

M*agyar*
T*udomány*

A POZITRON EMISSZIÓS
TOMOGRÁFIA (PET)
A VILÁGBAN ÉS
MAGYARORSZÁGON

1999. október/különszám

Magyar Tudomány

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA FOLYÓIRATA. ALAPÍTÁS ÉVE: 1840

CVI. kötet — Új folyam, XLIV. kötet, különszám
1999. október

Főszerkesztő

CZELNAI RUDOLF

Szerkesztőbizottság

ÁDÁM GYÖRGY, BENCZE GYULA, CSÁSZÁR ÁKOS, ENYEDI GYÓRGY, KÖPECZI BÉLA,
LUDASSY MÁRIA, NIEDERHAUSER EMIL, SAJÓ ANDRÁS, SOLYMOSI FRIGYES, SPÁT ANDRÁS,
STEFANOVITS PÁL, VAMOS TIBOR

Felelős szerkesztő

HERNÁDI MIKLÓS

Felelős szerkesztő-h.

SZENTGYÖRGYI ZSUZSA

Rovatszerkesztők:

CSATÓ ÉVA (könyvszemle), HALMOS TAMÁS (orvostudomány), KEMÉNY GÁBOR (nyelvtudomány),
MATSKÁSI ISTVÁN (élő természettudományok), PERECZ LÁSZLÓ (társadalomtudomány), SPERLÁGH
SÁNDOR (környezetvédelem, tudománypolitika), SZABADOS LÁSZLÓ (matematika, fizika), TÓTH PÁL
PÉTER (szociológia, interjú), F. TÓTH TIBOR (szellemi értékek hasznosítása)

Szerkesztőség:

1051 Budapest, Nádor u. 7., tel./fax: 317-9524

E-mail: matud@helka.iif.hu

www.matud.iif.hu

Kiadja az Akadémiai Kiadó Rt.

1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 19-35., tel.: 204-3976

www.akkrt.hu

Előfizethető bármely hírlapkézbesítő postahivatalnál, a Posta hírlapüzleteiben és az MP Rt. Hírlapelőfizetési és Elektronikus Posta Igazgatóságnál (HELP), 1846 Budapest, Pf. 863. Példányonként megvásárolható a LIBRI Stúdium Könyvesboltban, V. Váci utca 22., a Helikon Könyvesházban, VI. Bajcsy-Zsilinszky út 37., az Írók Boltjában, VI. Andrásy út 45., a Fókusz Könyvárúháiban, VII. Rákóczi út 14-16., a Pont Könyvesboltban, V. Nádor utca 8. és az Osiris Könyvesházban, V. Veres Pálné u. 4-6. szám alatt

Előfizetési díj egy évre: 3024.- Ft.

Terjeszti a Magyar Posta és alternatív terjesztők.

A folyóirat különszáma a TEMPUS-program JEP-11126/96 számú projektje és az Egészségügyi Minisztérium támogatásával készült.

**A PET KÜLÖNSZÁM MEGJELENÉSÉT
TÁMOGATTA AZ EGÉSZSÉGÜGYI
TUDOMÁNYOS TANÁCS**

**MAGYAR
TUDOMÁNYOS AKADEMIA
KÖNYVTÁRA**

A pozitron emissziós tomográfia a világban és Magyarországon

Kettős előszó egy rendhagyó kötethez

1. A Magyar Tudomány szupplementumát tartja kézben az olvasó. Szokatlan a lap történetében a különszám megjelentetése, még szokatlanabb, hogy ezt szupplementumot orvosi tárgyú közlemények alkotják.

A szerzők olyan új diagnosztikus — és terápiás — képalkotó eljárást ismertetnek, amely módszer még a fejlett tőkés országokban is viszonylag újnak mondható. Az eljárás lényegéről, hasznáról, alkalmazhatóságáról bőven olvashatnak e különszámban. A szerkesztők arra törekedtek, hogy a nem orvosi végzettségű olvasóktól látszólag távol álló területet közérthető nyelven juttassák el a művelt olvasóhoz. Ebben a kötet szerzői maximálisan partnerek voltak, így reméljük, hogy közös erőfeszítésünk nem volt hiábavaló.

Kiknek szól ez a kötet? Minden olyan érdeklődő, az új iránt fogékony olvasónak, akit érdekelnek kora szellemes, új felfedezései, azok gyakorlati haszna a mindennapi gyógyításban. A nem orvos olvasók mellett azoknak az orvosoknak is szólnak ezen írások, akiknek kutatási vagy gyógyítási területük nem kifejezetten a nukleáris medicina, de természetes szakmai érdeklődésükre ezen új eljárás mindenképpen számot tarthat.

Amint e kötetből kiderül, az új képalkotó eljárás jelenleg a következő területeken hasznosítható:

- Alapkutatás, vagyis a metabolikus folyamatok in vivo, non-invazív módon történő követése, a folyamatok jobb megértése céljából.
- Gyógyszerfejlesztés. Új molekulák kifejlesztése átlagosan 12 évig tart, és számítások szerint kb. 300 millió ECU-ba kerül. Ezt a folyamatot PET eljárással jelentősen meg lehet rövidíteni és lényegesen olcsóbbá tenni.
- A diagnózis pontositása, illetve anatómiai lokalizációja. A kötet tanúságai szerint ezt eddig elsősorban a különböző agyi megbetegedésekben lehetett elérni.
- A terápia effektivitása, illetve nyomon követése.
- Műtéti javallat pontositása, illetve a javasolt műtét esetleges elvetése.

A kötet vendégszerkesztői: **Borbély Katalin** és **Gulyás Balázs**,
szerkesztői: **Halmos Tamás** és **Szentgyörgyi Zsuzsa**,
műszaki szerkesztő: **Takács István**.

Az eljárás jelenleg még világszerte is gyermekéveit éli, így — amint azt a medicinából jól tudjuk — indukációs területe biztosan jelentősen bővülni fog. Feltehető, hogy számos anyagcsere-betegségben, így a népbetegség számba menő diabéteszben, a járványszerű méreteket öltő obezitásban a patomechanizmusokat pontosabban fogjuk megismerni. Várható, hogy például olyan jelentős molekulárbiológiai karakterisztikumot, mint az elhízottakban és a 2. típusú cukorbetegekben egyaránt jelenlévő inzulin iránti rezisztenciát ez az eljárás jobban meg fogja világítani és így talán a kezelés — és esetleg a megelőzés — is eredményesebb lesz. Annál fontosabb ez a kiragadott molekulárbiológiai példa, mert az inzulin rezisztencia — úgy tűnik — szorosan korrelál a szív- és érrendszeri érelmeszesedéssel! Reméljük, hogy a PET eljárással a glükóz metabolizmus, az e folyamatokban résztvevő receptorok szerepe jobban érthető lesz.

Új lehetőség, amire az egyik közlemény utal is, hogy a PET eljárást más korszerű képalkotó eljárásokkal kombinálva, a kórisme gyorsabban és pontosabban lesz nyerhető. A medicina nagy utat tett meg a pusztán fizikális vizsgáló eljárásoktól a mai korszerű képalkotó módszerekig. Lassan már nem álmom, hogy a beteg e vizsgálatok eredményeképpen „nyitott könyvként” áll előtűnk.

Amilyen rohamosan fejlődik az orvostudomány, úgy drágul is. Ez a drágaság azonban — amint azt e szupplementum írásaiban ugyancsak olvashatjuk — csak látszólagos. A PET költség—haszon elvének nagyon is megfelelő eljárás, hosszú távon mindenképpen olcsóbb, mint például a drága, gyakran felesleges műtétek, vagy a hosszú ideig tartó sikertelen kezelések. Arról nem is beszélve, hogy társadalmunk az egészséget értéként fogja fel, s ebben a kontextusban a drága, de pontos és eredményes non-invazív eljárások, amilyen a PET is, hozzásegíthetnek egy egészségesebb társadalom kialakításához.

Úgy gondoljuk, a Magyar Tudományos Akadémia folyóiratában jó helye van ezen, már polgárjogot nyert eljárás, részletes bemutatásának.

Végül egy **technikai megjegyzés**: a tanulmányok egy részéhez színes ábrák is tartoznak. Ezeket műmellékletünkben — cikkenként csoportosítva — adjuk közre, míg a fekete—fehér ábrák a szöveg közben találhatóak. Az egyes cikkek végén adjuk meg a színes képek aláírásait.

Halmos Tamás—Szentgyörgyi Zsuzsa
a kötet szerkesztői

2. A XX. század utolsó évtizedeiben hihetetlen mértékben felgyorsult az új természettudományos ismeretek gyarapodása és azok gyakorlati használatának felhasználásának üteme. A biomedicina területén az új információk „felezési ideje” jelenleg 6—7 év. Ezzel párhuzamosan lerövidült a felfedezés és az alkalmazás közötti idő: az új kutatási, vizsgálati, illetve terápiás eljárások felfedezése vagy kidolgozása és a gyakorlatban történő rutinszerű alkalmazása között is a legtöbb esetben kevesebb mint egy évtized telik el. Ennek a szinte forradalmi helyzetnek egyik kiemelkedő példája a modern képalkotó eljárások térhódítása: a CT, az MRI, a PET, a SPECT, amelyekből az első „kísérleti” készülékek megjelenésétől számítva néhány éven belül világszerte elterjedt, rutinszerűen használt orvosi diagnosztikai és kísérleti

eszköz lett. Nélkülük napjainkban már szinte elképzelhetetlen a mindennapos orvosi diagnosztika, a gyógyszerfejlesztés, az idegrendszer kutatása és az orvosbiológiai kutatások számos más területe.

Kiemelkedő példája ennek a fejlődésnek a pozitron emissziós tomográfia, a PET megjelenése. 1975-ben készítették el az első PET kamerát és azóta a PET nem csupán az orvosi képalkotó diagnosztika eszköztárának nélkülözhetetlen eleme lett, de olyan forradalmi változásokat hozott az orvosbiológiai kutatások számos területén is, amelyek nélkülözhetetlenek a szervezet egészének működésével kapcsolatos ismereteink megszerzésében. Napjainkban a PET az orvosi diagnosztika mellett az agykutatás és a gyógyszerkutatás naponta alkalmazott kutatási alapeszköze.

Hazánk a régió országai között elsőként indította el a PET telepítését, kihasználva azt a lehetőséget, hogy az MTA Debreceni Atommagkutató Intézetében egy nagy teljesítményű részecskegyorsító működik, amely minden PET izotóp termelésére alkalmas, s az Intézet mellett az ország egyik legnagyobb egészségügyi intézménye, a Debreceni Orvostudományi Egyetem biztosítja az orvosi szakmai és kutatási háttérrel. A DOTE és az MTA ATOMKI együttműködése révén a 90-es évek elején létrejött hazánk és a kelet-közép-európai régió első PET központja, amely a DOTE egyik szervezeti egységeként 1994. január 26-án kezdte meg működését, Trón Lajos professzor vezetésével.

A világ hasonló szervezetei közül minden bizonnyal elsőként és példamutató módon jött létre az egész ország PET betegellátási igényeit koordináló PET Szakmaközi Bizottság, amely szigorú szakmai elvek alapján biztosítja azt, hogy az ország egész területéről minden beteg, akinek gyógyítása érdekében ezen igen költséges, de hatékony diagnosztikai eljárást igénybe kell venni, rövid időn belül vizsgálatra kerülhessen. Ugyancsak példamutató volt az a hozzáállás, amellyel az egészségügyi kormányzat vezetői felismerték: magas költségei ellenére az egyik leghatékonyabb orvosi diagnosztikai módszerről van szó és biztosították a diagnosztikai PET vizsgálatok teljes támogatottságát. Dicsekvés nélkül állíthatjuk: a külföldi kollégák között rendszeresen elismerést vált ki, ahogyan hazánkban a klinikai PET vizsgálatok menete és támogatottsága meg van szervezve.

A diagnosztikai vizsgálatok mellett a debreceni PET központ számos tudományos projektben is részt vesz és tevékenységével jelentősen hozzájárul a hazai agy-, neuro-imaging, radiokémiai kutatáshoz, valamint gyógyszerkutatáshoz és -fejlesztéshez. Az is öröndetes tény, hogy az egyetlen tisztán magyar tulajdonban lévő gyógyszergyár, a Richter Gedeon Rt. felismerte a PET módszer jelentőségét a gyógyszerkutatásban és -fejlesztésben és azt rendszeresen alkalmazza is.

A hazai PET vizsgálatok és kutatások megindításának 5. évfordulója alkalmával, 1999. február 11-én a Magyar Tudományos Akadémia Nagytermében tartott nemzetközi tudományos szimpóziumon a hazai és nemzetközi PET kutatások élvonalába tartozó előadók betekintést nyújtottak e tudományterület legfrissebb eredményeibe. E tanulmánykötetben az elhangzott előadások szerkesztett szövegét nyújtjuk át az olvasóknak.

Borbély Katalin—Gulyás Balázs
a kötet szakmai vendégszerkesztői

Vizi E. Szilveszter

Utazás a koponyán belül — rendhagyó prológ

Amikor *Karinthy Frigyes* *Utazás a koponyám körül* című híres könyvében sajátosan fanyar humorral írt *Olivecrona* nagynevű svéd agysebészről, és az akkor még szenzációt jelentő agyműtétjéről, még nem sejthette, hogy könyve megjelenése után 60 évvel akár be is pillanthatna saját koponyájába, anélkül, hogy a műtőasztalra kellene feküdnie. Az ultrarövid felezési idejű izotópok és a számítógépes tomográfia orvosi használata lehetővé tette, hogy bepillantásunk az emberi test, így koponyánk vagy akár szívünk működésébe, anélkül, hogy fel kellene nyitnunk.

A társtudományok (fizika, kémia, informatika stb.) fejlődése, mint már oly sokszor az elmúlt évszázad során, ismét lehetővé tette, hogy az orvostudomány a tudományos fantasztikus irodalmat is túllépő technikát vezessen be a hétköznapi orvosi ellátásba. Az orvostudományban használatos képalkotási eljárások fejlődése, amely a hetvenes évek elején a *számítógépes tomográfia* (CT) bevezetésével újból felgyorsult, új utakat nyitott az orvosi diagnosztika számára is. A képalkotási eljárások és az életani és kóros folyamatok megfigyelését lehetővé tevő izotópos jelző módszerek ötvözése révén rendkívül hatékony diagnosztikai eljárások fejlődtek ki, köztük a *pozitron emissziós tomográfia* (PET). A radioaktivitás miatt csak rendkívüli biztonsági feltételek mellett, a gyors felezési idő miatt pedig rendkívül szűk időhatárok között, az igen gyorsan lezajló kémiai reakciók segítségével bepillanthatunk testünk titkaiba, utazást tehetünk koponyánkban belül, milliméterről milliméterre feltérképezhetjük, ami bennünk történik.

Ha megnézzük az 1998-ban megjelent tudományos publikációkat, illetőleg az idei magyar konferencia PET-tel foglalkozó hazai és külföldi előadásait, az első feltűnő jelenség, amellyel találkozunk, hogy rendkívüli módon kiszélesedett e diagnosztikai módszer felhasználásának indikációs területe. Eddig a 18-fluorral jelzett 2-deoxi D-glükóz segítségével *láthatóvá* lehetett tenni az agy vagy a szív különböző részén megjelenő aktivitásfokozódást, illetőleg aktivitáshiányt, az elhalt területeket. Leggyakrabban a metabolikus fokozódással jellemezhető daganatos elváltozásokat lehet ezzel kimutatni. Ma már egyes receptorokra szelektív radioaktív vegyületek adása után ki lehet rajzoltatni, hogy hol és milyen sűrűségben helyezkednek el ezek az endogén molekulákra, ingerüle-

tátvivő anyagokra, gyógyszerekre érzékeny „jelfogók”. Ezt a módszert epilepsziás fókuszok, az epilepszia, a kóros öregség, a szív beteg területeinek kimutatására is alkalmassá tették. Azaz a PET segítségével meg lehet határozni a biokémiai és élettani paramétereiket, az élő szervezet anatómiai struktúráiban való térbeli eloszlásukat.

A XXI. században az ember számára a legnagyobb kihívást önmagának, az „Én”-nek, a megismerés eszközeinek, az agy működésének a megértése, megismerése jelenti. Nem véletlen, hogy *Karl Popper* és *John Eccles* híres, *Das Ich und sein Gehirn* című könyvében az emberiség legizgalmasabb kérdésének, a test—lélek kapcsolatának megválaszolását tartja. Amíg a XX. századot a fizika évszázadának tekinthetjük, a jövő század, amelynek küszöbén állunk, az informatikai forradalom segítségével a biológia és az orvostudomány évszázada lesz. Az elmúlt negyedszázadban a tudomány hatalmas léptekkel haladt előre az orvosbiológia területén is. A világ számos országában előtérbe kerültek az idegtudományi kutatások. Az agykutatás évtizede (*Decade of the Brain*) nevet viselő tudományos program 10 éve kezdődött. Az Amerikai Egyesült Államokban az USA Képviselőházának és Szenátusának határozata értelmében, amelyet Bush elnök 1989. július 25-én irt alá (az Amerikai Kongresszus 174. Határozata, 1. melléklet), az évszázad utolsó évtizedét az ember agyának, azaz a megismerés eszköze megismerésének szentelték. Az Európa Parlament is támogatja a program globálissá válását. Nyugat-Európa számos országa csatlakozott az amerikai kezdeményezéshez. Magyarország, az 1991-es kormányhatározattal, Európában szinte elsőként csatlakozott a programhoz.

Az agyműködés PET-tel kapcsolatos kutatását az jellemzi egyébként, hogy lehetővé teszi az agyi neuronhálózatok működésének anatómiai, neurokémiai, kórélettani, biofizikai, gyógyszeres befolyásolhatósági és egyéb szempontok szerinti megismerését, az emberi magatartás, a magatartás-zavarok és a pszichoszociális kölcsönhatások vizsgálatát, az elmebetegségek kóroktani megismerését.

Könnyű megjósolni, hogy a PET segítségével lehetővé válik, a természetes és mesterséges intelligencia kutatásán kívül, a „tudat—test” (mind—body) kapcsolatának minden kort és társadalmi rendszert érintő alapvető filozófiai és technológiai kérdések teljesen szabad kutatása. A PET-tel kapcsolatos agykutatás, a neuronhálózatok modellezése, a receptormegoszlás megismerése normális és kóros állapotokban kihívást jelentenek a gyógyszerkutatás, de a mikroelektronika és az informatika számára is. Az idegsejthálózatok alapján tervezett, ún. „adaptív hálózatokra” épített adatfeldolgozó és ipari folyamatirányító rendszerek egyébként fejlesztés alatt állnak az USA-ban és Japánban. A jövő feladata: az orvostudomány modern eszközrendszerének felhasználásával, az informatika és az idegtudományok fontos közös területeinek további összekapcsolásával (neuronális chipek stb.) a természetes és mesterséges intelligencia társadalmi méretű alkalmazásának megoldása. Sokan a jövőt a funkcionális magmágneses rezonancia képalkotó (MRI) módszer továbbfejlesztett változatában látják. De az a tény, hogy a PET segítségével az emberi test ingerületátvivő anyagait érzékelő fehérjék (receptorok) architektúráját, a vérátáramlást, egy agy- és szívterület vagy más szervek működését, az anyagcsere változását, annak térben és időben való lefolyását, az RNS és DNS szintézist érzékelni és mennyiségileg is jellemezni lehet, e csoda elmúlására még várni kell.

60 évvel ezelőtt még csoda volt, hogy Karinthy hat héttel agyműtétje után már tovább tudta olvasni Thomas Mann regényét, a 237. oldalon abbahagyott

József és testvérel-t, amit a műtét előtt már nem is remélt, „...megértvén, hogy a jókora betűket még nagyítóval se...” látja. Az agyműtét eredményeként a látását visszanyert író most már tovább olvashatta a történetet: József a csodával határos módon megmenekül, a vándorkereskedő izmaeliták a veremből kimentik. Akkor ugyancsak a csodával határos módon menti meg Olivecrona Karinthy a vakságtól. De csodáról beszélhetünk, amit nap mint nap Magyarországon a PET segítségével elérhetünk: a pontos diagnózis birtokában sok-sok ezer beteg menekül meg a haláltól. 1994. június 28-a óta Magyarországon is részesülhetünk ezekben a csodákban: a Debreceni Orvostudományi Egyetem PET centruma, amely *Gulyás Balázs* professzor és a Magyar Tudományos Akadémia ATOMKI Intézetének szakmai segítségével létesült, és amely *Trón Lajos* professzor vezetésével működik, évente immár ezer beteget fogad.

Nyáry István

A PET külföldi és hazai történetéről

1972 és 1974 között Philadelphiában, a Pennsylvania Egyetemen dolgoztam, a *Martin Reivich* vezette Cerebrovascular Research Center-ben mint NIH research fellow. Tagja voltam annak a munkacsoportnak is, amely az egyetem nukleáris medicina klinikáján *David Kuhl* vezetésével kifejlesztette a ma SPECT-nek (single photon emission tomography) nevezett berendezést. *Abbass Alavival* (aki később utóda lett Kuhlnek a klinika élén) végeztük el azokat a páviánkísérleteket, amelyeken először lehetett demonstrálni az akkor forradalmian újnak számító módszer alkalmasságát. Érdekes időszak volt, belülről élhettem meg a képalkotó korszak beköszöntét, hiszen ebben az időben párhuzamosan, egymástól függetlenül történt a röntgensugárral működő komputer tomográfia (CT) és az izotóp technikára alapozott „transverse section scanning” (ez volt a SPECT eredeti neve) fejlesztése. Olyan érdekes emberekkel ismerkedhettem meg, mint *William Oldendorf*, aki bár eredetileg ideggyógyász volt, a nukleáris medicina kiemelkedő egyéniségének számított és egy érdekes kísérlete alapján a számítógépes képalkotás előfutáraként emlegetik mind a mai napig, vagy a zseniálisan invenciózus *Michel Ter-Pogossian*, a Saint Louis-i Mallinckrodt Intézet kutató-laboratóriumának vezetője. Ter-Pogossian alkotta meg a PET-et.

A Saint Louis-i első berendezést követve a Pennsylvania Egyetem is azon néhány centrumhoz tartozott, amelyet az egészségügyi kormányzat támogatott az akkor még amerikai körülmények között is elképesztően költséges PET-központok létrehozásában. Két főnökömmel, Kuhl-lal és Reivich-csel együtt látogattuk meg 1974-ben a Long Island-i Brookhaven National Laboratory fizikai kutatóintézetét. Az ötvenes években létrehozott és akkor korszerűnek számító

ciklotron központ a szupergyorsítók idejében már elavult, de alkalmas volt mesterséges radioaktív izotópok, köztük a rövid és az ultrarövid felezési idejű, pozitront emittáló izotópok termelésére. A látogatás célja a fluoro[18]-deoxyglukóz (FDG) előállításának megbeszélése volt a kitűnő radiokémikus *Wolffal*, miután a korábbi autoradiográfias állatkísérletek alapján ez a módszer tűnt a legalkalmasabbnak a klinikai alkalmazásra. Martin Reivich munkatársa és társszerzője volt *Louis Sokoloff*-nak a fluoro-deoxi-glukóz módszer kifejlesztésében. A Philadelphiából a Long Island-re tartó autóúton hallottam először Kuhl-tól a CT-ről, aki londoni élményeit mesélve számolt be az EMI kutatólaboratóriumában tett látogatásáról.

Ámbár hazatérésem után eltávolodtam attól a szellemileg rendkívül inspiráló környezettől, amelybe csöppentem és hosszabb ideig részese voltam, idegsebzként továbbra is érdeklődéssel figyeltem a PET és általában a képalkotó diagnosztika fejlődését, hiszen áldásainak magam is haszonélvezőjévé váltam a mindennapi munkában. A Pennsylvania Egyetemmel fenntartott kapcsolatok révén pedig tapasztalhattam, miként válik a kezdetben kizárólag nagyon is exkluzív kutatási célokat szolgáló vizsgálo eljárás rutin diagnosztikus eszközzé. Talán ennek is része volt abban, hogy 1985 telén elkísérhettem Intézetünk igazgatóhelyettesét, *Tóth Szabolcs* professzort, hogy *Berényi Dénes* akadémikus, a debreceni ATOMKI igazgatójának meghívására megtekintsük az intézet újonnan felszerelt ciklotronát. Mély benyomást tett rám *Berényi* akadémikus józanul okos megközelítése, amellyel világosan látva az új „műszer” korlátait, a saját területén is a „nagyok” által még le nem fedett határterületi alkalmazásokban látta a tudományos érvényesülés útját. Ennek az alkalmazott hasznosításnak kiterjesztését jelentette a kezdetől fogva tudatosan vállalt orvosbiológiai alkalmazás is. Az akkori viszonyok között általában sem, de az egészségügyre különösen nem jellemző előretartással elkészült az épület a klinikai központ részére, a ciklotron telepítésével egyidőben. Kezdetben sugárterápiával (neutron besugárzás) indult a ciklotron orvosi hasznosítása, de már akkor felmerült a PET központ szükségessége. Hét év után, hasonlóan a kezdeti philadelphiai megoldáshoz, nagyon sokan áldozatos munkájával és lelkes támogatásával megkezdte működését a Debreceni PET Centrum, elsőként a kelet-európai térségben (Ausztriát is beleértve). Ennek az eseménynek az ötödik évfordulójáról emlékeztünk meg a tavaszi szimpóziumon és a jelen kötetünkben is.

Szeretném, ha a Debreceni PET Központ létét mindenféle szempontból sikerként könyvelnénk el, hiszen nemcsak a hibákból (azokból ugyanis kötelező), de a sikereinkből is tudnunk kell tanulni. A Debreceni PET Központ nemcsak az első volt az Elbától keletre, de működtetése abban is úttörő jellegűnek bizonyult, hogy — eltérően a nyugati példáktól — a vizsgálatot a társadalombiztosítás finanszírozásra befogadta, ezzel is jelezve, hogy helyet kapott a klinikai diagnosztikumok között. A PET vizsgálat valóban elengedhetetlenül szükséges eszköz bizonyos kórformákban és alkalmazása minőségi mutatója az egész hazai ellátásnak. A szakmapolitikai vezetés bizalma, amellyel a betegek kiválasztását és ezen keresztül gyakorlatilag a Központ működtetését egy szakmaközi bizottságra bízta, szintén példaértékűnek mondható.

A PET kifejlesztése az akkori orvostudomány csúcstechnológiájának számított, csak kívánhatjuk magunknak, hogy az élet más területein is ennyi vagy még kevesebb idő alatt honosítsuk meg országunkban a fejlett világ színvonalát, amint az a PET esetében történt.

Gulyás Balázs

A PET az ezredfordulón

A modern biomedicinális kutatási és diagnosztikai módszerek egyik koronázatlan „királynője” a pozitron emissziós tomográfia vagy PET. Az elmúlt két évtized során a PET kifejlesztése és széles körű alkalmazása forradalmi változásokat hozott nem csak a klinikai diagnosztikában, hanem az agykutatásban, az élettani kutatásokban, a gyógyszerkutatásban és -fejlesztésben is. A PET a funkcionális biológiai képalkotó eljárások közé tartozik. Segítségével az élő szervezetbe juttatott, pozitront kibocsátó izotóppal megjelölt, biológiai jelzőmolekulák térbeli és időbeli eloszlását tanulmányozhatjuk pontos anatómiai kontextusban. Mivel elméletileg a szervezet anyagcseréjében részt vevő bármilyen szerves molekula vagy annak prekuzora béta-bomló izotóppal jelölhető, a módszer segítségével számos biokémiai, élettani, farmakodinamikai vagy farmakokinetikai folyamat paramétere térben és időben mérhető és nagy anatómiai pontossággal lokalizálható működés közben az élő szervezetben.

Előzmények

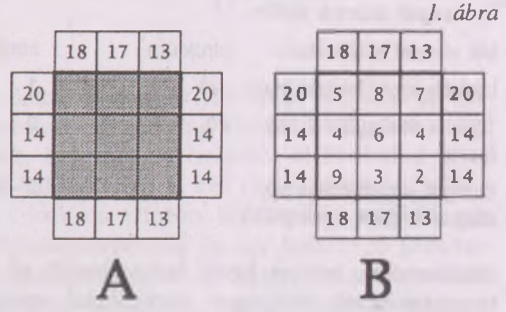
Az izotópokat felhasználó modern képalkotó eljárások kifejlesztésének története a század elejéig nyúlik vissza. Azzal egyidőben, hogy Wilhelm Conrad Röntgen a századforduló előtt (1896) először alkalmazza a katódsugárzást az általa elnevezett biológiai képalkotó módszerben (Nobel-díj: 1901), Párizsban Antoine Henri Becquerel, Marie Skłodowska-Curie és Pierre Curie (Nobel-díj: 1903) leírják a természetes radioaktivitás jelenségét és a természetes izotópok tulajdonságait és annak gyakorlati alkalmazásaival kapcsolatban is kísérleteket folytatnak. Honfitársunk, Hevesy György (Nobel-díj: 1943) már a tízes években elkezdte vizsgálatait a természetes izotópok biológiai jelzőanyagként való alkalmazhatóságával kapcsolatban. A harmincas évek legelején egy másik honfitársunk, Szilárd Leó írja le elsőként a mesterséges izotópok termelésére képes részecskegyorsítóról elképzeléseit és szabadalmi javaslatát, amelyet azonban

végül is nem ő, hanem az amerikai *Ernest Orlando Lawrence* valósít meg a gyakorlatban (Nobel-díj: 1939). Az első részecskegyorsítók, a ciklotronok meghozták azt a lehetőséget, hogy segítségével immár mesterséges izotópokat lehessen rendszeresen termelni kísérleti, ipari vagy orvosi alkalmazások céljából. *Carl David Anderson* 1932-ben elsőként ad leírást egy új elemi részecskéről, az elektron pozitív töltésű „ellen-anyag” párjáról, a pozitronról (Nobel-díj: 1936), és alig két évvel később *Frederic Joliot* és *Irène Joliot-Curie* először állít elő mesterséges pozitron kibocsátással bomló izotópokat (Nobel-díj: 1935).

A mesterséges rövid életidejű izotópok gyakorlati felhasználása a biológiát és az orvostudományt is azonnal lázba hozza: elkészítik az első érzékelőrendszereket az élő szervezetbe bejuttatott izotópok detektálására, kialakulnak az első gamma-kamerák, és megszületnek az első matematikai modellek, amelyek segítségével a szervezetbe juttatott izotópok mért adataiból a szervezet egyes élettani, biokémiai paramétereire lehet következtetni. Már 1948-ban két amerikai kutató, *S. S. Kety* és *C. F. Schmidt* kidolgozza a vérátáramlás pontos mérésére az első „tracer kinetikus” modelleket, amelyeket a későbbiekben radioaktívan jelzett jelzőanyagokra (tracerekre) is alkalmaznak. *Kety* fiatal munkatársa, *Louis Sokoloff*, a módszert továbbfejleszti és kidolgozza a szervezet anyagcserejének pontos mérésére szolgáló és a mai napig rendszeresen alkalmazott modellt.

Már 1953-ban pozitron emittáló izotópok felhasználásával és a fenti modellek alkalmazásával elkészültek az agyi anyagcsere és vérátáramlás mérésére szolgáló detektorrendszerek, amelyek segítségével többek között agytumороkat lehetett kimutatni. Ugyanakkor e rendszerek nem adtak pontos anatómiai információt vizsgálatuk tárgyáról, az élő szervezetről. Ezt a dimenziót a tomográfias elv alkalmazása „hozta be” a módszer továbbfejlesztése során. A tomográfias elv lényege igen egyszerű (1. ábra) és már a harmincas években is kísérleteztek hazánkban, a világhírű Tungstram gyár *Bródy Imre* vezette laboratóriumában a kutatók a tomográfias elven alapuló metszet-képalakítás problémájának megoldásán. Amikor azonban az emberi szervezetről származó óriási

tömegű információt kellett feldolgozni, nemcsak a korai számítógépek kapacitása nem volt elegendő, de elemi matematikai modellek sem álltak a kutatók rendelkezésére a probléma kezelésére. A kérdéskör pontos matematikai kezelésének megoldásában *Allan M. Cormack* jeleskedett (Nobel-díj: 1980), akinek matematikai eredményeit felhasználva és nem kevés leleményességgel a hetvenes években *Godfrey N. Hounsfield* (Nobel-díj: 1980) elkészítette az első számítógépes tomográfokat és ezzel megvetette a CT, az MRI, a PET és egyéb tomográfias elven alapuló képalakító módszerek alapjait.



A tomográfias elv alapja a mindannyiunk által jól ismert számtani feladat: a végösszegek alapján meghatározni, mely számok állnak az egyes „képelemekben”.

Az első PET kamerát, amely 18F-fluoro-deoxi-glukóz izotóppal kezdte meg működését, *Michel Ter-Pogossian* és munkatársai építették 1975-ben St. Louis-ban, a Washington University Sugárfizikai és nukleáris medicina tanszékén.

Jelenleg a világban több mint 200 PET laboratórium működik (www.icppet.org; www.neuro.ki.se/neuro/europet.html).

A PET alapelemei

A PET lényege, hogy pozitron kibocsátással bomló (béta bomló) izotóppal jelzett biológiailag aktív jelzőmolekulákat juttatunk az élő szervezetbe, s azok szöveti eloszlását egy detektorrendszer segítségével regisztráljuk, majd az így nyert információt a tomográfias módszer segítségével két- vagy háromdimenziós kvantitatív eloszlástérképekké alakítjuk át.

A PET az orvosi biológiai képalkotó eljárások közé tartozik. Mivel a PET a tomográfias elven alapul, e szempontból „rokona” a számítógépes tomográfianak (computerised tomography, CT), a nukleáris magmágneses rezonanciás képalkotásnak (nuclear magnetic resonance imaging, NMR vagy MRI), és az egy-foton kibocsátáson alapuló tomográfianak (single photon emission tomography, SPECT) (1. táblázat). Ugyanakkor különlegessége, hogy míg más képalkotó eljárások esetében a sugárforrás (például fény vagy katódsugár-forrás) a vizsgált

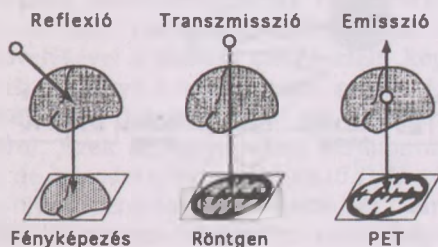
1. táblázat

A tomográfias elven alapuló orvosi biológiai képalkotó eljárások összehasonlítása

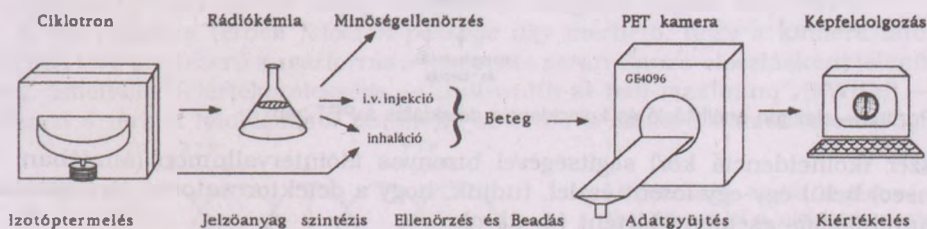
	MRI	CT	SPECT	PET
Alapja:	atommagok mágneses rezon.	röntgensugár transzmisszió	foton emisszió	pozitron emisszió, koincidencia detektálás
Felhasználható jelzőanyag:	gadolinium	jódos kontraszta.	fotonemittáló radionuklid	pozitronemittáló radionuklid
Leggyakrabban használt izotópok (PET, SPECT), ill. vizsgált atomok (MRI):	^1H , ^{23}Na , ^{31}P	-	^{123}I , ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{133}Xe	^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F
Mit vizsgál elsősorban:	struktúra	struktúra	funkció	funkció
Legjobb térbeli feloldás (mm)	<1	1	4—5	2,8
Tipikus adatgyűjtési idő (perc):	20	2	15	20
Biológiai sugárterhelés egy átlagos vizsgálat során (mSv)	-	2—8	6—10	2—10

rendszeren, testen kívül helyezkedik el (mint a reflexió [fényképezés] vagy a transzmisszió [Röntgen vizsgálata] esetében), a PET-nél (hasonlóképpen a SPECT módszerhez) a sugárforrás magában a vizsgált rendszerben, testben belül van: pozitron emisszió történik (2. ábra).

A PET alapelemei: 1. ciklotron (részecskegyorsító), amely béta bomló izotópokat termel; 2. az így nyert izotópokat radiokémiai laboratóriumban igen gyors szintézisek során biológiailag aktív molekulákba (jelzőanyag, „tracer”, radioli-gand) építik be; 3. az így kialakított jelzőanyagokat a beteg, illetve kísérleti személy (állat) szervezetébe intravénás injekció formájában (vagy ritkábban: belélegeztetés révén) juttatják be; 4. a jelzőanyagból vett mintát rendszeresen radiofarmakológiai minőségellenőrzésnek kell alávetni; 5. a PET kamera a szer-



A biomedicinában leggyakrabban használt képalkotási módszerek alapelveinek összehasonlítása.



A PET laboratórium alapelemei

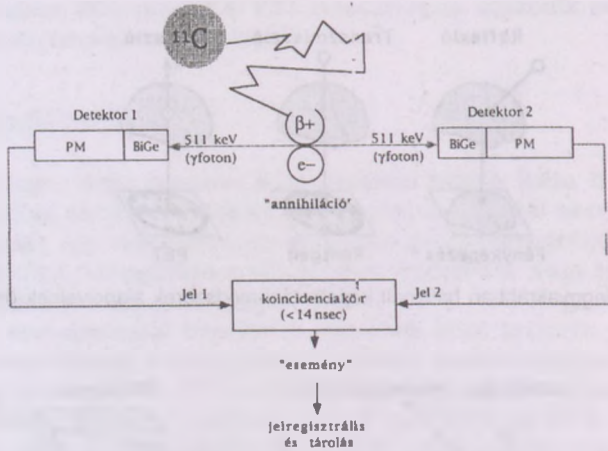
vezetbe juttatott jelzőanyag eloszlását pontos anatómiai viszonyok között regisztrálja; 6. az így nyert adatokból *képfeldolgozási* műveletek során (gyakran megfelelő matematikai-kinetikai modellek segítségével) biológiai-életteni-biokémiai információk nyerhetők (3. ábra).

A PET fizikai alapjai

A pozitron (β^+) a negatívan töltött elektron pozitív töltéssel rendelkező „el-lenanyag”-párja. Mint ilyen, a természetben viszonylag ritka elemi részecske, amely „normális földi viszonyok” között, keletkezési helyétől eltávolodva általában egy mm-en belül egy elektronnal találkozik s a két részecske annihilálja egymást. Az annihiláció során két 511 keV-os γ -foton keletkezik, melyek egy tengely mentén két ellentétes irányba szétsugárzódnak. Az így keletkező gamma-fotonokat szcintillációs *detektorokkal* regisztrálni lehet. A napjainkban használt PET kamerákban leggyakrabban a nátrium-jodid (NaI) vagy a bizmut—germánium ($\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$) kristályt használják, melynek előnyös tulajdonságai közé tartozik, hogy a gammafotonokat viszonylag nagy hatékonysággal alakítja át a látható fény tartományába eső fotonná. Az így nyert fotonokat egy fényelektron-sokszorozó (photomultiplier, PM) segítségével lehet értékelhető elektromos jellé átalakítani.

A PET kamerában a detektorok egy körgyűrű mentén helyezkednek el, s mindegyik egy-egy fényelektron-sokszorozóhoz csatlakozik. Két egymással szemben elhelyezkedő detektor által kijelölt csatorna a „*detektorcsatorna*”. Amennyiben egy detektorcsatorna mindkét detektorpárja egy elektronikus rend-

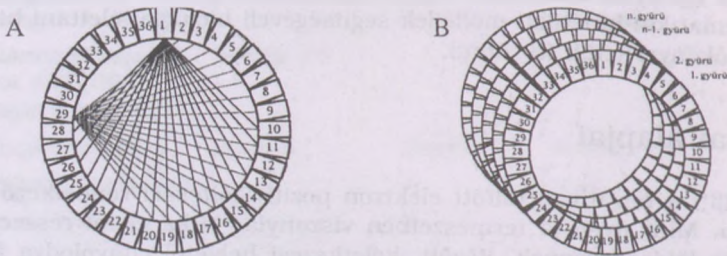
4. ábra



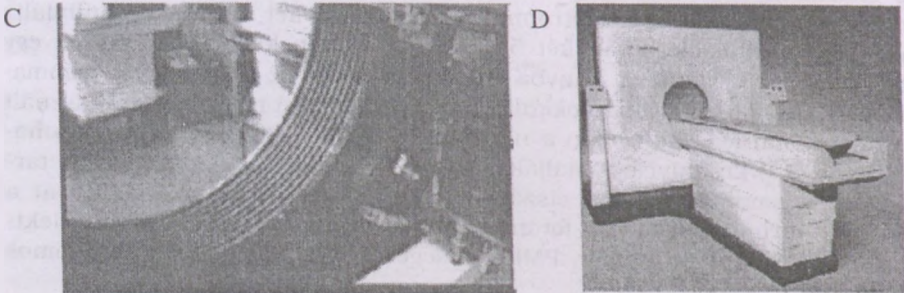
Pozitron—elektron annihiláció és koincidenca detektálás a PET-ben.

szer (koincidenca kör) segítségével bizonyos időintervallumon (általában 15 nsec) belül egy-egy fotont észlel, tudjuk, hogy a detektorcsatorna térfogatában annihilációs esemény történt (4. ábra).

A detektorokat tartalmazó detektorgyűrű egy-egy detektora a gyűrű számos más tagjával képezhet egyidőben detektorcsatornát (5.A ábra). A jelenleg használt kamerákban általában egy detektor a gyűrűben lévő detektorok kétharmadával áll ilyen kapcsolatban; a Magyarországon használt GE 4096 Plus kamera esetében a gyűrűben 512 detektor helyezkedik el s ezek mindegyike



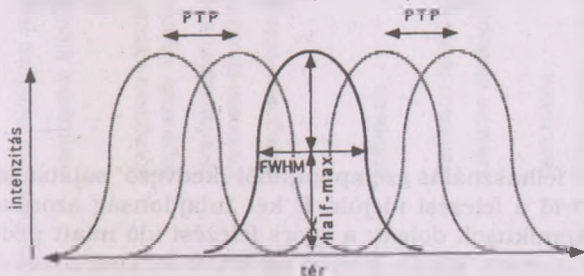
5. ábra



A. A PET detektorgyűrűjében lévő detektorok mindegyike párba állítható számos más vele szemben lévő detektorral, így egy detektor számos detektorcsatorna kialakításában vesz részt. B. A PET kamera több detektorgyűrűt tartalmaz s így a kamera háromdimenziós látótérel a vizsgált test egy térfogatát fedi le. C. A Debrecenben lévő GE 4096 Plus PET kamera detektorgyűrűi D. PET kamera.

355 más detektorral alkot detektorcsatornát. Egy gyűrű általában néhány milliméter (általában 3–6 mm) vastagságú „szeletet lát” az élő szervezetből. A gyűrűk számának növelésével a kamera által észlelt „kép-szeletek” számát közvetlenül is növelni lehet, illetve a szomszédos gyűrűk közti detektorcsatornák kialakításával „másodlagos”, „harmadlagos” stb. képsíkok („szeletek”) hozhatók létre (5.B és 5.C ábra). Ezek az úgynevezett kétdimenziós adatgyűjtés esetén kialakított képsíkok, de a modern kamerákban (5.D ábra) már az is megoldható, hogy szinte minden olyan detektor-kombináció „él”, amelyik geometriailag elképzelhető, és ezáltal a kamera háromdimenziós adatgyűjtést végezhet. Így kialakított tengelyirányú képmező (a kamera „látótere”) hosszát (mely a modern kamerák esetében 10 és 16 cm között van) meg lehet sokszorozni azzal is, hogy a kamera vizsgálóasztalán fekvő beteget a vizsgálóasztal automatikus mozgatásával akár tetőtől talpig végig lehet vizsgálni („egész test PET”).

