, Magyarország, 2012.11.08-2012.11.10. p. 19-20.

6. Agyi trauma hatására kialakuló „sötét sejtek” in vivo kimutatása MR képalkotással patkányban. **Tóth Arnold**, Szijjártó Gábor, Perlaki Gábor, Nagy Szilvia, Orsi Gergely, Schwarcz Attila, Pál József Neuroimaging Workshop Pécs, Magyarország, 2013.04.19-2013.04.20. Pécs: p. 17.

7. Nemek közti különbség a hippocampusz térfogatában? *Perlaki G, Orsi G, Nagy Sz A, Plózer E, Altbäcker A, Darnai G, **Tóth A**, Dóczi T, Komoly S, Bogner P, Schwarcz A, Janszky J* Neuroimaging Workshop Pécs, Magyarország, 2013.04.19-2013.04.20. Pécs: p. 16.

8. Megváltozott szöveti diffúzió gliómás betegek épnék tűnő fehérállományában. *A Horváth, Sz A Nagy, G Perlaki, G Orsi, **A Tóth**, T Dóczi, Zs Horváth, P Bogner.* Magyar Neuroradiológiai Társaság 22. Kongresszusa Hajdúszoboszló, Magyarország, 2014.11.06-2014.11.08. Debrecen: p. 33.

9. Microbleeds may progress acutely after traumatic brain injury **Tóth Arnold** 11th Hungarian-Croatian-Slovenian Radiological Symposium 2015. november 13-14 Hévíz. (2014)

10. Követéses SWI vizsgálatok koponyasérülésben: a léziók dinamikájának feltárása. **Tóth Arnold**, Kovács Noémi, Környei Bálint, Perlaki Gábor, Orsi Gergely, Bogner Péter, Büki András, Schwarcz Attila Magyar Neuroradiológiai Társaság XXII. Kongresszusa Hajdúszoboszló, 2014. november 6-8. (2014)

11. Diffusion alterations in the normal appearing white matter of glioma and meningioma patients. *Andrea Horváth, Gábor Perlaki, **Arnold Tóth**, Gergely Orsi, Szilvia Nagy, Tamás Dóczi, Zsolt Horváth, Péter Bogner* Neuroimaging Workshop 2015. Szeged, Magyarország, 2015.04.17-2015.04.18.p. E-kiadvány

## 6.5 Tudománymetrika

A tézishez kapcsolódó publikációk összesített impakt faktora: 10.375

Összesített impakt faktor: 28.554

Független hivatkozások száma (MTMT): 75

H-index: 4

## KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Rendkívül szerencsésnek érzem magam a kutatói évekért, melyeket a képzőterületén végezhettem a pécsi Klinikai Idegtudományi Kutatócsoport támogatásával. Ez az időszak megtanított a tudományos gondolkozásmód alapjaira, izgalmas kihívások elé állított, és megismerhettem sok olyan személyt, akiknek nem csak a szakmai, de életszemlélete is példaértékű számomra.

Elsőként mentoromnak, Janszky József Professor Úrnak szeretném köszönetemet kifejezni, aki a kutatócsoportba baráti bizalommal hívott meg, és mindvégig támogatta munkámat zseniális ötleteivel.

Különösen hálás vagyok szintén mentoromnak, Schwarcz Attila Professor Úrnak, aki a tudományos fejlődésemhez kiváló inspirációt, építő kritikákat és biztos hátteret nyújtott.

Lekötelezett vagyok Büki András Professor Úrnak, amiért utat nyitott számomra a neurotrauma nemzetközi világába, melyet külföldi kollaborációk és meghívások követhettek, mely mellett állandó, közvetlen segítséget kaphattam tőle.

Bogner Péter Professor Úr irányába kiemelt hálával tartozom, mint „nem hivatalos mentorom” irányába, aki baráti figyelemmel kísért és nem csak szakmai, hanem infrastrukturális hátteret is nyújtott számomra.

Rendkívüli köszönetemet kell kifejeznem Dóczi Tamás Akadémikus Úrnak, aki tudományos pályafutásomat alapvetően lendítette előre a megteremtett disszeminációs lehetőségekkel, kutatáshoz és pályázatokhoz nyújtott meghatározó ötleteivel.

Nagyon hálás vagyok Steven Robicsek Professor Úrnak, a Floridai Egyetemen eltöltött kollaborációm ötletéért, megvalósításáért és mentorálásáért. Ez az időszak rendkívül produktív, szemléletet bővítő volt, és meghatározó emlékeket hagyott vissza.

Köszönetemet szeretném kifejezni Firas Kobeissy Professor Úrnak, a nemzetközi kollaborációk lehetőségéért, és a publikációs meghívásokért.

Sok köszönettel tartozom a Pécsi Diagnosztikai Központ, ill. Idegtudományi Képzőterület Kutatócsoport tagjainak és személyzetének, köztük Perlaki Gábornak, Orsi Gergelynek, Nagy Szilviának, Horváth Andreának, Biczó Kristófnak és valamennyi



operátornak, a megszámlálhatatlan, pótolhatatlan segítségért, gyakorlati útmutatásért.

Külön hálámat szeretném kifejezni az Idegsebészeti Klinika munkatársainak, akivel közös munkát folytattunk, köztük Kovács Noéminek, Pál Józsefnek, Nyirádi Józsefnek, és Czeiter Endrének.

Kiemelt hálával tartozom édesapámnak, Kálmán Endrének, akinek bár nem szakterülete az idegrendszeri képpalkotás, mégis mindvégig nyomon követte munkásságomat, és sokszor tőle kaphattam a legfontosabb, kreatív és problémamegoldó ötleteket.

Végül, de nem utolsó sorban szeretnék köszönetet mondani családom többi tagjainak, így feleségemnek is, a szerető gondoskodásért, mely nélkül munkámban nem juthattam volna előre.