

Környei Bálint, Dr. Tóth Arnold

A traumás fehérállományi károsodás multimodális MRI vizsgálata: Súlyosabb-e a mikrovérzéses forma?

A koponyasérülés, mint népbetegség

A közlekedési eszközök rohamos fejlődésével szoros összefüggésben a balesetekből valamint –a népesség idősebb tagjait inkább érintő– esésekből származó koponyasérülés szinte népbetegséggé, fejlett országokban 40 év alatt vezető halálökká vált¹. Csak az Egyesült Államokban nagyjából 2 millió koponyasérülést regisztrálnak évente s a WHO szerint koponyasérülés következtében a világon minden 5. percben meghal valaki. Hazánkban a koponyatraumák száma évente nagyjából 14000-re tehető, mely súlyosságának megoszlása hozzávetőlegesen 71,3%-ban enyhe, 19,4%-ban közép súlyos és 9,4%-ban súlyos. Mivel a fiatal, munkaképes, minden egyéb tekintetben egészséges népesség nagyban érintett, a koponyatraumák és későbbi hatásaik jelentős terhet rónak a társadalomra.

A traumás diffúz axonkárosodás

Az idegsejtek, ingertovábbítást szolgáló, rendkívül fontos szerepet betöltő nyúlványa az axon. A koponyasérülések egyik gyakori következménye az agy fehérállományában kialakuló diffúz axon károsodás (angolul diffuse axonal injury- DAI), ami az agy különböző sűrűségű állományainak, a trauma során egymáshoz képest eltérő sebességgel történő elmozdulása közben fellépő nyíróerő hatására kialakuló sérülés². Diagnosztizálása komoly kihívás, holott akár kómás állapotért is felelős lehet. A DAI mindmáig kizárósnak diagnosztizálása, a betegek állapota jellemzően rosszabb, mint ahogy azt a hagyományos képalkotó eljárások (pl.: CT, T1-, T2 súlyozott MRI) alapján várnánk. Ennek oka, hogy a DAI mikroszkopikus méretű kóros elváltozás, kimutatására a hagyományos képalkotó eljárások többnyire képtelenek. Szakirodalmi adatok alapján legtöbbször –a trauma gyorsuló-lassuló jellegének és a fellépő nyíró-húzó erőknek megfelelően– a fehér és szürkeállomány határán illetve beljebb a corona radiata és a centrum semiovale területén, a corpus callosumban, valamint a törzsdúcokban és az agytörzsben alakul ki.

A DAI-ra illetve annak patológiai összetevőire (vérzés, ödéma) utaló, MRI-vel észlelhető elváltozások jelentősége még nem teljesen tisztázott³, ezért célul tűztük ki a különböző –későbbiekben részletesebben tárgyalásra kerülő– lézió típusok jelenléte és az axonok állapota közti összefüggések feltárását.

¹ J. BRUNS JR—W. A. HAUSER 2003

² V.E. JOHNSON—W. STEWART—D.H. SMITH 2013

³ A. JENKINS ÉS MTSAI 1986; B.H. GEURTS ÉS MTSAI 2012

Modern MRI eljárások kutatásunkban betöltött szerepe

Rutinszerűen alkalmazott eljárások

A mágneses rezonancia képalkotás (MRI) ugrásszerű fejlődése lehetővé tette olyan, a klinikumban még nem elterjedt, új kutatási módszerek kidolgozását, melyek direkt vagy indirekt módon alkalmasak a DAI képi megjelenítésére, így annak vizsgálatára. Vizsgálataink során több olyan modern MR képalkotó eljárást alkalmaztunk, melyek közös jellemzője, hogy közvetetten, de ugyanakkor érzékenyen és megbízhatóan jelenítik meg a DAI egy adott patológiai összetevőjét.

Az MRI további előnye, hogy a Röntgen és CT vizsgálatokkal szemben nem alkalmaz ionizáló sugárzást, ezért az előírásoknak megfelelő alkalmazása mellett káros biológiai hatása nem ismert, így a kutatási célból elvégzett mérések elméletben bármikor megismételhetők.