A PET kamera térbeli feloldóképessége úgy mérhető, hogy a kamera látóterében lévő pontszerű sugárforrás a leképezés során Gauss-eloszlásként jelenik meg, amelynek félérték szélessége — „full-width-at-half-maximum” (FWHM) — jellemzi a térbeli feloldást (6. ábra). Ez az érték a modern kamerák esetében



6. ábra

A pontszerű, ideális sugárforrásból érkező jel a leképezés során egy Gauss-eloszlásként jelenik meg, amelynek félérték szélessége (mm-ben kifejezve) jellemzi a PET kamera térbeli feloldóképességét, míg az intenzitáscsúcsok közti távolság (peak-to-peak distance) a kamera lokalizációs pontosságát jellemzi.

3,5 mm körül van; a Magyarországon lévő kamera feloldása a képsíkokban 5 mm, tengelyirányban 6 mm. A kamera lokalizációs pontossága (az a képesség, hogy két térbeli intenzitás-maximum [„peak-to-peak”] között különbséget tegyen) azonban a térbeli feloldóképességet is meghaladhatja és általában 2 mm körül van (6. ábra).

A PET-ben leggyakrabban használt izotópok

A számos pozitronkibocsátással bomló izotóp közül elsősorban azok alkalmasak biológiailag aktív molekulák jelzésére, amelyek (i) az élő szervezetek gyakori alkotóelemei közé tartoznak és (ii) a felezési idejük rövid, így a vizsgálat során általuk okozott biológiai sugárterhelés alacsony. A PET-ben felhasznált izotópok döntő többségét jelenleg elsősorban ciklotronok, kisebb részben lineáris gyorsítók segítségével állítják elő. A ciklotron gyorsítóterében elektromos erőter hatására spirális pályán közel fénysebességre gyorsulnak föl elemi részecskék (például protonok vagy alfa-részecskék), amelyekkel egy céltárgyat bombáznak. Ennek hatására a céltárgyban lévő atomok egy részéből magfizikai reakciók során béta bomló izotóp keletkezik. A céltárgy megfelelő megválasztásával természetesen a kívánt izotópok megválaszthatóak. A PET-ben leggyakrabban használt izotópokat (melyeket *bio-izotópoknak* is szokás nevezni) a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat

A PET-ben leggyakrabban használt izotópok és fő tulajdonságaik:

Izotóp:	^{11}C	^{13}N	^{15}O	^{18}F
Felezési idő (perc):	20,3	9,98	2,05	110
Magfizikai reakció:	$^{14}\text{N}(p,\alpha)\rightarrow^{11}\text{C}$	$^{12}\text{C}(d,n)\rightarrow^{13}\text{N}$	$^{14}\text{N}(d,n)\rightarrow^{15}\text{O}$	$^{18}\text{O}(p,n)\rightarrow^{18}\text{F}$
Céltárgy tartalma:	N + O	H ₂ O	N + O	H ₂ ¹⁸ O
Fajlagos radioaktivitás (Ci/mmol):	9×10^3	19×10^3	90×10^3	$1,7 \times 10^3$
Maximális energia (MeV)	0,97	1,20	1,74	0,64
Effektív dózisekvivalens	0,4 mSv	0,25 mSv	0,1 mSv	2,5 mSv
100 MBq jelzőanyagra				
Hatótávolság (mm)	4	5	8	2
Elérhető formái:	$^{11}\text{CO}, ^{11}\text{CO}_2$	$^{13}\text{N}, ^{13}\text{NH}_3$	$^{15}\text{O}_2, \text{C}^{15}\text{O}$	H ¹⁸ F, $^{18}\text{F}_2$
Kritikus szerv:	máj	máj	tüdő	húgyhólyag

Radiokémia

A bio-izotópoknak az orvosi felhasználás szempontjából „kedvező” sajátságai, hogy radioaktívak, de igen rövid a felezési idejük. E két tulajdonság azonban megnehezíti a velük dolgozó kémikusok dolgát: a gyors felezési idő miatt pedig rendkívül gyorsan, csak igen gyorsan lezajló kémiai reakciók felhasználásával dolgozhatnak; ugyanakkor a radioaktivitás különleges biztonsági feltételeket követel meg. A radiokémikusok a ciklotron céltárgyából nyert izotópokat gyors kémiai reakciók segítségével biológiailag aktív jelzőmolekulákba építik be. Olykor a ciklotron céltárgyából származó izotóp maga is biológiailag aktív jelzőmolekula (például az $^{15}\text{O}_2$ molekula) és azonnal a betegbe juttatható, a legtöbb esetben azonban többlépcsős kémiai reakció során történik a radioaktív jelzőanyag, a radiotracer szintézise. A radiotracer, amennyiben az élő szervezet valamely szöveti eleméhez (egy specifikus kötőhelyhez, azaz receptorhoz) kötődik, a *radioligand* nevet viseli.

A PET radiokémia egyik jellemzője, hogy a hatékonyság érdekében a teljes szintézisnek az alkalmazott izotóp fél élettidejének háromszorosánál rövidebb időn belül kell lezajlania, és az így nyert jelzőanyag radioaktivitása legalább 30%-a legyen a kiindulási radioaktivitás mennyiségének. Ez utóbbi elv azonban igen sok esetben sérül és számos központi idegrendszeri radioligand esetében jó, ha a kiinduló dózis 10%-át eléri a végtermék radioaktivitás szintje. Néhány gyakrabban használt jelzőanyagot a 3. táblázat tartalmaz.

Minőségellenőrzés és a jelzőanyag bejuttatása a szervezetbe

A termelt jelzőanyagot a beteg vagy kísérleti személy (avagy kísérleti állat) szervezetébe legcélszerűbb intravénás injekció formájában bejuttatni; ebben

PET vizsgálatnál leggyakrabban használt biológiai jelzőmolekula:

Izotóp	Molekula	Használati gyakoriság*	Mit mutat ki	Fontosabb klinikai jelentősége
¹⁸ F	2-D-deoxiglükóz	1	glükóz anyagcsere	anyagcsere-változás mérése tumorokban, epilepsziás fókuszban neurodegeneratív folyamatokban, szívizomban, gyulladásoz folyamatokban
¹¹ C	¹⁸ F-ion F-DOPA	11 7	csont anyagcsere dopamin szintézis	csontrendszeri elváltozások Parkinson-típusú betegségek
	aminosavak (L-metionin, L-uracil, L-flozin, etc.)	5 13 16	aminosav anyagcsere	anyagcsere-változás, tumorok
	flumazenil	12	GABA _A -benzodiazepin receptor rendszer	epilepszia
	raclopride	9	dopamin D-2 receptor	Parkinson-típusú betegségek, szizofrénia
	acetát	8	miokardiális oxigénfelhasználás	szívizom életképességének felmérése
¹⁵ O	L-metil-deprenyl	20	MAO-B bénító	pszichiátria
	víz	2	vérátáramlás, vértérfogat	vérátáramlás mérése (agy: stroke által érintett terület vizsgálat, funkció lokalizálás; szívizom: perfúzió és életképesség vizsgálata)
	butanol	14	vérátáramlás, vértérfogat	idem
¹³ N	¹⁵ O-val jelzett gázok (szén-monoxid, oxigén)	3,6	oxigén anyagcsere, vérátáramlás, vértérfogat	idem, valamint oxigén anyagcsere mérése
	ammónia	4	vérátáramlás	szívizom életképességének felmérése

* Használati gyakoriság: a világon leggyakrabban használt jelzőanyagok használati gyakorisági sorrendje (Meyer, G. J. The use and registration of PET-radiopharmaceuticals. European and world trends. In: Gulyas, B. and Müller-Gärtner, H. W. (eds.) Positron Emission Tomography: A Critical Assessment of Recent Trends. Dordrecht: Kluwer, 1998. pp. 11–24.

az esetben a jelzőanyag „biológiai elérhetősége” (bioavailability) 100%-os. Ritkábban előfordul az is, hogy gázállapotú jelzőanyagot (pl. ^{11}CO vagy $^{11}\text{CO}_2$) belelegeztetéssel juttatunk a vizsgált személy testébe.

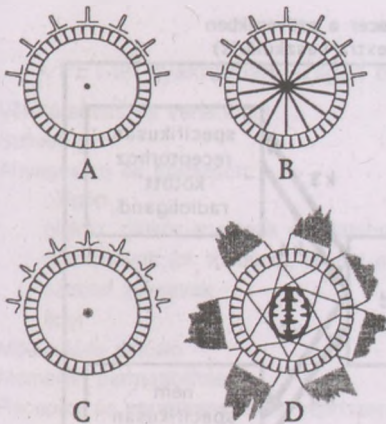
A jelzőanyag beadott dózisa messze elmarad a farmakológiai hatást kiváltó gyógyszerdózisok általában milligrammos nagyságrendjétől és az úgynevezett „jelződózis” nagyságrendbe tartozik, amely a jelzőanyag tömegét tekintve a ng — pg nagyságrendet, a koncentrációt tekintve pedig a nM—pM nagyságrendet jelenti. Ugyanakkor fontos szempont, hogy a beadott jelzőanyag magas aktivitásszintű legyen (500 — 4000 mCi/mmol), hogy a vizsgálat során nyert adatok statisztikailag jól értékelhető felvételekhez vezessenek.

Nem elhanyagolandó szempont az sem, hogy az emberi szervezetbe ily módon bejuttatott anyag kellő tisztasági fokú-e ahhoz, hogy a szervezetet ne veszélyeztesse. Minden emberi szervezetbe bejuttatott PET jelzőanyagoknak gyógyszer tisztaságúnak kell lennie, és így elméletileg minden egyes alkalommal ellenőrizni kellene, hogy a beadásra kerülő szer kémiai és radiokémiai módon tiszta, steril és pirogénmentes (azaz lázkeltező hatása nincs). A rövid féleletidejű izotópok (pl. ^{15}O) esetében erre időnként kerül sor (pl. minden tizedik szintézis), míg a viszonylag hosszabb féleletidejű izotópok esetében (pl. ^{18}F) a kémiai és radiokémiai tisztaság mérésére minden egyes alkalommal, de a sterilitási és pirogénmentességi tesztekkel ebben az esetben is csak időnként lehet elvégezni.

Képfeldolgozás és -kiértékelés

A kamera detektorcsatornáin belül észlelt események sokasága kétféle információt hordoz: egy *menyiségi* (intenzitás, hány annihiláció történt) és egy *minőségi* (lokalizáció: a detektorcsatornán terfogatán belül történtek az események) jellegűt. Elektronikus memóriarendszer rögzíti a vizsgálat során minden detektorcsatorna terfogatán belül észlelt eseményt. Ezt az információt számítógépes rendszer segítségével térben „visszavetítve” (back-projection; 7. ábra) kétdimenziós esemény-térképeket kapunk, melyek az egyes detektorgyűrűk területén belül az annihilációs események kétdimenziós térbeli eloszlását (azaz a radioaktivitás eloszlását) adják meg. Amennyiben bizonyos időintervallumokat felhasználva történtek a mérések, az aktivitáseloszlások változásai az idő függvényében vizsgálhatók.

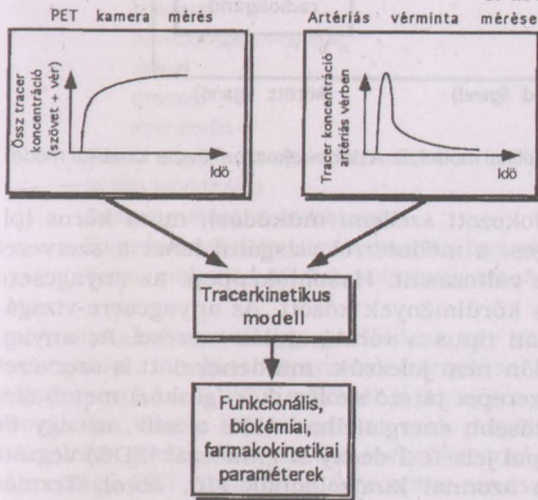
Az így nyert eloszlás-térképek azonban csupán a szervezetbe juttatott radioaktív jelzőanyag térbeli eloszlásáról nyújtanak információt. Annak érdekében, hogy ezt az információt biológiailag értelmezhető információvá alakítsuk, egyrészt pontosan ismernünk kell nemcsak a PET kamera által mért „szöveti” radioaktivitás értékeket, hanem a vérben lévő radioaktivitás mértékét és annak időbeli változásait (8. ábra) is. Emellett olyan biológiai modellekre (tracer kinetikai modellek) van szükségünk, amelyek segítségével a jelzőmolekulák szövetekben való eloszlását biokémiai, élettani paraméterekké lehet átalakítani. A mindennapi gyakorlatban használt, sokszorosan bebizonyított érvényű kinetikus modellek segítségével számos biokémiai, élettani paraméter térbeli eloszlásfüggvénye pontosan meghatározható. A legegyszerűbb eset az, amikor egy olyan radiotracer használunk, amely a vérbe juttatva onnét szabadon bediffundál a szöveti térbe és pillanatok alatt egyenletesen eloszlik a szervezet egészében (9.A ábra). Ilyen, a szervezet szövetterei között „szabadon diffundáló”



7. ábra

A PET képalkotási elve a „szűrt visszavetítés” (filtered back-projection) alapján áll. A. A pontszerű (ideális) sugárforrás a detektorokban jeleket ad (A) Ha „szűrés” nélkül vetítjük vissza a kép rekonstrukció során, a detektorcsatornákat jelenítjük meg a detektorgyűrű területén. (B). Megfelelő matematikai műveletek segítségével („szűrés”, „filtering”) az eredeti jel nagy pontossággal rekonstruálható (C). Kiterjedt kétdimenziós jeleloszlások hasonlóképpen rekonstruálhatók a PET esetében (D).

8. ábra



A PET-ben használt tracer kinetikus modellek alapfeltétele két mérés: a PET kamerával történő szöveti radioaktivitás szintjének, illetve az artériás vérben lévő radioaktivitás szintjének mérése.

cerek, így glükóz vagy metionin esetében is) azonban az aktivitáseloszlás és az anyagcsere változásai közti összefüggés kinetikus modellek nélkül is egyértelmű s ezekben az esetekben az aktivitáseloszlás maga is diagnosztikus értékű információval szolgál.

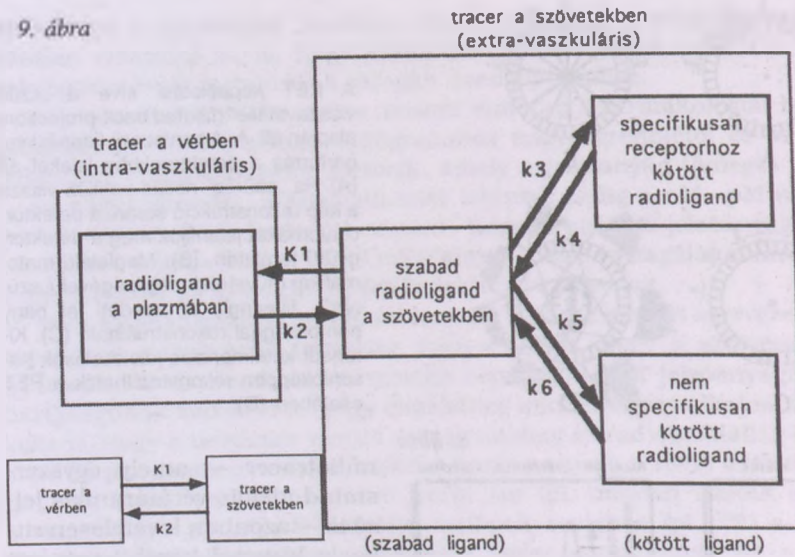
Vizsgálati paraméterek

A PET-tel történő vizsgálatok típusait a 4. táblázat tartalmazza. A leggyakoribbak az anyagcsere-vizsgálatok, amelyek révén mind anyagcsere-fokozódást, mind anyagcsere-csökkenést ki lehet mutatni. Mivel az anyagcsere

radiotracer — amely egyszerűen ideális vérértáramlás jelző is — azonban kivételesen ritka (a butanol közelíti meg ezt az ideális tracert, mert egyszerűen kielégít két tulajdonságot: hidofil is [ez szükséges ahhoz, hogy a vérben, a szövetközi térben, illetve a sejteken belül akadályoztatás nélkül jelen legyen] és lipofil is [amely a sejtmembránon való szabad átjutás miatt lényeges]). A legtöbb radiotracer azonban igen bonyolult megoszlást mutat a szervezet különböző kompartmentjei között és eloszlásuk csak többváltozós „tracerkinetikai modellek” segítségével írható le (9.B ábra).

Igen sok esetben (például szöveti anyagcserét jelölő tra-

9. ábra



A. A legegyszerűbb „két-rekeszes” tracer kinetikai model. B. A „több-rekeszes” tracer kinetikai modell.

fokozódása mind egészséges (pl. fokozott szellemi működés), mind kóros (pl. tumor) folyamatok során lehetséges, a módszerrel vizsgálni lehet a szervezet fiziológias avagy kóros anyagcsere-változásait. Hasonlóképpen, az anyagcsere csökkenhet fiziológias avagy kóros körülmények között. Az anyagcsere-vizsgálatok után a leggyakoribb vizsgálati típus a vérátáramlás mérése. Az anyagcsere-folyamatok alatt, ha azt külön nem jelezzük, mindenekelőtt a szervezet energiaellátásában legfontosabb szerepet játszó szőlőcukor (glukóz) metabolizmust értjük. A szervezet legjelentősebb energiafelhasználói a szív, az agy és a vázizmok, amelyek a ^{18}F izotóppal jelzett 2-deoxy-D-glükózzal (FDG) végzett egész test PET vizsgálatok során azonnal kirajzolódnak (10. ábra). Természetesen nem csupán a szervezet glukóz anyagcserejét lehet PET-tel mérni, hanem számos más molekuláját: közülük a leggyakrabban az egyes aminosavak (pl. a metionin, lásd később) metabolizmusának mérése történik, de egyebek mellett lehetséges az oxigén avagy a fluor anyagcsere közvetlen követése is. Ez utóbbi kiválóan alkalmas a fluort nagymértékben hasznosító csontrendszer vizsgálatára (11. ábra).

Az FDG PET vizsgálatot lehet az agyi metabolizmus feltérképezésére is használni. Ilyen esetben jól látható, hogy az agy sejteket tartalmazó szürkeállománya, melynek túlnyomó része az agykéregben van, kisebb részben pedig az úgynevezett kéreg alatti magvakban (thalamusz, törzsdúcok), jóval nagyobb mértékben használ fel glukózt, mint a csupán idegrostokat tartalmazó fehérállomány (12.A ábra).

Régóta ismert, jól bizonyított tény, hogy élettani körülmények között a szöveti anyagcsere és a szöveti vérátáramlás egymással szorosan összefügg és a változások szorosan követik egymást. Ennek a jelentősége a PET szempontjából az, hogy a vérátáramlást rövidebb életidejű jelzőanyagokkal lehet vizsgálni,

A PET-tel gyakrabban vizsgált biokémiai, élettani paraméterek

- Vérátáramlás és vértérfogat
- Szöveti pH
- Anyagcsere és transzport:
 - oxigén
 - glükóz, glükóz-analógok és metabolitok
 - aminosavak (pl. metionin, tirozin, alanin, peucin)
 - szabad zsírsavak
 - fluor
- Molekuláris diffúzió
- Membrán permeabilitás
- Receptor és neurotranszmitter rendszerek
 - dopaminerg
 - kolinerg
 - benzodiazepin-GABA_A
 - opioid
 - adrenerg
 - szerotonin
- Enzim aktivitás és enzim koncentráció
- In situ hibridizáció
- Second messenger rendszerek
- Farmakokinetikai és farmakodinamikai paraméterek
- Tumor malignitási fok ("physiological grading")

mint a metabolizmust, így például az agy rövidebb ideig tartó szellemi tevékenységei (pl. mozgási folyamatok irányítása) során az agyi vérátáramlás rövid ideig (1 perc) tartó PET méréséből az egyes agyterületek lokális anyagcsere-változásaira, illetve áttételesen az ezek mögött álló idegtevékenységek intenzitására lehet pontos következtetéseket levonni (12.B ábra). A sorban következő gyakoriságú PET vizsgálatok a receptor-rendszerek vizsgálatával kapcsolatosak (12.C ábra), majd ezeket követik az egyéb típusú (pl. pH) vizsgálatok.

A PET-tel történő anyagcsere- vagy receptor-kötési vizsgálatok nemcsak statikus értékeket adnak (statikus PET vizsgálat), hanem az egyes vizsgált paraméterek időbeli változásait is követni lehet a segítségükkel (dinamikus PET vizsgálat).

A PET a fentiek alapján a biomedicina számos területén alkalmazható vizsgálati módszer. A vizsgálatok elsősorban három nagy területet foglalnak magukban: az orvosi diagnosztikát, a gyógyszerkutatást és -fejlesztést, illetve a központi idegrendszer kutatását.

A PET alkalmazásai az orvosi diagnosztikában

Az elmúlt két évtizedben a PET vizsgálatok a modern orvosi diagnosztika nélkülözhetetlen eszközeivé váltak. 1991-ben jelent meg a nukleáris orvostudomány vezető folyóiratának, a *Journal of Nuclear Medicine*-nek egy teljes száma, amely 180 oldalon először adott egy nagyívű áttekintést a PET széles körű

alkalmazási lehetőségeiről a klinikai diagnosztikában (13. ábra). Az azóta eltelt időszak során tovább erősödött a PET szerepe a modern klinikai gyakorlatban, ahol módszer a következő területeken játszik kiemelt szerepet:

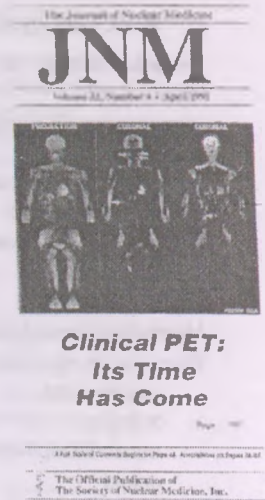
- diagnosztika;
- differenciáldiagnosztika;
- terápiakijelölés;
- gyógyszeres terápiák hatékonyságának ellenőrzése;
- sebészileg eltávolított tumorok utánkötése, reziduális (az eltávolításból kimaradt) vagy visszatérő (rekurrens, recidív) tumorok vizsgálata.

Mivel a legegyszerűbb és leginkább bejáratott PET mérések a szervezet glükóz vagy aminosav anyagcseréjével kapcsolatosak, azon szervek vizsgálata a leggyakoribb, amelyek metabolizmusa eleve magas (szív, agy) és mind a regionális metabolikus növekedés, mind a csökkenés jelentős diagnosztikus értékkel bír. Ugyanakkor a tumoros elváltozások legnagyobb részében igen jelentős anyagcsere-növekedés figyelhető meg, függetlenül attól, hogy a tumor elsődleges-e (primér tumor) vagy áttét (metasztázis), s hogy az mely szervben jelenik meg. Végül, de nem utolsósorban, a PET kiválóan alkalmas a központi idegrendszer kötőhelyeinek (receptorainak) vizsgálatára is. Így a PET elsősorban a neurológiai, pszichiátriai, kardiológiai és onkológiai diagnosztikában kiemelkedő fontosságú. Ezekkel a területekkel a jelen kiadvány több írása foglalkozik.

A PET-nek az alapdiagnosztikában kiemelkedő szerep jut olyan elváltozások esetében, amelyek más metszetképkalkító eljárásokkal, például a CT-vel vagy MRI-vel nem mutathatók ki, mert vagy még olyan kezdeti stádiumban vannak, hogy az anyagcsere elváltozásokat nem követi jelentős anatómiai elváltozás, vagy az anatómiai elváltozások az „anatómiai” képkalkító eljárások (CT, MRI) feloldóképességét nem érik el. Például bizonyos agyi tumorok, az úgynevezett mikroadenómák csupán néhány száz vagy néhány ezer sejt „megbolondulásán” alapulnak, s bár makroszkópos anatómiai elváltozással nem járnak, jelentős anyagcsere növekedés és funkciózavar kíséri őket. A PET az ilyen agytumorok kimutatásának, lokalizálásának szinte egyedülálló eszköze (14. ábra).

Az anyagcsere-növekedés mellett fontos a PET szerepe a helyi anyagcsere-csökkenéssel járó folyamatok megítélésében. A különböző eredetű demenciák más és más regionális agyi anyagcsere csökkenéssel járnak, amelyek PET segítségével jól azonosíthatóak (15. ábra). Amíg például a cerebrális vaszkuláris szklerózis alapján álló demenciák elszórt és szabálytalan regionális agyi anyagcsere-csökkenést mutatnak, az Alzheimer típusú demenciák elsősorban a homlok és fali lebenyben induló kiterjedt súlyos anyagcsere-csökkenéssel járnak. Ezzel szemben más agyi degenerációs folyamatok, amelyeknek nem szükségszerű velejárója a korai demenciálódás, igen eltérő anyagcsere mintázatokat mutathatnak (16. ábra).

13. ábra



A Journal of Nuclear Medicine 1991. áprilisi számának címlapja (a Society of Nuclear Medicine szíves hozzájárulásával).

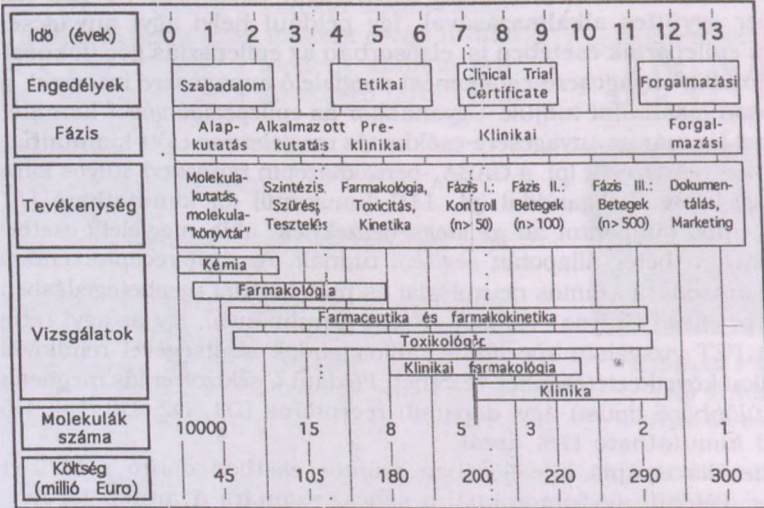
A PET vizsgálatok diagnosztikai biztonságát jelentősen növelni lehet több radiotracer együttes alkalmazásával. Így például helyi agyi anyagcsere-csökkenés van epilepsziák esetében is, elsősorban az epilepsziás góc (fókusz) helyén. Ezt a regionális anyagcsere-csökkenést megfelelő anyagcsere tracerrel, pl. FDG-vel pontosan lokalizálni tudjuk. Ugyanakkor az epilepsziás göcot karakterisztikusan jellemzi (és már az anyagcsere-csökkenés megjelenése előtt kimutatható) egyes agyi receptor-rendszerek (pl. a GABA_A-benzodiazepin rendszer) súlyos károsodása, amely megfelelő radioliganddal (pl. 11C-flumazenil) jól kimutatható (17. ábra). Mindez jelentős támpontot ad az idegsebészeknek, akik megfelelő esetben a góc eltávolításával a beteg állapotán segíteni tudnak. Az agyi receptorrendszerek (5. táblázat) károsodása számos neurológiai és pszichiátriai megbetegedésben játszik kulcsszerepet (lásd Gulyás—Hallidin—Farde tanulmánya), így az agyi receptor architektúra PET vizsgálata specifikus radioligandok segítségével rendkívül fontos diagnosztikai következtetésekhez vezethet. Például a szkizofréniás megbetegedések során a különböző típusú agyi dopamin receptorok (D1, D2, D3, D4, D5) károsodása jól kimutatható (18. ábra).

Az optimális terápia kijelölésében számos esetben döntő a PET vizsgálat eredménye. Például agytumoroknál a sebész számára a műtėti terület helyét, a rezekció pontos nagyságát, várható agyi funkcionális károsodás mértékét adja meg a PET. Természetesen ugyanez áll a testen belüli tumorok pontos helyének, kiterjedésének meghatározására. Hasonlóképpen, by-pass műtétek előtt végzett PET szívvizsgálatok esetében információt nyerhet a sebész arra nézve, hogy érdemes-e a jelentős kockázattal járó nyitott szívműtétet elvégezni, mert a szívizom az érptólás után regenerálódni fog. De az alkalmazott terápia hatékonyságának követésére is alkalmas a PET vizsgálat. Egy példa erre a Hodgkin típusú limfóma gyógyszeres kezelésének követése PET-tel (19. ábra). Természetesen nemcsak a gyógyszeres terápia hatékonyságát, hanem a sebészi beavatkozások utánkövetését is ellenőrizhetjük PET-tel azt vizsgálva, hogy például egy agytumor eltávolítása után maradt-e vissza tumoros szövet az agyban (reziduális tumor), avagy hónapokkal-évekkel a műtét után visszatér-e a tumoros elváltozás (recidív, illetve rekurrens tumor, 20. ábra).

5. táblázat

A főbb agyi receptorrendszerek és a velük kapcsolatban lévő idegrendszeri megbetegedések

5-HT	szerotonin szkizofréniá, depresszió, öngyilkosság, agresszivitás, Alzheimer- kór
Dopamin	szkizofréniá, depresszió, Parkinson-kór, Huntington chorea, Alzheimer-kór
Noradrenerg	szkizofréniá, depresszió, fóbiák, öngyilkosság, agresszivitás, Alzheimer-kór
Muszkarin (kolinerg)	depresszió, szorongásos kórképek, Alzheimer-kór
Nikotin (kolinerg)	depresszió, szorongásos kórképek, Alzheimer-kór
GABA	szkizofréniá, szorongásos kórképek, epilepszia, Huntington chorea
Alzheimer-kór	
Glutamát	Alzheimer-kór
Opioid	szkizofréniá



A gyógyszerfejlesztés főbb lépései.

A fentiek csupán néhány példával szolgáltattak annak érzékeltetésére, hogy a PET a modern orvosi diagnosztika egyik legfontosabb és legértékesebb eszközevé vált az elmúlt évek során. A jelen kötet több írása ennek részletesebb kifejtésével foglalkozik.

A PET alkalmazásai a gyógyszerkutatásban és -fejlesztésben

A gyógyszerkutatás és -fejlesztés az egészségügy egyik legfontosabb és legnagyobb költségigényű része. Az elmúlt 20 évben a világon a gyógyszerfejlesztésre fordított összegek több mint meghatszorosódtak, és ennek az intenzív fejlesztésnek egyértelmű eredményei is mutatkoznak napjainkban. A gyógyszerfejlesztés folyamata azonban nem csak rendkívül költségigényes, de viszonylag lassú folyamat; egy gyógyszer kifejlesztése (a molecule-to-drug time) átlagosan 12–13 év, és a nagy gyógyszergyártók által egy fejlesztésre fordított összeg 300 millió Euro körül mozog! (21. ábra)

E téren is forradalmi változást jelentett a PET megjelenése, mely a gyógyszerkutatás és fejlesztés több fázisában tud bekapcsolódni a vizsgálati sorba és azt igen jelentős mértékben képes időben megrövidíteni. Bár elméletileg tehát számos vizsgálati lehetőség van a gyógyszerkutatásban, ahol a PET jelentős szerepet játszhat (6. táblázat), a gyakorlatban eddig három alkalmazási terület került előtérbe:

- a gyógyszerek szervezetben belüli eloszlásának vizsgálata;
- a gyógyszerek specifikus receptorokhoz való kötőképeségének bizonyítása;
- és a gyógyszerek által kiváltott élettani hatások vizsgálata, a terápia hatékonyságának követése.

Az így elvégzett vizsgálatok segítségével egyes előzetes felmérések szerint (mivel a módszer csak az elmúlt években lett e téren egyre inkább elfogadott,

PET vizsgálati lehetőségek a gyógyszerfejlesztés és gyógyszerkutatás során

A gyógyszerfejlesztés fázisa	Vizsgálati lehetőségek
A molekula kiválasztása	<ul style="list-style-type: none"> - Humán megbetegedésekkel kapcsolatos állatmodellek érvényességének bizonyítása - Species különbségek mérése szöveti anyagcsere és receptorok kötési képessége terén
Farmakokinetika	<ul style="list-style-type: none"> - Radioaktív expozíció mérése kísérleti állatban és emberben - Szöveti eloszlás mérése kísérleti állatban és emberben - A jelzett molekula plazma és szöveti koncentrációjának korrelációja az általa okozott dinamikus hatásokkal (anyagcsere-változások, receptor kötés stb.)
Toxicológia	<ul style="list-style-type: none"> - Toxikus metabolitok mérése és összehasonlító fiziológiai modellezése kísérleti állatban és emberben - Szövetkárosító hatás mérése állatban, emberben
Klinikai farmakológia	<ul style="list-style-type: none"> - A molekula regionális szöveti szintjeinek mérése és összefüggése a regionális aktivitás-szintekkel (pl. anyagcsere vagy vérátáramlás terén) - A betegség állapotának felmérése kezelés előtt és után

pontos adatok még nem állnak a rendelkezésünkre) a molecule-to-drug time akár felére is csökkenhet! Nyilvánvaló, hogy amikor egy nagy gyógyszergyár (pl. Pfizer: Viagra) egy-egy új termékéért napi 1 millió dolláros bevételt könyvelhet el, a gyógyszergyárak vezetői nemcsak azt fontolják meg, hogy igénybe veszik-e a PET módszert a fejlesztés során, hanem a világcégek sorban állítják fel saját PET laboratóriumait.

Kiemelten kell megemlékeznünk a PET jelentőségéről a központi idegrendszerrel kapcsolatos alapkutatásokban. E téren döntően két kutatási terület az, ahol a PET forradalmian újat hozott az idegrendszeri kutatásokba: az agy aktivációjának, a magasabb agyi működések lokalizációjának vizsgálata, illetve az agyi receptor architektúra kutatása. A magasabb szellemi működések PET-tel történő vizsgálatairól e kötetben külön tanulmányban írunk.

A PET vizsgálatok költséghatékonysága

A PET kétségkívül az igen költséges vizsgálóeljárások közé tartozik. Egy PET központ felépítése több millió dolláros beruházás. Ugyanakkor maga a PET vizsgálat is magas költséggel jár: egy betegvizsgálat költsége, a vizsgálat típusától (egész test avagy csak agy vizsgálata) és a felhasznált izotóptól, illetve jelzőanyagtól függően 1000 és 1400 USD között mozog. A kísérletes PET vizsgálatok ennél is jóval magasabb összegbe kerülnek: saját több mint egy évtizedes tapasztalatom szerint egy agy-aktivációs kísérletsorozathoz legalább 8–10 kísérleti személy vizsgálatára van szükség és egy kísérleti személy PET vizsgálata átlagosan 3 000 USD-ba kerül. A legköltségesebbek azonban a gyógy-

szerfejléssel és gyógyszerkipróbálással kapcsolatos PET vizsgálatok: csupán egy gyógyszer-hatóanyag izotóppal történő megjelölése (azaz radioliganddá való átalakítása) és majomban végzett kipróbálása 30 000 USD-nál kezdődik.

Ezen adatok ismertetése után joggal vetődik fel a kérdés: megéri-e PET vizsgálatokat végezni? Hogy a napi élet szintén fogalmazzuk meg a kérdést: költséghatékony-e a PET vizsgálat mint diagnosztikus vizsgálat, mint kutatási módszer, és mint a gyógyfejlesztésben alkalmazott eljárás?

Az elmúlt két évtized tapasztalatai azt mutatják: látszólag kiemelkedően magas költségei ellenére a PET az egyik leghatékonyabb orvosi diagnosztikai eljárás és alkalmazása a kutatásban, elsősorban a gyógyszerkutatásban, olyan előnyökkel jár, amelyek révén sokszorosán megtérülnek az eljárás költségei.

Az összes észak-amerikai PET laboratórium munkásságát áttekintő és elemző Institute for Clinical PET (www.icp.org) adatai azt mutatják, hogy a helyes diagnosztikai kritériumok alapján kiválasztott beteganyag PET vizsgálatának költséghatékonyasága (a költség—haszon arány) 1:4. Azaz a vizsgálatra fordított minden egyes ezer dollár négyezer dollár megtakarítást jelent azáltal, hogy a PET nagymértékben lerövidíti a diagnosztikus vizsgálatok időtartamát, más magas költségigényű vizsgálatokat „vált ki”, más módszereknél pontosabb diagnózist biztosít, elősegíti a terápiatervezést, a beteg ismételt utánkövetését, az alkalmazott terápia hatékonyságának ellenőrzését. A célzott, jól megválasztott és a megfelelő betegcsoportnál alkalmazott PET vizsgálat jelentősen növeli a diagnosztikus és terápiás biztonságot és számottevően hozzájárul a beteg életkilátásainak növeléséhez, életminőségének javításához.

A gyógyszerkutatásban alkalmazott PET vizsgálat költséghatékonyasága még a fentieket is felülmúlja. A gyógyszerfejlesztés és -kipróbálás folyamatában számos lépésben játszhat fontos szerepet a PET vizsgálat, amely egyes tapasztalatok szerint a molecule-to-drug-time-ot 40—60%-kal lerövidítheti (Farde, 1996). Minderről a következő írárok egyikében részletesen is írunk. Ami viszont egyértelmű: sikeres alkalmazás esetén néhány tízezer dollár értékű PET vizsgálat sorozattal több tízmillió dollár értéket lehet „nyerni” is.

Végül az élettani, illetve idegrendszeri alap kutatásokban jelentkező költséghatékonyaságról: az alap kutatások jelentették mindig is azt a területét a tudomány világának, ahol nehéz „költséghatékonyaságról” beszélni. *Benjamin Franklin* híres mondása a villámhárító hasznáról — „Mire jó egy újszülött?” — minden bizonnyal maradéktalanul érvényes a PET vizsgálatokra is. Ez az újszülött az elmúlt két évtizedben forradalmian változtatta meg ismereteinket az élő szervezet, különösen az idegrendszer működéséről.

A PET jövője

A fenti eszmefuttatás után felmerül a kérdés: az elmúlt két évtized sikere után milyen irányokat vesz a PET technika fejlődése, a PET további „terjeszkedése”?

A radiokémiai technika fejlesztése jelenleg a PET-technika fejlődésének kiemelkedő területe. A világ legtöbb PET központjában az alapvető radiotraccereket (FDG, ^{11}C -metionin, ^{15}O -víz stb.) már emberi közbeavatkozás nélkül, automatizált radiokémiai rendszerek segítségével állítják elő. Ugyancsak egyre inkább automatizált lesz a nem konvencionális radioligandok szintézise. A radiokémiai fejlesztés kiemelkedő jelentőségű területei a különböző receptorrendszerekre

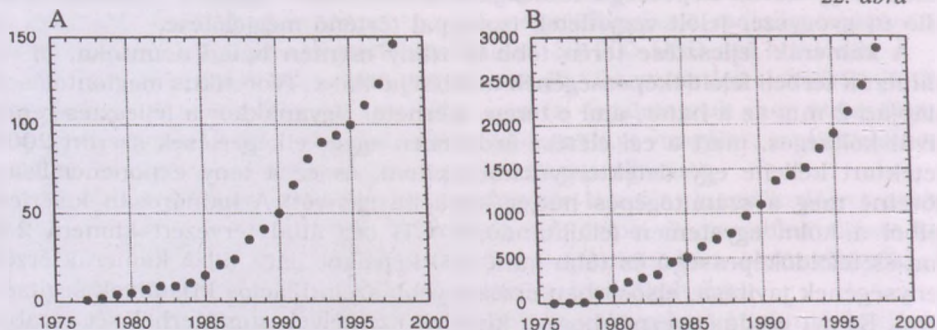
ható, nagy kötési képességű radioligandok szintézise, illetve a fejlesztés alatt álló új gyógyszer-jelölt vegyületek izotóppal történő megjelölése.

A kamerák fejlesztése terén több fő irány mentén halad a munka. (i) A kamerák térbeli feloldóképességének további javítása. Teoretikus megfontolások alapján 2 mm az a határ, ami e téren elérhető. Ugyanakkor a fejlesztés rendkívül költséges, mert a cél elérése érdekében egyes elképzelések szerint 2000 detektort kellene egy detektorgyűrűbe építeni, és ez a tény exponenciálisan növelné meg a számítógépes háttér kapacitásigényét! A hamarosan kísérleti célból a kölni egyetemen felállítandó, a CTI cég által tervezett kamera 2,8 mm-es feloldóképességű és több mint 200 képsíkot „lát”. (ii) A kamerák érzékenységének javítása, elsősorban érzékenyebb szcintillációs kristályok segítségével. Ez azt eredményezné, hogy a kísérleti személyek sugárterhelését tovább lehetne csökkenteni, ugyanakkor a képfeldolgozás statisztikáját tovább lehetne javítani. (iii) A PET és a CT „egybeépítése” egy kamerába. Az így kialakított „hibrid” kamera — melynek prototípusa már működik az USA-ban — egy mérésből nyújt mind pontos anatómiai (CT), mind pontos funkcionális (PET) információt. (iv) Végül, de nem utolsósorban igen üdvözlendő tény az, hogy hazánk sem marad el a fejlesztés terén. Bár a PET kamerák gyártásával kezdetben több nagy nemzetközi cég foglalkozott, jelenleg a kamerák majdnem 100%-át a GE és a CTI cég gyártja. Ugyanakkor azonban számos kisebb orvosi műszergyártó foglalkozik a SPECT kamerák PET izotóppal és „PET módban” való működtetésének gondolatával. Több prototípus is elkészült már az így átalakított SPECT kamerákból, s e téren hazánkban a MEDISO cég 2- és 4-fejes PET (CI) adatgyűjtési módban is alkalmazható SPECT kamerái mindeképpen igen figyelemreméltó kezdeményezések!

Már ez utóbbi fejlesztés is arra mutat, hogy a jövőben a PET módszernek még szélesebb körben elérhető orvosi diagnosztikus eljárássá kell válnia. Erre a tendenciára utal az is, hogy a nagy ciklotron, radiokémiai és kameragyártó cégek két fő „filozófiát” követnek fejlesztéseikben. (i) Egy-egy régióban izotópelosztási központok (isotope distribution center) létrehozása nagy teljesítményű ciklotronnal és mindenben automatizált, gyógyszerészeti kiserelésben „termelő” radiokémiai laboratóriummal. E központokból autó, helikopter vagy repülőgép segítségével akár több száz kilométerre is gazdaságosan lehet szállítani ^{18}F -alapú PET jelzőanyagokat. Azaz ily módon egy kisebb ország egész területén lévő több PET kamerát képes ellátni jelzőanyaggal egy-egy ilyen központ. (ii) Ugyanakkor érezhető az a fejlesztési elképzelés is, hogy egy nagyobb kórház igényeit kielégítő „minimum PET központot” lehessen a jövőben létrehozni olyan optimalizált teljesítményű és automatizált radiokémiai rendszerekkel egybeépített „mini baby ciklotronnal (pl. a GE Medical Systems „MiniTrace” ciklotronja), amely egyetlen PET kamera alaptracerekkel való ellátására elegendő. Mivel egy ilyen kis PET központ költségigénye csupán kb. fele egy „klasszikus” PET központ alaplászerei költségigényének, nem csak kiemelt költségvetésű egyetemi klinikák, hanem egy-egy nagyobb területi kórház avagy magánrendelő intézet (amire pl. Németországban már jó pár példa is van!) is képes lesz a jövőben ilyen PET központ felállítására.