Kutatásunk alanyai enyhe, közép súlyos vagy súlyos koponyatraumát szenvedett betegek voltak, valamint a Pécsi Diagnosztikai Központ adatbázisaiban található, korábbi kutatásokból származó felvételek is felhasználásra kerültek.

Siemens Tim Trio 3T MR berendezéssel készült nagy felbontású T1 és T2 súlyozott, szuszceptibilitás súlyozott MRI (susceptibility weighted magnetic resonance imaging- SWI MRI)⁴, fluid attenuation inversion recovery (FLAIR), és diffúziós tenzor MRI (diffusion tensor imaging-DTI MRI) modalitásokkal készült felvételeket használtunk, melyek legfontosabb tulajdonságait, kutatásunkban betöltött szerepüket a következőkben részletezzük.

A T1 súlyozott felvételek jellemzői az akár milliméternél vékonyabb szeletvastagság, a nagy felbontóképesség és a jó szöveti kontraszt. Ezen tulajdonságai alkalmassá teszik az agy szerkezetének pontos vizsgálatára, hátránya azonban, hogy a DAI, vagy annak patológiai összetevőinek megjelenítésére nem kifejezetten érzékeny, -többnyire alkalmatlan.

Ezzel szemben az SWI képes a DAI-t gyakran kísérő, az axonok közt lefutó kapillárisok sérülése következtében létrejövő mikroszkopikus méretű vérzések -„vérzéses léziók”- megjelenítésére. A szakirodalom szerint jelenleg az SWI MRI a rendelkezésünkre álló legérzékenyebb módszer ezen mikrovérzések detektálására⁵, melyek évekkel később is megtalálhatók az axonsérülés helyén, így nem csak az akut fázisban, hanem akár évekkel később is jelei lehetnek a diffúz axonkárosodásnak⁶. Az SWI elméleti háttere, hogy paramágneses anyagok -mint a vér hemoglobinjának vas tartalma- a képalkotás során alkalmazott rendkívül homogén mágneses mezőben inhomogenitásokat okoznak, melyre az SWI igen érzékeny. Ezek a vérzés okozta inhomogenitások a szakirodalomban található definíció szerint legtöbbször 3-5 mm átmérőjű, lekerekített, ovoid fekete pöttyökként (hypointenzitásokként), vagy hasonló intenzitású görbe vonalú lézióként jelennek meg és legtöbbször a fehérállományban, jellemzően a szürke és fehérállomány határán, a törzsdúcokban vagy az agytörzsben helyezkednek el. Feltételezhető azonban, hogy a mikrovérzések kialakulását nagyban befolyásolják olyan változékony, egyénenként eltérő paraméterek, mint a kapillárisok sérülékenysége, vagy egyéb haemodinamikai sajátosságok, úgymint magas vérnyomás vagy véralvadást gátló kezelés. További hátrányt jelent, hogy a T1 súlyozott felvételekhez képest gyengébb szöveti kontrasztot és felbontást tud elérni, ezért az eltérések pontos elhelyezkedésének megítélése az SWI felvételeken nehéz.

A diffúz axonkárosodás során nem csak vérzés, hanem helyi szöveti folyadékgyülem (ödéma) is kialakulhat. Ezen kisméretű, az axonális károsodás helyén kialakuló és azzal összefüggésbe hozható „nem vérzéses léziók” kimutatására a rendelkezésünkre álló legérzékenyebb MR képalkotó eljárások a T2 súlyozott és a FLAIR szekvenciák, melyek az említett ödémákat szabálytalan, a környezetüktől jól elkülöníthető fehér foltok (hyperintenzitások) formájában jelenítik meg.