Végül, de nem utolsósorban érdemes arra a kérdésre is választ keresni, hogy vajon 25 évvel az első PET kamera működésbe állítása után nem haladta-e a túl más képalkotó módszerek fejlődése a PET által nyújtott lehetőségeket.

22. ábra



A. A PET központok számának növekedése az Egyesült Államokban. B. A tudományos folyóiratokban megjelent PET-tel kapcsolatos közlemények számának alakulása az elmúlt negyedszázadban.

Évekkel ezelőtt sokan abban a hitben kezdtek el új képalkotó eljárásokkal behatóbban foglalkozni, hogy a funkcionális MRI átveszi a PET-től annak az aktiválási vizsgálatokban betöltött szerepét, az MRS (magnetic resonance spectroscopy, magmágneses rezonancia spektroszkópia) a szervezetben belüli vegyületeket lesz képes pontos anatómiai kontextusban lokalizálni, s az MEEG pedig (magneto-electro-encephalography, az agyi mágneses tér változásait mérő encefalográf) igen nagy (1 msec) időbeli feloldással lesz képes neuronpopuláció szintű aktivációs folyamatokat követni az élő emberi agyban.

Míg az utóbbi módszerekkel kapcsolatos elsődleges magas elvárások „a helyükre kerültek” és velük kapcsolatban a kezdeti lelkesedés csökkent, a PET semmit nem veszített vonzásából. Mindezt jelzi mind a PET központok számának, mind a PET módszert felhasználó nemzetközi tudományos közlemények számának rendületlen és megtorpanást nem mutató növekedése is (22. ábra).

IRODALOM:

- Gulyás, B., Trón, L., Csiba, L., Ésik, O., Pálinkás, J., Szabó, Zs. Pozitron emissziós tomográfia: Alapok és alkalmazások. *Orvosi Hetilap* 137(1996):731–738.
- Gulyás, B. A pozitron emissziós tomográfia a klinikai farmakológiában. In: Vizi, E. Sz. (ed.) *Klinikai Farmakológia*. Budapest. 1998. pp. 1297–1306.
- Gulyás, B., Müller-Gärtner, H. W. (eds.) *Positron Emission Tomography: A Critical Assessment of Recent Trends*. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher. 1998. p. 482.
- Gulyás, B. (ed.) *European PET Centers 1996–1997*. Debrecen: DOTE. 1998. p. 145.
- The Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 32. April 1991.
- Wagner, H. N., Szabó, Zs., Buchanan, J. W. (eds.) *Principles of Nuclear Medicine*. Philadelphia: Saunders. 1995. pp. 1254.
- www.icppet.org
- www.neuro.ki.se/neuro/pet/europet.html
- www.biomedicine.dote.hu/textbook/functima.html

A SZÍNES ÁBRÁK ALÁÍRÁSAI:

10. ábra: Az egész test FDG-vel történő PET vizsgálata során azon szervek rajzolódnak ki legjobban, amelyek a szőlőcukrot legintenzívebben használják fel anyagcseréjük során: a szív, az agy és a vázizomzat. (Magnus Dahlbohm, UCLA, szíves engedélyével).

11. ábra: 18F jelzőanyaggal végzett PET vizsgálat a csontrendszert rajzolja ki (Magnus Dahlbohm, UCLA, szíves engedélyével).

12. ábra: A. Az FDG-vel végzett agyi PET vizsgálat során nemcsak a szőlőcukrot intenzívebben hasznosító szürkeállomány és az alacsony anyagcseréjű fehérállomány különíthető el egymástól, hanem a szürkeállományon belül a magasabb aktivitást mutató részek a kevésbé aktívaktól. A felvétel 7 normális kísérleti személy átlagolt agyi metabolikus képét mutatja egy horizontális metszetben.

B. A 150-butanolal végzett PET vizsgálat során az agyi vérátáramlás eloszlása látható. A felvétel 10 kísérleti személy átlagolt vérátáramlási képe, a metszet azonos magasságban készült, mint a 12.A felvétel. Jól látható, hogy a metabolizmus (A) és az agyi vérátáramlás (B) hasonló regionális eloszlást mutat.

C. Az agyi GABA_A-benzodiazepin receptorok eloszlásának képe 11C-flumazenil jelzőanyaggal vizsgálva. A felvétel 5 normális kísérleti személy átlagolt képe, a metszet azonos magasságban készült mint az A és B ábrákon.

14. ábra: Egy 11C-metioninnal kimutatott mikroadenoma PET felvétele. (Mats Bergström, Uppsala PET Centrum, szíves engedélyével.)

15. ábra: Alzheimer-típusú demenciában szenvedő beteg agyi FDG PET felvétele. (Összehasonlítási alap a 12.A ábra.)

16. ábra: Mitokondrium megbetegedésben (MELAS) szenvedő beteg agyi FDG PET felvétele. Szemben az Alzheimeres beteg diffúz agyi anyagcsere-csökkenésével (14. ábra), ezen esetben az agyi metabolizmus csökkenése igen változatos eloszlást mutat. (Molnár Mária Judit, DOTE Idegklinika, szíves engedélyével.)

17. ábra: Epilepsziás beteg PET felvételei: a felső sorban két egymást követő horizontális metszetben 11C-flumazenillel jelölve a GABA_A-benzodiazepin receptorok eloszlási képe látható, míg az alsó sorban lévő, a fentiekkel azonos magasságban készült metszeteken FDG-vel jelölve az agyi glükóz metabolizmus látható. Mindkét jelölés kimutatja az agy fali lebenyében lévő jelentős aktivitást—csökkenést, amely az epilepsziás góc helyét jelzi. (Ivanca Savic, Karolinska Intézet, szíves engedélyével.)

18. ábra: Normális kísérleti személyben a törzsdúcokban a D1-es receptorok igen magas sűrűséget mutatnak (bal oldali kép), míg kezeletlen kataton szkizofrén betegben a D1-es receptorok sűrűsége igen alacsony (jobb oldali kép). (Per Karlsson, Karolinska Intézet, szíves engedélyével.)

19. ábra: A. Hodgkin limfómás beteg horizontális, a szív szintje felett készült mellkasi PET felvétele a betegség aktív stádiumában. A felvétel során a jelzőanyag a fehérje metabolizmust kiválóan jelölő 11C-metionin volt. A szegycsont a kép teteje, a gerincoszlop a kép alja felé néz. A csigolyákban lévő csontvelő intenzíven vesz részt a vérképzésben, ezért ennek metabolizmusa normálisan is magas; ez a kép alsó felében látható. Ugyanakkor a betegségben résztvevő, kórosan magas anyagcseréjű nyirokcsomók konglomerátuma is kirajzolódik a képen.

B. A három hónappal a kezelés után készült felvételen csupán a gerinccsigolya normálisan is intenzívebb fehérje anyagcseréjét látjuk, a korábban kórosan magas anyagcserével rendelkező mellkasi nyirokcsomók már nem mutathatók ki.

20. ábra: Agytumor rezekcióját követően, több hónappal a műtét után, a rezekciós üreg szélein ismét igen magas metabolikus aktivitás mutatható ki, jelezve a tumoros elváltozás visszatértét („recidív tumor”).

Az emberi agy tevékenységének feltérképezése PET-tel

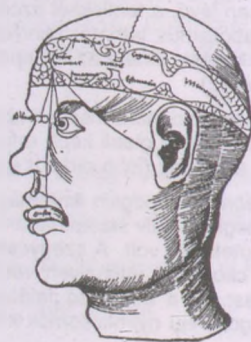
Mind a laikusokat, mind az érdeklődő szellemfilozófusokat és természettudósokat évszázadok óta foglalkoztatja az a kérdés: vajon az agy különböző részei milyen magasabbrendű szellemi tevékenységekért felelősek. Akármilyen meglepő, a nyugati tudományos életben az a felismerés, hogy az agy a magasabb szellemi működések székhelye, csak a középkor végére „érett be”.

Történeti áttekintés

A görög természettudósok még az emberi test „hü-tőrendszerének” tekintették az agyat (elsősorban annak tekervényezett volta miatt), s az első európai orvosegyetemen, Salernóban, a XIII. század elején megjelent első tankönyvek még nem tulajdonítottak különösebb jelentőséget az agynak (miközben viszonylag pontos leírást adtak a zsigerekről és azok működéséről). Az első orvostörténeti emlékek, amelyek az agynak a magasabb szellemi működésekkel való lehetséges kapcsolatát említik, a 2300 évvel ezelőtt Alexandriában élt két orvos, *Herofil* és *Eristrates* nevéhez fűződik, akik helyesen felismerték, hogy az agyból eredő idegek a test mozgatásával vannak kapcsolatban, s úgy gondolták, hogy az agy alapon lévő finom érhálózat — melyet *rete mirabile*-nek neveztek — az érintkezési helye a testnek és a szellemnek (pneuma, animus).

Már a késő középkor, s később a reneszánsz tudósai próbálkoztak azzal, hogy spekulatív alapon az agy egyes részeihez, elsősorban az agykamrákhoz, gondolkodási funkciókat rendeljenek. E törekvéseket a *Doctrina Cellularis* néven foglalták össze a kor kutatói, melynek első átfogó és részletes leírása a friburgi karthauzi perjel, *Gregor Reisch* (1467—1525)

1. ábra

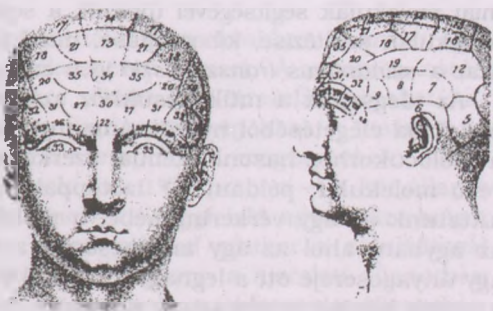


A *Doctrina Cellularis* ábrázolása Gregor Reisch 1503-ban kiadott *Margarita philosophica* című művéből. A legelső agykamrához tartozik a „sensus communis, fantasia, imaginatio”, a középsőhöz a „cognition, estimatio”, hátulsóhoz a „memoria”. Az érzékszervek (látás, hallás, szaglás) az elülső agykamrához küldik érzékleteiket.

Margarita philosophica című művében, az első modern értelemben vett enciklopédiában található. A *Doctrina Cellularis* szerint három egymással közlekedő agykamra („cellula”) rejtje magába a gondolkodási funkciókat: az első a „sensus communis”-t, a fantáziát s a látási képzeletet („imaginatio”), a második a gondolkodást és a számolást (cognitio, estimatio), a harmadik az emlékezetet (memoria). Az érzékelés funkciói, mint a látás, hallás, szaglás, az első kamrával állnak kapcsolatban (1. ábra). Ez az elképzelés számos változatban szerepelt a reneszánsz tudományos műveiben, s komoly befolyást gyakorolt a későbbi korok tudományos és filozófiai gondolkodására. Nem véletlen, hogy René Descartes is egy agyi struktúrát, a tobozmirigyet (*corpus pineale*) jelölt meg, mint a test és lélek („*res extensa — res cogitans*”) kapcsolódási pontját (De Homine, 1662). A későbbi évszázadok során Franz Joseph Gall bécsi orvos és követői szinte a tökélyre vitték a magasabb funkciók spekulatív alapon történő agyi lokalizációját (Gall, 1809). Irányzatuk frenológia — vagy Gallizmus — néven vonult be a tudomány történetébe, s lényege az volt, hogy a frenológia követői elsősorban a koponya formájából próbálták az agy egyes részeihez szellemi funkciókat, illetve személyiségjegyeket rendelni (2. ábra).

2. ábra

Az első modern értelemben vett idegtudományi kísérletsorozat, melynek célja az agyműködések anatómiai lokalizációja volt, Pierre Flourens (1794—1867) párizsi orvos nevéhez fűződik, aki 1824-ben stimuláció (ingerlés) és abláció (egyes agyrészek eltávolítása) révén állatkísérletekben bizonyította, hogy egyes agyi funkciók jól meghatározott agykérgi területekhez kapcsolhatók. Emberben egy magasabb funkció agyi lokalizációjáról az ugyancsak francia Paul Broca



Franz Joseph Gall frenológiai elképzelése.

(1824—1880) adott először pontos leírást: 1862-ben demonstrálta egy elhalt beteg agyának baloldali homloklebenyében azt a beteg halála előtt 12 évvel agyvérzés következtében kialakult léziót, amely egyértelműen összefüggésbe volt hozható azzal, hogy az agyvérzés kialakulása után a beteg elvesztette beszédképességét, de beszédmegértésével nem volt továbbra sem gond. Ez az agykérgi régió, a „Broca area” vagy „motoros beszédközpont” nevet viseli azóta is, és ennek károsodása a beszéd motoros zavarait okozza. Ezzel a leírással indult útjára a *funkcionális neuroanatómia*, amely az egyes agyi struktúrák funkcionális szerepét vizsgálja.

Bár az agyi struktúrák funkcionális szerepének vizsgálata a XX. század során sokat fejlődött (különösen az idegsebészek, élükön a montreali Wilder Penfielddel, járultak hozzá a fejlődéshez) és az elsődleges érzékelési (látási, hallási stb.) és mozgási funkciókért felelős agykérgi területek viszonylag nagy pontossággal voltak lokalizálhatók az emberi agyban, a bonyolultabb érzékelési és mozgási, illetve a magasabb szellemi funkciók (tanulás, emlékezés, képzelet, számolás stb.) agykérgi lokalizációja, „funkcionális anatómiája” továbbra is

homályban maradt. Csak az elmúlt évtizedekben kifejlesztett *funkcionális agyi képkalkoló eljárások*, s közülük is elsősorban a pozitron emissziós tomográfia (PET), tették lehetővé azt, hogy magasabb idegrendszeri működéseket nagy anatómiai pontossággal tudjunk az élő emberi agyban lokalizálni (Frackowiak és mtsai, szerk., 1997). Mivel e vizsgálatok során leggyakrabban az idegrendszer működése közben „provokáljuk”, vagyis külső stimulációval (amely természetesen lehet egy kognitív feladat elvégzése is) „aktiváljuk”, agyaktivációról („brain activation”) beszélünk (Roland 1993).

Az idegi működések lokalizációjának élettani alapjai

Minden idegrendszeri működés energiát igénylő folyamat. A nyugalmi állapotban lévő idegsejtek energiaigénye részben a sejtekben állandóan folyó fehérjeszintézis energiaigényéből, részben a sejtek nyugalmi, úgynevezett spontán tüzeléséből adódik. Az izgalmi állapotban, azaz működésben lévő idegsejtek energiafogyasztásának fő komponense az idegi ingerületek sejtről sejtre történő terjedésével kapcsolatos. Az ingerületátvitel elsősorban *neurotranszmitterek*, ingerületátvivő kémiai molekulák segítségével történik a sejteket összekötő *szinapszisokban*. Ezen molekulák szintézise, kibocsátása, majd felvétele, illetve lebontása a célsejtben, azaz a *szinaptikus transzmisszió* igen energiaigényes folyamat.

Az idegsejtek a működésükhöz szükséges energiát elsősorban szőlőcukor molekula elégetéséből nyerik. Amennyiben jelzett szőlőcukor molekulát, avagy a szőlőcukorhoz hasonló kémiai szerkezet, s szőlőcukor anyagcserében résztvevő molekulát, például ^{18}F izotóppal jelzett deoxi-glükóz molekulát (^{18}F FDG) juttatunk az agy vérkeringésébe, a molekula ott fog leginkább felhalmozódni az agyban, ahol az agy anyagcseréje a legnagyobb. Nyugalmi állapotban az agy anyagcseréje ott a legnagyobb, ahol a legnagyobb a sejtek sűrűsége, illetve a sejtek közötti szinapszisok sűrűsége, mert ezeken a helyeken a legnagyobb a sejtek nyugalmi anyagcseréje, illetve a spontán tüzelésből adódó szinaptikus transzmissziós tevékenység. Az emberi agyban ilyen struktúra például a kisagy, melynek féltekéi ugyanannyi idegsejtet tartalmaznak egy nagyságrenddel kisebb térfogatban, mint a nagyagyi féltekék. Ugyancsak magasabb az agy nyugalmi anyagcseréje az úgynevezett elsődleges látókéregben (*cortex striatum*), ahol a sejtsűrűség, illetve szinaptikus sűrűség átlagosan kétszer magasabb az agykéreg más részeihez képest. Így már nyugalmi állapotban is jól kimutatható az elsődleges látókéreg ^{18}F FDG jelzőanyaggal PET vizsgálatok során (lásd előző írásomban a 12.A ábrát!).

A magasabb idegi működések vizsgálatában azonban mégsem az anyagcsere mértékét közvetlenül jelző molekulák a leggyakrabban használt jelzőanyagok. Ugyanis ezen jelzőmolekulák általában egyrészt viszonylag hosszú felezési idejű izotópot tartalmaznak, s így ennek következtében a PET-tel történő adatgyűjtés ideje is viszonylag hosszú (20–30 perc fölött), másrészt az anyagcserét jelző molekulákkal viszonylag hosszú idő (20–30 perc) alatt érhető el a vizsgálatokhoz szükséges szöveti jelzőanyag-koncentráció. A mindennapos gyakorlatban az agyi anyagcserét *közvetve* mérjük azon az alapon, hogy az agyi *anyagcsere* és az *agyí vérátáramlás* között szigorú összefüggés van: azokban az agyi struktúrákban, ahol magasabb az anyagcsere, az anyagcserevel szoros összefüggésben magasabb a szöveti vérátáramlás is, illetve ahol kisebb az anyagcsere, ott

lecsökken a vérátáramlás (3. ábra). Az agyi vérátáramlás mérésére leggyakrabban használt PET jelzőanyagok az oxigén kétperces felezési idejű ^{15}O izotópjával jelzett víz (H_2^{15}O), illetve butanol (^{15}O -butanol). Ezen jelzőanyagokat intravénás injekció formájában juttatjuk a kísérleti személybe. A vérárammal a jelzőmolekulák az agyi vérkeringésbe jutnak, ott igen gyorsan szabadon diffundálnak a sejtközi, illetve sejten belüli térbe, s helyi koncentrációjuk — melyet a PET módszerrel mérni és lokalizálni tudunk — híven mutatja a helyi vérátáramlás, illetve anyagcsere mértékét.

Azaz az agyon belül azon neuron populációk, amelyek egy-egy adott feladat elvégzésében intenzívebben közreműködnek, átmenetileg magasabb energiaigénnyel lépnek fel és több szőlőcukrot égetnek el, mint az agynak az adott feladat elvégzésében részt nem vevő más részei. Ez a regionálisan megnövekedett anyagcsere, illetve az ezzel szorosan összefüggő regionális vérátáramlás növekedés, a PET segítségével nyomon követhető, annak paraméterei mérhetőek, és a változások pontos anatómiai kontextusban lokalizálhatóak.

PET vizsgálatok agy-aktiváció során

Az agyfunkciók PET-tel történő vizsgálatánál a leggyakrabban használt agy-aktivációs paradigma *szubtraktív technika* néven ismert. A mérések során kísérleti állapotban kapott agyi anyagcsere, illetve vérátáramlás képeket hasonlítunk össze, megfelelő referencia állapotban nyert képekkel. A kísérleti és referencia állapotok egy kivétellel minden szempontból megegyeznek; a különbség — amely többletként jelentkezik a kísérleti állapotban — a két állapot között a kísérlet épp azon szempontja, amelynek megfelelő agytevékenységet lokalizálni kívánjuk az emberi agyban. Azaz például amikor a szinlátással kapcsolatos agykérgi területeket kívánjuk feltérképezni, a kísérleti állapotban színes ábrákat mutatunk a kísérleti személyeknek, a referencia állapotban pedig ugyanazokat az ábrákat — színek nélkül. Azaz amennyiben egy kísérleti agyaktivációs állapot $n+1$ komponenst tartalmaz, a megfelelő referencia állapot csupán n komponenst, s vizsgálatunk tárgya az egyetlen különbséget képező kísérleti komponens feldolgozásával foglalkozó agykérgi területek lokalizálása.

A PET aktivációs vizsgálatok kiértékelésére kifejlesztett újabb statisztikai technikák lehetőséget adnak más paradigmák megtervezésére is, így az elmúlt években a szubtraktív technika a háttérbe szorult és előtérbe került a parametrikus, illetve a faktoriális paradigmatervezés. A *parametrikus paradigma-tervezés* tulajdonképpen a szubtraktív paradigma továbbfejlesztése és alapja az a feltételezés, hogy agyi szenzoros, motoros vagy kognitív működések során egy-egy újabb folyamat-paraméter megjelenését az agy regionális élettani változásai szisztematikusan és monoton módon követik. Azaz például, ha az az alapfeladat, hogy a kísérleti személy magában olvasson, egy agyi ideghálózat működik, amely újabb működési elemekkel egészül ki, ha az új feladatban a kísérleti személynek fennhangon kell olvasnia. Ily módon elméletileg hierarchikusan felépített agyi funkciók elemeikre bonthatók és az egyes elemekért felelős agyi ideghálózatok lokalizálhatók. Így lehet például olvasási feladat során az írott szöveg megértését egyes rétegeire bontani: az alapfeladat során a kísérleti személy csak hieroglifákat lát; majd a második feladatban el kell különítenie a hieroglifáktól latin betűket (betűfelismerés); ezt követően az egymás

után következő betűk időnként értelmes szavakat adhatnak ki, ezeket kell felismerni (szófelismerés; lexikális réteg); majd az értelmes szavak közül ki kell válogatni azokat a szavakat, amelyek a létezők egy konkrét csoportjába tartoznak (pl. állatok) (szemantikus réteg); végül az egymást követő szavak időnként értelmes mondatokat adhatnak ki s a kísérleti személynek ezt kell azonosítani (szintaktikus réteg). A PET vizsgálattal, illetve a megfelelő statisztikai eljárásokkal (SPM = statistical parametric mapping) azonosítani lehet az egyes „rétegekhez” tartozó agyi ideghálózatokat (Frackowiak és mtsai, 1997).

A *faktoriális paradigmatervezés* esetében alapvetően más a kiindulási pont. Feltételezzük, hogy az agy működése során nincsen egy „alapállapot”, minden változás egy meglévő „változást” érint, azaz eleve „perturbált” állapotot alakít tovább egy újabb szenzoros, motoros, vagy kognitív feladat. A specifikus „feladatok” mellett azonban olyan más tényezőket („faktorokat”) is figyelembe kell vennünk az agyműködések elemzésekor, mint a fáradás avagy a tanulás, gyakorlás. A kölcsönhatások egymással összefüggenek és a kölcsönhatásokban résztvevő „faktorok” ismeretében azoknak a regionális agyi változásokban betöltött szerepét variancia-analízis alapján álló, 3-dimenziós volumetrikus statisztikai modellek segítségével (GLM = general linear model) analizálni tudjuk (Ledberg és mtsai, 1998).

Képregisztráció és anatómiai standardizálás

A kutatóknak azonban az így kapott adatok feldolgozása során számos problémával kell megküzdeniük. Bár a PET kamerák térbeli feloldóképessége viszonylag jó (3,5–5 mm), ez a feloldás mégsem elégséges ahhoz, hogy az agyban nagy anatómiai pontossággal tudjunk aktivált struktúrákat lokalizálni. Így a PET vizsgálatok célja elsősorban a *funkciók feltérképezése*. Van azonban egy olyan biológiai képalkotó eljárás, a magmágneses rezonanciás módszerrel történő képalkotás (*magnetic resonance imaging, MRI*), mely nagy anatómiai pontossággal ad képet az agyról (a legjobb MRI készülékek esetében a térbeli feloldóképesség 1 mm alatt van). Ezért az agyaktivációs kísérletek során a kutatók ugyanazon kísérleti személyek agyáról felvételt készítenek mind MRI-vel, mind PET-tel, oly módon, hogy a két kamerában a fej pozíciója azonos legyen (ezt megfelelő fejfixálási módszerrel lehet elérni; Greitz és mtsai, 1980), s így a két különböző képalkotási eljárással nyert képek síkja egymással fedésbe hozható. Természetesen lehet a háromdimenziós anatómiai (MRI) és funkcionális (PET) képeket számítógépes programok segítségével is egyeztetni (például a leggyakrabban használt ilyen képregisztrációs program, az AIR = automated image registration freeware, bárki által elérhető a hálózaton).

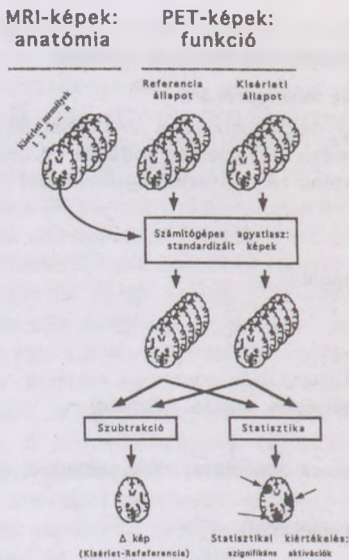
További probléma, hogy viszonylag nagyszámú kísérleti személy vizsgálata szükséges az átlagpopulációra jellemző adatokhoz a kísérletek során. Az egyes kísérleti személyek agya között azonban mind nagyságban, mind anatómiai részletek tekintetében igen nagy különbségek vannak, s az egyes individuális agyfelvetelek csak akkor átlagolhatók, ha a kísérleti személyek vizsgálata során nyert MRI és PET képeket mind formájuk, mind nagyságuk, mind fontosabb anatómiai részleteik tekintetében standardizáljuk. Ezt számítógépes agyatlasz segítségével érhetjük el (*1. táblázat*). A világszerte használt számítógépes agyatlaszok sorában kiemelkedik a Karolinska Intézet atlasza ([32](http://130.237.111.167/Hba/in-</p>
</div>
<div data-bbox=)

A számítógépes agyatlaszok leggyakoribb alkalmazási területei

- Háromdimenziós „közeg” képi adatok tárolására és feldolgozására
- Egy egyénből származó képek térbeli egyeztetése, összehasonlítása (anatómiai, illetve funkcionális információt tartalmazó képek egybevetése, egyeztetése, fedésbe hozása; anatómiai, illetve funkcionális felvételek időben történő változásainak egybevetése)
- Egyéni / populációs felvételek összehasonlítása:
 - Populációs átlagok összevetése
 - Egyéni felvételek összevetése populációs átlaggal
 - Egyéni — egyéni összehasonlítás
- Lineáris és nem-lineáris geometriai műveletek:
 - Anatómiai standardizálás sztereotaxiás térben
 - Anatómiai jelleg képi műveletek (pl. bal-jobb tükrözés, eltolás, forgatás)
- Lineáris matematikai műveletek:
 - Kísérleti személyek / betegpopulációk felvételeinek átlagolása; átlag, variancia, s.d. stb. képek képzése
 - Kivonásos felvételek képzése (teszt — referenciaállapot)
 - Térbeli paraméterek normálása stb.
- Statisztikai műveletek
 - (pl. volumetrikus Student-t próba, ANOVA, F teszt, gamma-2 statisztika, GLM [general linear model] stb.)
- Metabolikus állapotváltozások, receptor struktúrák, vérátáramlási paraméterek stb. pontos anatómiai lokalizációja (anatómiai struktúrákhoz vagy sztereotaxiás konvencióban)
- ROI-k (region-of-interest), VOI-k (volume-of-interest) kialakítása, regionális aktivitás-szintek meghatározása ROI-n, VOI-n belül
- Agyi struktúrák, aktivációs régiók volumetrikus mérése, összehasonlítása

dex.html, 4. ábra), melynek alapvető adatbázisa az átlagnépességre jellemző emberi agy kontúrjait és struktúráit tárolja (agy-templát). Ezt az agy-templátot geometriai műveletek sorozatával ráillesztjük az individuális agy MRI, majd PET képeire, s amint az illesztés megfelelő, a számítógép segítségével az individuális agy képeit az agy-templát kontúrjaihoz idomítjuk, azaz az egyedi agy-képeket „standardizáljuk” (5. ábra). Ezáltal lehetővé válik, hogy számos kísérleti személy agyképéből egy átlagolt agyképet kapjunk, melyben megfelelő statisztikai módszerekkel kijelöljük azokat a területeket, melyek aktivációja szignifikánsan különbözött a kísérleti és referencia állapotok között (6. ábra).

Az így nyert információk több formában jeleníthetők meg. Az egyes kísérletek során kapott MRI és PET képek egymással fedésbe hozhatók, és egy adott agyban avagy egy adott populáció átlagolt agyképében helyezhetők el azok a területek, melyek a kísérlet során aktiválódtak. Az adatok közlésének leggyakoribb módszere azonban, hogy nemzetközileg széles körben elfogadott *sztereotaxiás konvencióban* adjuk meg az aktivált agyi területek pontos lokalizációját. E rendszer kidolgozása elsősorban a francia idegsebész, *Jean Talairach*, és magyar munkatársa, a fiatalon elhunyt *Szikla Gábor* nevéhez fűződik (Talairach, Szikla és mtsai, 1967; Talairach és Tournoux, 1988). A Talairach-féle sztereotaxiás koordináta-rendszerben minden egyedi agy elhelyezhető egy háromdimenziós koordináta-rendszerben s az individuális agyak egyes pontjainhoz



A legegyszerűbb PET vizsgálati paradigma, a szubtrakciós technika révén nyert PET képek feldolgozása. A pontos anatómiai információt tartalmazó MRI és a pontos funkcionális információt tartalmazó PET képeket számítógépes agyatlasz segítségével standardizáljuk, s a kísérleti, illetve referencia állapotok között kivonási (szubtrakciós) képeket, illetve statisztikai képeket (Student t-teszt segítségével „szignifikancia képeket”) hozunk létre, melyeken csak egy adott stimulus-komponens feldolgozásáért felelős agyi területek aktivitása látszik már. Mivel az így kapott egyedi képek mind formában, mind méretben azonosak, a különböző személyeken végzett, de azonos jelleg kísérletekből származó képeket átlagolni tudjuk, s így a populációra jellemző átlagolt képekben tudjuk meghatározni az egyes agyi funkciók végzéséért felelős idegsejt csoportok pontos helyét az agyban.

egyrészt milliméterben kifejezett koordinátaérték rendelhető az x,y,z tengelyek mentén, másrészt, azáltal, hogy az egyedi agyakra egy adott struktúrájú, de változtatható méret térhálózatot illeszthetünk, az agyban minden egyes pont hozzárendelhető a térhálózat egy eleméhez (pl. D-7-a). (7. ábra) A Talairach-rendszer nagy előnye, hogy a világ bármely laboratóriumában, bármilyen formájú és méretű emberi agyból nyert kísérleti eredmény azonos formában mutatható be s így a különböző kísérletek eredményei egymással jól összehasonlíthatók.

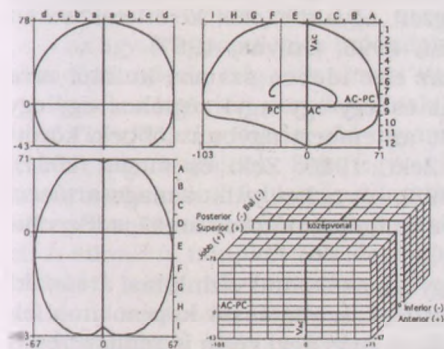
Funkcionális anatómiai adatbázisok

A fent említett fejlesztések elvezettek oda, hogy a számítógépes agyatlaszok adatbázis szerepét is betölthetik: a világ bármely laboratóriumában az emberi agy egyes struktúráiról szerzett információ egységes konvencióban tárolható, illetve bárki számára viszanerhető. A legelterjedtebb agyatlasz adatbázis, a Human Brain Map Database, „public domain” információ, amely bárki számára elérhető és interaktívan használható (Fox és Lancaster, 1998; <http://ric.uthscsa.edu/projects/brainmap/>). Az adatbázis segítségével bárki visszakéresheti az egyes agyi koordináták alapján, hogy az adott terület milyen funkciókért felelős az emberi agyban, mit tudunk a terület mikroanatómiájáról (szövetanáról) és receptor-rendszereiről, kik, mikor, milyen kísérletet végeztek az adott agyi területtel kapcsolatban stb.

A mikroanatómia és a funkció összefüggése

Az agy felszíne crösen barázdált, de a sejteket tartalmazó szürkeállomány még mikroszkóposan is szinte mindenütt igen hasonló, amit elnevezése —

7. ábra



A Talairach-féle sztereotaxiás koordináta-rendszer. A rendszer fő tengelye az agy két jellegzetes struktúráját, az első és a hátsó kommisszúrát (commissura anterior — commissura posterior) összekötő tengely (y tengely), melyre merőlegesen helyezkedik el a rendszer két másik fő tengelye (x és z). Az egyes agyi struktúrák helye megadható mm-ben vagy az agyra illesztett térháló elemeinek koordinátaival (pl. E-8-c). Az ábrákon az agy hátul-, oldal-, illetve felülnézetből látható; a kontúrok az agy legnagyobb keresztmetszeti képeit jelölik. A felső és jobb oldali keretek melletti számok a Talairach-féle térháló elemeinek koordinátáit jelölik, míg az alsó és bal oldali keretek melletti számok mm-ben adják meg az átlagos emberi agy méreteit. A jobb alsó képelemben a Talairach-féle háromdimenziós proporcionális térrács látható, amelybe — aktuális nagyságtól és formától függetlenül — minden agy beilleszthető, s így az agyon belüli struktúrákhoz a rácsrendszer egy-egy téreleme rendelhető.

isocortex — is jelez. Már a század elején számos neuroanatómus próbálta mikroszkópos anatómiai módszerekkel az agyfelszint kisebb egységekre osztani. A próbálkozások közül *Cornelius Brodman* német anatómus felosztása bizonyult időállónak, amely szövettani alapon az agyfelszint több mint 40 „Brodman-áreára” tagolja (Brodman, 1909). Az egyes Brodman-áreák szigorú összefüggést mutatnak bizonyos agyfunkciókkal (például a 4-es áreá az elsődleges motoros kéreg avagy a 17-es áreá az elsődleges látókéreg). Bár az areák elhelyezkedése nagyjából azonos a különböző egyéni agyakban, kiterjedésük, határuk viszonylag jelentős individuális varianciát mutat. Az agyfunkciók PET vizsgálatánál rendkívül fontosságú, hogy a regionális aktivitásmintázatokat jól meghatározható agyi areákhoz tudjuk kapcsolni. Ezért az emberi agy mikroanatómiai feltérképezése (amely magában foglalja a szövettani és receptor architektúrai „térképezést” is) az elmúlt években újra nagy lendületet vett. A cél, hogy az agyi „aktivációs térképeket” agyi „mikroanatómiai térképekkel” lehessen fedésbe hozni és így az agyi struktúrafunkció összefüggést minél pontosabban tudjuk leírni. A 8. ábrán az elsődleges (Brodman 17-es áreá) és másodlagos (Brodman 18-as áreá) látókéreg átlagpopulációra jellemző kiterjedését mutatjuk be.

Agyaktiváció és az agy funkcionális anatómiája

Az agy-aktivációs vizsgálatok az elmúlt évek során forradalmian megváltoztatták ismereteinket az emberi agy funkcionális anatómiájáról. A vizsgálatok révén számos elemi agytevékenység agykérgi központja lokalizálható volt. A vizsgálatok kezdetben, a nyolcvanas években, az elemi érzékelési és motoros funkciókra terjedtek ki, de a kutatók hamar rájöttek, hogy a PET vizsgálatok a magasabb szellemi tevékenységekkel kapcsolatos agykérgi területek lokalizációjára is alkalmasak. Az elmúlt évek során számos kísérlet történt a legkülönbözőbb kognitív funkciókkal (beszéd, számolás, emlékezet, tanulás, gondolatformálás, képzelet) kapcsolatos agykérgi területek pontos helyének meg-

állapítására. Mindezek ismertetése messze meghaladná írásunk kereteit, ezért csupán egy agyi szenzoros működéssel: a látással kapcsolatban szeretnék a következőkben néhány olyan alapvető ismertetni, amelyet munkatársaim és magam ismertünk fel PET segítségével végzett agyaktivációs kísérletek során (összefoglaló írásként lásd: Gulyás és mtsai, 1993; Gulyás, 1997).

A funkcionális agyaktiválás lehetősége az első időben számos kutatót arra „csábított”, hogy felelevenítse a frenológiát és egy-egy agyi régióhoz egy-egy agyi funkciót keressen. Így leírásra került az emberi agyban többek között „színlátási área” (Lueck és mtsai, 1990; Zeki, 1990; Zeki és mtsai, 1991), „vizuális mozgási área” (Watson és mtsai, 1993), sőt „a holisztikus magatartásért felelős área” (Herzog és mtsai, 1990), illetve a „hallucinátoros área” is (Szechtman és mtsai, 1998).

Saját vizsgálataink is kimutatták azt, hogy a mások által „színlátási área” nevezett agyi régió mindig intenzíven aktiválódik színlátással kapcsolatos feladatok során (9. ábra), de egyszersmind számos más agyi régió is rendszeresen aktiválódik (Gulyás és Roland, 1994; Roland és Gulyás, 1996) (10. ábra). (Számos más adat bizonyítja, hogy a látás más elemi aspektusai is, illetve más érzékelési modalitások is hasonlóképpen több agyi régiót aktiválnak egyszerre.) Mindez az agyi információ feldolgozás menetével kapcsolatban két alapvető következtetésre is vezet:

- az agyban a szenzoros információ továbbítása és feldolgozása során sosem egy neuron populáció, egy régió aktív csupán, hanem idegpopulációk egész hálózata működik;

- az információ továbbítása során a divergencia elve érvényesül: a befutó információ egyszerre több agyi régiót aktivál.

A következő kérdés a fentiekből logikusan adódik: vajon ugyanaz az agyi régió, ugyanazon agyi idegpopuláció részt vesz-e több különböző típusú információ, esetünkben látási információ feldolgozásában? Avagy egy-egy neuron populáció annyira specializálódik, hogy csak egy típusú információ feldolgozásában képes részt venni. Ha azt tanulmányozzuk, hogy különböző típusú vizuális információk mely agyrészeket aktiválják, számos olyan agyi régiót találunk, amely részt vesz különböző típusú információk, például színlátással avagy térbeli látással („sztereopszis”) kapcsolatos stimulusok feldolgozásában (11. ábra). Mindez egy újabb működési elvre utal:

- az agyi információtovábbítás és -feldolgozás során a konvergencia elve is érvényesül: ugyanazon neuron populáció több különböző típusú információ feldolgozásában is részt vesz.

Mi befolyásolja az agyi idegpopulációk hálózatának kialakulását? Megváltozik-e egy feladat megoldása során az adott agyi ideghálózat, ha ugyan a feladat azonos marad, de megváltoztatjuk a stimulust? És fordítva: megváltozik-e a hálózat, ha a stimulus ugyanaz, de a vele kapcsolatos feladat változik meg? Azaz: mennyire állandó avagy mennyire stimulusfüggő, illetve feladatfüggő egy több agyi régiót magában foglaló funkcionális hálózat?

Ezekre a kérdésekre többen próbáltak választ keresni, így mi magunk is: Kovács Gyula olyan vizuális paradigmát tervezett az agyi hálózatok stimulusfüggőségének vizsgálatára, amelyben a stimulusok változtak, de a feladat ugyanaz volt: a kísérleti személynek geometriai idomok között kellett különbséget tennie, de míg az egyik feladatban magukat a háromdimenziós kis testeket

láthatták, a másik feladatban csupán azoknak igen élethű kétdimenziós fényképfelvételeit (Kovács és mtsai, 1998). Az agy bizonyos régiói mindkét feladat során aktiválódtak, de egyes aktivált régiók csak az egyik avagy csak a másik feladat során voltak jelen (12. ábra). Mindez arra utal, hogy

- az agyi idegpopulációs hálózatok stimulus-függést mutatnak: a hálózat egyes elemei állandóak, míg más elemei stimulustól függenek — azonos feladat mellett.

Ennek a kísérleti paradigmának bizonyos értelemben az ellenpárját tervezte meg *Vidnyánszky Zoltán*, aki ugyanazt a stimulust használta fel két különböző feladat végrehajtására. Egy négyzet közepén megjelenő síkidom volt a stimulus, amely a stimuláció folyamán állandóan változó belső mintázatú volt és a négyzet közepéhez képest attól vagy egy kicsit feljebb vagy egy kicsit lejjebb helyezkedett el. A stimulus mindkét tulajdonsága (mintázat illetve elhelyezkedés) állandóan változott a stimuláció során. A kísérleti személynek az egyes tesztekben hol az idom mintázata (forma diszkrimináció), hol annak elhelyezkedése (pozíció diszkrimináció) alapján kellett a döntését meghoznia: azaz a stimulus a két teszt során azonos volt, de a feladat változott. A PET vizsgálatok azt mutatták, hogy amíg az agyi régiók egy része mindkét feladat során azonos volt, voltak olyan idegpopulációk, amelyek csak az egyik feladat során aktiválódtak (13. ábra). Azaz

- az agyi idegpopulációs hálózatok feladatfüggést is mutatnak: a hálózat egyes elemei állandóak, míg más elemei feladattól függenek — azonos stimulus mellett.

A fentiek ugyanakkor utalnak egy még fontosabb működési elvre is: az agyi hálózatokban van egy „mag-hálózat” (core network), amelynek részei az adott látási modalitás feldolgozása során mindig aktiválódnak, míg számos neuron populáció attól függően kapcsolódik bele a „mag hálózat” működésébe, „rekrutálódik”, hogy mennyire van rájuk szükség — stimulus paramétereiktől, feladattól, vagy egyéb tényezőktől függően („recruited fields”). Azaz megfogalmazható a következő elv is:

- az érzékelési feladatok során a neuron populációk hálózatai egy szenzoros modalitástól függő „mag hálózatból”, illetve az ehhez esetenként csatlakozó, stimulustól, feladattól, vagy egyéb tényezőtől függő „rekrutált régiókból” állnak.

Még tovább haladva a látási folyamatok logikájában: közismert tény, hogy ugyanazon látási perceptum, például egy tárgy képe, létrehozható különféle látási „kulcsok” segítségével. A tárgy képét kirajzoló kontúrokat létre lehet hozni fényerősség különbségek (luminancia kontúrok) révén, szíkontúrok által, sztereokontúrok (disparity contour), vizuális mozgási kontúrok avagy különböző mintázatok váltakozása (texture contours) segítségével. Milyen agyi hálózatok aktiválódnak akkor, ha látórendszerünk a legkülönbözőbb látási információk, látási kulcsok segítségével — de ugyanazt a látási perceptumot (mondjuk egy geometriai idom, egy négyzet vagy kör képét) — hozza létre agyunkban? Mindezt eldöntendő, olyan PET kísérlet sorozatot végeztünk, amely során a kísérleti személyeknek négyzetek és hozzájuk igen hasonló téglalapok közti alak-diszkriminációt kellett végezniük, s a geometriai alakokat a fenti látási „kulcsok” segítségével hoztuk létre (Gulyás és mtsai, 1994a,b, 1998). A legnagyobb meglepetésünkre a feladatok végrehajtása során aktiválódott hálózatok csak igen kis mértékben voltak átfedőek, azaz tartalmaztak azonos neuron populációkat,

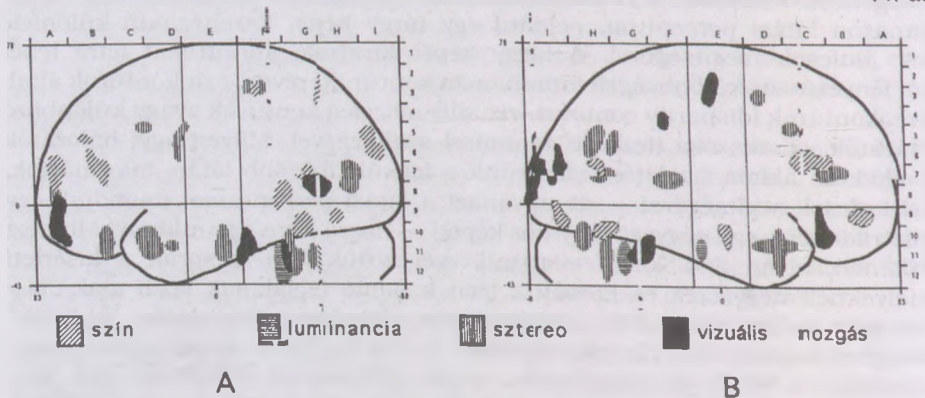
ugyanakkor a kísérleti személyek a feladatokat igen nagy pontossággal hajtották végre minden esetben (14. ábra). Mindez tehát arra utal, hogy

- amennyiben az agy azonos látási perceptumokat hoz létre különböző látási „kulcsok” segítségével, az aktiválódott agyi idegpopulációs hálózatok egymástól különböznek és nem perceptum-függőek, hanem input („látási-kulcs”) függőek; továbbmenve pedig
- az agy „azonos érték” perceptumokat különböző agyi régiók hálózatának aktiválásával is létre tud hozni.

Az agyi ideghálózatokban más belső dinamizmus jelei is jól értékelhetők PET segítségével (Gulyás, 1999). Például kimutatható, hogy természetes öregedés során a hálózatokban részt vevő neuropopulációk egyes tagjai csökkent működést mutatnak, de ezt hosszú ideig kompenzálni tudja a hálózat más tagjainak intenzívebb működése úgy, hogy hosszú ideig nincs kimutatható hanyatlás a kísérleti személy teljesítményében (Grady és mtsai, 1998). Ugyanakkor azonos feladatok végrehajtása több kísérleti személy számára más és más nehézséget jelent, és a kísérleti személyek más és más teljesítményt nyújtanak az azonos feladatok végrehajtása során. PET-tel jól kimutatható, hogy az egyes kísérleti személyekben az egyes aktiválódott neuron populációk tevékenységének intenzitása szorosan összefügg a kísérleti személy teljesítményével (Alexander és mtsai, 1999).

A fenti rövid eszmefuttatás csupán egy vékony szeletét tudta bemutatni a PET alkalmazásának az agykutatásban. Az agy aktiválás csupán egyik olyan területe a központi idegrendszer kutatásának, ahol a PET forradalmi változásokat hozott; számos más terület van, amelynek ismertetése messze meghaladná a rövid írás kereteit. A módszert rutin szinten alkalmazó kutató előtt egyre világosabb: a PET alkalmazása az agykutatásban még csak a gyermekkorát éli. Szinte naponta jelentkeznek kutatók az idegtudományi folyóiratok hasábjain olyan tanulmányokkal, amelyek a PET technika újabb és újabb lehetőségeit csillantják fel és új távlatokat sejtetnek a módszer alkalmazásában. A pozitron emissziós tomográfia már forradalmi változásokat hozott az elmúlt negyed évszázadban az agykutatásban, és minden jel arra utal, hogy virágzása a jövő évszázadban is tovább folytatódik.

14. ábra



Amikor azonos forma diszkriminációs feladatot végzünk, de a formát különböző látási kulcsok segítségével „állítjuk elő”, más és más agyi idegpopulációs hálózatok lépnek működésbe.

IRODALOM:

- Alexander, G. E., Mentis, M. J., Van Horn, J. D., Grady, C. L., Berman, K. F., Furey, M. L., Pietrini, P., Rapoport, S. I., Schapiro, M. B., Moeller, J. R. Individual differences in PET activation of attention system predict accuracy during face matching. *NeuroReport* 10(1999).
- Brodman, K. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde. Leipzig: Barth. 1909.
- Descartes, R. De Homine. 1662.
- Fox, P. T. és Lancaster, J. L. BrainMap™: Electronic integration of mind and brain. In: Gulyás, B., Müller-Gärtner, H. W. (szerk.) Positron Emission Tomography: A Critical Assessment of Recent Trends. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1998. pp. 319–329.
- Frackowiak, R. J. S., Friston, K. J., Frith, C. D., Dolan, R. J., Mazziotta, J. C. (szerk.) Human Brain Function. San Diego: Academic Press, 1997.
- Gall, F. J. Recherches sur le système nerveux en général, et sur celui en particulier. Paris, 1809.
- Grady, C.L., McIntosh, A.R., Bookstein, F., Horwitz, B., Rapoport, S. I., Haxby, J. V. Age related changes in regional cerebral blood flow during working memory for faces. *NeuroImage* 8(1998):409–425.
- Greitz, T., Bergström, M., Boethius, J., Kingsley, D., Ribbet, T. (1980) Head fixation device for integration of radiodiagnostic and radiotherapeutic procedures. *Neuroradiology*, 19, 1–6.
- Gulyás, B., Roland, P. E., Cortical fields activated by form, colour, and binocular disparity discrimination: Functional anatomy by positron emission tomography. *Eur. J. Neurosci.*, 6(1994):1811–1827.
- Gulyás, B. Functional organization of human visual cortical areas. In: Peters, A., Jones, E. G. (szerk.) Cerebral Cortex. Vol. 12. New York and London: Plenum Press, 1997. pp. 743–775.
- Gulyás, B. The dynamics of cortical networks in the human brain. *NeuroReport*, 10(1999).
- Gulyás, B., Heywood, C. A., Popplewell, D. B., Cowey, A., Roland, P. E., Visual form discrimination from colour or motion cues: Functional anatomy by positron emission tomography. *Proc. Natl. Acad. Sci. US*, 91(1994):9965–9969.
- Gulyás, B., Ottoson, D., Roland, P. E. (szerk.) Functional Organization of the Human Visual Cortex. Oxford: Pergamon Press, 1993. p. 391. ISBN 0 08 042004 4.
- Gulyás, B., Roland, P. E., Cowey, A., Heywood, C. A., Popplewell, D. Visual form discrimination from texture cues: A PET study. *Human Brain Mapping*, 6(1998):115–127.
- Gulyás, B., Roland, P. E., Heywood, C. A., Popplewell, D. B., Cowey, A., Visual form discrimination from luminance or disparity cues: Functional anatomy by positron emission tomography. *NeuroReport* 5(1994):2367–2371.
- Herzog, H., Lele, V. R., Kuwert, T., Langen, K. J., Kops, E. R., Feinendegen, L. E. Changed pattern of regional glucose metabolism during yoga meditative relaxation. *Neuropsychobiology* 23(1990):182–187.
- Kovács, G., Gulyás, B., Roland P.E. Processing of 2D and 3D shapes in the visual association cortex. *NeuroImage* 7, S335 (1998)
- Ledberg, A., Aekerman, S., Roland, P. E. Estimation of the probability of 3D clusters in functional brain images. *NeuroImage* 8(1998):113–128.
- Lueck, C. J., Zeki, S., Friston, K. J., Deiber, M. P., Cope, P., Cunningham, V. J., Lammertsma, A. A., Kennard, C., Frackowiak, R. J. S. The colour centre in the cerebral cortex of man. *Nature* 240(1990):386–389.
- Roland, P. E., Gulyás, B. Assumptions and validations of statistical tests for functional neuroimaging. *Eur. J. Neurosci.* 8(1996):2232–2235.
- Roland, P. E. Brain Activation. New York: Wiley and Sons., 1993. p. 589.
- Szechtman, H., Woody, E., Bowers, K. S., Nahmias, C. Where the imaginal appears real: a positron emission tomography study of auditory hallucinations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95(1998):1956–1960.
- Talairach, J., Tournoux, P. (1988) Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging. Georg Thieme, Stuttgart.
- Talairach, J., Szikla, G., Tournoux, P., Prossalenti, A., Bordas-Ferrer, M., Covelto, L., Iacob, M., Mempel, E. (1967) Atlas d'Anatomie Stéréotaxique du Têlencéphale. Paris, Masson & Cie., p. 326.
- Watson, J. D., Myers, R., Frackowiak, R. S. J., Hajnal, J. V., Woods, R. P., Mazziotta, J. C., Shipp, S., Zeki, S. Area V5 of the human brain: evidence from a combined study using positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex* 3(1993):79–94.
- Zeki, S. (1990) A century of cerebral achromatopsia. *Brain*, 113. 1721–1777.
- Zeki, S., Watson, D. G., Lueck, C. J., Friston, K. J., Kennard, C., Frackowiak, R. S. J. (1991) A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex. *J. Neuroscience*, 11, 641–649.

A SZÍNES ÁBRÁK ALÁÍRÁSAI:

3. ábra: Az agy normális glukózfelhasználását (A), illetve vérátáramlását (B) azonos magasságú metszeken bemutató PET felvételen látható, hogy élettani viszonyok között a regionális vérátáramlás és szőlőcukor anyagcsere szorosan összefügg. Horizontális metszet; a melegebb színek magasabb glukóz anyagcserét, illetve magasabb vérátáramlást jeleznek.

4. ábra: A Karolinska Intézet számítógépes agyatlasza (<http://130.237.111.167/Hba/index.html>). Az atlasz egy háromdimenziós adatbázis, amely az átlagpopulációra jellemző normális emberi agy nagy feloldású (1 mm) MRI metszeteit tartalmazza („templát agy”). A templát agy kontúrjai bármilyen más agy MRI vagy PET felvételére ráilleszthetők és lineáris, illetve nem-lineáris geometriai operációk segítségével az individuális MRI vagy PET képek anatómiaiailag standradizálhatók: a templát agy alakjára pontosan „ráidomíthatók”.

5. ábra: Egy individuális MRI illetve PET felvétel (bal oldal) a számítógépes agyatlasz segítségével felveszi a templát alakját és nagyságát, miközben megőrzi a „belső” képarányait.

8. ábra: Tíz-tíz emberi agy post mortem mikroanatómiai módszerekkel meghatároztuk az elsődleges látókérgi área (Brodman 17), illetve a másodlagos látókérgi área (Brodman 18) kiterjedését, és ennek alapján átlagolt área-térképet a Karolinska Intézet számítógépes agyatlaszának templát agy-képére vetítettük. A piros szín az elsődleges, a sárga a másodlagos látókérgi áreaát jelöli szagittális (A), illetve koronális (B) képsíkokban. (Lásd még: 10. ábra!)

9. ábra: Az emberi agy fusiformis barázdájában mindkét oldalon erős aktivációt kapunk színlátással kapcsolatos feladatok elvégzése során. Több kutató ennek a területnek a kizárólagos működését írta le színlátással kapcsolatos feladatok során és a régiót az „emberi szín áreaának” nevezte el.

10. ábra: A színlátás során számos agykérgi régió aktiválódik, nem csupán a 9. ábrán jelzett, a fusiformis barázdában lévő terület. Így az elsődleges látókéregben (piros terület, benne lila az aktiválódott rész), illetve a másodlagos látókéregben (sárga terület, benne zöld az aktiválódott rész) is aktivitást találunk. (Lásd még: 8. ábra!)

11. ábra: Mind a színlátással (A), mind a térbeli látással (sztereopszis) (B) kapcsolatos diszkriminációs feladatok során aktiválódik az elsődleges látókéreg, ami arra utal, hogy ugyanazon neuron populáció többfajta látási információ továbbításában és feldolgozásában is részt vesz.

12. ábra: A két dimenzióban történő forma-diszkriminációs feladat során részben hasonló területek aktiválódnak mint a háromdimenzióban történő forma-diszkriminációs feladat során, de van néhány olyan neuron populáció az agyban, amely csak a kétdimenziós (A), illetve csak a háromdimenziós (B) formalátás során aktiválódik.

13. ábra: Ugyanazon stimulust használva pozíció (A), illetve forma (B) diszkriminációs feladatok során, az aktiválódott agyi neuron populációk egy része azonos, de vannak olyan régiók, amelyek csak az egyik feladat (jelen esetben pozíció diszkrimináció) során jelennek meg. Ez az agyi aktiváció feladat-függőségére utal.

A PET a normális agy fejlődésének és gyermekkori neuropszichiátriai kórképeknek a vizsgálatában

A pozitron emissziós tomográfia (PET) fejlődésével és egyre több pozitron emittáló tracer alkalmazásával az elmúlt évtizedben számos agyi folyamat (pl. lokális glukóz elhasználás, agyi vérátáramlás, oxigénfelhasználás, proteinszintézis, neurotranszmitter funkció) vált közvetlenül vizsgálhatóvá. Gyermekkori PET vizsgálatoknál a leggyakrabban használt tracer a 2-deoxi-2-[¹⁸F]fluoro-D-glukóz (FDG), ami lehetővé teszi az agy regionális glukóz felhasználásának mérését. Gyermekkori neuropszichiátriai kórképeknél a glukóz és egyéb PET vizsgálatok diagnosztikus alkalmazása egyre elterjedtebbé válik, mert PET segítségével olyan betekintést nyerhetünk a központi idegrendszeri betegségeknél zajló patofiziológiai folyamatokba, ami korábban elképzelhetetlen volt. Gyermekkori vizsgálatoknál azonban mindig szem előtt kell tartani, hogy a fejlődő agy működése, metabolizmusa, az aktív szinapszisok száma, az agy mielinizációja (magyarázat) és a neurotranszmitter receptorok száma és eloszlása jelentősen különbözik a felnőttekétől. A gyermekkori PET képeken látható kóros elváltozások ezért csak akkor nyújtanak segítséget a klinikumban, ha jól ismerjük a normális agy fejlődése során végbemenő funkcionális változásokat és azok megjelenését a PET képeken. Ezért először a normális gyermekkori fejlődés során létrejövő legfontosabb — a PET értékelését befolyásoló — változásokat tekintjük át, majd röviden összefoglaljuk a PET jelentőségét néhány olyan gyermekneurológiai és pszichiátriai kórképben, ahol a PET alkalmazása jelentős fejlődést hozott a közelmúltban vagy a legújabb eredmények új távlatokat nyújthatnak a betegség patomechanizmusának megértésében és a klinikai diagnosztikában.

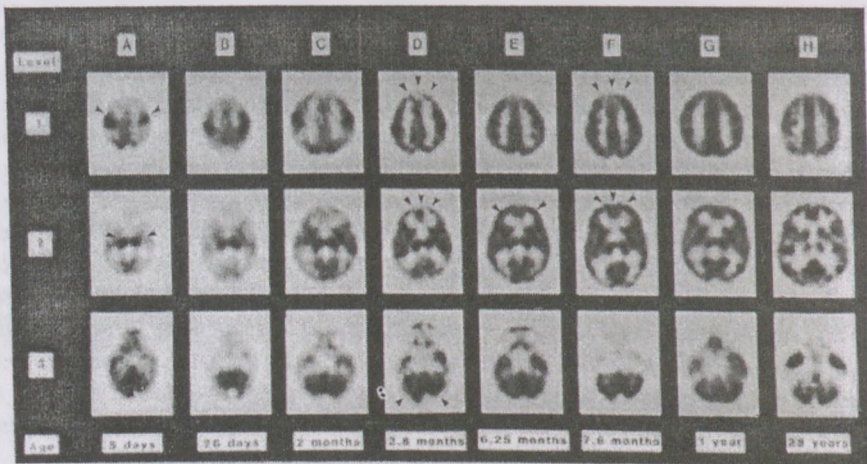
Az emberi agy fejlődésének vizsgálata PET segítségével

Az agy normális fejlődésének PET vizsgálatát a nyolcvanas évek közepétől azette lehetővé, hogy egyre több glukóz PET készült olyan gyermekeknél (pl. onkológiai indikációval), akik neuropszichiátriai normálisak voltak. Ezek a vizsgálatok értékes adatokat szolgáltattak az emberi agy funkcionális fejlődéséről.

Az újszülött agy glukóz metabolizmusa nagymértékben különbözik a felnőttkorban látott képtől, és a korai fejlődés során jelentős változásokon megy keresztül (Chugani et al., 1986). Újszülöttkorban készült PET képeken a filogenetikailag ősbibb agyterületek mutatnak kiemelkedő aktivitást. Ezek az agyterületek a primitív reflexeket mediálják és egyben meghatározzák az újszülöttek viselkedését. Négy fő agyi struktúra aktív metabolikusan ebben a korban: a szenzomotoros kéreg, a talamusz, az agytörzs és a cerebelláris vermis (1. ábra). Az első életév során az agyi glukóz metabolizmus ontogenezise lényegében filogenetikai sorrendet követ (1. ábra), és az egyes agyi területek metabolikus aktivációja jól korrelál a csecsemő viselkedésbeli fejlődésével. Az agytörzsi reflexek fokozatos szuppressziója és az agyi elektromos tevékenység maturációja a második-harmadik hónapban az agy „encefalizációját” tükrözik, amely a glukóz metabolizmus mintáinak érésében is megnyilvánul. Az első életév végére az egészséges kisgyermek agyi glukóz metabolizmusának mintázata így már nagyrészt hasonlít a normális fiatal felnőttéhez.

Az agyi glukózfelhasználás számszerű mértéke (melyet a lokális cerebrális glukóz metabolikus ráta fejez ki) is sajátos változásokat mutat az első életév-tizedben. Ezek összefüggenek a központi idegrendszer fejlődésének szakaszaival. Az agyi glukózfelhasználás rapid növekedése csecsemőkorban — legalábbis részben — összefügg a szinapszisok és dendritnyúlványok jelentős túlprodukciónak (Chugani et al., 1987). Az agyi glukózfelhasználás e látványos emelkedésének összefüggését a szinaptogenezissel állatkísérletes modellek is támo-

1. ábra



Az agy regionális glukóz metabolizmusa a gyermekkori fejlődés során jelentősen változik. Az ábraszorozaton az agy horizontális metszetein (az előlő agyi területek láthatóak felül) megfigyelhető a glukóz metabolizmus eloszlásának változása az életkorral. Az egyes betűkkel jelzett képek a következő életkorban készültek: A: 5 nap; B: 26 nap; C: 2 hónap; D: 2,8 hónap; E: 6,2 hónap; F: 7,6 hónap; G: 1 év; H: 28 év. Újszülötteknél (A) a filogenetikailag ősi agyterületekben (szenzo-motoros cortex, talamusz, kisagyi vermis és agytörzs) a legmagasabb a glukózfogyasztás. A 2—3. hónap során a glukózfelhasználás fokozatosan emelkedik a parietális, temporális és látókéregben, a bazális ganglionokban, valamint a kisagykéregben (B-D). Hathónapos korra a metabolikus ráta a frontális agykéregben is növekedni kezd: először a laterális prefrontális régióban (E), majd a frontális cortex mediális (F). Egyéves korra az agy glukózfelhasználásának regionális eloszlása igen hasonló a felnőttkoriéhoz (G, H), noha az abszolútértékek még jelentős változásokon mennek keresztül (l. 2. ábra).

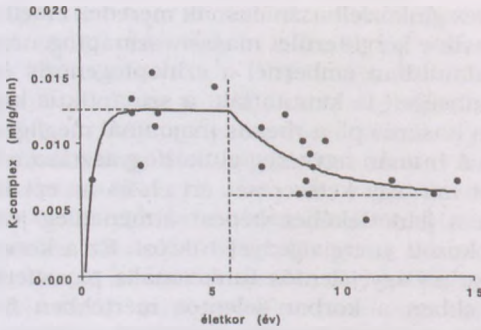
gatják: pl. macskánál a vizuális kortex glukózfelhasználásnak meredek emelkedése a 3. hét és a 3. hónap között egybeesik e kérgi terület masszív szinaptogenezisével (Chugani et al., 1991). Bár a közelmúltban embernél a szinaptogenezis és szinaptikus elimináció regionális különbségeit is kimutatták, a szinaptikus kapcsolatok túlprodukcója gyermekkorban hasonló pl. a rhesus majomnál megfigyelhető (Huttenlocher és Dabholkar, 1997). A humán agykéreg glukózfogyasztása a 3–4. életévet követően a felnőttkori szint mintegy kétszeresét éri el, és az ezt követő plató fázis valószínűleg elsősorban a felnőttekéhez képest átmenetileg jelentős többletet mutató idegkapcsolatok fokozott energiaigényét tükrözi. Ez a korszak a fejlődésben meghatározó, mert ekkor az agy jelentős funkcionális plaszticitással bír. Az agy funkcionális fejlődése ebben a korban jelentős mértékben függ a környezetből érkező ingerektől, mely a gyermek kognitív fejlődését meghatározza. A kérgi glukózfogyasztás felnőtt szintre való csökkenése ezt követően az excesszív szinaptikus kapcsolatok szelektív eliminálódásának időszakával esik egybe, és a neuronális kapcsolatok ezután egy alacsonyabb szinten stabilizálódnak (2. ábra).

A gyerekkorban magas glukóz metabolikus ráta másik oka az oligodendroglia sejtek nagy energia igénye lehet a mielinizáció szakaszában. Ez a folyamat még a második életévtizedben is folytatódik. Az idegrendszeri pályák elégtelen mielinizációja esetén ugyanakkor az idegvezetés nem megfelelően hatékony, ami szintén magasabb energiaigényt és felhasználást eredményezhet. E folyamatok szerepe az első évtized magas agyi glukózfelhasználásában normál és kóros viszonyok között azonban nem kellően tisztázott.

A fentiek ismerete rendkívül fontos az agy fejlődési zavaraival foglalkozó szakembereknek, és minden olyan esetben is szem előtt kell tartani, amikor az agyszövet egy részének műtéti eltávolítását tervezik, pl. gyógyszerrezisztens gyermekkori epilepsziáknál végzett rezekcióknál (l. lejjebb).

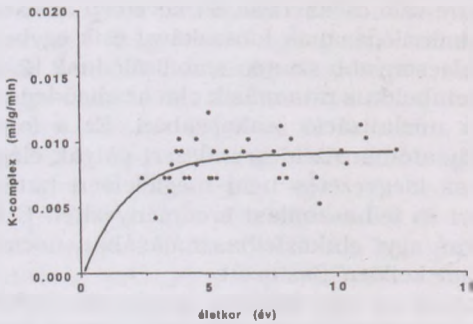
A PET vizsgálatok során alkalmazott újabb tracerek az utóbbi években lehetővé tették nemcsak az agyi glukózfelhasználás, de a fejlődő agy egyes neurotranszmitter-funkcióinak vizsgálatát is. Ezek közül az egyik legújabb és ígéretes lehetőség az agyi szerotonin szintézis PET vizsgálata alfa¹¹C]metil-L-triptofán (AMT) adását követően (Muzik et al., 1997; Chugani et al., 1998). Főemlősökön végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az agy szerotonin tartalma és a szerotonin receptorok száma az élet első hónapjaiban emelkedik, majd egy csúcsértéket követően fokozatosan csökkenni kezd. Ennek funkcionális jelentőségét az adja, hogy a szerotonin bizonyos életkorban nemcsak ideg-ingerület átvivő anyagként, hanem trofikus és differenciáló faktorként is szerepel: az agyfejlődés során változó szerotonin szint befolyásolja a neuronális differenciálódást (Lauder és Krebs, 1978; Whitaker-Azmitia et al. 1987). Így pl. patkányoknál a szerotonin szerepet játszik a szenzoros kortex posztnatális szinaptogenezisének modulációjában (D'Amato et al., 1987). Ebben a periódusban az agy szerotonin szintjének abnormális növekedése vagy csökkenése a szenzoros kortex szinaptikus kapcsolatainak kóros megváltozását eredményezi (Bennett-Clarke et al., 1994).

A fejlődő humán agy szerotonin szintézisének AMT PET-tel történő vizsgálatai azt mutatták, hogy — hasonlóan az állatkísérletes adatokhoz — normális viszonyok között a szerotonin szintézis kapacitás az élet 3. hónapja és 3. éve között növekszik, és a felnőttkori érték mintegy kétszeresét éri el. Ötéves kor felett ez a szint csökkenni kezd és fokozatosan éri el a felnőttkori értéket (3.A ábra). Ezek a változások azt sugallják, hogy a szerotonin szerepet játszhat a korai agyfejlődésben, és ezen normál változások elmaradása kóros szinaptikus kapcsolatok kialakulásához vezethet. Ez a mechanizmus szerepet játszhat bizonyos körképek tüneteinek kialakulásában, pl. autizmusban (l. később).



3.A ábra

Az agy szerotonin-szintézis kapacitásának változása gyermekkorban normál viszonyok között. Az érték 2 éves kor körül éri el a maximumot, majd 5 éves kor után fokozatosan csökken a felnőttkori szintre.



3.B ábra

Autista gyermekeknél ($n=30$) a szerotonin-szintézis normális változásai nem jönnek létre, az értékek nem haladják meg a felnőttkori szintet. A korai plató elmaradása valószínűleg abnormalis szinaptogenezissel jár együtt, ami szerepet játszhat a kórkép tüneteinek kialakulásában.

A PET szerepe gyermekkori fokális epilepsziák preoperatív kivizsgálásában

A gyermekkorban végzett PET vizsgálatok legfontosabb indikációja a gyógyszeres kezelésre rezisztens epilepszia. E betegcsoport különös jelentőségét az adja, hogy epilepszia előfordulása a teljes populációban meglehetősen gyakori (0,5—1,0%), s közülük 15—20% gyógyszeres kezelésre nem reagál megfelelően. A betegség incidenciája gyermekkorban, különösen pedig egyéves kor alatt lényegesen magasabb, és bizonyos formái rendkívül súlyosak nemcsak az alapbetegség nehezen befolyásolható volta, hanem a társuló súlyos kognitív deficit miatt is. Ezeknél a betegeknél sokszor a mielőbbi műteti beavatkozás az egyetlen lehetőség a gyakori és súlyos rohamok megszüntetésére, ami a betegek kognitív fejlődésének is feltétele. A műtét sikere és a posztoperatív szövődmények elkerülése nagyrészt attól függ, hogy a preoperatív kivizsgálás képes-e felderíteni az epileptogén területeket és nyújt-e kellő információt a tervezett beavatkozás várható funkcionális következményeiről. A műtétek számának emelkedése és a diagnosztikai eszköztár fejlődése egyre égetőbbé tette hatékony noninvazív eljárások alkalmazását a fenti célokra, a korábbi jobbra invazív módszerek helyett.

Gyermekekori fokális epilepsziákban elsősorban a glukóz PET használata terjedt el, mindenekelőtt olyan betegek preoperatív kivizsgálása során, ahol a strukturális képalkotó vizsgálatok (CT vagy MRI) nem mutatnak ki léziót az agyban. Ilyen betegeknél az epileptogén zóna behatárolása korábban szinte kizárólag invazív EEG monitorozás eredményén alapult

(szubdurális és/vagy mélyelektrodák alkalmazásával). A PET legnagyobb előnye e módszerrel szemben hogy noninvaszív és az agy egészéről nyújt funkcionális információt, míg invazív elektrodákkal csak az agykéreg töredékéről kapunk közvetlen információt. Ha FDG PET nem detektál körülírt metabolikus eltérést, vagy az abnormitások túl kiterjedtek, további PET tracerekkel végzett vizsgálatok segíthetnek, elsősorban különböző neurotranszmitter receptor funkciók analízise révén. Az utóbbi években különösen két PET tracer, a [^{11}C]flumazenil (FMZ) és az alfa- [^{11}C]metil-L-triptofán (AMT; l. fejjebb) alkalmazása bizonyult hasznosnak e téren. Az FMZ a gamma-amino- vajsav (GABA)/benzodiazepin receptor komplexhez kötődik, amely a központi idegrendszer legfontosabb gátló neurotranszmitterének, a GABA-nak a kötődési helye is. A vizsgálatához használt flumazenilt eredetileg benzodiazepin túladagolásnál használták az orvosi gyakorlatban. A PET vizsgálatokhoz használt mennyiség, izotóppal jelzett flumazenil észlelhető klinikai hatást nem fejt ki, ráadásul az epilepsziás mintákat az EEG-n szupresszálhatja, így veszélytelenül alkalmazható e betegcsoportban (benzodiazepinnekkel való kölcsönhatása miatt ilyen típusú gyógyszert szedő betegeknél a vizsgálat nem végezhető). A módszer kiemelkedő klinikai jelentőségét az adja, hogy az agykéreg és a hippocampus GABA/benzodiazepin receptorainak kóros változásai lényeges szerepet játszanak az epilepsziás működészavar kialakulásában és fenntartásában (Nagy et al., 1999).

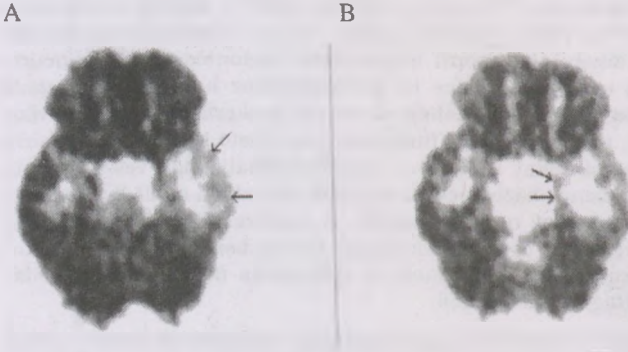
A PET alkalmazása gyógyszer-rezisztens gyermekkori epilepsziák műtét előtti kivizsgálásában az elmúlt évtizedben jelentős előrelépést hozott. A következőkben röviden összefoglaljuk az FDG, az FMZ és az AMT PET vizsgálatokra vonatkozó legfontosabb ismereteket és laboratóriumunkban szerzett tapasztalatokat néhány fontos gyermekkori epilepsziában és epilepsziával társuló körképben.

Temporális lebeny epilepszia

A temporális lebeny epilepszia a leggyakoribb fokális epilepsziák közé tartozik. Bár PET sokszor nem szükséges a diagnózis és a műtéti indikáció felállításához, ellentmondó EEG és MRI leletek esetén a PET segíthet az epileptogén régió lokalizálásában. Hasonlóan a felnőttekhez, gyermekeknél az érintett temporális lebeny gyakran mutat csökkent glukóz felhasználást interiktális PET képeken (4.A ábra). Ezek a csökkent metabolizmusú területek jól megfelelnek a mélyelektrodás EEG-vel lokalizált epileptogén áréáknak. Az FDG PET abnormitások azonban általában jóval kiterjedtebbek, mint a hisztopatológiailag kimutatható eltérések. Mediális temporális lebeny epilepsziáknál a laterális temporális kortex is legtöbbször érintett metabolikusan, és gyakori az azonos oldali parietális, frontális területek és a talamusz hipometabolizmusa is (Theodore et al., 1986; Henry et al., 1993a). Bár legtöbbször az érintett területek csökkent glukóz metabolizmusa jellemző, esetenként interiktális hipermetabolizmus is megjelenhet. Ilyenkor a PET vizsgálat alatt készített EEG általában aktív fokális epileptiform kisüléseket mutat, klinikai vagy elektrográfias roham jelei nélkül (Chugani et al., 1993a). Az EEG monitorozása nélkül ilyen esetekben az epileptogén temporális lebeny lateralizálása FDG PET-tel nem megbízható. Iktális glukóz PET általában véletlenül készül, ha a betegnek epilepsziás rohama zajlik a vizsgálat alatt. Az így megjelenő metabolikus minták nemcsak a roham kiindulási területét lokalizálják, hanem értékes információt nyújthatnak a rohamterjedés irányára vonatkozóan is (Chugani et al., 1994).

Az FMZ PET eltérések temporális epilepsziában (TLE) körülírtabbak, mint a glukóz-felhasználás abnormitásai és kitűnően korrelálnak az epileptogén zónával (Henry et al.,

1992; 1993b). A centrális GABA/benzodiazepin receptor kötődés fokális csökkenése mesialis TLE-nal elsősorban a hippocampust érinti, a laterális temporális kéreg vagy távoli kérgi áréak érintettsége kevésbé jellemző (Koepp et al. 1996) (4.B ábra). Felőtteknél a hippocampális FMZ kötődés csökkenésének mértéke arányos az MRI volumetriásan mért hippocampális térfogatcsökkenéssel (Koepp et al., 1997). Ez azért fontos, mert a felnőtt



4. ábra

Mediális temporális lebeny epilepszia glukóz PET (A) és flumazenil PET (B) képe. A glukóz PET kiterjedt bal temporális hipometabolizmust mutat (nyilak), amely a temporális cortexen kifejezettebb, mint a mediális temporális struktúrákban. Ezzel szemben flumazenil PET ugyan ezen betegnél a mediális temporális területek (hippocampus és amygdala) csökkent benzodiazepin denzitását igazolta (nyilak), a laterális cortex érintettsége kevésbé kifejezett.

hippocampus MRI-vel mért kóros volumencsökkenése rendkívül megbízhatóan jelzi a hippocampális szklerózist, amely a temporális epilepszia legfontosabb patológiai szubsztrátuma. Ilyen vonatkozású megbízható tanulmány gyermekkori TLE-ben nincsen, viszont MRI volumetria sokszor kevésbé informatív, mint felnőtteknél, így csökkent mediális temporális benzodiazepin receptor kötődés segíthet mesialis TLE diagnózisában akkor is, ha a glukóz PET nem mutat lényeges aszimmetriát. Legújában, MRI koregisztrációval végzett FMZ PET vizsgálatok a talamusz csökkent benzodiazepin receptor kötődését is kimutatták a fókusszal azonos oldalon TLE-ban (Nagy et al., 1998), mely összefügghet az epilepsziás működészavar szubkortikális terjedésével (5. ábra). FMZ PET igen érzékenynek bizonyult kettős patológiát („dual pathology”, DP) mutató epilepsziás betegeknek is az epileptogén léziók kimutatására is (Juhász et al., 1999a). Potenciálisan epileptogén kérgi lézió és hippocampális szklerózis együttes előfordulása nem ritka (terápia rezisztens TLE betegek között 15—30%), és a felderítetlen DP egyik oka lehet a kedvezőtlen műteti eredményeknek, ha a kérgi lézió eltávolítása mellett az atrófiás hippocampust érintetlenül hagyják (Nakasato et al., 1992; Li et al., 1997; Sisodiya et al., 1997). FMZ PET vizsgálat a műtét előtti kivizsgálás során lehetővé teszi a DP megbízható felderítését, ami különösen hasznos lehet, ha az EEG és a strukturális képalkotó vizsgálatok eredményei ellentmondóak (Juhász et al., 1999a).

Extratemporális epilepsziák

Míg temporális epilepsziákban a műteti eredmények kiválóak, addig extratemporális fókusz esetén a betegek rohamai az esetek mintegy felében folytatódhatnak az operációt követően is. Ennek gyakori oka, hogy az elvégzett vizsgálatok nem derítik fel kellő pontossággal az epileptogén területeket. Terápiarezisztens gyermekkori frontális epilepsziákban a nagy felbontású PET a legtöbb esetben csökkent frontális glukóz felhasználást mutat normális MRI mellett is (da Silva et al., 1997). Ez különösen akkor fontos, ha a felszíni EEG nem lateralizálja vagy nem lokalizálja megbízhatóan az epileptogén régiót, ami fron-

tális fókusz esetén különösen gyakori. Az epilepsziás fókusz iktális lokalizációja az esetek 80%-ban megfelel a glukóz PET-tel kimutatható eltéréseknek. Extratemporalis metabolikus eltérések azonban a betegek több mint harmadánál megjelennek (da Silva et al., 1997).

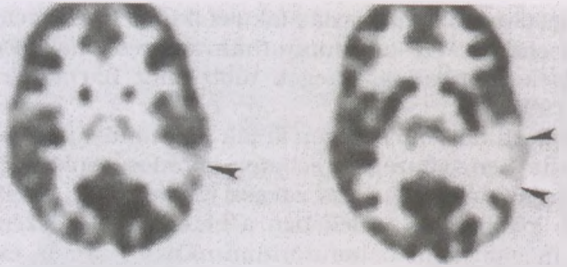
Mivel FMZ PET alkalmas neokortikális epileptogén áréak kimutatására (Savic et al., 1995), és a neokortikális benzodiazepin-receptor kötődés csökkenése gyakran körülírtabb, mint a glukóz metabolizmus zavara (Savic et al., 1993), az epileptogén zóna pontosabb lokalizálása érdekében a betegek egy részénél érdemes FMZ PET elvégzését megfontolni. Laboratóriumunkban számos extratemporalis epilepsziában szenvedő gyermeknél végeztünk glukóz és FMZ PET vizsgálatot, és a kapott eredményeket az intrakraniális elektródákkal detektált iktális EEG adataival hasonlítottuk össze. A PET eltérések analizésére szemi-automatikus aszimmetria marker programot használtunk, amely lehetővé teszi a kóros kérgi területek kijelölését (részletesen l. Muzik et al. 1998). A módszer segítségével elkerülhető kontroll csoport használata és nem szükséges artériás vérminták gyűjtése sem, mely kisgyermeknél sokszor nehezen kivitelezhető. A PET eltéréseket a nagyfelbontású MRI képekből rekonstruált kéregfelszín képére vetítettük. Ugyanitt megjeleníthetők az intrakraniális grid elektródák is (6.A ábra). E vizsgálatok azt mutatják, hogy az FMZ PET eltérések (6.C ábra) minden esetben magukban foglalják azt a kéregterületet, ahonnan az epilepsziás roham kiindul („seizure onset”), míg az FDG PET esetenként kevésbé szenzitív ilyen szempontból (da Silva et al., 1998). Így a FMZ PET szignifikánsan érzékenyebb a rohamkiindulás zónájának lokalizálásában. Az FMZ PET eltérések a legtöbb esetben kisebbek, mint az FDG PET abnormitásai (6.B–C ábra), ezért a rezekció határainak kijelölésében jobb segítséget nyújthatnak, mint az FDG PET eltérések. FMZ PET abnormitások az epileptogén zónán kívül is megjelenhetnek (6.C ábra), de ezek reverzibilisek lehetnek, amit a műtét utáni benzodiazepin kötődés normalizálódása bizonyít (Savic et al., 1998). Előzetes adataink azt mutatják, hogy az FMZ PET felhasználása gyermekkori extratemporalis epilepsziák műtét előtti kivizsgálásában nemcsak segíthet az invazív elektródák helyének meghatározásában, de esetenként elkerülhetővé teheti az invazív monitorozást. PET alkalmazása a preoperatív kivizsgálás során jelentősen javít e betegcsoportban a műteti eredményeken: a műtött betegek kb. 70%-a rohammentessé válik.

FMZ PET esetenként segíthet az epileptogén zóna lokalizálásában akkor is, ha MRI kérgi strukturális léziót igazol, mivel az epileptogén területek gyakran a lézió határain túlterjednek. Ilyenkor az agyfelszínre vetített FMZ PET eltérések kimutatják a csökkent benzodiazepin-receptor denzitású területeket a strukturálisan látszólag ép kéregterületekben is (Juhász et al., 1999b) (7. ábra).

Infantilis spazmus

Az infantilis spazmus a legsúlyosabb kimenetel gyermekkori epilepsziák közé tartozik, a gyógyszeres kezelés gyakran eredménytelen. A PET alkalmazása e betegségben elsősorban az ún. „kriptogén” csoportban hozott előrelépést. E betegeknek egyéb képalkotó vizsgálatok nem jeleznek fokális eltérést, míg a glukóz PET vizsgálat gyakran mutat körülírt kérgi hipo- vagy esetenként hipermetabolizmust (8. ábra), mely sokszor jól korrelál az EEG által kimutatott

8. ábra



Kifejezett, körülírt bal temporális hipometabolizmus (nyílak) „kriptogén” infantilis spazmusban szenvedő gyermeknél. Koponya MRI negatív volt.

fókusszal (Chugani et al., 1993b). A PET segítségével így a korábban „kriptogénnek” tartott betegek jó része a „szimptomás” csoportba osztályozható (Chugani és Conti, 1996), ahol a műteti eredmények biztatóak. Egyetlen körülírt PET abnormitás esetén a kóros glukóz metabolizmust mutató terület rezekciója jó rohamkontrollt eredményez, különösen ha a PET és az EEG eltérések azonos régióra lokalizálódnak. A rezekált agyszövet leggyakrabban kortikális diszpláziát mutat (Chugani et al. 1990). Sikeres műtét nemcsak a rohamok megszűnéséhez vezet, de a többnyire társuló fejlődési elmaradás is jelentősen javulhat. Sajnos a betegek négyötödénél multiplex hipometabolikus áréakat látunk, melyek gyakran nem korrelálnak az EEG eltérésekkel. A fokális vagy multifokális kérgi eltérések gyakori jelenléte és a kérgi rezekció jó eredményei infantilis spazmusban arra utalnak, hogy a betegség alapvetően fokális eredetű, és a többnyire szimmetrikus klinikai tünetek korfüggő szekunder generalizáció eredményei. Erre utalnak az agytörzs és a nucl. Lentiformis metabolikus eltérései is (Chugani et al., 1992). Multifokális abnormitások esetén műtét nem jön szóba, vagy eredménye kétséges. Mégis, gyógyszerrezisztens infantilis spazmusban FDG PET elvégzése javasolt és fokális abnormitások esetén a műtét megfontolandó, mivel a betegség enélkül általában súlyos kimenetelű.

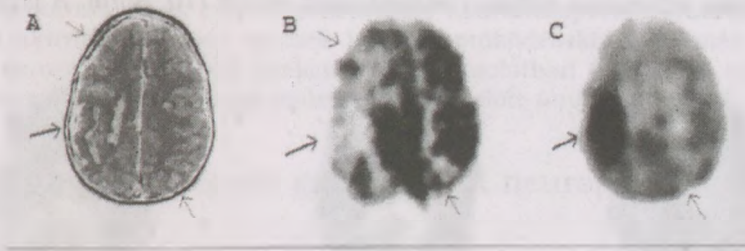
Lennox—Gastaut szindróma

Infantilisspazmushoz hasonlóan, Lennox—Gastaut szindrómás betegeken végzett PET vizsgálatok is fokális kérgi eltéréseket mutathatnak ki, amelyek PET nélkül nem detektálhatók. Ez lehetőséget ad a műteti kezelésre, ha a PET fókus korrelál az iktális EEG eltérésekkel. A műtét kimenetele a kognitív funkciók javulása szempontjából azonban kevésbé kedvező, mint infantilis spazmus esetén. A glukóz metabolizmus mintái alapján négy metabolikus altípus különböztethető meg: féloldali fokális, féloldali diffúz, kétoldali diffúz hipometabolizmus, valamint normális metabolizmus (Chugani et al., 1987). Féloldali diffúz hipometabolizmus esetén általában lateralizált epileptiform kisülések is megjelennek a generalizált 1—2.5 Hz túske hullám tevékenység mellett. Ilyenkor, ha iktális EEG bizonyítja, hogy a rohamok mindig a csökkent metabolizmusú féltekéből indulnak, kallozotómia vagy hemiszferektómia jó rohamkontrollt eredményezhet (Chugani és Dietrich 1992). A betegek többségénél viszont kétoldali diffúz hipometabolizmus van jelen, így kérgi rezekció nem eredményes, viszont kallozotómia esetenként itt is szóba jöhet, a klinikai és elektrográfias képtől függően.