⁴ S. MITTAL ÉS MTSAI 2009

⁵ D.J. SHARP—T.E. HAM 2011; A.L. CHENG ÉS MTSAI 2013; B.H. GEURTS ÉS MTSAI 2013; G.SPITZ ÉS MTSAI 2013

⁶ A. TÓTH—B. KÖRNYEI 2016

Mint láhattuk, a felsorolt eljárások képesek a DAI következtében vagy azzal párhuzamosan kialakuló eltérések megjelenítésére, de nem direkt az axonkárosodást, vagy annak mértékét tárják fel. Szükségünk volt tehát egy eljárásra, mely képes az axonok integritásának közvetlenebb mérésére.

A „döntőbíró”- a diffúziós tenzor képalkotás (DTI)

A DTI⁷ képes az axonok integritásának számszerűsítésére, egy adott térfogategységen belül mérhető diffúziós paraméterek mérésén keresztül⁸, ami elméleti lehetőséget ad az axonkárosodás mértékének és helyének pontos vizsgálatára az egyébként egészségesnek tűnő agyi területeken is⁹. Az általunk vizsgált diffúziós paraméterek a frakcionális anizotrópia (FA) és az átlagos diffúzitás (mean diffusivity- MD) voltak. Az FA az adott térfogategységen belül mérhető diffúzió irányultságát, míg az MD a térfogat egységen belül minden irányban a diffúzió átlagos mértékét adja meg. A szakirodalomban általánosan elfogadott, hogy az ép fehérállományi területeken magasabb FA és alacsonyabb MD értékek mérhetők¹⁰. Ez legegyszerűbben egy fazék spagetti példáján keresztül érthető meg: ha a spagetti szálakat, mint axonokat fogjuk fel, a főzés elején, amikor a spagetti egy többé-kevésbé párhuzamos, egységes rendszert alkot, diffúzió a szálakra merőlegesen alig mehet végbe. Ekkor tehát a diffúzió irányultsága -FA- magas, a diffúzió átlagos értéke alacsony. Ezzel szemben, a traumának megfelelő főzés után a spagetti is egy kusza, rendezetlen rendszerré válik, amiben a diffúzió gyakorlatilag bármilyen irányban végbe mehet, tehát az irányultság, az FA alacsony, míg a diffúzió átlagértéke, az MD magas.

Sajnos a DTI klinikai alkalmazásának legfontosabb limitáló tényezője, hogy az agyi diffúziós paraméterek nagyfokú egyéni eltérést mutatnak, ami miatt szinte lehetetlen egy „egészséges” referencia érték meghatározása. Emiatt a DTI csak csoport szintű analízist tesz lehetővé. A klinikumban egyéni szintű alkalmazása még nem megoldott, kutatásainkhoz azonban egyfajta döntőbíróként tökéletesen megfelelt. Ahhoz, hogy a mért nyers diffúziós adatokat fel tudjuk használni, a készült diffúzió súlyozott felvételeket utólagos szoftveres feldolgozásnak vetettük alá az Oxfordi egyetemen fejlesztett FSL FMRIB program segítségével. A szoftver egyik modulja (DTIfit¹¹) képes a DTI mérés során készült négy egymást követő, húsz különböző irányban készült rész mérés átlagolására és ezzel párhuzamosan az úgynevezett FA és MD térképek kiszámítására, melyek az agy különböző területeinek fent tárgyalt diffúziós paramétereit képkockáinként tartalmazzák. Ezeken a térképeken tehát nem maguk a különböző agyi struktúrák, hanem a hozzájuk rendelhető diffúziós értékek vannak feltüntetve, ezért könnyen belátható, hogy értékelésük egyén szinten rendkívül nehéz.