Szklерózis tuberóza

A szklерózis tuberóza a hereditер fakomatózisok (a histiogenezis zavarai) közé tartozik, ahol autoszomális domináns öröklődés mellett változatos klinikai tünetek jelenhetnek meg. Szklерózis tuberózában szenvedő betegek többnyire mentálisan retardáltak és több mint 90%-uknál jelentkeznek epilepsziás rohamok. Ezek klinikailag megnyilvánulhatnak infantilis spasmus képében, de mioklonusos és parciális rohamok is gyakran előfordulnak. Az agyban általában nagyszámú meszes kérgi és kamraközeli csomó (9.A ábra) látható, melyek

9. ábra



Nyolcéves epilepsziás leány koponya MRI-je (A) multiplex kalcifikált elváltozásokat mutatott, ezek közül egy (vastag nyíllal jelölve) különösen nagy kiterjedésű volt (szklерózis tuberóza képe). Glukóz PET (B) a meszes lézióknak megfelelően számos hipometabolikus területet ábrázolt. Iktális EEG szerint az epilepsziás rohamok a nagyméretű lézió régiójából indultak ki, amely alfa[11C]metil-L-triptofán (AMT) PET-en (C) fokozott aktivitást mutatott, míg a többi lézió csökkent aktivitású volt. Az AMT PET így hatékony noninvazív módszer lehet az epileptogén tuberek kiválasztására műtét előtti kivizsgálás során.

interiktálisan csökkent glukóz metabolizmust mutatnak (9.B ábra), míg iktális PET-en az epileptogén tuber hipermetabolikus zónaként mutatkozik. FDG PET a betegek mintegy 90%-ánál mutat ki fokális vagy multifokális kérgi eltéréseket, esetenként olyan területeken is, ahol az MRI nyilvánvaló tubert nem mutat (Rintahaka és Chugani, 1997). Epileptogén tuber rezekciója rohamkontrollhoz vezethet, de glukóz PET nem alkalmas az epileptogén és nem epileptogén léziók megkülönböztetésére. Ilyen célból az FMZ PET sem bizonyult megbízhatónak. Újabban viszont AMT PET-tel végzett vizsgálatok az epilepsziás fókusznak megfelelő tuber fokozott szerotonin szintézisét mutatták (9.C ábra), így az AMT PET minden eddiginél hatékonyabb módszer lehet az epileptogén tuberek noninvazív szelektálására (Chugani et al., 1998).

Sturge—Weber szindróma

A Sturge—Weber szindróma sporadikusan megjelenő neurokután betegség, neurológiai tünetei közül gyakoriak az agyi kalcifikációk, epilepszia, hemiparézis, hemianopszia (Sujansky és Conradi, 1995). FDG PET általában a faciális névusszal azonos oldali féltekében mutat hipometabolizmust, és alkalmas a félteki érintettség mértékének és kiterjedésének megállapítására (Chugani et

al., 1989). Paradox módon, kisgyermeknél interiktális hipermetabolizmus lehet jelen. Ennek pontos okát nem tudjuk, de összefügghet a krónikusan iszkémiás félteke anaereob glukóz metabolizmusával (Chugani et al., 1989).

Hemimegalencefália és Rasmussen encefalitisz

Hemimegalencefáliában az egyik oldali agyfélteke kongenitálisan hipertrófiás, ami azonos oldali ventrikulomegáliával társul. A nagyobb félteke általában erősen epileptogén, emiatt gyakran van szükség hemiszferektómiára az epilepsziás rohamok kiküszöbölése céljából (Vigevano et al., 1989). A nagyon gyakori rohamok miatt az ilyen betegek FDG PET-je többnyire iktális, a strukturálisan kóros félteke jellemzően súlyos elváltozásokat mutat (10. ábra). A glukóz PET

10. ábra



Hemimegalencefália jellegzetes glukóz PET képe. A jobb félteke (nyilakkal jelölve) kórosan megnagyobbodott, és a vizsgálat közben is zajló epilepsziás aktivitás miatt kiterjedt hipermetabolizmust mutat. Az ellenoldali agyfélteke ugyanakkor az életkornak megfelelő metabolikus mintát mutat.

haszna elsősorban a másik oldali agyfélteke funkcionális integritásának kimutatásában rejlik. Itt ugyanis gyakoriak a fokális PET eltérések, és ezek foka segít a várható műtéti prognózis megítélésében (Rintahaka et al., 1993). Mindazonáltal a hemimegalencefáliás betegek kognitív funkciói általában nem állnak helyre hemiszferektómiát követően olyan mértékben, mint ahogy Sturge—Weber szindrómában, kongenitális hemiplegiában vagy krónikus fokális (Rasmussen) encefalitiszben gyakran tapasztaljuk. Ez utóbbi kórképnél a korai metabolikus elváltozások főleg az elülső agyterületeket érintik, később viszont inkább diffúz féltekei hipometabolizmus jellemző. A kórlefolyással progrediáló metabolikus eltérések magyarázhatják, hogy korai hemiszferektómiát követően a kognitív funkciók jobban helyreállnak, mint a betegség késői szakaszában. A nem rezekált prefrontális kéreg glukóz metabolizmusának emelkedése műtét után szintén összefügg a kognitív javulással (Caplan et al., 1995).

Heterotópiák

Heterotópiás neuroncsoportok a fetális életben zajló neuroblaszt migráció zavara esetén jönnek létre. Ezek általában a szubkortikális fehérállományra lokalizálódnak és MRI-vel többnyire kimutathatók. Az aberráns heterotópia szinaptikus kapcsolatai révén lehet fokális epilepszia kiindulási helye. FDG

PET képeken a heterotópiás terület általában relative fokozott metabolizmusú régióként mutatkozik a körülötte lévő fehérállományhoz képest. A felette lévő kortex többnyire hipometabolikus, feltehetően mivel kevesebb neuront és szinapszist tartalmaz (11. ábra). Különösen fiatal gyermekeknél MRI-vel nehezen lehet a normális és heterotópiás régiókat elkülöníteni; FDG PET itt nagy segítséget nyújthat a diszgenezis kiterjedésének megállapításában. Nagyméretű heterotópiák involválhatják a hippocampus melletti fehérállomány régiókat is, ami megnehezítheti esetleges hippocampális szklerózis detektálását és „kettős patológia” kimutatását is (l. temporális epilepsziáknál).

Ilyen esetekben a PET és az MRI koregisztrációja és a hippocampális benzodiazepin kötődés kvantitatív analízise segíthet a kóros hippocampus feldeírítésében (Juhász et al., 1999a). [^{15}O]H $_2$ O PET-tel készült vizsgálatok (12. ábra) azt is kimutatták, hogy ezek a heterotópiás neuroncsoportok gyakran funkcionálisan aktívak, pl. részt vesznek kognitív működésekben, és más kéregterületek neuronjaival állnak funkcionális kapcsolatban (Müller et al., 1998). Ennek ismerete egy esetleges epilepsziáműtét előtt fontos.

PET alkalmazása egyéb gyermekkori neuropszichiátriai kórképekben

A PET számos egyéb gyermekkori neuropszichiátriai kórképben nyújt hasznos és más módszerrel nehezen pótolható diagnosztikus és prognosztikai információt, illetve segíthet a terápiás beavatkozások funkcionális következményeinek vizsgálatában. Ezek közül különösen olyan betegségeknel került vagy kerülhet előtérbe a PET alkalmazása, ahol a strukturális neuroimaging vizsgálatok nem mutatnak specifikus eltéréseket és sokszor egyéb objektív biológiai marker sem áll rendelkezésre a diagnózis felállítására.

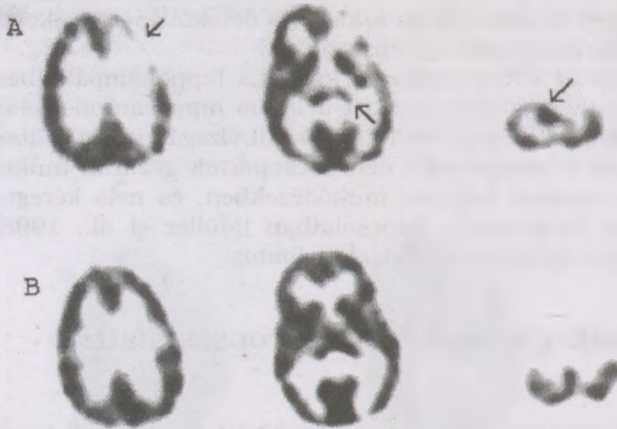
Infantiliss spazmus PET vizsgálata során figyeltek fel először arra, hogy a betegek egy része (kb. 10%-a) jól jellemezhető csoportot alkot, akiknél mindkét oldali temporális lebenyben (elsősorban a felső temporális gyrusban és a hippocampusban) közel szimmetrikus hipometabolizmus látszik (13. ábra). E betegek a súlyos epilepszia mellett autisztikus vonásokat mutatnak. Az autizmust leggyakrabban súlyos verbális és nonverbális kommunikációs zavar, a szociális interakciók zavara, sztereotíp mozgások jellemzik. Kb. 2000 gyermek közül egy autista, és a betegség fiúk között négyszer gyakoribb. A betegség neuro-

13. ábra



Kétoldali súlyos temporális (és enyhébb parietális) hipometabolizmus (nyílal jelölve) infantilis spazmusban szenvedő és kifejezett autisztikus vonásokat mutató gyermeknél. Koponya MRI normális volt.

biológiai alapjai csak részben tisztázottak, de a temporális lebeny, illetve a hippocampus eltéréseinek patofiziológiai szerepe valószínű (DeLorng 1992), amit a glukóz PET vizsgálatok is alátámasztanak. Újabban a szerotonin szintézis AMT PET vizsgálata (l. feljebb) autista fiúknál a frontális kortex és az azonos oldali talamusz csökkent szerotonin szintézisét mutatta, melyhez az ellenoldali kisagy nucleus dentatusának fokozott szerotonin szintézise társult (14. ábra)



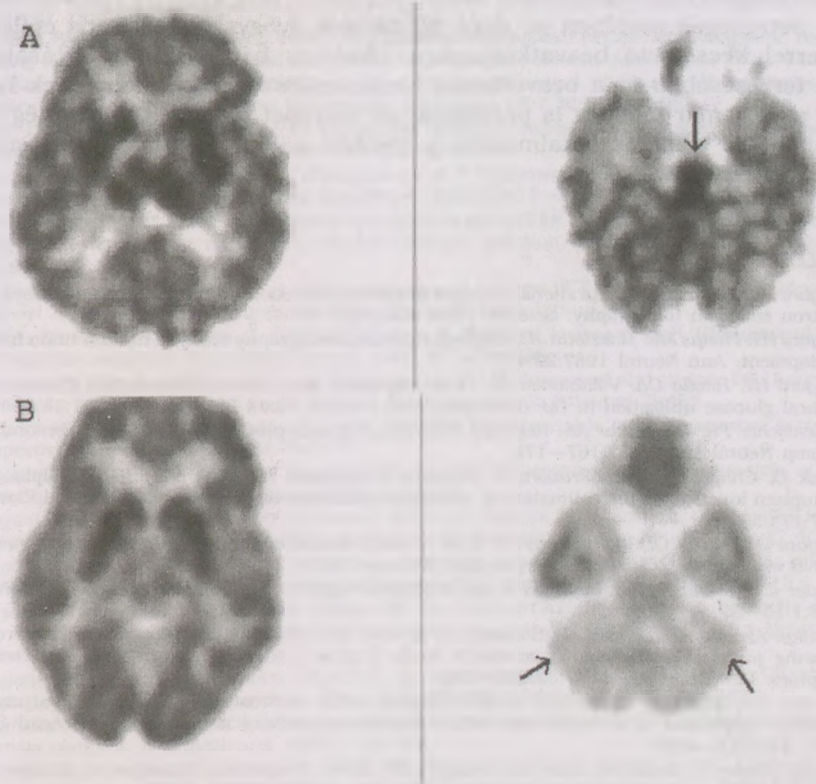
14. ábra

Az AMT PET csökkent szerotonin-szintézis rátát mutat 7 éves autista fiú frontális kortexében, az azonos oldali talamuszban és az ellenoldali kisagy nucleus dentatusában. B.: Ugyanezen fiú egészséges, 9 éves fiútestvérénél az AMT PET normális szerotonin-szintézist mutatott.

(Chugani et al., 1997). E három struktúra a dentato-talamo-kortikális pálya állomásait képviseli, melyen keresztül a kisagy az ellenoldali frontális kéreggel (prefrontális kéreg, Broca mező, motoros mező és szupplementer motoros-área) áll összeköttetésben. E területek fontos szerepet játszanak a beszédfunkciókban és a szenoros integrációban, és aberráns szerotoninergerg innervációjuk összefügghet az autizmusban észlelt súlyos viselkedésbeli zavarokkal. E struktúrák beszéd során történő körös aktivációja az agyi vérátfolyás PET vizsgálatával kimutatható és további bizonyítéka annak, hogy e területek abnormális működése szerepet játszhat a tünetek kialakulásában (Müller et al., 1998). Újabban PET-tel azt is sikerült kimutatni, hogy autista gyermekeknél elmarad a szerotonin-szintézis korábban vázolt kora gyermekkori platófázisa (Chugani et al., 1997), amely valószínűleg befolyásolja az érintett agyterületek szinaptogenezisét (3.B ábra). E vizsgálatok új és izgalmas lehetőségeket nyújthatnak e betegség diagnosztikájában és a racionális terápiás megközelítések kidolgozásában.

Hasonlóan az autizmushoz, az utóbbi években egyre több, gyermekkori viselkedészavarral járó kórképnél (pl. „attention deficit hiperactivity disorder” [ADHD], epilepsziával társuló agresszivitás stb.) sikerült PET-tel objektív és jól jellemezhető, körülírt funkcionális eltéréseket találni. Mindezen vizsgálatok még csak kezdeti lépéseket jelentenek e betegségek neurobiológiai hátterének jobb megismerésében. Nem kétséges azonban hogy a közeljövőben a gyarapodó tapasztalatok révén a PET alkalmazása e gyermekkori betegségekben is új, hatékony, objektív diagnosztikus megközelítéseket tesz lehetővé, ami egyben feltétele a hatásos kezelési stratégiák alkalmazásának is.

Egy másik, újabb terület a HIV vírussal fertőzött gyermekek glukóz PET vizsgálata. AIDS betegségben neurológiai tünetek esetén a központi idegrendszer



A.: Kétéves, vertikálisan fertőzött AIDS-es fiúnál jobbratekintési bénulás alakult ki. Az MRI agytörzsi léziót mutatott. Glukóz PET diffúzan csökkent kérgi glukóz felvétel mellett az agytörzs (l. nyíl) jobb hátsó részében mutatott kifejezett hiperaktivitást, ami malignus folyamatot valószínűsített. A biopszia limfómát igazolt. B: Hétéves, vertikálisan fertőzött AIDS-es kislány fokozódó kognitív zavar és baloldali végtaggyengeség miatt került vizsgálatra. Az MRI a kisagyban jelzett fokozott szignált. A glukóz PET súlyos diffúz agyi hipometabolizmus (a bazális ganglionok a csökkent kérgi aktivitás miatt prominensek) mellett kifejezett kisagyi hipometabolizmust (nyíllal jelölve) mutatott, ami malignus folyamat ellen szólt. A szövettani vizsgálat progresszív multifokális leukoencefalopátiát (PML) igazolt.

glukóz metabolizmusának zavarai általában a klinikai kép alapján elvárt mértéknél kiterjedtebbek. Ugyanakkor a glukóz PET képes kóros agyi metabolizmus kimutatására vertikálisan fertőzött gyermekeknél már tünetmentes stádiumban is (Depas et al., 1995), és hasznos diagnosztikai módszer manifeszt AIDS betegség központi idegrendszeri szövödményeinek elkülönítő vizsgálatában is (15. ábra) fokozott glukózfelvétel általában malignus folyamatra utal, míg egyéb szövödmények inkább körülírt vagy diffúz hipometabolizmussal járnak (Heald et al., 1996).

Mivel napjainkban egyre több lehetőség van a betegség kialakulásának késleltetésében, és a szövödmények megelőzésében és kezelésében, e vizsgálatok segíthetnek a korai diagnózisban és a kezelés funkcionális hatásainak monitorozásában is. E rövid összefoglalóban igyekeztünk rámutatni arra, hogy a gyermekagy nagymértékű funkcionális plaszticitással rendelkezik, amely ag-

resszív terápiás beavatkozásokra bátorít korábban még annyira reménytelennek látszó betegségek esetében is, mint pl. számos gyógyszerrezisztens epilepszia. A sikerrel kecsegtető beavatkozásokra alkalmas betegek kiválasztásában, a műtét tervezésében és a beavatkozás funkcionális következményeinek követésében a PET már jelenleg is pótolhatatlan szerepet játszik. Újabb, még specifikusabb PET traccerek alkalmazása a jövőben a PET jelentőségét e területen tovább növelheti.

IRODALOM:

- 1 Chugani HT, Phelps ME. Maturational changes in cerebral function in infants determined by [18F]FDG positron emission tomography. *Science* 1986; 231:840.
- 2 Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 1987;22:487
- 3 Chugani HT, Hovda DA, Villablanca JR, et al. Metabolic maturation of the brain: A study of local cerebral glucose utilization in the developing cat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:35.
- 4 Huttenlocher PR, Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 1997; 387:167—178.
- 5 Muzik O, Chugani DC, Chakraborty P, Mangner T, Chugani HT. Analysis of [C-11]alpha-methyl-tryptophan kinetics for the estimation of serotonin synthesis rate in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:659—69
- 6 Chugani DC, Muzik O, Chakraborty PK, et al. Human brain serotonin synthesis capacity measured in vivo with alpha[11C]methyl-L-tryptophan. *Synapse* 1998; 28:33—43.
- 7 Lauder JM, Krebs H. Serotonin as a differentiation signal in early embryogenesis. *Dev Neurosci* 1978;1:15—30.
- 8 Whitaker-Azmitia PM, Lauder JM, Shemmer A, Azmitia EC. Postnatal changes in serotonin receptors following prenatal alterations in serotonin levels: further evidence for functional fetal serotonin receptors. *Dev Brain Res* 1987;33:285—289.
- 9 D'Amato RJ, Blue ME, Largent BL, et al. Ontogeny of the serotonergic projection to rat neocortex: transient expression of a dense innervation to primary sensory areas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:4322—4326
- 10 Bennett-Clarke CA, Leslie MJ, Lane RD, Rhoades RW. Effect of serotonin depletion on vibrissae-related patterns in the rat's somatosensory cortex. *JNeurosci* 1994;14:7594—7607.
- 11 Nagy F, Chugani DC, Juhász C, et al. Altered in vitro and in vivo flumazenil binding in human epileptogenic neocortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999 (in press).
- 12 Theodore WH, Holmes MD, Dorwart RH et al. Complex partial seizures: cerebral structure and cerebral function. *Epilepsia* 1986; 27:576—582.
- 13 Henry TR, Chugani HT, Abou-Khalil BW, Theodore WH, Swartz BE. Positron emission tomography. In: Engel Jr J (ed.). *Surgical treatment of epilepsies*. New York: Raven Press.1993a: 211—243.
- 14 Chugani HT, Shewmon D, Khanna S, Phelps M. Interictal and postictal focal hypermetabolism on positron emission tomography. *Pediatr Neurol* 1993a; 9 :10—15.
- 15 Chugani HT, Rintahaka P, Shewmon D. Ictal patterns of cerebral glucose utilization in children with epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35:813—822.
- 16 Henry TR, Frey KA, Sackellares JC, et al. Anterior mesial temporal benzodiazepine receptor decrease on [11C]flumazenil PET agrees with multimodal localization of epileptogenesis in refractory complex partial seizures. *Neurology* 1992; 42(Suppl 3):297—298.
- 17 Henry TR, Frey KA, Sackellares JC, et al. In vivo cerebral metabolism and central benzodiazepine-receptor binding in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1993b; 43 :1998—2006.
- 18 Koeppe MJ, Richardson MP, Brooks DJ, et al. Cerebral benzodiazepine receptors in hippocampal sclerosis. An objective in vivo analysis. *Brain* 1996; 119:1677—87.
- 19 Koeppe MJ, Richardson MP, Labbé C, et al. 11C-flumazenil PET volumetric MRI and quantitative pathology in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1997; 49: 764—73.
- 20 Nagy F, Juhász C, da Silva EA, Shah J, Muzik O, Watson C, Chugani HT. Decreased [11C]- flumazenil binding in dorsomedial thalamic nucleus in human focal epilepsy: a PET study. *Epilepsia* 1998; 39(Suppl 6):102.
- 21 Juhász C, Nagy F, Watson C, Muzik O, Shah J, Chugani HT. [11C]flumazenil PET in patients with epilepsy with dual pathology. *Epilepsia* 1999a (in press)
- 22 Nakasato N, Levesque MF, Babb TL. Seizure outcome following standard temporal lobectomy: correlation with hippocampal neuron loss and extrahippocampal pathology. *JNeurosurg* 1992; 77:194—200.

- 23 Li LM, Cendes F, Watson C, et al. Surgical treatment of patients with single and dual pathology. *Neurology* 1997;48:437–44.
- 24 Sisodiya SM, Moran N, Free SR, et al. Correlation of widespread preoperative magnetic resonance imaging changes with unsuccessful surgery for hippocampal sclerosis. *Ann Neurol* 1997; 41: 490–6.
- 25 da Silva EA, Chugani DC, Muzik O, Chugani HT. Identification of frontal lobe epileptic foci in children using positron emission tomography. *Epilepsia* 1997;38:198–208.
- 26 Savic I, Thorell JO, Roland P. [¹¹C] Flumazenil positron emission tomography visualizes frontal epileptogenic regions. *Epilepsia* 1995; 36:1225–32.
- 27 Savic I, Ingvar M, Stone-Elander S. Comparison of [¹¹C]flumazenil and [¹⁸F]FDG as PET markers of epileptic foci. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:615–621.
- 28 Muzik O, Chugani DC, Chenggang Shen et al. Objective method for localization of cortical asymmetries using positron emission tomography to aid surgical resection of epileptic foci. *Computer Aided Surgery* 1998;3:74–82.
- 29 da Silva EA, Nagy F, Juhasz C, et al. Flumazenil and glucose PET scanning in extratemporal lobe epilepsy: correlation with Intracranial EEG. *Epilepsia* 1998;39(Suppl 6):83.
- 30 Savic I, Blomqvist G, Halldin C, Litton JE, Gulyas B. Regional increases in [¹¹C]flumazenil binding after epilepsy surgery. *Acta Neurol Scand* 1998; 97:279–286.
- 31 Juhasz C, da Silva EA, Watson CE, et al. Comparison of [¹¹C]flumazenil and glucose PET abnormalities in patients with epilepsy and brain lesions. *Neurology* 1999b;52(suppl 2):A58.
- 32 Chugani HT, Sheumon D, Shields W, et al. Surgery for intractable infantile spasms neuroimaging perspectives. *Epilepsia* 1993b;34:764–71
- 33 Chugani HT, Conti J. Etiological classification of infantile spasms in 140 cases: role of positron emission tomography. *J Child Neurol* 1996;11:44–8.
- 34 Chugani HT, Shields W, Sheumon D, Olson D, Phel s M Peacock W. Infantile spasm: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol* 1990; 27:406–413.
- 35 Chugani HT, Sheumon D, Sankar R, Chen B, Phelps M. Infantile spasms: II. Lenticular nuclei and brainstem activation on positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992; 31:212–219.
- 36 Chugani HT, Mazziotta JC, Engel J Jr, Phelps ME. The Lennox-Gastaut syndrome: metabolic subtypes determined by 2-deoxy-2[¹⁸F]fluoro-D-glucose positron emission tomography. *Ann Neurol* 1987; 21:4–13
- 37 Chugani HT, Dietrich RB. *Pediatric Disorders*. In: Mazziotta JC and Gilman S (eds.). Clinical brain imaging: principles and applications. F.A. Davis Co. (Philadelphia) 1992; 411–457.
- 38 Rintahaka PJ, Chugani HT. Clinical role of positron emission tomography in children with tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 1997;12:42–52.
- 39 Chugani DC, Chugani HT, Muzik O, Shah JR, Shah AK, Canad A, Man er TJ, Chakraborty PK. Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha-[¹¹C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography. *Ann Neurol* 1998; 44:858–66.
- 40 Sujansky E, Conradi S. Sturge-Weber syndrome: age of onset of seizures and glaucoma and the prognosis for affected children. *J Child Neurol* 1995;10:49–58.
- 41 Chugani HT, Mazziotta JC, Phelps ME. Sturge-Weber syndrome: a study of cerebral glucose utilization with positron emission tomography. *J Pediatr* 1989;114: 244–253.
- 42 Vigevano F, Bertini E, Boldrini R, et al. Hemimegalencephaly and intractable epilepsy: benefits of hemispherectomy. *Epilepsia* 1989; 30: 833–834.
- 43 Rintahaka PJ, Chugani HT, Messa C, Phelps M. Hemimegalencephaly: evaluation with positron emission tomography. *Pediatr Neurol* 1993; 9:21–28.
- 44 Caplan R, Curtiss S, Chugani HT, Vinters HV. Pediatric Rasmussen encephalitis: social communication, language, PET and pathology before and after hemispherectomy. *Brain Cogn* 1996;32:45–66.
- 45 Muller RA, Behen ME, Muzik O, et al. Task-related activations in heterotopic brain malformations: a PET study. *Neuroreport* 1998;9:2527–2533.
- 46 DeLong GR. Autism, amnesia, hippocampus, and learning. *Neurosci Biobehav Rev* 1992;16:63–70.
- 47 Chugani DC, Muzik O, Rothermel R, et al. Altered serotonin synthesis in the dentatohalamocortical pathway in autistic boys. *Ann Neurol* 1997;42:666–669.
- 48 Muller RA, Chugani DC, Behen ME, et al. Impairment of dentato-thalamo-cortical pathway in autistic men: language activation data from positron emission tomography. *Neurosci Lett* 1998;245:1–4.
- 49 Depas G, Chiron C, Tardieu M, et al. Functional brain imaging in HIV-1-infected children born to seropositive mothers. *J Nucl Med* 1995;36:2169–2174
- 50 Heald AE, Hoffman JM, Bartlett JA, Waskin HA. Differentiation of central nervous system lesions in AIDS patients using positron emission tomography (PET). *Int J STD AIDS* 1996;7:337–346

A SZÍNES ÁBRÁK ALÁÍRÁSAI:

2. ábra: Az agykéreg abszolút glukózfogyasztása és szinaptikus denzitásának változása gyermekkorban. A frontális agykéreg abszolút glukózfelhasználása (pirossal jelölve) az első életévben rapidan emelkedik, majd egy platót elérve fokozatosan csökken a felnőttkori szintre. A prefrontális kérgi területek szinaptikus denzitása (az adott térfogategységre eső szinapszisok száma; kékkel jelölve) hasonló trendet követve változik ugyanezen időszakban.

5. ábra: Csökkent benzodiazepin-receptor kötődés a jobb oldali talamuszban (piros nyíl) jobb mediális temporális lebeny epilepsiában szenvedő beteg flumazenil PET képen. A jobb oldali hippocampus (fehér nyíl) jelentős atrófiát és kifejezetten csökkent benzodiazepin receptor denzitást mutatott. A betegnél a mediális temporális kiindulású komplex parciális rohamok szekunder módon generalizálódtak, a terjedés egyik lehetséges útja az érintett talamusz dorzomediális magján keresztül vezet.

6. ábra: Terápiarezisztens epilepszia miatt vizsgált egyéves gyermek koponya MRI-je negatív volt. Iktális scalp EEG bal hátsó temporális-parietális fókuszt mutatott. Szubdurális grid elektródákkal (A) történt monitorozás ezt megerősítette (a képen a két grid agyfelszínhez képest való elhelyezkedése látszik). Glukóz PET (B) kiterjedt, multiplex hipometabolizmust mutatott fronto-parietotemporálisan (vörössel jelzett területek). Flumazenil PET ugyanakkor csak két, körülírt abnormitást detektált (C); a hátsó terület az invazív EEG-vel lokalizált epilepsziás fókusznak megfelelt.

7. ábra: Tizenhat éves lány bal féltekei lézió (angiomatózis; fehér terület az agyfelszínen) és gyógyszerrezisztens epilepszia miatt került vizsgálatra. FDG PET három nagykiterjedésű hipometabolikus áréát mutatott (pirossal jelölt területek) a parietális, frontális és temporális lebenyben. FMZ PET ugyanakkor csak a lézióknak megfelelően és a lézió mögötti keskeny sávban mutatott csökkent benzodiazepin receptor kötődést: ez a peri-lézionális kérgi terület volt az epilepsziás rohamok kiindulási helye (feketével jelzett elektródák; a narancssárga elektródák a korai rohamterjedés helyeit jelölik).

11. ábra: Nagykiterjedésű jobb oldali heterotópia a hátsó temporális fehérállományban (A; nyílak és pirossal körülhatárolt terület) axiális MR felvételen. Ugyanitt glukóz PET (B) relatíve fokozott metabolizmust mutatott (vastag nyílak), míg a felette lévő kortex súlyosan csökkent glukóz metabolizmusú.

12. ábra: Az előző ábrán mutatott betegnél [^{15}O]H₂O PET a jobb hátsó területek jelentős vérátáramlás fokozódását mutatja vizuális tárgymegnevezés (a képen), valamint faciális és vizuospeciális diszkrimináció során, az aktiváció a heterotópia területét is érintette (nyíl).

A PET szerepe a neurológiai és pszichiátriai gyógyszerek fejlesztésében

A pozitron emissziós tomográfia (PET) az elmúlt két évtizedben forradalmi változásokat hozott a gyógyszerfejlesztés és a klinikai farmakológia területén is, különös tekintettel a központi idegrendszerre ható gyógyszerek vizsgálataira (Comar, 1995; Gulyás, 1997). A gyógyszerfejlesztés célja az egyes kóros állapotok leküzdésében használható minél hatékonyabb és egyszersmind minél kevésbé toxikus hatóanyagok viszonylag gyors kifejlesztése. A klinikai farmakológia fő célja ugyanakkor annak megértése, hogy milyen folyamatok zajlanak le a szervezetben a gyógyszer beadásától kezdődően a klinikai hatások kialakulásáig bezáróan. Ezen belül a gyógyszer felszívódásának, a szervek közti eloszlásának, metabolizmusának, kiválasztásának folyamatai, azok mennyiségi paraméterei, a célszervek és a gyógyszer által befolyásolt cél-mechanismusok változásai, illetve a szervezet egészében jelentkező változások állnak a klinikai farmakológiai vizsgálatok előterében. Bár ezen vizsgálatok állapotban történő elvégzéséhez jól kialakított módszer- és eszköztár áll a kutatók rendelkezésére, a múltban az emberben történő vizsgálatokat több tényező korlátozta. A PET megjelenése mind állapotban, mind emberben meghozta azt a lehetőséget, hogy az élő szervezet alapfolyamatainak megzavarása nélkül *in vivo* farmakológiai méréseket lehessen végezni, és mind a farmakológiai történéseket, mind az ezekkel szorosan összefüggő biokémiai és élettani változásokat az élő szervezeten belül — a pontos anatómiai viszonyok figyelembevételével — lehessen tanulmányozni, illetve a változásokat időben lehessen követni.

E rövid áttekintésben a PET módszernek a központi idegrendszerre ható gyógyszerek fejlesztésében és klinikai alkalmazásában betöltött szerepéből a legfontosabbakat ismertetjük röviden. A PET módszer — a farmakológiai kutatásokban betöltött számos szerepe mellett — kiemelkedően alkalmas a központi idegrendszerre ható gyógyszerek szerveken belüli eloszlásának felmérésére, a hatóanyag specifikus vagy aspecifikus kötőképességének megállapítá-

sára és mérésére, a gyógyszer biokémiai és élettani folyamatokra való hatásának vizsgálatára, a optimális és individuális dózis korai megállapítására. E tulajdonságai miatt a PET az elmúlt években nemcsak bevonult a neurológiai és pszichiátriai kutatások eszköztárába, hanem annak egyik kiemelkedő fontosságú szereplője is lett.

A központi idegrendszer neurotranszmitter-receptor rendszerei

A humán *farmakokinetikai* kísérletek túlnyomó többsége arra irányul, hogy egy gyógyszer szervezeten belüli sorsát transzportjelenségek oldaláról vizsgálja meg, azaz mérje például a szer felszívódását, bejutását egyes szervekbe, eloszlását a szervek között vagy kiválasztását. A PET vizsgálatok e téren jelentős többletet nyújtanak a korábbi vizsgálati módszerekhez képest: amennyiben közvetlenül lehet egy gyógyszer hatóanyagát PET-izotóppal jelölni, a PET segítségével a szer koncentrációjának időbeli változásait lehet követni bármely szervben, illetve a szervezet egészében. Mivel a vizsgált szerek farmakokinetikája patológiás állapotokban a szervek károsodása miatt megváltozhat, PET-tel követni lehet az egyes betegségek során bekövetkező farmakokinetikai változásokat is.

A szervezetbe juttatott farmakonok a vérárammal igen hamar eljutnak az egyes szervekbe és a szervezeten belül az adott farmakonra nézve jellegzetes, időben változó eloszlást mutatnak. Bár az eloszlást több kémiai, illetve élettani tényező befolyásolja (a szer pH-ja, zsirolékonysága, lipofilicitása, molekulasúlya stb., illetve az egyes szöveti terek közti diffúziós paraméterek, transzportjelenségek stb.) és emiatt a farmakon szervek közötti eloszlása nem egyenletes, a gyógyszerek nagy része nem mutat specifikus kötődési képességet a szervezet egyes elemeivel, például bizonyos sejtmembránban jelenlévő fehérjékkel szemben. Ilyenkor *non-specific binding*-ről beszélünk.

A központi idegrendszerre ható gyógyszerek hatásmechanizmusának egyik sajátos vonása az, hogy a neurológiában vagy pszichiátriában használt legtöbb gyógyszer a központi idegrendszer specifikus kötőhelyeihez: a *receptorokhoz* kötődik (*specific binding*). A receptorok alapvetően a központi idegrendszer ideg-ingerület átvivő anyagainak vagy *neurotranszmittereinek* érzékelésében játszanak szerepet, azaz a sejtek közti kommunikációs mechanizmusok lényeges elemei.

Mivel számos idegrendszeri megbetegedés az agyi neurotranszmitter-receptor rendszerek kóros működésével kapcsolatos (*1. táblázat*), annak tanulmányozása, hogy a neurológiában vagy pszichiátriában használt gyógyszerek milyen módon befolyásolják ezen rendszerek működését, egyik alapkérdése a humán farmakológiai vizsgálatoknak.

Közvetlen radiotracer alkalmazások

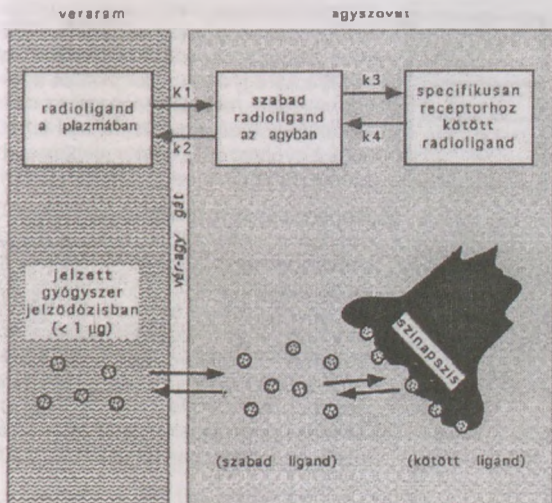
A központi idegrendszerben használt farmakonok jó részét meg lehet jelölni PET-izotóppal és az így kapott radiofarmakont intravénásan a szervezetbe juttatva annak agyi eloszlását lehet tanulmányozni. A szervezetbe juttatott farmakont általában nem terápiás dózisban, hanem annál nagyságrendekkel ki-

Néhány főbb agyi receptorrendszer
 és a velük kapcsolatban levő idegrendszeri megbetegedések

5-HT, szerotonin	szkizofrénia, depresszió, öngyilkosság, agresszivitás, Alzheimer-kór
Dopamin	szkizofrénia, depresszió, Parkinson-kór, Huntington chorea
Noradrenerg	szkizofrénia, depresszió, fóbiák, öngyilkosság, agresszivitás
Muszkalin (kolinerg)	depresszió, szorongásos kórképek, Alzheimer-kór
Nikotin (kolinerg)	depresszió, szorongásos kórképek, Alzheimer-kór
GABA	szkizofrénia, szorongásos kórképek, epilepszia, hungtinton chorea
Glutamát	Alzheimer-kór
Opioid	szkizofrénia

sebb, úgynevezett „tracer dózisban” (pg-ng nagyságrend) adjuk. Több bevált pszichiátriái vagy neurológiai gyógyszer van rendszeresen PET radioligandként is használatban, így például a Flumazenil, egy GABA_A-benzodiazepin antagónista hatású szedatívum. De gyakorlatilag szinte bármilyen gyógyszervegyület megjelölhető PET radioligandként; így megjelölésre került többek között az egyik hazánkban leggyakrabban használt orvosság, a Cavinton hatóanyaga, a vinpocetin is. A radiokémiai jelölés az esetek túlnyomó többségében egy metilálási folyamat, amely révén egy ¹¹C-t tartalmazó metilcsoport épül be a molekulába.

A véráramba juttatott jelzett gyógyszer a központi idegrendszert a szervezet többi részétől izoláló, membránokat és sejtet elemeket tartalmazó rendszeren, a vér—agy gáton áthatolva bejut az agyba, ahol eloszlik (1. ábra). Az agyba kerülő gyógyszermolekulák egy része olyan kötőhelyeket: receptorokat talál magának, amelyekhez kisebb vagy nagyobb affinitással, megfelelő tracer kinetikai szabályokat követve, hosszabb-rövidebb időre „bekötődik”: ez a specifikus kötődés („specific binding”) (2. ábra). Gyakorta egy gyógyszermolekula több receptor típushoz is magas affinitással kötődhet. A gyógyszerhatások tisztázása



1. ábra

A központi idegrendszerre ható gyógyszerek többségét az jellemzi, hogy a vér—agy gáton áthatolva az agyon belül eloszlanak (szabad ligand), ahol egy részük specifikus kötőhelyekhez: receptorokhoz kötődik (kötött ligand). A PET izotóppal jelölt vegyület, a radioligand időbeli eloszlását, illetve a receptorokhoz történő kötődésének paramétereit PET és megfelelő tracer kinetikus modellek segítségével (az ábra felső része) követni és mérni lehet.

szempontjából azonban az az ideális eset, amikor egy molekula csak egy receptortípushoz mutat magas affinitást, így a farmakológiai hatások alapján az adott receptortípus jelentősége pontosan leírható, illetve fordítva: a molekula egyes receptortípusokhoz való affinitásának ismeretében a szer farmakológiai hatásai kiszámíthatóak (3. ábra).

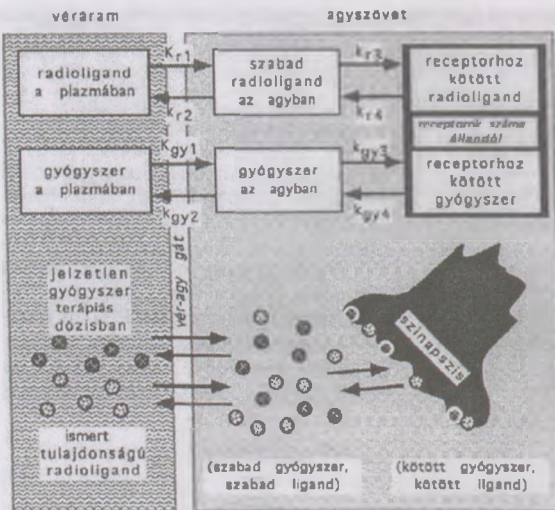
Az ilyen típusú PET vizsgálatok segítségével meg lehet állapítani az egyes receptortípusok sűrűségét az egyes agyi struktúrákban („receptor density”, fmol/mg protein vagy pmol/g szövet), a receptorok kötési kapacitását („maximum binding”, B_{max} , pmol/ml), az alkalmazott radioligandok kötési, illetve disszociációs képességét a receptorokhoz („equilibrium binding/dissociation constant”, K_d , nmol), illetve a vizsgált gyógyszer affinitását a receptorokhoz („specific binding”). Emellett pontosan mérni lehet a receptorok telítettségét („okkupanciáját”, „receptor occupancy”, %) a gyógyszer különböző vérszintjei (plazmaszintjei) mellett, azaz dózis—hatás összefüggések kiszámolására van lehetőség.

Közvetett radioaktív jelzőanyag alkalmazások

Számos esetben egy vizsgálandó gyógyszert kémiaiilag nem lehet pozitront kibocsátó izotóppal jelölni, vagy egyszerűen nem érdemes a jelölés túl bonyolult vagy túl költséges volta miatt. Ilyen esetekben *in vivo* radio-receptor assay módszerek révén lehet a gyógyszer s az egyes szöveti receptorok közti kölcsönhatást tanulmányozni. Pozitront emittáló izotóppal jelzett jelzőanyagok, radioligandok segítségével lehet az egyes receptorokat megjelölni, s azt vizsgálni, hogy az érintett (nem jelzett) gyógyszer — mint a radioligand kompetitora — milyen mértékben (illetve időben milyen dinamikával) kötődik az érintett receptorokhoz (4.A ábra).

A terápiás dózisban alkalmazott gyógyszer, illetve a jól ismert receptor affinitású ligand (avagy a helyette alkalmazott, még többé-kevésbe ismeretlen

4.A ábra

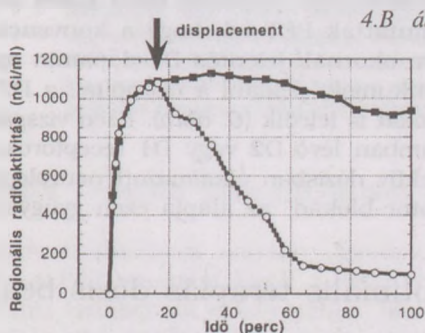
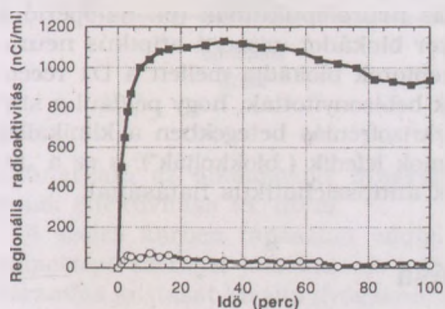


Számos esetben nem magát a gyógyszert jelöljük meg izotóppal, hanem a jelöletlen („hideg”) gyógyszert terápiás dózisban együtt adjuk egy olyan radioliganddal, amelyik valamely receptorrendszerhez specifikusan kötődik. Így bizonyítani lehet, hogy a gyógyszer az adott receptorrendszerhez kötődik-e vagy sem.

Amennyiben a radioligand és a beadott gyógyszer ugyanahhoz a receptorhoz kötődik, versengés, kompetíció alakul ki a két vegyület között a kötőhelyért. Az a vegyület, amelyik nagyobb affinitással kötődik a receptorhoz, illetve amelyikből több van az agyban, „leszorítja” a másikat a receptorról. Ezt az alapvetően a gyógyszerek specifikus receptor-affinitásának kimutatásakor elsősorban két bizonyítási eljárásban használjuk: (1. 4.B ábra).

tulajdonságú, fejlesztés alatt álló új radioligand vagy radio-jelzett új terápiás vegyület) kompetícióját többféle módon lehet tanulmányozni, ezek közül két módszer jelentősége emelkedik ki.

(i) *Előkezelés* (pre-treatment) során egy jól ismert tulajdonságú receptorliganddal (amely természetesen egy bevált gyógyszer, pl. racloprid, is lehet) a PET vizsgálat előtt „lefedjük” azon receptorrendszer kötőhelyeit, amelyhez az új radioligand kötődését vizsgálni kívánjuk. Egy előzetesen végzett „alap” PET vizsgálattal („baseline”) összehasonlítva (amelyben csak az új radioligandot alkalmaztuk jelződózisban) kimutatható, hogy amennyiben az agyi radioaktivitás felvétel elmarad az alapvizsgálati értéktől, az új ligand a vizsgált receptorrendszerhez kötődik, hiszen a receptorrendszer kötőhelyeinek lefedése után az új radioligand nem volt képes specifikus kötőhelyeihez kötődni az agyban (4.B ábra).



4.B ábra

A pre-treatment (előkezelés) módszer során a jelzett gyógyszer-liganddal először egy alapvizsgálatot végzünk, majd ezt követően egy olyan PET vizsgálatot, amely során a jelzett gyógyszer-ligand beadása előtt egy jól ismert receptor-kötődést mutató liganddal „lefedünk” egy receptor-rendszert. Amennyiben a gyógyszer ligand ezek után nem tud kötődni, bizonyítható, hogy az adott receptorrendszerhez kötődik specifikusan. (Az ábrán egy „ideális” előkezelésű PET vizsgálatból nyerhető agyi regionális radioaktivitás — idő görbét mutatunk be; a fekete négyzetek az agyi radioaktivitás változását jelölik az alapvizsgálatok során, míg az üres körök a sikeresen végzett előkezelést követően végzett vizsgálatok során nyert agyi radioaktivitás értéket mutatják.)

A displacement (leszorítás) módszer alkalmazása során a gyógyszer-ligand agyi felvételét és kötődését PET vizsgálattal követjük, majd egy adott pillanatban „hideg” radioliganddal (amelynek specifikus receptor-affinitása jól ismert és amelyet intravénásan adunk be) „leszorítjuk” a receptorokról. (Az ábrán az alapállapotban lévő agyi radioaktivitás szinteket fekete négyzetek jelölik, míg a sikeres leszorításos PET vizsgálat során nyert értékeket az üres körök.)

(ii) *Leszorítás* (displacement) során a már specifikus kötőhelyeihez bekötődött radioligandot megpróbáljuk ezen receptorokról „leszorítani” egy viszonylag nagy mennyiségben adott, jól ismert receptor-kötődést mutató másik vegyülettel. Amennyiben az azonos receptorokért történő kompetíció és a kinetikai egyensúlyok alapján (melyet — egyebek között — befolyásol a két kompetitor vegyület receptorhoz való affinitása, valamint egymáshoz viszonyított tömegük) a jelzett radioligandot a kompetitor vegyület leszorítja az adott receptorokról, bizonyítható az, hogy az új ligand specifikusan kötődik az adott receptorrendszer kötőhelyeihez (4. C ábra).

Az elmúlt évek során PET-tel számos központi idegrendszerre ható gyógyszernek a különböző receptorrendszerekre gyakorolt hatását sikerült kimutatni. Az egyik PET-tel legtöbbet vizsgált farmakológiai mechanizmus a neurolepti-

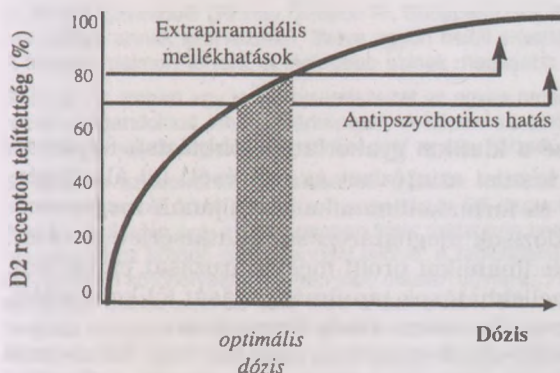
kumoknak a központi idegrendszerben lévő dopamin receptorokra gyakorolt blokádja. Szkizofrén betegekben antipszichotikus kezelés során (haloperidollal, klórpromazin-származékokkal) a központi idegrendszeri D2 dopamin receptorok ^{11}C jelzőanyagokkal való megjelenítése szinte teljesen lehetetlenné válik azáltal, hogy a kezelés során használt klasszikus neuroleptikumok a központi D2 dopamin receptorokhoz kötődve azokat „lefedik” („*total or sub-total receptor occupancy*”) (5. ábra). PET-tel az is kimutatható, hogy a klasszikus neuroleptikumokkal (pl. haloperidol, sulpirid, flupentixol) történő konvencionális klinikai kezelések során a D2 receptorok lefedése dóziszfüggő, időben igen gyorsan történik (napokon belül), s a kezelés megszüntetése után a receptorok normális „elérhetősége” napokon belül ismét helyreáll. Az elmúlt évek során ugyancsak kimutatták PET-tel, hogy a konvencionális neuroleptikumok (pl. haloperidol) nem okoznak jelentős D1 dopamin receptor blokád, viszont atipikus neuroleptikumok, például a clozapine, a D2 receptorok blokádja mellett a D1 receptorokat is lefedik (6. ábra). Ezen vizsgálatok bebizonyították, hogy például a striatumban lévő D2 vagy D1 receptorokat szkizofrén betegekben a klinikailag effektív dózisban alkalmazott neuroleptikumok lefedik („blokkolják”), s ez a „receptor-blokád” az alapja ezen gyógyszerek antipszichotikus hatásának.

Optimális terápiás dózis beállítása

A fenti tapasztalatok vezettek el oda, hogy a kutatók összefüggést keressenek az alkalmazott *optimális gyógyszerdózis* és az érintett receptorok „lefedettsége”, „okkupanciája” között. PET vizsgálatokkal intézetünkben kimutattuk, hogy tipikus neuroleptikumok (pl. haloperidol) dopamin D2-receptor okkupanciája és terápiás hatásai között igen szoros összefüggés van. A betegek legnagyobb részében kb. 70%-os receptor okkupanciánál jelentkeznek az antipszichotikus hatások, és a beteg tünetmentessé tehető. Azonban ha a dózist növelve tovább nő a D2 receptorok okkupanciája, kb. 80%-os érték felett az antipszichotikus hatások mellett megjelennek a nem kívánt extrapiramidális mellékhatások (akarrattól független mozgások, merevség stb.). Az egyéni PET vizsgálatokkal viszonylag könnyen bemérhető dózis—receptortelítettség görbe alapján megállapítható az optimális dózis alsó és felső határa. Így betegre szabottan lehet kiszámítani azt az optimális dózist, amely mellett a beteg már tünetmentessé válik és a gyógyszer nem kívánt mellékhatásai még nem jelentkeznek (7. ábra).

Az alkalmazott gyógyszeres terápia hatékonyságának követése

A PET szerepe az egyéb klinikai alkalmazásai közül is kiemelkedő az alkalmazott *terápia hatékonyságának* követésében. Intrakraniális tumorok sebészi, sugárterápiás vagy citosztatikus kezelését követően rendszeresen végzett PET vizsgálatok kimutathatják a környezetéhez képest metabolikusan nagyobb aktivitást mutató reziduális tumorszövetet, illetve a recidív tumorok jelenlétét. Tumorok, limfómák esetében az alkalmazott kemoterápia hatékonyságának követésére is alkalmasnak bizonyultak a PET vizsgálatok. Egyes esetekben, például hormontermelő mikroadenómáknál, már akár órákkal a kezelést követően



A PET vizsgálattal megállapítható az az individuálisan alkalmazandó gyógyszer-dózis, amely mellett a gyógyszer terápiás hatása optimálisan érvényesül, de mellékhatások még nem jelentkeznek. A neuroleptikumok leggyakoribb mellékhatása az extrapiramidális rendszerre gyakorolt hatás (merevség, akarattól független mozgások). A terápiás hatás általában már 70%-os receptor fedettségénél (receptor occupancy) megvan, míg a mellékhatások csak 80%-os receptor fedettség felett jelentkeznek. Ezek az individuális értékek PET vizsgálattal viszonylag könnyen kimérhetőek, és a beteg egyéni optimális terápiás dózisa kiszámítható.

kimutatható az alkalmazott gyógyszerterápia közvetlen fiziológiai hatása és annak effektivitása (8. ábra).

A széles körben tapasztalt eddigi pozitív eredmények alapján ugyancsak számottevő szerepet játszhatnak a jövőben a PET vizsgálatoknak a helyi vérátáramlás javítását kiváltó gyógyszeres terápia hatásainak felmérésében, illetve a további optimális terápia (gyógyszeres/invazív) kiválasztásában pl. stroke esetében (9. és 10. ábrák). Ilyen esetben a terápiás dózisban alkalmazott gyógyszer „biológiai effektor hatását” mérjük, vagyis azt a hatást, hogy a szer hogyan hat egyes biokémiai-élettani paraméterekre, például az agyi glükóz metabolizmusra vagy vérátáramlásra. A kérdéses *biokémiai-élettani paraméterek* mérése természetesen megfelelő PET jelzőanyagokat kell használnunk. Így az agyi vérátáramlást jelző tracer (pl. ^{15}O -víz vagy ^{15}O -butanol) alkalmazásával a cerebrális hemodinamikát befolyásoló szerek hatását lehet mérni (Gulyás és mtsai, 1998; Szakáll és mtsai, 1998), avagy az agyi anyagcsere mértékét jelző traccerek (pl. FDG vagy $^{15}\text{O}_2$) alkalmazásával anesztetikumok hatásmechanizmusát lehet tanulmányozni (Gyulai, 1998).

Terápiásan leghatékonyabb gyógyszerek kiválasztása

A PET jövőbeli alkalmazásának egyik legígéretesebb területe az *in vivo* PET és *in vitro* PET-analóg technikák együttes alkalmazása egyes központi idegrendszeri betegségekben, például agytumorkban, az optimális hatású gyógyszerkészítmények gyors előzetes szűrésére. Gáti István, a POTE Idegklinikájának docense az Uppsalai Egyetem PET központjában (1991) tumoros szövettenyészetben az egyik leggyakrabban használt PET tumor tracer, a ^{11}C -metionin felhalmozását mérve vizsgálta tumorelles szerek hatását, s az általa kidolgozott gyors és megbízható új módszer lehetőséget nyitott ahhoz, hogy egy adott tumor esetében egy *in vitro* PET-analóg rendszer segítségével rövid időn belül az adott lehetőségek közül a leghatékonyabb tumorelles szerrel kezdjék meg a gyógyszeres terápiát (vagy egészítsék ki az alkalmazott sebészi beavatkozást vagy sugárkezelést), s ugyanakkor kiválasszák azt a PET traccert is,

mellyel a tumor metabolikus állapotának követése a PET segítségével optimális.

Gyógyszerfejlesztés

Egy új terápiás szer bevezetése a klinikai gyakorlatba többfázisú folyamat, mely magában foglalja (i) a szer kémiai szintézisét és szűrését, (ii) állatkísérletekben a szer farmakokinetikai és farmakodinamikai profiljának meghatározását, (iii) a határos és mérgező dózisos meghatározását állatkísérletek során, (iv) a farmakokinetikai és farmakodinamikai profil meghatározását emberben, s végül (v) a klinikai hatások és mellékhatások tanulmányozását jól kontrollált, számos beteget magában foglaló, multi-center study formájában.

A PET módszert nem invazív volta alkalmassá teszi ismételt vagy folyamatos mérések elvégzésére, s különösen hasznos a központi idegrendszerre ható új terápiás szerek bevezetésének I. és II. fázisában történő kísérletek során, amikor a szer élettani hatásainak illetve farmakokinetikai és farmakodinamikai tulajdonságainak kiértékelésére kerül sor kísérleti állatokban, illetve kísérleti személyekben. A PET-tel végzett mérések előnyei, hogy a vizsgálandó szerek igen alacsony koncentrációban (pM—fM) vizsgálhatók, radiokémiaiilag szinte minden vegyület megjelölhető (azaz a módszer kémiai részének flexibilitása igen nagy), a módszer abszolút kvantifikációt tesz lehetővé, állatkísérletekben több állaton végzett szimultán mérések is lehetségesek, a mérések számos alkalommal ismételtelhetők ugyanazon az állaton, illetve kísérleti személyen, s a megfelelő izotópot használva a mérések akár 6—8 óra hosszát is tarthatnak.

A PET ezen előnyei a központi idegrendszeri gyógyszerek kutatásában már jól dokumentáltak. Az előzetes becslések szerint a gyógyszerfejlesztés idejét jelentősen megrövidítheti a PET alkalmazása a fejlesztés különböző fázisaiban (Farde, 1996), és ez nemcsak a gyógyszergyáraknak jelenthet igen jelentős anyagi előnyöket, hanem az érintett betegek életkilátásait és életminőségük alakulását is rendkívüli mértékben megjavíthatja.

IRODALOM:

- Comar, D. (szerk.) PET for Drug Development and Evaluation. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1995.
- Farde, L. The advantage of using positron emission tomography in drug research. *Trends Neurosci.* 19(1996):211—214.
- Gát, I. Lipoxigenase inhibition — Effects in glioma cells in vitro. Uppsala University, Ph. D. Thesis, 1991.
- Gulyás, B. A pozitron emissziós tomográfia alkalmazása a klinikai farmakológiában. In: Vizi, E. S. (szerk.) *Klinikai Farmakológia*. Budapest, 1997. pp. 1297—1306.
- Gulyás, B., Csiba, L., Kerényi, L., Galuska, L., Trón, L. PET studies on chronic stroke patients before and after a single-dose intravenous Cavinton infusion. In: Gulyás, B. and Müller-Gärtner, H. W. (eds.) *Positron emission tomography: A critical assessment of recent trends*. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher, 1998. pp. 291—306.
- Gyulai, F. Mapping cerebral responses to volatile anesthetics in humans. In: Gulyás, B. and Müller-Gärtner, H. W. (szerk.) *Positron emission tomography: A critical assessment of recent trends*. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher, 1998. pp. 273—290.
- Szakáll, S., Boros, I., Balkay, L., Emri, M., Fekete, I., Kerényi, L., Lehel, S., Márián, T., Molnár, T., Varga, J., Galuska, L., Trón, L., Csiba, L., Gulyás, B. The cerebral effects of a single-dose intravenous vinpocetine in chronic stroke patients: A PET study. *J. Neuroimaging*, 8(1988)197—204.

A SZÍNES ÁBRÁK ALÁÍRÁSAI:

2. ábra: A Cavinton® (Richter Gedeon Rt, Budapest) hatóanyaga a vinpocetin, amelyet ^{11}C izotóppal megjelölve annak szerkezetén, illetve agyon belüli eloszlását lehet feltérképezni PET segítségével. A felvétel majmon történt, a melegebb színek magasabb vinpocetin felvételt mutatnak.

3. ábra: Az emberi agy receptorrendszereit az egyes receptortípusokhoz specifikus kötődést mutató receptor-ligandokkal lehet feltérképezni. A képen az emberi agyban lévő D1-dopamin receptorok láthatók, amelyek legnagyobb sűrűséggel az agy törzsdúcaiban találhatók.

5. ábra: A szkizofréniák kezelésében gyakran használt szer, a „klasszikus — vagy típusos — neuroleptikumok” közé tartozó a haloperidol a D2-dopamin receptorokhoz kötődve fejti ki hatását. A kép bal oldalán egy még kezeletlen fiatal szkizofrén beteg agyi PET felvétele látható D2-dopamin receptorokhoz kötődő radioliganddal jelölve. A radioligand erőteljesen kötődik a törzsdúcokban lévő D2-dopamin kötőhelyekhez. A kép jobb oldalán ugyanazon beteg PET felvétele látható; a radioligand és annak dózisa azonos volt, mint a bal oldali PET felvételen. A beteg 6 héten át minden nap terápiás adagban haloperidolt kapott; a kezelés eredményeképpen tünetmentessé vált. A 6. héten készített PET felvételen a jelzett radioligand nem kötődik a törzsdúcokban lévő D2-dopamin receptorokhoz, jelezvén, hogy azokat a haloperidol teljesen „lefoglalja”. — Így bizonyítható, hogy egyes gyógyszerek milyen receptorrendszereken keresztül fejtik ki terápiás hatásukat. Ez a vizsgálat egy tipikus pre-treatment esetnek felel meg.

6. ábra: A szkizofréniák kezelésében használt „nem-típusos” neuroleptikum, a clozapin (Leponex) ugyancsak a D2, valamint a D1-es dopamin receptorokhoz kötődve fejti ki hatását. A kép bal oldalán fent a D1-es receptorok vannak megjelölve (ligand: ^{11}C -SCH23390), míg a mellette lévő felvételen a D2-es receptorok (ligand: ^{11}C -racloprid). A jobboldali képeken, melyek a beteg clozapinnel történő kezelése után készültek, látható, hogy mind a D1-es receptorok (bal oldali kép), mind a D2-es receptorok (jobb oldali kép) kevésbé intenzíven jeleníthetők meg a PET felvételen, jelezvén, hogy a clozapin kötődik mind a D1-es, mind a D2-es receptorokhoz és azokat részben lefedi.

8. ábra: Egyes központi idegrendszerre ható szerek az idegsejtek anyagcseréjére közvetlenül hatnak. Például egyes neurohormon termelő, mikroszkopikus kiterjedésű agytumorkok, az úgynevezett mikroadenómák intenzív anyagcseréje és hormontermelése leállítható. A kezelés hatékonyságát PET-tel szinte óráról órára ellenőrizni lehet. A felvételen egy agyi mikroadenóma bromokriptin injekcióval történő kezelése során a tumor fehérje-anyagcseréjének változásai láthatóak az injekció beadásakor (bal oldali kép), 9 óra múlva (középső kép), illetve egy hét múlva (jobb oldali kép). (Jelzőanyag: ^{11}C -metionin. Mats Bergström, Uppsalai Egyetem PET Központ, szíves engedélyével.)

9. ábra: Központi idegrendszerre ható gyógyszerek terápiás hatása az agyi vérátáramlás, illetve anyagcsere befolyásolásán keresztül is érvényesülhet. A felvételen agyvérzésen (stroke) átesett betegek (n=7) átlagolt agyfelvétele látható Cavinton® kezelés előtt (bal oldali kép), illetve 2 hetes intravénás kezelés után (jobb oldali kép). A PET felvétel FDG jelzőanyaggal készült és az agyi szőlőcukor felvételt mutatja. Látható, hogy a kezelés után az agyvérzés által érintett területen (amely a horizontális agysejteken a jobb oldalon helyezkedik el és a színeiben „elmarad” az ép oldaltól) az anyagcsere némileg megjavul.

10. ábra: Az előző PET felvétel alapján készült három dimenzióban rekonstruált, átlagolt agyi felvételen az agy szőlőcukor felvétele a kamera látóterén belül színessel van jelölve. E színes területen belül azon agykérgi részek, amelyekben az agyvérzés következtében a szőlőcukor felvétele nem éri el a normális élettani értéket, nincsenek kiszínezve. A bal oldali képen a kezelés előtti, a jobb oldali képen a kezelés utáni állapot látható; a kezelés után lecsökken a kórosan alacsony szőlőcukor-felvételt mutató agykérgi területek nagysága és megnő a normális anyagcserét mutató kéregrés.

Szilvási István

A PET Magyarországon — 1999

A Nukleáris Medicina Szakmai Kollégium 1997-ben — újjáalakulását követően szinte azonnal — és 1998-ban is foglalkozott a magyarországi PET-helyzettel. Állásfoglalást fogadott el a PET jelentőségéről, összefoglalta a módszer legfontosabb klinikai indikációit és tervezetet nyújtott be az Egészségügyi Minisztériumnak a hazai PET fejlesztésről. Az alábbiakban röviden bemutatjuk a Kollégium állásfoglalásait.

1. Állásfoglalás a PET vizsgálatokról

A pozitron emissziós tomográfia (PET) a nukleáris medicina rohamosan fejlődő diagnosztikai módszere, költséghatékonysága számos betegség vizsgálatában bizonyított tény. Ezért a fejlett országokban a PET centrumok és az elvégzett vizsgálatok száma is dinamikusan nő. Az orvostechnológiai fejlődés — a „baby”-ciklotronok és az ún. koincidencia-detektáló gammakamerák elterjedése folytán — a PET vizsgálatok olcsóbbakká lettek és könnyebben elérhetőkké váltak. Költséghatékonysági és gyakorlati szempontból — jelenleg — az F-18-FDG vizsgálatok hazai elterjedése kívánatos. Az egészségügy jelenlegi helyzetének ismeretében — kifejezetten a PET vizsgálatok költséghatékonysága miatt — a Kollégium véleménye szerint szakmailag indokolt

- a) a meglévő (debreceni) PET vizsgálatok számának növelése,
- b) újabb PET centrumok létesítése.

2. Műszerfejlesztési tervezet

A Kollégium 1998. szeptemberében műszerfejlesztési tervezetet állított össze, amit az alábbiakban mutatunk be.

A jelenlegi helyzet

Magyarországon egyetlen PET van. Ez a — még legszorosabban vett, abszolút indokolt — vizsgálati igény kielégítésére sem elegendő. Debreceni elhelyezése

azt jelenti, hogy az ország jelentős területe számára nem vagy csak nehezen hozzáférhető. A tételesen finanszírozott PET vizsgálatok éves száma — bár évről évre növekszik, jelenleg 800 — messze elmarad a legszükségesebb, *legkevesebb évi 4 000 vizsgálati számtól.*

Tennivalók

A cél tehát évente — legkevesebb — 4 000 vizsgálat elvégezhetősége. Ehhez a — jelenleg tételesen finanszírozott — *finanszírozási keret növelése* és az ország területén *több PET centrum létesítése* szükséges. Célszerű a PET centrumokat az *orvosegyetemekre* telepíteni, amelyek az oktatás-kutatás-fejlesztés és egészségügy regionális centrumai. A jelen gyakorlatnak megfelelően biztosítani kell, hogy a vizsgálatra kerülő betegek kiválasztásában minden szakma érdekei egyeztetve legyenek.

A fejlesztés lépcsői:

— egy dedikált PET Budapesten, egyetemen belül,

— két dedikált PET két további vidéki orvosegyetemen (sorrend: SZOTE, POTE),

— PET detektálásra alkalmas gammakamerák és/vagy (az ország gazdasági lehetőségeinek függvényében) PET centrumok létesítése a nyugat-dunántúli és az észak-magyarországi régiókban (Szombathely és/vagy Győr és Miskolc), valamint Budapesten, a legfontosabb PET-indikációjú betegeket ellátó munkahelyeken (OITI, OPNI, OOI [Országos Kardiológiai Intézet]).

A PET költséghatékonysága

Az alábbiakban néhány — az irodalomból vett — adattal szeretném bemutatni a *PET vizsgálat költséghatékonyságát* különböző klinikai-diagnosztikai kérdések megválaszolásában. (Az e témában megjelent számos nemzetközi tanulmány közül elsősorban azok jelentősek, amelyek nem izotóp- vagy radiológiai lapokban, hanem általános nagy nemzetközi folyóiratokban jelentek meg. A Medline-ban 14-et találtam 1998—1999 áprilisa között.)

A költséghatékonyság vizsgálatához számos körülmény, adat ismerete szükséges. Ezek közül csak a legfontosabbak: az epidemiológiai adatok (morbiditás, mortalitás, incidencia), a betegség természete, kórjóslata, a jelenleg használatos terápiás lehetőségek hatékonysága, az egyéb diagnosztikai eljárások teljesítőképessége, végül magának a PET vizsgálatnak érzékenységi, fajlagossági, prediktív (negatív és pozitív) értéke.

Néhány népegészségügyi szempontból igen fontos betegséget említve:

A *szoliter pulmonális kerekárnyék* (tüdőkből radiológiai eljárásokkal felfedezett ún. kerekárnyékok) vizsgálatában az Egyesült Államokban évi 30, illetve 236 millió USD megtakarítását eredményezné a PET „rutinszerű” alkalmazása. (Az első szám a Medicare, a második szám a magánbiztosítók kalkulációja alapján.) Ennek a megtakarításnak az a magyarázata, hogy a felesleges és költséges mellkasi műtétek száma jelentősen csökkenthető a PET vizsgálat elvégzésével, mert a módszer alkalmas a kerekárnyék rossz- vagy jóindulatú voltának elkülönítésére, egyéb módszerekkel nem kimutatható nyirokcsomó-áttétek felderítésére.

A *vastagbélrák* esetében a PET a műtét utáni állapot vizsgálatában jelentős. Az Egyesült Államokban betegenként 5 432, illetve 32 123 USD lenne megspórolható a PET alkalmazásával. Ennek az a magyarázata, hogy csökkenthető a felesleges, sikertelen újbóli műtétek száma, a nyirokcsomó- és egyéb szervi áttétek pontos kimutatása révén és gyakran el-

kerülhető a felesleges laparotómia (a has feltárása annak céljából, hogy a reoperációt elvégezhető-e).

A mellrák vizsgálatában a PET betegenként 485, illetve 1611 USD megtakarítását eredményezné, mert a hónalji nyirokcsomó-, illetve egyéb helyen lévő áttétek PET-tel megbízhatóan kimutathatók. A költséghatékonyságot a felesleges hónalji nyirokcsomó-eltávolítások és a felesleges emlőműtétek számának csökkenése magyarázza.

A fenti példák mellett számos — elsősorban onkológiai — indikációban igazolt a PET költséghatékonysága (prosztatárak, bőrrák, hasnyálmirigyrok stb.).

Az onkológia mellett a PET másik fontos alkalmazási területén, az ideggyógyászati diagnosztikában is igazolt a PET költséghatékonysága. Elsősorban az agydaganatok műtete után annak eldöntésében hasznos, hogy van-e daganatkiújulás a műtét területén, de pótolhatatlan a módszer az elbútlások differenciáldiagnosztikájában, az epilepszia bizonyos formáiban is.

A PET harmadik fontos alkalmazási területén, a kardiológiai diagnosztikában azért lényeges a PET, mert segítségével az dönthető el, hogy érdemes-e — az egyébként igen drága — koszorúér-műtétet vagy a katéteres értágítást elvégezni.

A PET hazai elterjedése hozzájárulna az egészségügy rendelkezésére álló pénzösszegek racionális felhasználásához. Ma már világszerte egyáltalán nem luxus-vizsgálat. Igaz, hogy drága, de megéri. Mindezek alapján úgy gondolom, hogy a döntéshozók — elsősorban az Egészségügyi Minisztérium, illetve Egészségügyi Pénztár(ak?) — bölcs döntéseik meghozatalánál, tisztán költséghatékonysági indokok alapján lehetővé teszik, hogy a PET Magyarországon ne kúriózum, hanem a betegellátás integráns része legyen.

IRODALOM:

- 1 Di Carli M et al. Value of Metabolic Imaging with Positron Emission Tomography for Evaluating Prognosis in Patients with Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. *Am. J. Cardiol.*, 73: 527—533, 1994.
- 2 Eltzman D et al. Clinical Outcome of Patients with Advanced Coronary Artery Disease After Viability Studies with Positron Emission Tomography. *JACC*, 20: 559—565, 1992.
- 3 Gupta NC, Bowman BM, Frank AL, et al. PET FDG Imaging For Follow-Up Evaluation of Treated Colorectal Cancer. *Radiology*, 199 (abstr.):181P, 1991.
- 4 Gupta NC, Dewan NA, Frank A. Diagnostic evaluation of suspected solitary nodules (SPN) using PET FDG imaging. *Chest*, 104: 119S, 1993.
- 5 Nieweg OE, Kim EE, Wong WH, Broussard WF, Singletary SE, Hortobagyi GN, Tilbury RS. Positron mission Tomography with Fluorine-18-deoxyglucose in the Detection and Staging of Breast Cancer. *Cancer*, 71(12): 3920—25, 1993.
- 6 Patz EF, Lowe VJ, Hoffman JM, et al. Evaluation of pulmonary abnormalities with 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography (PET) imaging. *Radiology*, 188: 487—490, 1993.
- 7 Pounds TR, Valk Pe, Spittler L, Haseman MK, Myes RW, Lutrin CL. (1995). Whole-body PET-FDG imaging in diagnosis of metastatic melanoma: comparison to CT. *J. Nucl Med* 36: 116P
- 8 Schelbert H. et al. Position Statement: Clinical Use of Cardiac Positron emission Tomography. *JNM*, 34: 1385—1388, 1993.
- 9 Tamaki N. et al. Prognostic Value of an Increase in Fluorine-8 Deoxyglucose Uptake in Patients with Myocardial Infarction: Comparison with Stress Thallium Imaging. *JACC* 22: 1621—1627, 1993.
- 10 Valk PE, Abella-Columna E, Tesar RD, Pounds TR, Haseman MK, Myers RW. (1996). Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of whole-body PET-FDG imaging in recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 37: 132P
- 11 Valk PE, Segall GM, Johnson DL, Pounds TR, Tesar RD, Jadvar H, Abella-Columna E (1997). Cost-effectiveness of whole-body FDG Pet imaging in metastatic melanoma. *J Nucl Med* 38: 90P
- 12 Wahl RL, Quint LE, Greenough RL, Meyer CR, White RI, Orringer Mb. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology*, 191: 371—377, 1994.

Pávics László—Csernay László

A Szeged—Debrecen PET együttműködés — két nézőpontból

A SZOTE Központi Izotópdiaosztikai Laboratóriuma és a Debreceni Orvostudományi Egyetem együttműködése több mint egy évtizedes múltra tekint vissza. Csernay László professzor, a SZOTE KIL egykori vezetője az MTA Radiológiai Bizottságában vett részt a Debreceni ATOMKI-ba telepített ciklotron radioizotópos termékeinek orvosi alkalmazására vonatkozó koncepció kidolgozásában. Részt vettünk a Debreceni PET Centrum létrehozására megkezdett tárgyalásokon és az ország sok más tudományterületének kiemelkedő képviselőivel egyetértésben szorgalmaztuk a hazánkban első PET intézet létrehozását.

Vidékről az első betegek a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem autóbuszával Szegedről érkeztek, orvosaink segédkeztek a vizsgálatok elvégzésében, illetve a vizsgálatok lelelezésében. A PET Centrum és intézetünk matematikusai az internet felhasználásával kapcsolatot építettek ki a két intézet képszervere között. A SZOTE KIL részéről a jelenlegi együttműködésben 10 diplomás (köztük 7 orvos) munkatársunk vesz részt. Munkájukat több éves PET tapasztalattal rendelkező további egy klinikus és egy matematikus kolléga segíti.

A betegellátás keretében Szegedről mintegy 150 beteg vizsgálatára került sor az elmúlt időszakban. A vizsgálati szám a nyugati normákhoz hasonló mértékre történő növelését a Szeged—Debrecen közötti közlekedés nehézségei, illetve a korlátos debreceni vizsgálati kapacitás akadályozta. Az elvégzett FDG-PET vizsgálatok értékét betegcsoportokként analizáltuk aszerint, hogy a beteg sorsának további alakítását a vizsgálati eredmény mennyiben befolyásolta (1. és 2. ábra). Ennek jellemzésére a vizsgálat pontosságának százalékos értékét határoztuk meg. Összességében a zömmel 80% fölötti eredmények az FDG-PET vizsgálatok kiemelkedő hasznosságáról győzték meg bennünket. Az oktatásban mind az orvos és nem orvos diplomások, mind az asszisztensek képzésébe beépítettük a pozitron emissziós tomográfiai ismereteket. A képzés színvonalának emelését nagyban segítik a Debreceni PET Centrumból érkező vendégelőadók. A gyógyszerészhallgatók radiofarmakológiai ismereteinek bővítésére a Debreceni PET Centrum meglátogatását iktattuk be.

A betegellátás, az oktatás mellett gyümölcsöző a két intézet közötti tudományos együttműködés is. Az eddigi eredményekről 9, több mint felerészben idegen nyelvű lapban publikált, illetve publikálás alatt álló közleményben, 20 idézhető előadáskivonatban, illetve 22 előadásban számoltunk be.

A sikertörténet nem volna azonban teljes akkor, ha nem lennének elképzeléseink a jövőre. A jelenlegi együttműködés bővítésén kívül a közlekedési nehézségek leküzdésére, illetve a hosszú várakozási idő csökkentésére első ütemben egy újonnan létesítendő Budapesti PET Központ kialakításában, illetve működtetésében vagyunk érdekeltek. A második ütemben a Budapesti és Debreceni PET Centrumból a szegedi intézet radiofarmakon ellátását kívánjuk megszervezni, illetve egy PET kamera szegedi üzembe helyezését tartjuk kívánatosnak. A harmadik ütemben önálló szegedi radiofarmakon ellátást (baby ciklotron) és PET kamera működtetést kívánjuk megvalósítani.

(P.L.)

* * *

A Debreceni PET Centrum működésbe helyezését követően a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Központi Izotópdiaosztikai Laboratóriuma kapcsolatot teremtett a debreceni központtal és az évek során igen eredményes együttműködést sikerült kialakítanunk. Már a diagnosztikai és tudományos célú kooperáció kezdetén felmerült az igény, hogy a vizsgálatok metszet- és eredményképeit minél gyorsabban megkaphassa a szegedi munkacsoport. A képek birtokában ugyanis a klinikusokkal eredményesebb konzultáció folytatható a beteg érdekében, másrészt bizonyos jelenleg még korlátos képfeldolgozási funkciókkal a betegágy mellett felmerülő problémák könnyebben oldhatók meg. A vizsgálati képek gyors továbbítására az internet használata látszott előnyösnek.

A képtovábbítás premierje 1995 októberében volt, amikor a PET centrum FTP szerverén tárolt GIF formátumú metszetsorozatokat Szegedről saját szerverünkre tudtuk leihívni. Az átvitel sebessége kielégítő volt, a képeket a szerverünkhöz kapcsolt X terminálokon tudtuk tanulmányozni. A bizonytalanságot a hosszabb idejű archiválásban és a biztos identifikálásban az okozta, hogy a sorozatok képei speciális debreceni azonosítószámot tartalmaznak csupán és a faxon küldött jegyzőkönyvekből kell a betegek és a vizsgálat adatait megismerni, illetve a képekkel egyesíteni. A GIF képek szinkódoltak, további módosításuk korlátozott, Photoshop programmal azonban nagyíthatók.

A probléma azonban sokkal általánosabb, nem lehet a Debrecen—Szeged PET képtovábbításra redukálni. Feltehetően a közeljövőben a debreceni vizsgálati kapacitás növekszik, előbb-utóbb — remélhetőleg inkább előbb — Budapesten, utóbb majd Szegeden is PET centrumok vagy legalább PET kamerák kezdik meg működésüket. Az egy-két-három centrum feladata az ország PET diagnosztikai igényeinek lehető maradéktalan kielégítése. A készített képeket a különböző egészségügyi intézmények szakembereihez kell *veszteségmentesen, szabványosan* továbbítani. A megoldás a *magyar teleradiológiai szolgáltatás* megteremtése. A műszaki-technikai színvonal ezt ma már hazánkban is lehetővé teszi.

Milyen nehézségekkel kell megküzdenünk? Pillanatnyilag a radiológiai, nukleáris medicinai képek törvényes, szabvány szerinti, a személyi adatvédelem

kivánalmait kielégítő továbbításának *megoldatlan jogi, etikai és minőségbiztosítási problémák* állják az útját. A pénzügyi kérdések ezek mellett másodrendűeknek tűnnek. A számítástechnikai megoldást illetően a kívánalmakat és a lehetőségeket két csoportban foglaltam össze: az ún. *ideális megoldás mellett a még elfogadható esettel* foglalkozom röviden.

A PET képek és kísérő adataik (betegadatok, felvételi technikát jellemző paraméterek és közvetlen képadatok) továbbítását a *DICOM szabványnak megfelelően* kell megoldanunk. Mivel a DICOM szabványban a beteg személyi adatai az elküldött fájlnak integráns része, gondoskodni kell az átvitel során ezek védelméről. A külön, bérelt (például ISDN) vonal megfelel ennek a kívánalomnak, de internet használata esetén meg kell oldani a betegek adatainak kódolását, illetve a fogadóállomáson ezek dekódolását. Kívánatos lenne a PET vizsgálatok mérési adatainak teljességét (az ún. row datakat) továbbítani, amelyeket a fogadóállomáson az eredeti PET szkennelrel kompatibilis eljárással lehetne rekonstruálni. A már rekonstruált metszetek teljes körű továbbítása is elfogadható, ha a továbbítás DICOM szabványnak megfelelően történik, mert ebben az esetben DICOM kompatibilis képfeldolgozó programokkal (például OSIRIS) a metszetek *posztprocesszálása* lehetségessé válik. A konkrét klinikai problémák megválaszolása ugyanis igen gyakran a indikáció felállításának helyén végzett utólagos képfeldolgozással, módosítással válik lehetővé. Az utólagos helyi képfeldolgozás biztosítása ezért mind az ideális, mind az elfogadható esetben lényeges kívánalom. Ez megteremti a lehetőségét egyéb, morfológiai szempontból releváns képalkotó eszközökkel a PET centrumtól távol készített képek PET képekkel történő fuzionáltatásának.

A fúziós képek (például MR—PET vagy CT—PET) elsősorban funkcionális szempontból nyújtanak lényegesen több információt. Hazánkban erre jó példa a Debrecen és Kaposvár közötti kapcsolat, a debreceni PET képek és a kaposvári MR képek sikeres fúziója. Ezt a megoldást kell minél előbb szabványosítva, a beteg személyi adatainak védelmét biztosítva, széles körben bevezetni.

A SZOTE már működő DICOM szabványú PACS rendszere reményt nyújt egy ütőképés magyar teleradiológiai rendszer kifejlesztésének támogatására és ezen keresztül a hazai PET centrumokkal történő hatékony együttműködésre.

(Cs.L.)

PET képek továbbítása Debrecen—Szeged között:

- Start: 1995 október
- Képek és betegadatok elkülönítve (fax)
- GIF sorozatok (transzverzális, szagittális, koronális) debreceni FTP szerverről szegedi kezdeményezésre
- Képek X terminálon (UNIX) megtekinthetők
- GIF képek szinkódoltak (256) speciális programokkal módosíthatók (pl. Photoshop)
- Adatvédelem: a képeken nincsenek betegadatok!

Kívánatos (szabványos) képtovábbítási megoldás:

Teleradiológia:

- Képek és kísérő adatok DICOM szabvány szerint
- Személyi adatok is részei a küldött fájlnek ezért adatvédelem elkerülhetetlen (kódolás—dekódolás)

Hazai nehézségek:

- Megoldatlan jogi, etikai, minőségbiztosítási kérdések

Ideális eset:

- ISDN kapcsolat (64 Kb/s átviteli sebesség, külön vonal, mások által nem „látható”)
- Eredeti felvett adatok (row data)
- Helyileg speciális, az eredeti PET scannerrel kompatibilis feldolgozó program

Elfogadható eset:

- Internet kapcsolat (terheléstől függő átviteli sebesség, könnyen „lehallgatható”: ezért
- kódolás (titkosítás) szükséges
- Rekonstruált metszetek (transzverzális, szagittális, koronális DICOM) — önálló headerekkel

Helyileg DICOM kompatibilis képfeldolgozó programok (pl. Osiris):**Ideális eset:**

- Helyi képfeldolgozás: rekonstrukció, 3D, nagyítás, háttérlevonás, kvantitatív adatok stb.
- Képfúzió DICOM szabvány szerint elérhető egyéb képalkotó modalitások; CT, MR, SPECT képeivel

Elfogadható eset:

- Helyi képfeldolgozás a már rekonstruált metszetek alapján: 3D, nagyítás, háttérlevonás, kvantitatív adatok stb.
- Képfúzió DICOM szabvány szerint elérhető egyéb képalkotó modalitások; CT, MR, SPECT képeivel

A SZÍNES ÁBRÁK ALÁÍRÁSAI:

1. *ábra:* Non-Hodgkin limfóma miatt vizsgált beteg FDG-PET vizsgálatának a mellkas magasságában rekonstruált transzverzális metszetképe. Az aktív limfómának megfelelően intenzív radiofarmakonhalmozás ábrázolódik (nyilak).

2. *ábra:* Agyi FDG-PET vizsgálat transzverzális metszetképei. A kétoldali temporális aktivitáscsökkenés Alzheimer típusú demenciára utal (nyilak).

Ésik Olga—Trón Lajos

A PET alkalmazása az onkológiában

Hazai tapasztalatok *

Napjaink orvostudományában kiemelt jelentősége van az onkológiának. Még számos lezáratlan kérdést kell tisztázni, hogy ismertnek tekinthessük a daganatok keletkezésének, lefolyásának részleteit, illetve a hatékony terápiás modalitások kialakításának meghatározó szempontjait. A megállapítás alól nem kivétel a nukleáris medicina sem, amit szemléletesen tükröz az a tény, hogy a szakterület legutóbbi berlini világtudományos kongresszusán (1998) az előadások témakör szerinti megoszlásában onkológia (22,3%), kardiológia (13,8%) és agyvizsgálatok (9,8%) sorrend alakult ki (2).

A PET-módszer bevezetésének nagyon jelentős hatása volt az onkológiai indikációval végzett képalkotási gyakorlatra. Ez azzal magyarázható, hogy a PET fiziológiás nyomjelző anyagokat alkalmaz, és ily módon alkalmas az életképes daganatszövet megjelenítésére; minden eddigi képalkotó módszernél pontosabb információt szolgáltat a primer daganatról, nyirokcsomó- és szervi áttéteiről, illetve a tumoros gócnak a különböző kezelési (sebészet, sugárterápia, kemo/hormon/immunterápia) eljárásokra adott válaszárol. A PET azonban véges érzékenységgű, nem képes a mikroszkopikus méretű daganatsejtek kimutatására.

Rövidítések:

cc. = carcinoma, CT = computer tomograph, DOTE = Debreceni Orvostudományi Egyetem, FDG = fluoro dezoxi glukóz, HMB45 = monoclonal mouse antihuman melanosome antibody, LCA = leukocyte common antigen, MRI = magnetic resonance imaging, NHL = non-Hodgkin limfóma, OOI = Országos Onkológiai Intézet, PET = pozitron emission tomography

A PET előzőekben vázolt kivételes sajátágaival magyarázható, hogy napjainkban az ilyen vizsgálatok 70—80%-át világszerte onkológiai indikációk miatt végzik. Ezzel a hazai gyakorlat is összhangban van: az elmúlt öt évben a DOTE PET Centrumában végzett vizsgálatok indikáció szerinti megoszlásában 77%-kal szerepelt az onkológia (16, 17). Az onkológiai javallattal végzett vizsgálatok

*A tanulmány az OTKA T-16149 és T-25827, valamint az ETT 12/1996 és 349/1996 támogatásával készült.

jelentős hányadát az OOI-ben kezelt, illetve konzultált betegeken végeztük: az elmúlt öt évben 399 betegben indikáltunk PET-vizsgálatot (1. táblázat). A vizsgálatok meghatározó hányada [^{18}F]-fluoro dezoxi glükóz (FDG), illetve ^{11}C -metionin nyomjelző anyagokkal történt, melyek lehetővé tették a glükózanyagcsere, illetve a fehérjetranszport és -metabolizmus tanulmányozását. Csak néhány esetben került sor (bizonyos, az onkológiával kapcsolatos, differenciál-diagnosztikai kérdések megválaszolása céljából) perfúziós tracerrel, ^{15}O -butanolal végzett vizsgálatra (8).