Alanyaink, kutatási módszerünk

Beválogatási kritériumként a zárt koponyatrauma diagnózisát, valamint megfelelő minőségű T1 és SWI felvételek meglétét szabtuk meg, majd az ezeknek megfelelő 38 beteg késői MR leleteinek retrospektív analizisére került sor. Kizárási kritériumaink a vizsgálhatatlanul roncsolt vagy atrófiás agy, véralvadást gátló kezelés, az anamnézisben pszichiátriai vagy neurológiai betegség fennállása voltak. Ezeken kívül a kiterjedt koponyaűri vérzést, mely a felvételeken a léziók megítélését lehetetlenné tevő műtermékeket adhat, szintén kizárási kritériumként határoztuk meg. További technikai akadályt jelentett intenzív terápiás ellátásban részesülő betegeink esetében az alkalmazott tubusok, kapcsok és egyéb eszközök MR inkompatibilitása, valamint a koponyatraumával járó tudatzavar, így a kooperáció hiánya, az előforduló görcsök és akaratlan rángások is lehetetlenné tették a képalkotást néhány esetben. Kontrolcsoportunk 20 egészséges alanyból állt, akiket a koponyasérültekkel megegyező módon vizsgáltunk.

⁷ M.B. HULKOWER ÉS MTSAI 2013

⁸ C. PIERPAOLI ÉS MTSAI 1996; C. PIERPAOLI—P.J. BASSER 1996; J. XU 2007

⁹ K. ARFANAKIS ÉS MTSAI 2002; J. J. BAZARIAN ÉS MTSAI 2007

¹⁰ M. INGLESE ÉS MTSAI 2005; J. Y. WANG ÉS MTSAI 2011; R. YALLAMPALLI ÉS MTSAI 2013; J. L. JUNGQVIST ÉS MTSAI 2011; A. TÓHT ÉS MTSAI 2013

¹¹ S.M. SMITH ÉS MTSAI 2004

Az SWI bemutatásánál is említett, az FA, MD térképek esetében pedig különösen szembetűnő anatómiai pontatlanság kiküszöbölése érdekében szintén az FSL, FMRIB's Linear Image Registration Tool (FLIRT¹²) moduljának segítségével a különböző jelmenetű felvételek úgynevezett lineáris co-regisztrációját hajtottuk végre nagy felbontású és jó szöveti kontrasztot biztosító T1 súlyozott felvételekhez. Ehhez első lépésben a regisztráció pontosságának növelése érdekében a felvételekről digitális úton eltávolításra kerül az agyon kívül minden anatómiai struktúra (FSL Brain Extraction Tool¹³). Ezután a program az alany különböző modalitásokkal készült, eltérő információ tartalmú felvételei alapján az agyat rekonstruálja, az elkészült háromdimenziós „agyakat” egymáshoz igazítja, fedésbe hozza, majd újra szeletekre bontja. Így a T1 súlyozott képekhez regisztrált SWI, FLAIR vagy T2 súlyozott felvételek alapján egyértelműen meghatározhatóvá válnak a különböző agyterületek léziói és az FA, MD térképek regisztrációja után a vizsgált diffúziós paraméterek. Elmondható, hogy a különböző jelmenetű felvételek ilyen módú ötvözése a nyerhető információ mennyiségét szinte „meghatványozza” és könnyebben értelmezhetővé teszi. A co-regisztrációs módszer által képessé váltunk a „vérzéses” és „nem vérzéses” léziók pontos elhelyezkedésének meghatározására valamint az FA és MD térképek alapján a vizsgált agyterületek átlag diffúziós paramétereinek kiszámítására.

A corona radiata, a corpus callosum és az agytörzs vizsgálatához az FSL jelölő eszközeinek (FSL tools) segítségével, manuálisan az említett agyterületek megjelölését „maszkolását” hajtottuk végre a co-regisztrált T1 súlyozott felvételeken. Ezután az elkészült háromdimenziós „maszkokat” az FA és MD térképekre vetítettük, majd meghatároztuk a jelölt agyterületek átlagos FA és MD értékeit (FSL stats).

Alanyonként rögzítettük a talált „vérzéses” és „nem vérzéses” léziók számát, elhelyezkedését és a vizsgált agyterületek átlagos FA és MD értékeit. Betegeinket a DTI használatához csoportokra osztottuk: kontroll, MR negatív sérült, „vérzéses” és „nem vérzéses” léziós csoportokat vizsgáltunk, igyekeztünk feltárni megfigyeléseink és mérési eredményeink összefüggéseit.

Mérési eredményeink, megfigyeléseink

Harmincnegyeven betegünk közül 14 esetben összesen 138 „vérzéses” léziót találtunk, melyek száma 1-től 43-ig változott (átlag 13, standard deviáció 14,58). Tíz esetben (összesen 84) subcorticalis (a szürke és fehér állomány határán elhelyezkedő), 8 esetben a corpus callosumban (összesen 22), 8 esetben a törzsdúcok területén elhelyezkedő (összesen 24) és 4 esetben (összesen 8) az agytörzsben találtunk léziókat, melyek sokszor több területen egyszerre is megfigyelhetők voltak.

„Nem vérzéses” léziókat T1, T2 és FLAIR szekvenciákkal, betegeink közül 14-nél fedeztünk fel, összesen 34-et, számuk 1-től 7-ig változott (átlag=2,78; standard deviáció= 2,12). Subcorticalis elhelyezkedésű léziót 12 esetben összesen 28-at, a corpus callosumban 1 esetben egyet, a törzsdúcok területén 3 esetben összesen háromat és az agytörzsben egy esetben egyet fedeztünk fel.

Kontroll alanyainkban se „vérzéses” sem pedig „nem vérzéses” léziót nem találtunk.

Koponyasérülést szenvedett betegeinkben az alábbi diffúziós értékeket mértük: FA: corona radiata = 0.41203 (SD= 0.0367), corpus callosum = 0.5666 (SD = 0.1027), agytörzs = 0.3768 (SD = 0.0499); MD: corona radiata = 0.847 10⁻⁵ mm²/sec. (SD= 0.06597), corpus callosum = 1.116 10⁻⁵ mm²/sec (SD = 0.251), agytörzs = 1.164 10⁻⁵ mm²/sec (SD= 0.206).

Egészséges alanyainkban ugyanezen diffúziós értékek a következő képpen alakultak: FA: corona radiata = 0.4676 (SD= 0.0353), corpus callosum = 0.7049 (SD = 0.0357), agytörzs= 0.4189 (SD = 0.0458); MD: corona radiata= 0.7638 10⁻⁵ mm²/sec (SD= 0.0306), corpus callosum = 0.8986 10⁻⁵ mm²/sec (SD = 0.1478), agytörzs = 1.0366 10⁻⁵ mm²/sec (SD = 0.2389),

Eredményeink statisztikai elemzése során egyszerű T-próba segítségével megállapítottuk, hogy mind a „vérzéses” és „nem vérzéses” léziós csoportok corona radiata FA értékei –az axonális károsodásnak

¹² M. JENKINSON ÉS MTSIAI 2002

¹³ S. M. SMITH 2002

megfelelően- szignifikánsan ($p < 0,05$) alacsonyabbak, míg MD értékeik szignifikánsan ($p < 0,05$) magasabbak voltak, mint a sérült, de MRI negatív vagy egészséges alanyainkban mért értékek. Ezen megfigyelésünk összhangban volt a szakirodalom eredményeivel, azonban meglepő módon a „vérzéses” és „nem vérzéses” léziós csoportok diffúziós paraméterei között nem találtunk szignifikáns eltérést.

Vizsgálataink egy különösen érdekes, nem várt eredményt is hoztak: a legjobb korrelációt a corona radiata DTI paraméterekkel a „vérzéses” és „nem vérzéses” lézió szám összege adta (Spearman korreláció, $p = 0,0016$; $\rho = -0,49$).