Ismert primer tumorok PET-vizsgálata

Az FDG és a ^{11}C -metionin radiofarmakonok közötti választás a már azonosított daganatok esetében a leképezni kívánt régió méretén (és ezen keresztül a radioaktív izotóp felezési idején) kívül egyéb szempontoktól is függött. Ezek közül a leglényegesebb faktor a daganat proliferációs aktivitása, melyet előzőleg patológiai/molekuláris patológiai módszerekkel határoztunk meg vagy a körfolyásra vonatkozó korábbi adatok alapján becsültünk. Alacsony proliferatív aktivitású daganatok esetében előnyben részesítettük a ^{11}C -metionin vizsgálatot az FDG-vel szemben, mivel ezeknek a tumoroknak viszonylag alacsony a glükózanyagcseréje (6), míg a fokozott fehérjeszintézis ilyenkor is kimutatható. A két nyomjelző anyag közötti választásnál számításba kell venni a várható da-

1. táblázat

Az Országos Onkológiai Intézetből 1994—1998 között indikált PET-vizsgálatok megoszlása a nyomjelző anyagok és az indikációk szerint.*

Nyomjelző anyag/indikáció	Vizsgálatok száma (%)		Konkluzív eredmények száma (%)	
FDG				
Ismert primer tumor				
— staging/restaging	156	(49)	128	(77)
— a terápia eredményének lemérése	112	(36)	92	(82)
Primér diagnosztika	48	(15)	29	(60)
(— ebből occult tumor keresése: 27)				
Összes FDG vizsgálat	316	(100)	249	(79)
^{11}C-metionin				
Ismert primer tumor				
— staging/restaging	33	(42)	27	(82)
— a terápia eredményének lemérése	21	(26)	17	(81)
Primér diagnosztika	25	(32)	13	(52)
(— ebből occult tumor keresése: 5)				
Összes ^{11}C-metionin vizsgálat	79	(100)	57	(72)
^{15}O-butanol				
Onkológiával kapcsolatos indikáció 4				
Összes PET vizsgálat	399			

*A táblázatban feltüntettük, hogy a vizsgálatok milyen hányada eredményezett egyértelmű választ az indikációban megfogalmazott kérdésre (konkluzív eredmények).

gatanos gócek környezetének fiziológiás radiofarmakon-felvételét is annak érdekében, hogy a beadott nyomjelző anyaggal lehetőség szerint jelentős tumorhátter kontrasztot tudjunk elérni.

Azonosított primer tumorok esetében az FDG és ^{11}C -metionin nyomjelző anyagokkal a staging/restaging érdekében, illetve a terápiára adott válasz lemerése céljából végzett klinikai vizsgálatokkal az esetek 77–82%-ában értünk el konkluzív, a terápia szempontjából meghatározó eredményt (1. táblázat).

Az életképes daganatszövet jelenlétére utaló PET-vizsgálat különösen fontos morfológiai metszetképkalkító eljárásokkal (CT, MRI) normális méretű (tehát e vizsgálatok alapján tumormentesnek tartott) nyirokcsomók tényleges állapotának felmérésére (1, 4, 5, 12, 15, 18). Az 1. ábrán olyan betegek képeit mutatjuk be, akiknek nyirokcsomóáttéteit csak a PET-vizsgálat tudta igazolni. A nyirokcsomó-staging diagnosztikai pontossága PET-vizsgálattal csak 90% körül van, és minden terápiás döntést ennek tudatában kell meghozni. Differenciáldiagnosztikai szempontból fontos, hogy az FDG halmozódik a gyulladásokban, reaktív nyirokcsomókban, műtéti és posztirradiációs hegekben, ugyanakkor a tumorok cisztikus részleteiben, a nekrozisokban, az alacsony proliferatív kapacitású daganatokban nem, illetve minimálisan halmozódik. A ^{11}C -metionin kórosan halmozódik a reaktív nyirokcsomókban. Mindkét nyomjelző anyag esetében a kiértékelésnél nehézséget okozhat a daganatok környezetében a fiziológiásan jelentős radiofarmakon-felvétel (pl. a máj és a mirigyek fokozott FDG, illetve ^{11}C -metionin felvétele).

A csak áttéteiről ismert, occult primer daganat keresése

A primér tumordiagnosztikához szokás sorolni az occult, csak áttétek alapján ismert daganatok felkutatását, a szoliter (tüdő/hasnyálmirigy) gócek differenciáldiagnosztikáját és a potenciálisan meglévő daganat lokalizálását bizonyítottan „cancer family” szindróma génhordozó személyekben. Ebben a csoportban a csak áttéteiről ismert, occult primér daganatok felkutatása jelenti a PET-vizsgálatok leggyakoribb indikációját (1. táblázat). Ezek a nyilvánvaló metasztatikus potenciállal rendelkező tumorok a daganatfejlődés és -terjedés egyelőre megmagyarázhatatlan rejtélyének számítanak, ugyanis a meglévő áttétek mellett a nehezen azonosítható primer gócek regressziót, involúciót vagy éppen lassú proliferációt is mutathatnak. A korábbi évtizedekben kórismézett occult tumoros betegek további átlagos élettartama mindössze 3–4 hónap volt (10), ami jelenleg, bizonyos szövettani típusok mellett akár években mérhető időtartamot is elérhet (9, 10). Az occult daganatok mintegy 40%-a eredményesen kezelhető, s ez indokolja a hisztogenezis meghatározására és a primer góc azonosítására irányuló erőfeszítéseket (9).

A közlemények és a kézikönyvek (9–11) az occult daganatok előfordulási arányát az összes daganat 5%-a körül adják meg. A kivizsgálás eredményessége szempontjából meghatározó tényező a patológiai lelet megbízhatósága. Általánosságban elmondható, hogy a megbízható patológiai vélemény kialakításához a citológiai mintavétel nem elégséges, és a helyes kórisme megállapítása immunfenotipizálást, esetleg (ritkán) elektronmikroszkópos vagy (egyre gyakrabban) molekuláris biológiai vizsgálatokat is igényelhet. Az áttét eltávolítása után a patológus mindenképpen nyilatkozik arról, hogy mely szövettani alaptípusba

2. táblázat

Az occult primer tumoros betegcsoport klinikai jellemzői

<i>Az áttétek szövettani megoszlása (n=27)</i>	
- adenoccc.	15
- rosszul differenciált cc.	5
- laphámcc.	4
- kissejtes tumor	3
<i>PET-vizsgálattal lokalizált primer daganatok megoszlása (n=10)</i>	
- tüdőrák	3
- emlőrák	3
- hypopharynxrák	2
- vastagbélrák	1
- NHL	1
<i>Az áttétek klinikai és patológiai jellemzői (n=27)</i>	
<i>Citológiai/patológiai igazolás</i>	
- patológia	24
- citológia	3
<i>Betegenkénti független patológiai leletek száma</i>	
- három vagy több	6
- kettő	13
- egy	8
<i>Immunfenotipizálás</i>	
- történt	19
- nem történt	8
<i>A vezető klinikai tünetet okozó áttét típusa</i>	
- szoliter góc (szervi, nyirokcsomó)	12
- egyetlen nyirokrégió érintettsége	10
- több daganatos góc	5

tartja besorolhatónak a daganatot. Mivel a limfoid tumorok, a melanóma és a szarkómák immunfenotipizálása viszonylag könnyen megoldható az LCA-, HMB45-, illetve vimentin-pozitivitás alapján, a tisztázatlan hisztogenezisű esetek között a cc. vezet. A publikált adatok összesítése alapján (9, 10) a leggyakoribb ilyen cc.-kategóriák az adenoccc. (65—70%), a rosszul differenciált cc. (15—20%), a laphámcc. (5%), a kissejtes, többnyire neurogén fenotípust expresszáló tumor (általában cc., 5%), illetve a rosszul differenciált daganat (5%). Ez utóbbi típusnál a vizsgálat idején nem állapítható meg a tumor hisztogenezise, de a patológia várható fejlődésének következtében ezzel a körismével egyre ritkábban találkozunk majd.

A patológus csak akkor képes pontos körismét adni, ha az onkológus a klinikai kép alapján a legvalószínűbb diagnózis(ok)ra rákérdez. Ez lehetséges, és megkockáztatható az a kijelentés, hogy az occult tumor keresése is algoritmizálható. Mít kell az onkológusnak ehhez tudnia?

1. Ismernie kell valamennyi daganattípus anamnézisében szereplő tényezőket, illetve a daganatok természetes kórlefolyását.

2. Részletes ismeretanyaggal kell rendelkeznie a nyirokrendszeri áttétképződés dinamikájáról (3, 14). A nyirokcsomók jellemző módon egymást követően,

a nyirokáramlás aktuális irányának megfelelően, és a daganat szövettani típusától többnyire függetlenül, azonos terjedési módra utalóan válnak érintetté (1. ábra). A PET-módszer hatékonyan elősegítheti a nyirokrendszer kutatását, különösen a PET-CT-MRI fúziós technika felhasználásával, ami már hazánkban is elérhető (7).

3. Az onkológusnak ismernie kell a hematogén áttétképződés dinamikáját is, aminek a szervek vérellátása képezi az alapját. Különösen fontos a kettős vérellátású szervek keringésének részletes átgondolása. Az áttétképződést ugyanakkor bizonyos „homing”-tényezők is befolyásolják, melyek ismerete bizonyos áttétlokalizációk esetén elősegíti a primer daganat valószínűsítését.

A fentebb említett ismeretek birtokában a klinikus megfogalmazhatja a patológus számára a primer daganat lokalizációjával kapcsolatos, és az eset egyedi sajátosságain alapuló konkrét kérdését. Ezt követően a patológiai és a klinikai adatok birtokában elindíthatja a tumorkeresésre irányuló klinikai vizsgálatokat. Csak azokat a lokalizációkat kell végigkutatni, amelyekre a patológiai lelet utal, illetve amelyek a nyirok- és a véráramlás dinamikája alapján szóba jönnek. A lokalizálást számos konvencionális diagnosztikai eljárás (CT, MRI, UH, endoszkópia stb.) támogatja. Ezen vizsgálatok eredménytelensége esetén az occult tumor keresésére célszerű PET-vizsgálatot indikálni.

Az OOI-ben kezelt betegek közül az elmúlt években 27 alkalommal indikáltunk egésztet FDG PET-vizsgálatot az occult primer tumor felkutatására olyan esetekben, amikor a konvencionális kivizsgálás nem vezetett eredményre. A betegcsoportot jellemző klinikai adatokat a 2. táblázat foglalja össze. Az elsődleges daganatot az esetek 37%-ában (10 esetben) az FDG PET-vizsgálat alapján találtuk meg (közülük 2 beteget a 2–3. ábrán mutatunk be). A 37%-os lokalizálási hatékonyság magasabb, mint az irodalomból ismert, hasonló körülmények között folytatott tanulmányban nyert 24%-os adat (11). A jelentősnek mondható hazai eredményességet részben a patológiai diagnosztika megalapozottságában látjuk (a betegek meghatározó hányadának körisméjét patológiai és nem citológiai vizsgálat támasztotta alá, a specimenek jelentős részét legalább 2 független patológus vizsgálta és magas volt az immunfenotipizálás aránya is), ami sok esetben már a klinikai adatok alapján valószínűsítette a lokalizációt. A betegcsoport előnyös összetételű volt abból a szempontból is, hogy csak kevés számú esetben tapasztaltunk többszörös tumoros góccokat (ezek megléte nehézséget jelentett volna a PET-kepeken megjelenő, fokozott radiofarmakon-akkumulációt mutató góccok primer vagy áttétes voltának elkülönítésekor).

A primer tumorok felkutatása lehetővé tette a megfelelő és hatékony kezelési eljárások megválasztását, így szervmegtartó sebészi és/vagy sugárkezelést (2 hypopharynx-tumor); szervmegtartó műtétet, posztoperatív sugárkezelést és kemoterápiát (3 emlőrák); palliatív sebészi beavatkozást (1 colontumor); megfelelő kemoterápiás protokoll választását (1 NHL, 3 tüdőtumor). A PET-tel körismézett NHL-re külön ki kell térni. A PET-kép alapján vált kétségesse a korábban cc.-nek véleményezett áttét limfómás eredete, ugyanis a nyirokcsomók érintettsége mellett a lépben is kimutatható volt egy daganatos góc. Ez utóbbi nem jellemző cc.-re, s ugyanakkor patognomikus a malignus limfómákra. Az utánvizsgálat kiderítette, hogy a beteg metszeteit csak egyetlen patológus látta és nem történt immunfenotipizálás. A PET-lelet alapján végzett szövettani revízió helyes körismére vezetett. A 27 fős betegcsoport átlagos túlélése 28 hónap

(szélső értékek 4, illetve 114 hónap), ami disszeminált betegség esetén kedvező érték, különösen annak figyelembevételével, hogy ez nem a végleges túlélés, hiszen a 27 betegből ma még 19 él.

Összegezve: vizsgálatainkban a PET-módszer eredményességét 37%-nak találtuk az occult primer tumor keresése során. Ez jelentősnek mondható, hiszen ezekben a betegekben a megelőző konvencionális diagnosztika együttes hatékonysága 0%-nak bizonyult. Saját tapasztalatunk alapján úgy foglalnunk állást, hogy a hagyományos diagnosztikai eljárások eredménytelensége esetén érdemes PET-módszerrel is megkísérelni a primer daganat felkutatását, hogy a betegek kezelését a helyes kórisme alapján lehessen végezni.

A PET olyan metszetképképző eljárás, amely nemcsak a daganatról, hanem az egész emberi szervezetről is átfogó metabolikus információt nyújt. Ez páratlan lehetőséget jelent a klinikum számára, hiszen a vizsgálatok „melléktermékeként” gyakran választ lehet kapni olyan klinikai kérdésekre is, amelyeket az indikáció során meg sem fogalmaztak. Az említett óriási lehetőségekkel nincs összhangban, hogy viszonylag lassan nő az onkológiai felhasználók részéről a vizsgálatok iránti igény (13). Ennek ellenére nem lehet kétséges, hogy a nyomjelző anyagok számának korlátlan növelésének elvi lehetősége, valamint a gyors instrumentális fejlesztés és nem utolsósorban az egyre szélesebb körben történő felhasználás miatti költségcsökkenés a PET-vizsgálatok számának igen jelentős emelkedéséhez fog vezetni.

IRODALOM:

- Adams, S., Baum, R.P., Stuckensen, T. és mtsai: Prospective comparison of ^{18}F -FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. Eur. J. Nucl. Med., 1998, 25, 1255—1260.
- Britton, K.E.: Highlights lecture of the European Association of Nuclear Medicine and World Federation of Nuclear Medicine and Biology Congress, Berlin 1998. Eur. J. Nucl. Med., 1998, 25, 1671—1684.
- Clouse, M.E., Wallace, S.: Lymphatic imaging. Lymphography, computed tomography and scintigraphy (In: Golden's Diagnostic Radiology. Ed.: Harris, J.H. Jr.) 2nd ed., Williams and Wilkins, Baltimore — London — Los Angeles — Sydney, 1985.
- Cremerius, U., Effert, P.J., Adam, G. és mtsai: FDG PET for detection and therapy control of metastatic germ cell tumor. J. Nucl. Med., 1998, 39, 815—822.
- Crippa, F., Agresti, R., Seregni, E. és mtsai: Prospective evaluation of fluorine-18-FDG PET in presurgical staging of the axilla in breast cancer. J. Nucl. Med., 1998, 39, 4—8.
- Di Chiro, G., DeLaPlaz, R.L., Brooks, R.A. és mtsai: Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [^{18}F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. Neurology, 1982, 32, 1323—1329.
- Emri M., Ésik O., Repa I. és mtsai: A metszetképképző eljárások (PET/CT/MRI) képi fűzőja hatékonyan elősegíti a terápiás döntést. Orv. Hetil., 1997, 138, 2919—2924.
- Ésik O., Emri M., Csornai M. és mtsai: Radiation myelopathy with partial functional recovery: PET evidence of long-term increased metabolic activity of the spinal cord. J. Neurol. Sci., 1999, 163, 39—43.
- Greco, F.A., Hainsworth, J.D.: Cancer of unknown primary site (In: Principles and practice of oncology. Eds.: DeVita, V.T. Jr., Hellman, S., Rosenberg, S.A.) 5th ed., Lippincott—Raven Publ., Philadelphia, 1997, pp 2423—2443.
- Hainsworth, J.D., Greco, F.A.: Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. New Eng. J. Med., 1993, 329, 257—263.
- Kole, A.C., Nieweg, O.E., Pruim, J. és mtsai: Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. Cancer, 1998, 82, 1160—1166.
- Nettelbladt, O.S., Sundin, A.E., Valind, S.O. és mtsai: Combined fluorine-18-FDG and carbon-11-methionine PET for diagnosis of tumors in lung and mediastinum. J. Nucl. Med., 1998, 39, 640—647.
- Price, P.: Is there a future for PET in oncology? Eur. J. Nucl. Med., 1997, 24, 587—589.
- Rusznayk I., Földi M., Szabó G.: Lymphatics and lymph circulation. Pergamon Press Ltd., New York — Oxford — London Paris, 1960.

- 15 Stumpe, K.D.M., Urbinelli, M., Stenert, H.C. és mtsai: Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. Eur. J. Nucl. Med., 1998, 25, 721—728.
- 16 Trón L., Ésik O., Borbély K. és mtsai: Első hazai tapasztalatok pozitron emissziós tomográfias (PET) vizsgálatokkal. Orv. Hetil., 1997, 138, 259—269.
- 17 Trón L., Ésik O., Kovács Z. és mtsai: ^{11}C -metionin: hatékony radiofarmakon az alacsony proliferatív kapacitású daganatok PET-vizsgálatához. Orv. Hetil., 1997, 138, 2107—2112.
- 18 Vansteenkiste, J.F., Stroobants, S.G., Dupont, P.J. és mtsai: FDG-PET scan in potentially operable non-small cell lung cancer: do anatometabolic PET-CT fusion images improve the localisation of regional lymph node metastases? Eur. J. Nucl. Med., 1998, 25, 1495—1510.

A SZÍNES ÁBRÁK ALÁÍRÁSAI:

1. ábra: Hasonló nyirokterjedést mutató daganatok nyirokcsomó-manifesztációi egésztet FDG PET-vizsgálattal: jobb oldali nyelvgyök laphámcc. (a) jobb oldali medullaris pajzsmirigy cc. (b), valamint jobb nyakfélről kiinduló Hodgkin-kór (c). Érintett a jobb nyaki (a), a jobb supraclavicularis (a, c), a jobb deltoideopectoralis-axillaris (a, c), a felső mediastinalis (a,b,c), valamint a jobb tüdőhilusi nyirokrégió (a). A képeken fiziológiás aktivitással rajzolódnak ki a vesék, a máj, az izmok, a bőr, illetve a belek.

2. ábra: A bal oldali, adenoc.-ként kórismézett axillaris nyirokcsomóáttétet adó, 1 cm-es primer tumort az FDG PET-vizsgálat a bal emlő mediális alsó negyedébe, a mellkasfal közelébe lokalizálta. Az emlőműtét igazolta a kórismét. A képen fiziológiás aktivitással rajzolódik ki a szívizom.

3. ábra: A hát bőréről részlegesen eltávolított, adenoc.-ként kórismézett áttétet adó primer tumort az FDG PET-vizsgálat a jobb tüdőhilusra lokalizálta. (A CT érzékenysége ebben a régióban csak 60% körüli érték, ezzel van összhangban, hogy a korábban készített mellkasi CT-felvétel utólagos megtekintésekor sem volt nyilvánvaló a daganat.) A primer tumor lokalizációját a bronchoszkópia és a szövettani mintavétel megerősítette.

PET a koponyaűri diagnosztikában

A PET-vizsgálat olyan funkcionális, nem invazív vizsgáló eljárás, amellyel számos élettani folyamat *in vivo* monitorozható. A PET az élő szövetekbe juttatott izotópok sugárkibocsátását érzékeli és képezi le. Az adott szerv funkciójától függően megválasztható az a molekula, amelynek affinitása van a vizsgálni kívánt funkcióhoz, szervhez. Megjelöljük izotóppal (létrejön a radiofarmakon), a betegbe juttatjuk és a radiofarmakon eloszlását a célszerumben PET technikával mérjük. A PET-módszert a műszerek folyamatos tökéletesítése és a radiofarmakonok állandó fejlesztésének széles körű lehetőségei az agy funkcionális nem invazív vizsgálatának arany etalonjává tették.

A debreceni PET centrumban neurológiai indikációval végzett PET vizsgálatok megoszlását az 1. táblázatban foglaltuk össze. Intézetünkben évente közel 700 koponyaműtét történik intrakraniális tumor indikációjával, amelynek több mint a fele glioma. E területen a PET szerepe nemcsak fontos, de gyakran nélkülözhetetlen. Jelentős számban szerepelnek még intézetünk beteganyagában olyan betegek, ahol a differenciális diagnosztikában, a műtéti indikáció felállításában és a műtéti tervezés során a PET vizsgálatok ugyancsak fontosak, olykor nélkülözhetetlenek. Betegeink nagy részében viszont ezek a vizsgálatok nemcsak fontosak, de sürgősek is, tekintettel a koponyaűri folyamatok gyors progressziójára. Az ilyen állapotú betegek nehezen, vagy egyáltalán nem szállíthatók. Ezen felül vannak olyan betegek, akiknek a súlyos általános állapota nehezíti, illetve teszi lehetetlenné a betegszállítást. Előbbi okok miatt, a PET indikációjú betegeink jelentős része sajnos nem kerülhet PET vizsgálatra.

1. táblázat

Neurológiai indikációjú PET vizsgálatok megoszlása

	FDG	Metionin	Butanol
1994	67	0	0
1995	74	0	0
1996	88	3	0
1997	65	14	4
1998	146	21	

Az elsődleges *koponyaűri daganatok* a halálokok 1,2%-át jelentik, amelyeknek több mint 50%-át a gliómák képezik. A terápiás stratégia kialakításában alapvető fontosságú a tumorok malignitásának (rosszindulatúságának) meghatározása (1—4). A CT és MR technikák kitűnően mutatják a szövetek morfológiáját (szerkezetét), kontrasztanyag felhasználásával segítik az differenciáldiagnózist, de nem mindig eredményesek az agyi megbetegedések elkülönítésében, valamint a daganatok biológiai magatartásának meghatározásában. A tumorok malignitási fokának a kontrasztanyag-halmozás nem érzékeny jelzője, a jelenléte vér—agy gát károsodásra utal, amely egyéb körfolyamatokban is fennáll. A szövetminta hisztológiai vizsgálatának eredménye a mintavétel helyének szoros függvénye, ami nem biztos, hogy a tumor malignus, illetve legmalignusabb részéből származik. Problémát jelenthet a daganatok pontos határának megállapítása, műtéti beavatkozást vagy sugárterápiát követően pedig a recidiv (kiújult) tumor elkülönítése a sugár- és/vagy kemonekrózistól.

Napjainkban két technológia segítségével jutunk biológiai információhoz, az MRS (MR-Spektroszkópia) és PET eljárásokkal. Az MRS a szöveti anyagcseretermékek koncentrációjáról ad felvilágosítást, PET vizsgálatokkal szöveti metabolizmust (anyagcserét) mérünk. Az MRS klinikai alkalmazása mind a mai napig korlátozott, hazánkban nem elérhető.

A gliómák glükózfelhasználása egyenes arányban áll a malignitási fokokkal (1. ábra). A glükózfelhasználás csúcsát mérve a tumorok területében, szignifikánsan magasabb értékeket találunk a szövettanilag rosszabb indulatú daganatokban, mint a benignus (jóindulatú) formákban (2—4). FDG-PET módszerrel megbízhatóan detektálható a daganatok malignus átalakulása. A módszer nélkülözhetetlen a kiújult daganat és a sugár-, illetve kemonekrózis elkülönítésében. A nekrotikus, halott szövetben a glükóz-anyagcsereszint csökkent, ellentétben az élő tumorszövet glükózfelhasználási szintjével, igényével (3—5).

A daganatsejt aminosav transzportjának követése PET módszerrel ugyancsak alkalmas és hasznos a tumorok diagnosztikájában (6—7). A ^{11}C -Metionin (Met) trészter (radiofarmakon) jól használható a daganatok határainak pontos megjelölésére (2. ábra), különösen a benignus, de „lokalizációnál fogva” rosszindulatú tumorok határainak pontos megjelenítésére. A ^{11}C -Met-PET vizsgálatok fontosak a tumorok és nem tumorok elkülönítésében.

A PET-anyagcsere térkép értékeléséhez mind a klinikai, mind a morfológiai adatok (MR, CT) ismerete szükséges. Kisebb kiterjedésű elváltozások, illetve azok határainak egyértelműbb és megbízhatóbb megjelenítéséhez a morfológiai és funkcionális adatok egymásbavetítése (fúziója) különösen hasznos (1., 2. ábra). A daganatok és egyéb koponyaűri folyamatok elkülönítésében a tisztázandó kérdés függvényében különböző PET anyagcsere, véráramlás, receptoraktivitás stb. vizsgálato(ka)t végzünk.

A *meningeomák* a koponyaűri daganatoknak kb. 14%-át teszik ki. Általánosságban benignus daganatként elfogadott elváltozások, amelyek sebészi beavatkozással gyógyíthatók (8). Irodalmi adatok szerint a szövettanilag benignus meningeomák 29%-a recidívál. Az áttétet okozó meningeomák több mint 50%-a eredetileg benignus formából eredt. A kiújulás lehetőségét fokozza a funkcionálisan fontos kérgi területek, koponyacsont, duralis szinuszok érintettsége, amelyek a teljes eltávolítást megnehezítik, olykor lehetetlenné teszik. Jelentősen

alacsonyabb glükózfelvételt mutatnak azok a meningeomák, amelyek növekedési és kiújulási tendenciája elmarad a malignus típusú tumoroktól. Azok a meningeomák, amelyek magas glükózfelhasználási szintet mutatnak, műtétet követően relatíve gyorsabban kiújulnak és növekednek (3. ábra) (9).

A koponya és a nyak *schwannomáinak* diagnosztikájában és követésében az FDG-PET módszer ugyancsak hasznos eszköznek bizonyult, a tumorok biológiai magatartásával szoros párhuzamot mutat. A módszer segítségével a tumorok agresszivitása és kiújulási készsége felmérhető (10). A *mikro- és makroadenomák* glükózfelhasználási szintje jól korrelál a daganatok növekedési képességével, de nem utal a tumorok hormonszekréciójára (11).

A metasztázisok (áttéti folyamatok) gammakés-sebészetében a PET módszer fontos szerepet játszik, meghaladja a CT és MR technikák érzékenységét, különösen a kiújult áttét és a besugárzás következményeként kialakult nekrozis elkülönítésében (12).

Terápiarezisztens fokális epilepsziában szenvedő betegek számára az egyetlen ígéretes terápiás megoldást nyújtó epilepsziasebészet eredményességének alapvető feltétele az epilepsziát okozó kóros agyi terület pontos lokalizálása (13,14). A skalp elektródákkal történő meghatározás kb. 50%-ban vezet pontos diagnózishoz. Az MRI közel 20%-ban nem mutat eltérést. A kimutatott morfológiai elváltozások pedig nem mindig korrelálnak a rohamok kiváltásáért felelős agyi terület klinikai és patológiai azonosításával.

A kóros agyi tevékenységnek a funkcionális képalkotás logikus megközelítése. A PET metabolikus térkép szenzitivitása magas és receptor (^{18}F -Flumazenil) PET vizsgálatokkal kombinálva elérheti a 95%-os megbízhatóságot. Az epileptogén területben rohamközti PET vizsgálat során csökkent glükóz-anyagcserezintet (hipometabolizmust) (4. ábra), illetve csökkent receptoraktivitást látunk, míg a roham alatti vizsgálat során hiperfunkcióval találkozunk (4,13,14).

A Parkinson-kór a basalis ganglion betegségek leggyakoribb típusa. A Parkinson-kór tisztán preszinaptikus megbetegedés, míg a „parkinsonizmus-plusz” szindrómák pre- és posztoszínaptikus elváltozásokkal járnak. A dopaminerg rendszer megjelenítése már a megbetegedés korai stádiumában hasznos, hisz a betegvezetésben a terápiaválasztáshoz fontos.

A Parkinson-sebészetben az implantátumok posztoperatív követésére az ^{18}F -fluoro-Dopa az optimális, választandó trészter. A parkinsonizmus és egyéb basalis ganglion megbetegedések differenciáldiagnosztikájában, a betegek optimális terápiaválasztásában a különböző gyógyszerekkel (farmakonokkal) végzett receptorvizsgálatok, illetve anyagcsere térkép klinikai jelentősége felbecsülhetetlen (5., 6. ábra) (15–16).

Demenciák. A demencia szindrómák (különböző eredetű emlékezetzavarok) hátterében különböző okok állhatnak (degeneratív, vaszkuláris, traumás, tumoros, fertőzőes, gyulladáso, toxikus és anyagcsere eredet, hydrocephalus és különböző pszichiátriai megbetegedések). A SPECT és PET jellegzetes mintázatot mutat a különböző demenciaformákban, amely szignifikánsan eltér a normál kontrollcsoporttól. Ezek a térképek jól korrelálnak a klinikummal, annak súlyossági fokával, a neuropszichológiai tesztekkel, amely etalonként szerepel a kognitív funkciók megítélésében. A demencia diagnosztizálása a korai stádiumban a legnehezebb. A PET segítséget nyújt: 1) a demenciák differen-

ciáldiagnosztikájában, 2) a betegség kifejlődésének felismerésében, 3) az agyi elváltozás kiterjedésének és súlyosságának felmérésében a betegkövetés különböző szakaszaiban, 4) a terápiás terv megválasztásában, 5) a klinikai tünetek hátterében az ingerületátviteli rendszer érintettségének felmérésében, 6) új terápiás beavatkozások hatásának felmérésében, 7) a prognózis megítélésében. Az Alzheimer demencia a temporális (halánték lebeny) és hátsó parietális (fali lebeny) kérgi régiók (kétoldali, de nem mindig szimmetrikus) elváltozásaival kezdődnek. A fronto-temporális demenciák (FTD) jellegzetes funkciócsökkenést a frontális (homlok) lebenyben mutatnak, kétoldali és zömében szimmetrikus, de lehetséges egy vagy kétoldali temporális érintettséggel is. Vaszkuláris demenciák esetében az agyi perfúziós térkép deficitjei a nagyér ellátási területeken belül maradnak. A receptorvizsgálatok segítenek a bazális ganglion degeneráció elkülönítésében. Fontos az időskori demencia és depresszió elkülönítése. Depresszióban csökkent véráramlás látható a frontális lebenyben és részben temporálisan. A perfúziós deficitek kevésbé kifejezettek, mint az FTD-ben. A normotenziós hydrocephalus felismerése fontos, mivel gyógyítható demencia-tüneteket okoz (17).

Agyérbetegségek. A metabolikus eltéréseket a PET korábban és érzékenyebben kimutatja, mint ahogy arra a CT vagy MRI alapján következtetni lehet (18). A regionális véráramlás ismerete önmagában nem elegendő a szövetek életképességének megítélésében. Az oxigén felhasználás mérése ^{15}O inhalációs módszerrel történik és a legmegbízhatóbb mutató. A glükóz extrakciós frakció alacsonyabb, mint az oxigéné. Akut ischaemiás stroke-ban az érintett szövetben többnyire csökken a glükóz anyagcsere, mely elváltozás mértéke és kiterjedése párhuzamban áll a klinikai tünetekkel, azok súlyosságával. A jelzett aminosavak és azok analógjai jól használhatók a stroke-ot követő ischaemiás következmény (protein metabolizmus) kimutatására. A ^{11}C -nimodipine trészter szelektíven kötődik a receptorokhoz az aktivált Ca^{2+} láncokon az ischaemiás és penumbra zónában. Azok a betegek, akik maximális regionális vazodilatációs és oxigén extrakciós értékkel rendelkeznek, a legveszélyeztetettebbek, mivel egy további perfúziós nyomáscsökkenést már nem képesek kompenzálni. A fokozott oxigén extrakciós frakcióval kísért hemodinamikai károsodások olykor sikeresen kezelhetők extrakraniális-intrakraniális bypass sebészettel.

TIA (átmeneti neurológiai tünetek) körtörténetével vagy enyhe stroke-betegekben a vaszkuláris rezervkapacitás gyakran csökkent az érintett agyféltekében, olykor az ellenoldali agyféltekében is, összehasonlítva az azonos korú egészséges egyénnel (19).

Jól ismert, hogy a stroke beteg terápiai vezetésében, kutatásában a PET szerepe kiemelkedő. A debreceni PET centrumban ezen indikációval végzett vizsgálatok kis számban történnek, melynek oka nagyrészt az intézetek, illetve a helységek közötti távolsággal magyarázható. Akut stádiumban a terápiás ablak rövidege miatt komoly szervezési problémákkal találkozhatnak az illetékesek, míg krónikus stádiumban a betegek általános állapota nehezíti a szállítást és a távolságok áthidalását.

IRODALOM:

- 1 Borbély K.: Diagnosis, differential diagnosis, and follow-up of intracranial tumors with PET. Gulyás B and Müller-Gartner H.W. Positron Emission Tomography: A Critical assessment of recent trends. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht. 1998. Könyvrészlet, 229—236.
- 2 Di Chiro G., DeLaPaz R.L., Brooks R.A., Sokoloff L., Kornblith P.L., Smith B.H., Patronas N.J., et al.: Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [18F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* 1982. 32:1323—1329.
- 3 Borbély K.: PET-FDG vizsgálatok szerepe a gliomás betegek klinikai vezetésében. Referátum. *Magyar Rad.* 1994. 68:188—192.
- 4 Borbély K.: A pozitron emissziós tomográfia helye a korszerű betegvezetésben. *Orvosi Hetilap* 1999. 140(4):171—178.
- 5 Patronas N.J., Di Chiro G., Brooks R.A., DeLaPaz R.L., Kornblith P.L., Smith B.H., Rizzoli H.V. et al.: Work in progress: [18F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in the evaluation of radiation necrosis of the brain. *Radiology* 1982. 144:885—889.
- 6 Vaalburg W., Coenen H.H., Crouzel C., Elsinga P.H., Langstrom B., Lemaire C., Meyer G.J.: Amino acids for the measurement of protein synthesis in vivo by PET. *Int. J. Rad. Appl. Instrum. B.* 1992. 19(2):227—37.
- 7 Ericson K., Lilja A., Bergstrom M., Collins V.P., Eriksson L., Ehrin E., Von Holst H. et al.: Positron emission tomography with 11-C-methyl-L-methionine, 11-C-D-glucose, and 68-Ga-EDTA in supratentorial tumors. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1985. 9:683—689.
- 8 Rigó J., Borbély K., Martos J., Horváth M.: Vakságot okozó meningeoma előfordulása terhességben. *Magyar Nőorvosok Lapja.* 1997. 60:149—151.
- 9 Di Chiro G., Hatazawa J., Katz D.A., Rizzoli H.V., DeMichele D.J.: Glucose utilization by intracranial meningiomas as an index of tumor aggressivity and probability of recurrence: a PET study. *Radiology* 1987. 164:521—526.
- 10 Borbély K., Fulham M.J., Brooks R.A., Di Chiro G.: PET-Fluorodeoxyglucose of cranial and spinal neuromas. *J. Nucl. Med.* 1992. 33:1931—1934.
- 11 De Souza B., Brunetti A., Fulham M.J., Brooks R.A., DeMichele D.J., Cook P., Nieman L.: Pituitary Microadenomas: a PET study. *Radiology* 1990. 177:39—44.
- 12 Mogard, J., Kihlström, L., Ericson, K., Karlsson, B., Wan-Yuo, G., Stone-Elander, S. Recurrent tumor vs radiation effects after gamma knife radiosurgery of intracerebral metastases: diagnosis with PET-FDG. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1994. 2:177—181.
- 13 Balogh A., Borbély K., Czifják S., Halász P., Juhos V., Kenéz J., Vajda J.: Tapasztalataink a temporális epilepsziás betegek műtéli kezelésével — többközpontú vizsgálat. *Clin.Neurosci/Idegy Szle.* 1997. 50:221—232.
- 14 Neuwirth M., Borbély K., Kopsányi Zs.: A 99mTc-HMPAO SPECT jelentősége a terápiarezisztens epilepsziás gyermekek kivizsgálásában. *Clin.Neurosci/Idegy. Szle.* 1997. 50:11—12:386—392.
- 15 Borbély K., Brooks R.A., Wong D.F., Burns R.S., Di Chiro G., Gjedde A.: DOPA medication increased radioligand binding to dopamine receptors. *Acta. Neurol. Scand.* 1999. In press.
- 16 Borbély K., Brooks R.A., Chase T., Jacob P., Miletich R.: Mapping of cerebral glucose metabolic dysfunction in parkinsonism. *Int. J. Neurorad.* 1999. in press.
- 17 Borbély K., Kordas M., Nyáry I.: CSF SPECT and brain perfusion SPECT studies in hydrocephalus surgery. *Eur. J. Nucl. Med.* 1997. 24:8:903.
- 18 Borbély K., Valavanis A., Von Schulthess G.K., Ladd M., Berthold T., Berger C., Buck A.: Assessment of Glucose Metabolic Changes Associated with Cerebral Arteriovenous Malformation Before and After Transarterial Embolization using 18-Fluoro-Deoxyglucose Positron Emission Tomography. *Int. J. Neuroradiol.* 1997. 3:218—223.
- 19 Borbély K.: Az emissziós komputertomográfia (SPECT, PET) szerepe a stroke-betegek ellátásában. *Agyszerbetegségek.* 1998. 3:3—8.

A SZÍNES ÁBRÁK ALÁÍRÁSAI:

1. *ábra:* Fúziós, transzverzális (felső sor), szagittális (középső sor), koronális (alsó sor) T1 súlyozott MR és FDG-PET képek. Jobb oldali frontocentrális elváltozás: a kiterjedt frontális műteti jelszegény (MRI) és hipometabolikus (FDG-PET) terület dorzális részén kb. 6 cm átmérőjű, lassú proliferációra utaló (alacsony glükózanyagcsere) kiújult glioma.

2. *ábra:* Fúziós, transzverzális (felső sor), szagittális (középső sor), koronális (alsó sor) T1 súlyozott MR és Met-PET képek. Jobb oldali frontocentrális elváltozás: a kiterjedt frontális műteti terület dorzális részén kb. 6 cm átmérőjű körülírt területen, intenzív ^{11}C -Met felvétel (kiújult glioma).

3. *ábra:* FDG-PET transzverzális képek. A bal oldali frontális paraszagittális meningeoma teljes eltávolítását a szinusz érintettsége nem tette lehetővé. A nem eltávolítható tumorszövet (baloldali kép) glükózfelvétele magas (gyors növekedési és kiújulási tendenciára utal). Műtétet követően három hónappal a meningeoma 3x4 cm átmérőjű, területében intenzív glükózfelhasználás.

4. *ábra:* FDG-PET transzverzális kép. Jobb oldali temporális hipometabolizmus az epileptogén áréában.

5. *ábra:* PET transzverzális képek. A posztzinaptikus D2 receptorok megjelenítése ^{11}C -Raclopride trészerral.

6. *ábra:* Parkinson-kór korai stádiuma. Hipermetabolizmus a bal oldali nucleus lenticularisban. Jobb oldali hemiparkinson-tünetek.

(A jobb oldal minden esetben a kép bal oldalának felel meg (kivével 6. *ábra*))

M E G H Í V Ó

PET: jelen és jövő

Öt éves a pozitron emissziós tomográfia Magyarországon

Tudományos ülés

Magyar Tudományos Akadémia, Nagyterem
(Budapest V., Roosevelt tér 9)

1999. február 11, csütörtök

A pozitron emissziós tomográfia vagy PET mint orvosi diagnosztikus és kutatási módszer öt esztendeje érhető el hazánkban. A magyarországi PET vizsgálatok és kutatások beindításának ötödik évfordulója alkalmából a Magyar Tudományos Akadémia Biológiai és Orvosi Osztályainak rendezésében tudományos ülésre kerül sor, melyre ezúton tisztelettel meghívjuk.

Gulyás Balázs

Nyáry István

a tudományos ülés szervezői

A PET kardiológiai alkalmazása

A fejlett országokban vezető halálok a koszorúér-betegség, ami a szív-izom vérellátási zavarát (isémiáját) hozza létre, az pedig miokardiális anyagcserezavart indukál. A pozitron emissziós tomográfia (PET) non-invazív módon nyújt kiváló lehetőséget a humán patofiziológiai folyamatok tanulmányozására.

Normál körülmények között a szív elsősorban a zsírsavak és a szénhidrátok égetésével fedezi tetemes energiaigényét. A miokardiális zsírsav-anyagcsere PET jelzésére a ^{11}C -palmitinsav alkalmas. A leggyakrabban használt jelzőanyagokat az 1. táblázat foglalja össze. A szív-izomban az elsődleges extrakciója több mint 50%, ezért a miokardiumban mérhető kezdeti aktivitása arányos a vérátáramlással. A kimosódása viszont az oxidatív lebomlását jellemzi, melynek végterméke ^{11}C - CO_2 lesz. Dinamikus vizsgálattal a regionális zsírsav-oxidáció csökkenését találták isémiában (1). A szívizom teljes oxidatív anyagcseréjét ^{11}C -acetáttal lehet mérni. Az acetát ugyanis az oxidáció végső közös útján a Szent-Györgyi—Krebs-ciklusban ég el, így a kimosódási görbe első komponense az O_2 -felhasználást jellemzi. Monoexponenciális illesztéssel határozható meg a kimosási görbe idő-állandója (K-mono), amely a regionális O_2 -fogyasztással arányos. Az eddigi közlemények szerint a teljes oxidatív metabolizmus sebessége általában a szöveti vérátáramlással (perfúzióval) párhuzamosan változik (2).

A szív anyagcseréjének vizsgálatára a fenti — inkább kutatási területeken alkalmazott jelzőanyagokon kívül — klinikailag az életképesség vizsgálatok arany standardjának a glükóz analóg ^{18}F -fluoro-dezoxi-glükózt (^{18}F FDG) használjuk, amely a viabilis szívizomsejtek jelölésével jól elkülöníti a heges és a károsodott vérellátás miatt rosszul összehúzódó „alvó” (hibernált) — még megmenthető — szívmot, ezáltal előre jelezhető a koszorúér-áthidalásos (bypass) műtét eredményessége (3).

PET jelzőanyagok kardiológiai vizsgálatokhoz

Metabolikus:	Perfúziós
^{18}F FDG	$^{13}\text{NH}_3$
^{11}C -palmitát	H_2^{15}O
^{11}C -acetát	^{82}Rb

A vérátáramlás csökkenése a viabilis szívizom fokozott glükózfelvételt hozza létre, így a hibernált miokardiumra jellemző viszonylag megtartott metabolikus aktivitás (mismatch) a perfúziós vizsgálattal történő összehasonlítás révén mutatható ki. Perfúziós PET jelzőanyag ($^{13}\text{NH}_4$, H_2 ^{15}O) hiányában elfogadott, hogy nyugalmi SPECT (single photon emission computed tomography) vizsgálat alkalmazásával a technéciummal jelzett, MIBI által meghatározott aktivitáshoz viszonyítják az ^{18}FDG -felvételt. Akkor beszélünk mismatchról, ha egy szegmentumban a perfúzióhoz képest 1,2-szer nagyobb ^{18}FDG -aktivitás észlelhető. Egy másik megközelítés szerint maga az ^{18}FDG -felvétel mértéke is irányadó lehet az életképesség tekintetében. Ha a normál felénél nagyobb relatív aktivitás észlelhető egy szegmentumban, akkor az nem teljesen elhalt szívizom jelenlétére utal (4).

Azért is lehet erre az adatra támaszkodni, mert a PET vizsgálat alkalmazásával — más izotópos technikákkal ellentétben — ténylegesen meghatározható az egyes szegmentumok radioaktivitás-tartalma, hiszen az elnyelődés külső sugárforrás segítségével pontosan mérhető és korrigálható.

Az irodalmi adatokat saját eddigi vizsgálataink is alátámasztják. A PET vizsgálat alapján indikált coronaria bypass műtétet követően az echocardiographiás vizsgálat a szívfunkció jelentős javulását igazolta (1. ábra) (5,6).