Következtetéseink, további céljaink

Eredményeink alapján- a címben feltett kérdésre is válaszolva- elmondhatjuk, hogy az SWI-n látható „vérzéses” és a hagyományos (T1, T2, FLAIR) felvételeken észlelhető „nem-vérzéses” traumás léziók jelenléte a corona radiatában a (mért diffúziós paraméterek alapján) egyaránt súlyosabb fokú axonális károsodással társul, az axonális károsodás mértékének tekintetében viszont szignifikáns eltérés a két csoport között nem volt megfigyelhető. Ez alapján egyik lézió típus jelenléte sem tekinthető fontosabbnak a másiknál körjelző értékét tekintve, azaz a „vérzéses” forma nem tekintendő súlyosabbnak.

Bár a SWI bizonyos értelemben látványosabb módon képes eltéréseket kimutatni, az általa nyújtott információt a legjobban a többi modalitás kiegészítéseként érdemes felhasználni.

Az egészségesnek tűnő területek DTI által kimutatott fehérállományi károsodásával a legszorosabb összefüggést a két lézió típus összegzése adta, tehát véleményünk szerint az axonális károsodás fokának legérzékenyebb becslése valamennyi modalitás együttes értékelése alapján kivitelezhető.

Gyakorlati szempontból a legfontosabb megállapításunk, hogy a diffúz fehérállományi károsodás mértékének becslése lehetségesnek tűnik a klinikumban is könnyen alkalmazható és értékelhető MRI vizsgálatok kombinálása segítségével is. Így a DTI, legalábbis klinikai környezetben, pótolhatóvá válna. Természetesen az axonális károsodás kutatása céljából, ahol a kiértékeléshez szükséges idő és módszertan rendelkezésre áll, továbbra is a pontosabb DTI végzendő.

További célunk a vérzéses és nem-vérzéses léziók pontosabb regionális vizsgálata, prospektív, akut fázisú adatgyűjtés, valamint a DTI adatokkal való összevetésen túl a klinikai és neuropszichológiai eredményekkel való összehasonlítás.

Adataink segítségével meg kívánjuk határozni azokat a lézió tulajdonságokat, ill. értékelési szempontokat, melyek segítségével a DAI pontosabban diagnosztizálható, valamint a várható kimenetel jobban megbecsülhető. Így a „veszélyeztetett” várhatóan rossz kimenetelű betegek időben felismerésre kerülhetnének, mely a bizonyítottan hatásosabb, kellően korán megkezdett rehabilitációt tenné lehetségessé.

Irodalomjegyzék

J. BRUNS JR—W. A. HAUSER 2003 = J. BRUNS JR—W. A. HAUSER: The epidemiology of traumatic brain injury: a review, *Epilepsia* 44 Suppl 10 (2003) 2-10.

V.E. JOHNSON—W. STEWART—D.H. SMITH 2013 = V.E. JOHNSON—W. STEWART—D.H. SMITH *Axonal pathology in traumatic brain injury, Exp Neurol* 246 (2013) 35-43.

A. JENKINS ÉS MTSAI 1986 = A. JENKINS ÉS MTSAI: Brain lesions detected by magnetic resonance imaging in mild and severe head injuries, *Lancet* 2(8504) (1986) 445-6.

B.H. GEURTS ÉS MTSAI 2012 = B.H. GEURTS ÉS MTSAI: The reliability of magnetic resonance imaging in traumatic brain injury lesion detection, *Brain Inj* (2012).

S. MITTAL ÉS MTSAI 2009 = S. MITTAL ÉS MTSAI: Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2, *AJNR Am J Neuroradiol* 30(2) (2009) 232-52.

D.J. SHARP—T.E. HAM 2011 = D.J. SHARP—T.E. HAM: Investigating white matter injury after mild traumatic brain injury, *Curr Opin Neurol* 24(6) (2011) 558-63.

A.L. CHENG ÉS MTSAI 2013 = A.L. CHENG ÉS MTSAI :Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2*-weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds, *Stroke* 44(10) (2013) 2782-6.

B.H. GEURTS ÉS MTSAI 2013 = B.H. GEURTS ÉS MTSAI: The reliability of magnetic resonance imaging in traumatic brain injury lesion detection, *Brain Inj* 26(12) (2012) 1439-50.

G.SPITZ ÉS MTSAI 2013 = G.SPITZ ÉS MTSAI : Detecting lesions after traumatic brain injury using susceptibility weighted imaging: a comparison with fluid-attenuated inversion recovery and correlation with clinical outcome, *J Neurotrauma* 30(24) (2013) 2038-50.

M.B. HULKOWER ÉS MTSAI 2013 = M.B. HULKOWER ÉS MTSAI: A decade of DTI in traumatic brain injury: 10 years and 100 articles later, *AJNR Am J Neuroradiol* 34(11) (2013) 2064-74.

C.PIERPAOLI ÉS MTSAI 1996 = C.PIERPAOLI ÉS MTSAI: Diffusion tensor MR imaging of the human brain, *Radiology* 201(3) (1996) 637-48.

C. PIERPAOLI—P.J. BASSER 1996 = C. PIERPAOLI—P.J. BASSER: Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy, *Magn Reson Med* 36(6) (1996) 893-906.

J. XU ÉS MTSAI 2007 = J. XU ÉS MTSAI: Diffuse axonal injury in severe traumatic brain injury visualized using high-resolution diffusion tensor imaging, *J Neurotrauma* 24(5) (2007) 753-65.

K. ARFANAKIS ÉS MTSAI 2002 = K. ARFANAKIS ÉS MTSAI: Diffusion tensor MR imaging in diffuse axonal injury, *AJNR Am J Neuroradiol* 23(5) (2002) 794-802.

J. J.BAZARIAN ÉS MTSAI 2007 = J. J.BAZARIAN ÉS MTSAI: Diffusion tensor imaging detects clinically important axonal damage after mild traumatic brain injury: a pilot study, *J Neurotrauma* 24(9) (2007) 1447-59.

M. INGLESE ÉS MTSAI 2005 = M. INGLESE ÉS MTSAI: Diffuse axonal injury in mild traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study, *J Neurosurg* 103(2) (2005) 298-303.

J. Y. WANG ÉS MTSAI 2011 = J. Y. WANG ÉS MTSAI 2011: Longitudinal changes of structural connectivity in traumatic axonal injury, *Neurology* 77(9) (2011) 818-26.

R. YALLAMPALLI ÉS MTSAI 2013 = R. YALLAMPALLI ÉS MTSAI: Acute white matter differences in the fornix following mild traumatic brain injury using diffusion tensor imaging, *J Neuroimaging* 23(2) (2013) 224-7.

J. L. JUNGQVIST ÉS MTSAI 2011 = J. L. JUNGQVIST ÉS MTSAI: Longitudinal study of the diffusion tensor imaging properties of the corpus callosum in acute and chronic diffuse axonal injury, *Brain Inj* 25(4) (2011) 370-8.

S.M. SMITH ÉS MTSAI 2004 = S.M. SMITH ÉS MTSAI: Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL, *Neuroimage* 23 Suppl 1 (2004) S208-19.

M. JENKINSON ÉS MTSAI 2002 = M. JENKINSON ÉS MTSAI: Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images, *Neuroimage* 17(2) (2002) 825-41.

S. M. SMITH 2002 = S. M. SMITH: Fast robust automated brain extraction, *Hum Brain Mapp* 17(3) (2002) 143-55.

A. TOTH—B. KÖRNYEI 2016 = A.TÓTH ÉS MTSAI: Microbleeds may expand acutely after traumatic brain injury. *Neurosci Lett*. 2016 Mar 23;617:207-12. doi: 10.1016/j.neulet.2016.02.028. Epub 2016 Feb 18.

A. TÓTH ÉS MTSAI 2013 = A. TÓTH ÉS MTSAI: Multi-modal magnetic resonance imaging in the acute and sub-acute phase of mild traumatic brain injury: can we see the difference? *J Neurotrauma*. 2013 Jan 1;30(1):2-10. doi: 10.1089/neu.2012.2486. Epub 2012 Dec 11.