Megfigyelésünk szerint a metabolikus PET vizsgálatok segítséget nyújthatnak a szívizominfarktus szövődeményeként kialakuló balkamrai aneurizmák anatómiai vagy funkcionális jellegének megítélésében is (7,8). Azt találtuk, hogy az anatómiai aneurizmák esetében az épnek tekinthető területekhez viszonyított relatív ^{18}FDG -aktivitás nem éri el a 25%-ot. Az elkülönítés jelentőségét az adja, hogy az anatómiai aneurizmákat érdemes kimetszeni (rezekálni), míg a funkcionális aneurizmák területéhez vezető koszorúeret akkor indokolt áthidalni, ha az életképesség igazolható. A kimetszés megtervezéséhez, s a rezekciós vonal kijelöléséhez is segítséget jelent a heges terület PET-tel történő pontos kimutatása (2. ábra).

A glükózfelvételt jelző ^{18}FDG a glükózhoz hasonlóan jut a miokardiális sejtekbe, de ott foszforilálódást követően nem metabolizálódik tovább, hanem ^{18}FDG -6-foszfát formájában akkumulálódik. Dinamikus vizsgálati körülmények között a Patlak-analízis alapján kvantifikálható az eredő foszforiláció. Az aktuális vércukorszint ismeretében kiszámítható a regionális miokardiális glükóz utilizáció (rMGU glükóz felhasználás) mmol/min/szívizomszövet (g) mértékegységben.

Saját mérésünk során a glükózfelvétel MIBI-SPECT-tel történő összehasonlítás során matching defektusnak bizonyuló területeken a miokardiális glükózfelvétel 0,12 mmol/min/g alatt, a mismatch területen 0,18 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$ feletti, míg a normál részekben átlagosan 0,24 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$ (szívizomszövet)-nek volt számítható (9). Fontos hangsúlyozni, hogy ez a vizsgálat orális szénhidrát töltést követően zajlott. Mivel a miokardium glükózhasznosítása komplex módon szabályozódik, más értékek várhatók éhgyomri körülmények között, vagy a mostanában javasolt „hiperinzuliniémias-euglikémiás clamp” alkalmazásával. Ez a technika alkalmas az érzéketest-cukorfelvétel és az inzulin érzékenység/rezisztencia meghatározására is (10).

A glükóz intracelluláris felvételének részleteit tovább analizálhatjuk, ha a Blomquist által leirt módszerrel kiszámítjuk a háromkompartmentes modell kinetikai állandóit (11). A k_1 és a k_2 a szív esetében valószínűleg elsősorban a glükóz transzporterek (GLUT1, GLUT4) aktivitásával függ össze, míg a glükóz

intracelluláris foszforilálódásával inkább a k3 mutathat összefüggést. A kinetikai állandók változásának vizsgálata új *in vivo* eredményeket hozhat olyan betegségek patomechanizmusának kutatásában is, mint az I. és II. típusú diabetes mellitus. Az így szerzett ismeretek minden bizonnyal segítenek majd a miokardiális energia-háztartásba közvetlenül sejt szinten beavatkozó farmakológiai hatások le mérésében is.

IRODALOM:

- 1 Grover-McKay M, Schelbert H, Schwaiger M, et al: Identification of impaired metabolic reserve by atrial pacing in patients with significant coronary artery stenosis. *Circulation* 1986; 74: 281—292
- 2 Gropler R, Siegel B, Sampathkumaran K, et al: Dependence of recovery of contractile function on maintenance of oxidative metabolism after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:989—997
- 3 Tillisch J, Brunken R, Marshall R, et al: Reversibility of cardiac wall motion abnormalities predicted by positron emission tomography. *N. Engl. J. Med.* 314:884, 1986.
- 4 Peronne-Filardi, P., Bacharach B., Dilszian V, et al: Regional Left Ventricular Uptake of 18-Fluorodeoxyglucose and 201-Tl in Patients With Chronic Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 86: 1125, 1992.
- 5 Kószegi Zs., Balkay L., Emri M, et al: Detection of glucose uptake in akinetic myocardium by ¹⁸FDG PET in relation to rest planar Tl-201 scintigraphy. *Cardiologia Hungarica* suppl 3. 1995:20.
- 6 Kószegi Zs., Szakáll Sz., Trón L., Hegedüs I., Édes I., Péterffy Á.: Nagykokázatu koszorúér bypass műtét eredményességének előrejelzése pozitron emissziós tomográfiával. *Orvosi Hetilap* 1997: 138:1691—1693
- 7 Kószegi Zs., Szűk T., Voith L., Csapó K., Édes I., Balkay L., Trón L.: Metabolic and contractile reserve of infarcted myocardium in relation to collateralisation. *Journal of Nuclear Cardiology* 1997; 4: S81.
- 8 Szűk T., Kószegi Zs., Csapó K., Voith L., Édes I., Vaszily M., Tamás É., Bajnok L., Balkay L., Trón L.: Angiological and ¹⁸FDG-PET characteristic of left ventricular functional and anatomical aneurysms. *Journal of Nuclear Cardiology* 1997; 4: S88
- 9 Kertész A., Kószegi Zs., Fülöp T., Szakáll Sz., Balkay L., Emri M., Trón L.: Dinamikus ¹⁸FDG-PET vizsgálat a szivizom glükózfelvételeének mérésére. *Cardiologia Hungarica*, 98/suppl. 1:26
- 10 Kruuti MJ, Nuutila P, Routsalainen U, Saraste M et al: Euglycemic hyperinsulinemic clamp and oral glucose load in stimulating myocardial glucose utilization during positron emission tomography. *J Nucl Med.* 1992; 33: 1255—1262.
- 11 Blomquist G.: On the construction of functional maps in positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984; 4:629—32.

A SZÍNES ÁBRÁK ALÁÍRÁSAI:

1. ábra: Az ¹⁸FDG PET vizsgálat poszterobazálisan, a csúcson és poszterolaterálisan kis területű hegesedéseket jelez — nagy kiterjedésű környéki hibernáló miokardium együttes jelenlétével: A metabolikus aktivitás a definitív (hegesedést okozó) infarktusz területekre jellemzően az említett régiókban csak kis kiterjedésben mutat jelentős defektusokat, a környéki régiók ¹⁸FDG felvétele relatíve megtartott. A felső sor a reorientáció menetét szemlélteti, a bal kamra hossz tengelyét két irányból kell kijelölni. Az erre merőleges rövidtengelyű metszetsorozat látható a 2—3. sorban, a csúcstól a bázis felé haladva. A vastag nyílak a jelentős metabolikus csökkenéseket, defektusokat jelzik. Feltűnő a jobb kamra dilatációja és intenzív ¹⁸FDG felvétele. A műtét után három hónappal készült echokardiográfia a falmozgászavar enyhülését és az ejekciós frakció jelentős javulását (23%-ról 35%-ra) mutatja.

2. ábra: *Balkamrai aneurizma esete* ¹⁸FDG PET csúcsi infarktusz után aneurizma kialakulását jelzi. A bal felső panel első három sorában rövidtengelyű metszetsorozat látható, a 4. sorban transzaxiális szeletek. A jobb felső részben a rövidtengelyű metszetekből készült balkamrai (polar map) térkép. Alul bal oldalon szagittális, jobb oldalon horizontális szelet. A szívcúcson az aneurizma területében izotópfelvétele-hiány, amely a fal teljes vastagságában hegesedésre utal.

A PET a Parkinson-kór műtéti kezelésének elbírálásában

A Parkinson-kór a központi idegrendszer ingerületátvivő anyagának (dopamin) hiánya következtében kialakuló idegrendszeri kórkép, amely leggyakrabban az 50—60 éves korosztályt és főleg a férfi populációt érinti, de előfordulhat fiatalabb életkorban és nőknél is. A kórkép gyakoriságát tekintve 150—200 beteg jut 100 ezer főre vonatkoztatva, ennek alapján Magyarországon kb. 15—60 ezer beteggel kell számolni.

A klinikai gyakorlatban a Parkinson-kór tüneteit elsődlegesen gyógyszeres kezeléssel tudjuk enyhíteni. Az antiparkinsonos gyógyszerek 50—90%-os támogatást élveznek. Jelentős anyagi teher hárul a Társadalombiztosítóra, hiszen egy betegre vonatkoztatva, éves viszonylatban ez kb. 100—300 ezer forint többelköltséget jelent. Bár a Parkinson-kór kezelésében manapság az egyénre szabott gyógyszeres beállítást tartjuk elsődlegesnek, mégis számos esetben — progresszív idegrendszeri kórképről lévén szó — az életminőséget jelentősen rontó tünetek tovább erősödhetnek. Más esetekben pedig maga a tartós gyógyszeradás okozhat a beteg számára elviselhetetlen mellékhatásokat. Ilyen körülmények között a sebészi beavatkozástól remélhetünk további gyógymodot, mind a hiper-, mind a hipokinetikus tünetek enyhítésére vagy megszüntetésére.

A Pécsi Idegsebészeti Klinikán több mint két éve folynak olyan műtétek, amelyek egyrészt az alapbetegség jellegzetes tüneteinek (végtagremegés, fájdalmas izommerevség, mozgások meglassulása), másrészt a gyógyszer okozta, nem kívánt mellékhatás tüneteinek (gyógyszerbevitel után fellépő, akarattól független, fájdalmas túlmozgások, máskor mozdulatlansággal járó időszakok váltokozása) csillapítására is szolgálnak. Az elmúlt két év során több mint száz ilyen jellegű beavatkozást végeztünk az agy mély szürkeállományú magcsoportjainak — törzsdúcok — területén (talamuszban és a pallidumban).

Az altatás nélküli, fájdalomtalan műtét alapját egy olyan sztereotaxiás célzókészülék képezi, aminek segítségével néhány milliméter méretű, körülírt „kikapcsolást” tudunk végezni a kórosan működő, mély agyi szürkeállományképletekben. A nagy pontosságú műtét biztonságát magmágneses rezonancia vizsgálaton (MRI) alapuló képalkotó tervező rendszer, valamint a törzsdúcokban kórosan működő sejtek feltérképezésére képes, mikroelektrodás, műtét közbeni elektrofiziológiai monitorozó rendszer segíti.

Parkinson-kórhoz hasonló tünetek számos más idegrendszeri kórképben is előfordulnak, amelyeket Parkinson-szindrómaként emleget a szakirodalom. Ezen betegcsoport a gyógyszeres kezelésre csak alig reagál, és műtéttel nem befolyásolható. Alapvető fontosságú tehát a valódi, vagy másnéven idiopátiás Parkinson-kór és a Parkinson-szindróma, valamint más hasonló mozgászavarral járó kórképek biztonságos elkülönítése. Jelen gyakorlatunk szerint erre csupán a klinikai tünetek adnak támpontot. Az utóbbi időben megjelent tudományos közlemények eredményei azonban arra utalnak, hogy pozitron emissziós tomográfiával (PET) a központi idegrendszerben, annak aktuális működése közben feltérképezhető az ingerületátvivő anyagok fogadó receptorainak funkciója, ezenkívül a regionális agyi vérátáramlás, valamint cukor- és oxigén metabolizmus (Brooks 1998).

A PET vizsgálatoknak három fő szempontból van nagy jelentősége:

a) *Klinikai jelentőség.* Cukoranyagcsere-vizsgálattal — 18F fluoro-deoxiglükóz pozitron emissziós tomográfia (18F FDG-PET) — objektív módon lehet a Parkinson-kór diagnózisát bizonyítani (Eidelberg 1996), illetve más betegségek következtében kialakult, de hasonló tünetekkel járó szindrómákat — pl. tiszta akinézia, multiszisztémás atrófia — elkülöníteni (Antonini et al. 1998, Brooks 1998), és ezáltal az ilyen vizsgálattal biztonsággal igazolt idiopátiás Parkinson-kóros betegeknek a legmegfelelőbb terápiás modalitást biztosítani (Alterman 1997).

A legújabb klinikai tanulmányok szerint a globus pallidus internusban végzett műtéti beavatkozás (pallidotomia) indikációi az alábbiak: (1) DOPA-indukált diszkinézia, (2) rigiditás, (3) bradikinézia, (4) súlyos on-off fluktuációk, (5) distónia, és (6) lentiformis hipermetabolizmus a fluoro-deoxiglükóz PET vizsgálattal (Alterman 1997). A dopamin-2 (D2) receptor státust vizsgáló PET tanulmányok eredményei arra utalnak, hogy idiopátiás Parkinson-kórban a nigro-striális receptor-denzitás normális vagy emelkedett, míg multiszisztémás atrófiában és agyi keringészavar következtében létrejött parkinsonizmusban csökkent (Blesa 1997). Ugyancsak FDG/PET tanulmányokkal sikerült megerősíteni azt a tényt, hogy a pallidotómia után a legjobb klinikai kimenetel azon betegeknél fordult elő, akiknél a pallidum anatómiailag bizonyíthatóan intakt, funkcionálisan hiperaktív, és levodopa adással funkcionálisan szupprimálható (Kazumata et al. 1997).

b) A PET vizsgálat *prognosztikai* szempontból is jelentős, hiszen alkalmasnak mutatkozik egyes öröklött mozgászavarok szubklinikai kimutatására is, ami annyit jelent, hogy már a tünetek kifejlődése előtt megállapítható, mely utódnál lehet a kórkép kifejlődésével számolni (Brooks 1989, Eidelberg 1992). A pallidumban végzett sztereotaxiás műtétek után a Parkinson-kóros betegek mozgásteljesítményében jelentős javulás figyelhető meg. Ennek hátterében a PET vizsgálatok igazolták, hogy a premotor kéregben és a szupplementer motoros agyi területeken jelentős agyi vérkeringés-fokozódás következik be (Samuel et al. 1997, Grafton et al. 1995).

c) A PET vizsgálatok *tudományos* jelentőségét az adja, hogy segítségével közelebb juthatunk a különféle mozgászavarok patofiziológiájának megismeréséhez, mivel az anyagcsere-vizsgálatok képesek elkülöníteni azon anatómiai struktúrákat, illetve azok funkcionális kapcsolatrendszerét, amelyek a mozgászavarok kialakulásában szerepet játszanak.

Az eddigi kutatások eredményei alapján a PET vizsgáló módszer eszköze kell hogy legyen a Parkinson-kóros betegek kivizsgálásának és a műtéti indikáció felállításának, hiszen úgy tűnik, hogy biztonsággal és objektív módon csak így különíthető el az a betegcsoport, akiknél a műtét biztosan jó funkcionális, és ennek köszönhetően jelentős életminőség-javulást eredményez.

IRODALOM:

- Alterman RL, Kelly P, Sterio D, Fazzini E, Eidelberg D, Perrine K, Beric A. Selection criteria for unilateral posteroventral Pallidotomy. *Acta Neurochir* (1997) Suppl 68: 18–23
- Antonini A, Kazumata K, Feigin A, Mandel F, Dhawan V, Margoulef C, Eidelberg D. Differential diagnosis of parkinsonism with 18-F-fluorodeoxyglucose and PET *Mov Disord* (1998), 13:2, 268–274
- Blesa R. PET and SPECT in Parkinson's disease. *Rev-Neurol* (1997) 25 Suppl 2:S147–50
- Brooks DJ. Positron emission tomography studies in movement disorders. *Neurosurg Clin N Am* (1998) 9:2, 253–82
- Eidelberg D. Positron emission tomography studies in parkinsonism. *Neurosurg Clin N Am.* (1992), 10:421–433
- Eidelberg D, Moeller JR, Ischikawa T, Dhawan W, Spetsieris P, Silbersweig D, Stern E, Woods RP, Fazzini E, Dogali M, Beric A. Regional metabolic correlates of surgical outcome following unilateral pallidotomy for Parkinson's disease. *Ann Neurol* (1996) 39: 450–459
- Grafton ST, Waters C, Sutton J, Lew MF, Coudwell W. Pallidotomy increases activity of motor association cortex in Parkinson's disease: a positron tomographic study. *Ann-Neurol* (1995) 37(6): 776–83
- Kazumata K, Antonini A, Dhawan V, Moeller JR, Alterman RL, Kelly P, Sterio D, Fazzini E, Beric A, Eidelberg D. Preoperative indicators of clinical outcome following stereotaxic pallidotomy. *Neurology.* (1997) 49:4 1083–90
- Samuel M, Ceballos Baumann AO, Turjanski N, Boecker H, Gorospe A, Linazasoro G, Holmes AP, DeLong MR, Vitek JL, Qinn NP, Obeso JA, Brooks DJ. Pallidotomy in Parkinson's disease increases supplementary motor area and prefrontal activation during performance of volitional movements an H2(15)O PET study. *Brain* (1997) 120 (Pt 8) 1301–13

A Mediso szerepe a jövő PET kultúrájában Magyarországon

A **Mediso** orvosi berendezések, ezen belül a Nukleáris Medicinában használatos képalkotó diagnosztikai rendszerek fejlesztésével, gyártásával, forgalmazásával, és szervizével foglalkozik. Termékfejlesztései eredményeként a nukleáris orvosdiagnosztikai berendezések világpiacán jelentős szereplővé vált.

A **Mediso** fejlesztési és gyártási tevékenységének háttérét az orvosi nukleáris diagnosztika *klinikai lehetőségeinek, a számítástechnikának és a digitális elektronikának* hihetetlenül gyors egymásra találása és fejlődése, továbbá a *szcintillációs detektorok fizikai kutatásának eredményei* teremtették meg.

A **Mediso** jelentősége és perspektívája a cég kutatási és fejlesztési eredményeire épít, amely a világpiacon versenyképes, a *klinikai alkalmazások legfrissebb technológiáit reprezentáló készülékek fejlesztése* révén valósul meg. Ennek érdekében számos kórházzal, egyetemi klinikával és kutatóintézzel alakított ki együttműködést.

A **Mediso** termékeit: a **Nucline** gammakamerákat, segédberendezéseket és klinikai szoftvereket 1990 óta 150 magyar és külföldi NM laboratóriumban használják.

A **Mediso** szoftverfejlesztési tevékenysége során *kezdetlől fogva együttműködött a Debreceni Orvostudományi Egyetemmel (DOTE) és a Haynal Imre Egészségtudományi Egyetemmel (HIETE); kialakulóban van hasonló jellegű együttműködés a József Attila Tudományegyetemmel (JATE) és a Szegedi Orvostudományi Egyetemmel (SZOTE) is.*

A **Mediso** 1992 óta minden évben részt vesz és kiállítja termékeit az EANM európai kongresszusain. Ennek köszönhető, hogy már korán felismerte az *FDG-PET technika klinikai eredményeinek elsőprő jelentőségét* és levonta ennek kamerafejlesztési konzekvenciáit.

A **Mediso** négydetektoros gammakamera, a **Nucline X-Ring/4R** fejlesztése — a DOTE NM laboratóriuma részére — ennek a programnak első lépése. Ez a kamera a *jelenleg működő SPECT üzemmód mellett PET üzemmódban is alkalmazható* klinikai agyvizsgálatokhoz és radiofarmakológiai állatkísérletekhez. A PET üzemmóddal készült a *teljes rekonstrukciós szoftver az összes korrekcióval együtt — saját fejlesztésben.*

A **Mediso** további fejlesztési terveinek súlypontja a *fulldigitális, nagy látóterű, kétféles SPECT kamera kifejlesztése — PET üzemmóddal kiegészítve — magyar és külföldi, ciklotronok közelében lévő NM laboratóriumok számára.*



Mediso
Medical Imaging Systems

H-1022 Budapest, Alsótörökújsz u. 14. HUNGARY

Phone: 36 1 3993030 Fax: 36 1 3993040 E-mail: mediso@mail.dstanet.hu

SUMMARY

Hungary's first positron emission tomography or PET center was inaugurated at the Debrecen University Medical School (DOTE) on the 26th of January 1994. The center has since then established itself as a major medical diagnostic center in Hungary as well as in Central Europe. In addition to routine diagnostic activities, the center is also engaged with basic and applied research projects. On the occasion of the fifth anniversary of the Centre's inauguration, an international symposium was held on the 11th of February 1999 at the Hungarian Academy of Sciences. The present volume contains most of the papers delivered at the symposium.

Following the introductory remarks by the vice-president of the Hungarian Academy of Sciences, *E. Szilveszter Vizi* and the co-organiser of the symposium and president of the Hungarian Neurosurgery Association, *István Nyáry*, the forenoon session comprised lectures by international experts in the field of PET research. *Balázs Gulyás*, a professor of neuroscience at the Karolinska Institute, Stockholm, and the chairman of the Hungarian PET Foundation gave an overview lecture on the foundations of the technique and its main fields of application, including clinical diagnosis, pharmaceutical research and basic neuroscience research. *Harry Chugani*, head of the world's only paediatric PET center in Detroit, Michigan, surveyed the applications of PET in the research of the developing brain as well as in child neurology and psychiatry. *Christer Halldin*, professor of radiochemistry at the Karolinska Institute, Stockholm, made the audience familiar with the recent trends of using PET in neuropsychological drug development. Finally, *Lars Farde*, professor of psychiatry at the Karolinska Institute, focused his grandiose lecture on the dopamine hypothesis of schizophrenia in the light of his group's recent findings with PET. These lectures were distilled in a somewhat modified form in the present volume: *Balázs Gulyás* writes about the fundamentals of PET as well as its applications in basic neuroscience research. *Csaba Juhász*, a Hungarian collaborator of Harry Chugani, together with *Harry* and *Diane Chugani*, writes about the use of PET in the investigation of normal brain development and paediatric neuropsychiatric diseases. Finally, a joint paper by Drs. *Gulyás*, *Farde* and *Halldin* surveys basic information about the application of PET in neuropsychiatric drug development.

The afternoon session was devoted to lectures summarising the Hungarian PET Centre's activities. The present volume contains a bouquet of these presentations, started by an overview of the recent situation and future plans of PET in Hungary, written by the chairman of Hungary's Society for Isotope Diagnostics, *István Szilvási*. The participation of the Department of Nuclear Medicine at the Albert Szent-Györgyi Medical University in Szeged in the Hungarian PET Center's activities is exemplary and this fruitful collaboration between the two institutions is described in a nutshell by *László Pávics* and *László Csernay* (both professors at the aforementioned department). In the following papers, the usefulness of PET in various diagnostic investigations is evaluated by leading Hungarian experts in the field: *Olga Ésik* (National Institute of Oncology) and *Lajos Trón* (DOTE PET Centre) write about

whole body oncological investigations; *Katalin Borbély* and *István Nyáry* survey the use of PET in intracranial diagnose; *Zsolt Kószegi*, *László Galuska*, *Lajos Trón* and *István Édes* (from various departments of the Debrecen University Medical School) present the unique diagnostic capacity of PET in cardiology; and finally *István Balás* and *Tamás Dóczi* (Department of Neurosurgery, Pécs University Medical School) summarise the diagnostic criteria of PET in the pre-surgical evaluation of Parkinson's disease.

The papers in the present volume have been written with the clear intention of informing the learned readership of **Magyar Tudomány** with a wide scientific background but with no experience in this specific field about the use of PET in medicine and biomedical research.

Contents

<i>Forewords</i>	1
<i>E. Szilveszter Vizi</i> : Journey inside the skull — an unconventional prologue	4
<i>István Nyáry</i> : About the history of PET — in- and outside Hungary	6
<i>Balázs Gulyás</i> : PET at the turn of the millennium	8
<i>Balázs Gulyás</i> : Mapping the activity of the human brain with PET	28
<i>Csaba Juhász—Diane Chugani — Harry T. Chugani</i> : PET in the investigation of the human's brain and paediatric neuropsychiatric diseases	41
<i>Balázs Gulyás—Christer Halldin—Lars Farde</i> : PET in neuropsychiatric drug development	57
<i>István Szilvási</i> : PET in Hungary	66
<i>László Pávics—László Csernay</i> : The Szeged — Debrecen collaboration from two perspectives	69
<i>Olga Éstik—Lajos Trón</i> : PET in oncology — experiences in Hungary	73
<i>Katalin Borbély—István Nyáry</i> : PET in intracranial diagnosis	80
<i>Zsolt Kószegi—László Galuska—Lajos Trón—István Édes</i> : PET in cardiology	86
<i>István Balás—Tamás Dóczi</i> : PET in the pre-surgical evaluation of Parkinson disease	89

A kiadásért felelős az Akadémiai Kiadó Rt. igazgatója.

A szedés a Magyar Tudomány szerkesztőségében számítógépen készült.

A nyomtatás és a kötés az Akadémiai Nyomdában készült.

Felelős vezető: Reisenleitner Lajos — Martonvásár, 1999., nyomdai táskaszám: 2336

Felelős szerkesztő: Hernádi Miklós

Számítógépes műszaki szerkesztő: Takács István

Megjelent: 11.2 (A/5) iv terjedelemben

HU ISSN 0025-0325

Az EU 5. Keretprogramjának magyar nemzeti koordinátorai

Életminőség és gazdálkodás az élővilág erőforrásaival:	Dr. Somogyi Zoltán	Országos Műszaki Fejlesztési Bizottság (OMFB) 1052 Budapest, Szervita tér 8. telefon: 318—7076 Fax: 318—7998 e-mail: zoltan.somogyi@omfb.x400gw.itb.hu
Felhasználóbarát információs társadalom:	Bognár Vilmos	Országos Műszaki Fejlesztési Bizottság (OMFB) 1052 Budapest, Szervita tér 8. Telefon: 318—4101 Fax: 318—4130 E-mail: vilmos.bognar@omfb.x400gw.itb.hu
Versenyképes és fenntartható növekedés:	Mokry J. Ferencné	Országos Műszaki Fejlesztési Bizottság (OMFB) 1052 Budapest, Szervita tér 8. Telefon: 318—4221 fax: 318—4064 E-mail: zsuzsa.mokry@omfb.x400gw.itb.hu
Energia, környezet és fenntartható fejlődés:	Szabó Ilona	Országos Műszaki Fejlesztési Bizottság 1052 Budapest, Szervita tér 8. Telefon: 318—4221 Fax: 318—4308 E-mail: ilona.szabo@omfb.x400gw.itb.hu
A közösségben folyó kutatás nemzetközi szerepének megerősítése:	Murányi Béla	Országos Műszaki Fejlesztési Bizottság (OMFB) 1052 Budapest, Szervita tér 8. Telefon: 317—9302 Fax: 317-5436 E-mail: bela.muranyi@omfb.x400gw.itb.hu
Az innováció előmozdítása, a kis- és középvállalkozások keretprogramban való részvételének ösztönzése:	Kleinheincz Ferenc	Országos Műszaki Fejlesztési Bizottság (OMFB) 1052 Budapest Szervita tér 8. Telefon: 318—4508 Fax: 318—4524 E-mail: ferenc.kleinheincz@omfb.x400gw.itb.hu
A humán kutatási potenciál és a társadalmi —gazdasági tudatbázis fejlesztése:	Vízvári Erzsébet	Oktatási Minisztérium (OM) 1055 Budapest, Szalay u. 10—14. Telefon: 332-0950 fax: 332-9928 E-mail: erzsebet.vizvari@mkm.x400gw.itb.hu
Az Euratom programjai:	Dr. Bujdosó Ernő	Országos Atomenergia Hivatal (OAH) 1024 Budapest, Margit krt. 85. Telefon: 355—6937 Fax: 375—7402 E-mail: bujdoso@haea.gov.hu
Nemzeti Főkoordinátor:	Koncz Pál	Országos Műszaki Fejlesztési Bizottság (OMFB) 1052 Budapest, Szervita tér 8. Telefon: 317—5782 Fax: 266—2055 E-mail: pal.koncz@omfb.x400gw.itb.hu

Pályázati felhívás németországi kutatói ösztöndíjakra 2000-re

A Magyar Ösztöndíj Bizottság (MÖB) — a 151/1991. (XII.4.) Korm. Rendelet alapján — pályázatot hirdet a Német Felsőoktatási Csereszolgálat (Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD) kutatói ösztöndíjaira:

Továbbképzési/kutatási ösztöndíj (Vertiefungsstudium), jele: 1.1. időtartama: 10 hónap (2000. október — 2001. július között)

Korhatár: 32 év (az ösztöndíj megkezdésekor).

Pénzbeli támogatás: 1250 DM/hó, legalább kétéves tudományos munkával: 1700 DM/hó.

Rövid kutatói ösztöndíj, jele: 2.

Időtartama: 1—6 hó (2000. áprilistól—2001. januárig)

Korhatár: 32 év (az ösztöndíj megkezdésekor)

Pénzbeli támogatás: 1700 DM/hó

Ösztöndíj tudósoknak (Studienaufenthalte), jele: 6

Időtartama 1—3 hónap (2000. április—2001. január között)

Pénzbeni támogatás: 3400 DM/hó vagy 3700 DM/hó (tudományos munkakörtől függően)

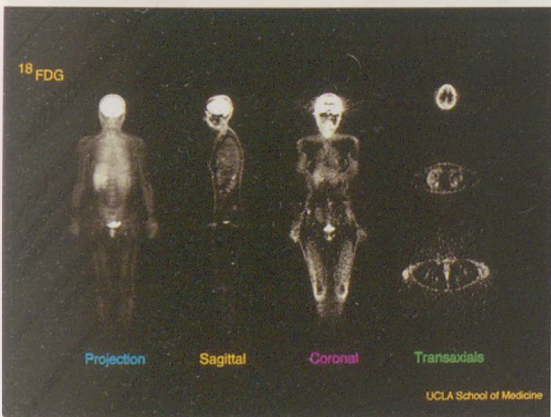
A pályázatok beadási határideje: 1999. október 31.

Pályázati űrlapok beszerezhetők az Oktatási Minisztérium Ügyfélszolgálati Irodáján (Budapest, V. ker. Szalay u. 10—14.). E-mail: babcsanya@om.gov.hu

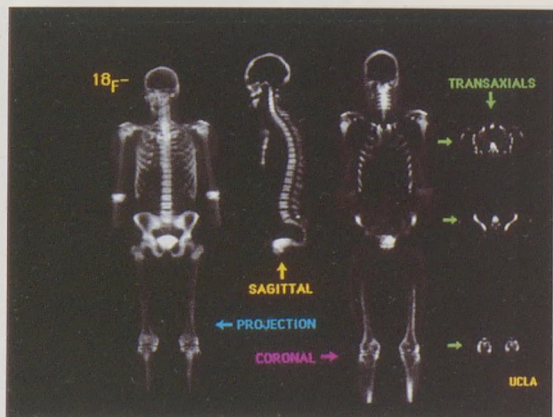
A pályázásról további felvilágosítást ad: Babcsányi Ágnes, tel.: 311-7046.

A felhívás teljes szövege megtalálható a következő internet címen: www.om.hu s ezen belül: Pályázatok s ezen belül: Magyar Ösztöndíj Bizottság

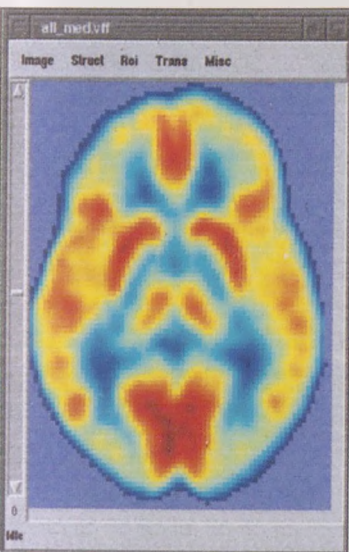
A PET az ezredfordulón című tanulmány színes ábrái



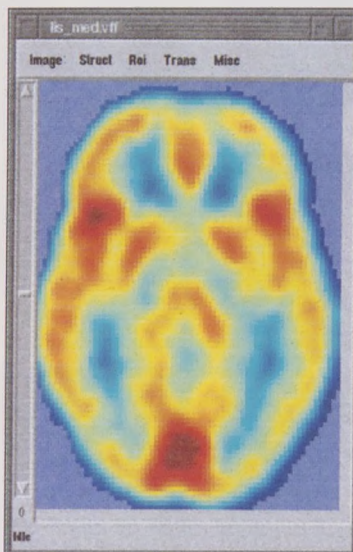
10. ábra



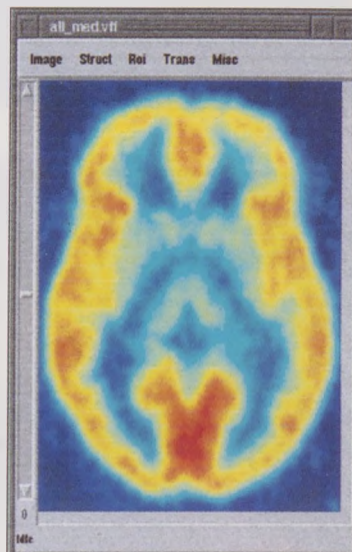
11. ábra



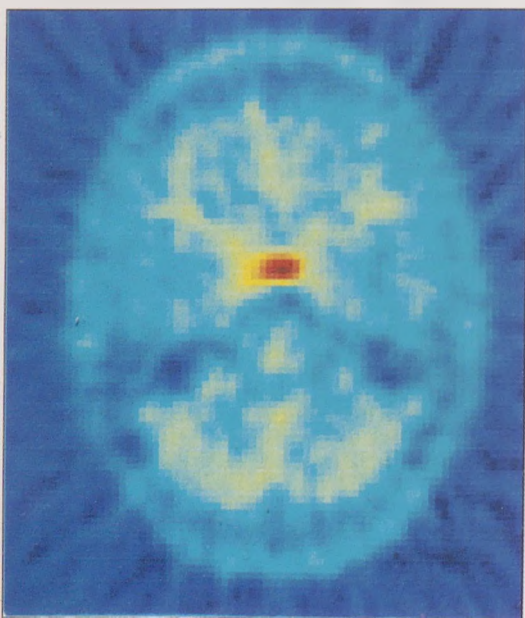
12.A ábra



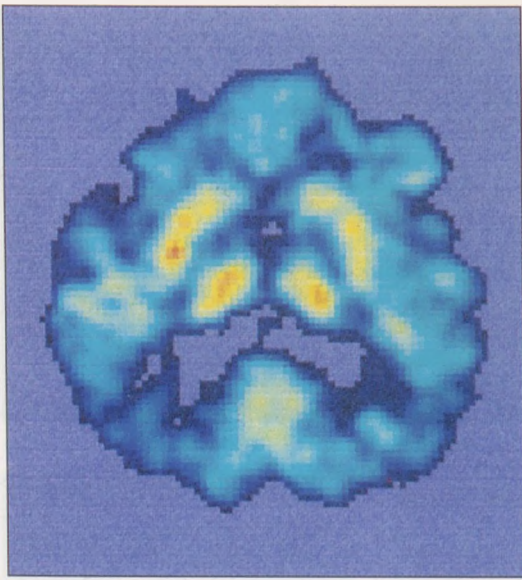
12.B ábra



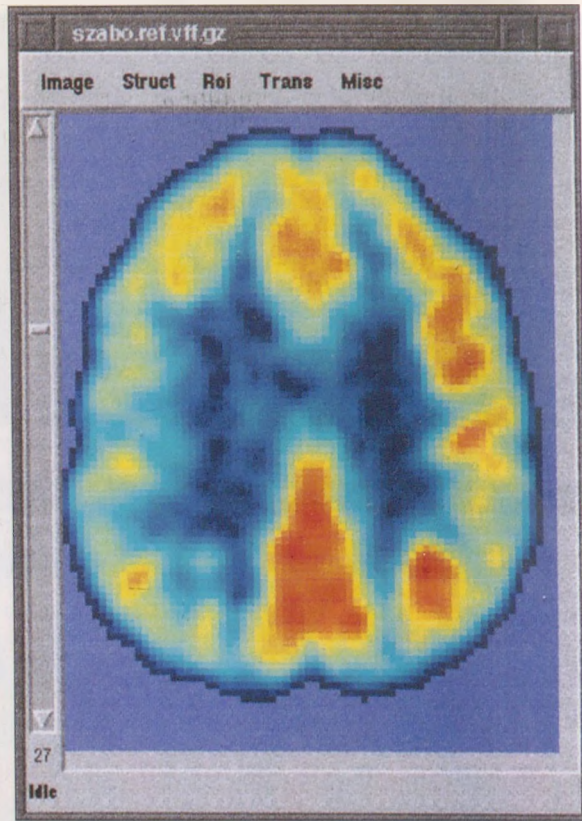
12.C ábra



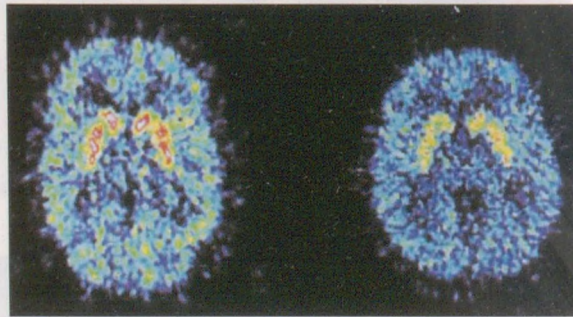
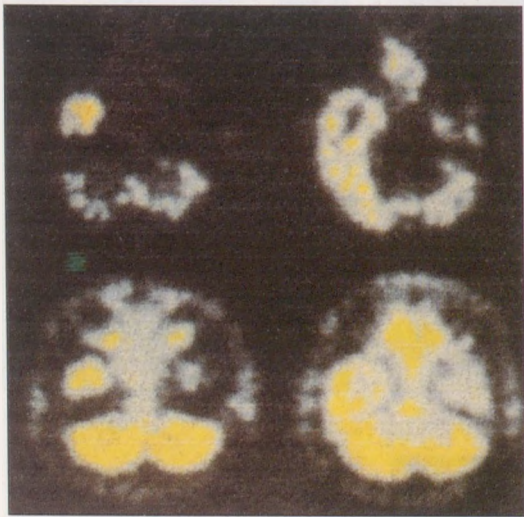
14. ábra



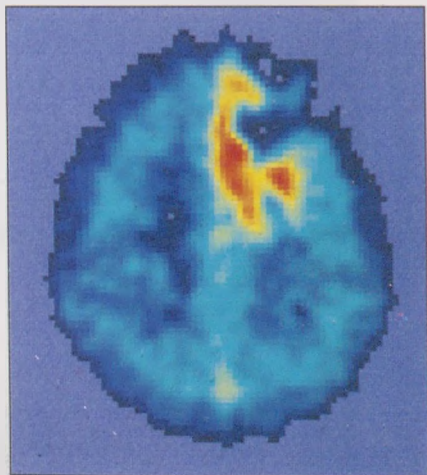
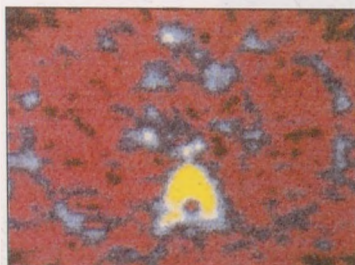
15. ábra



17. ábra



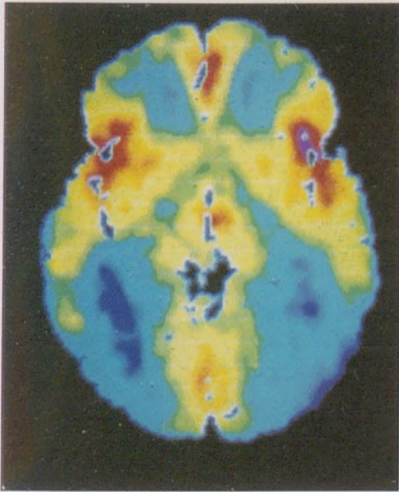
18. ábra



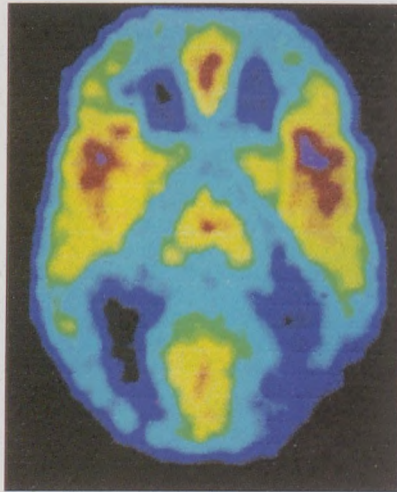
20. ábra

19.A-B. ábra

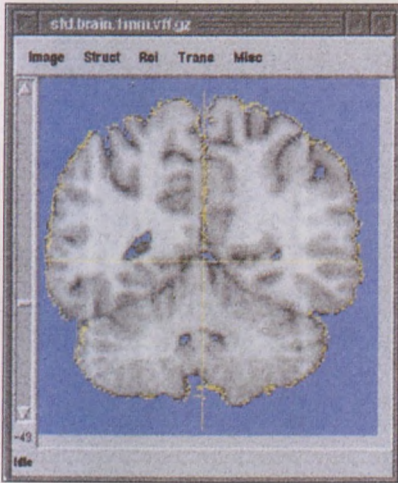
Az emberi agy tevékenységének feltérképezése PET-tel című tanulmány színes ábrái



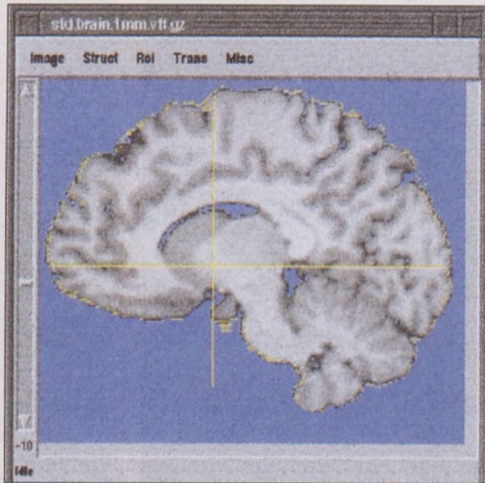
3.A ábra



3.B ábra



4.A ábra

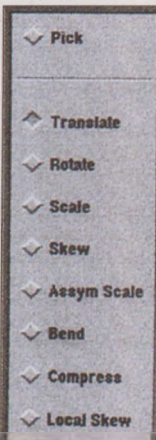
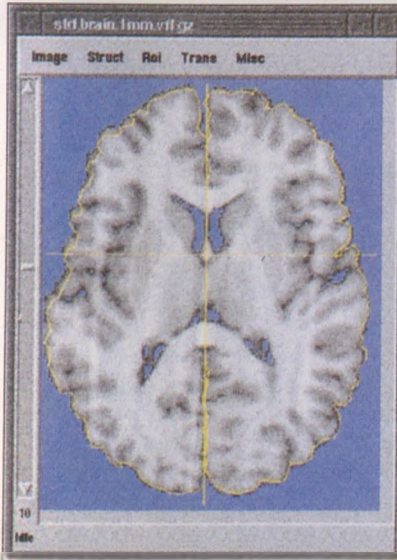


4.C ábra

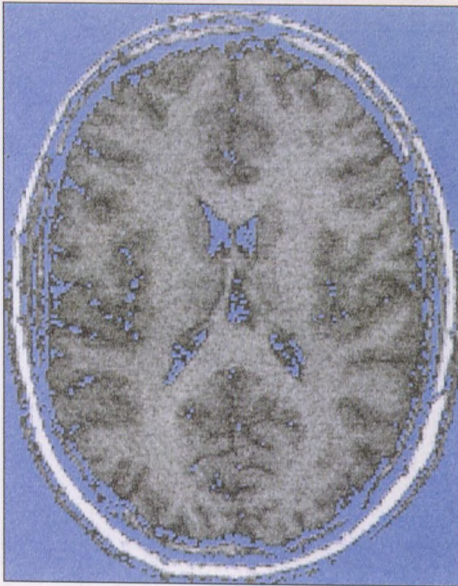
4.B ábra



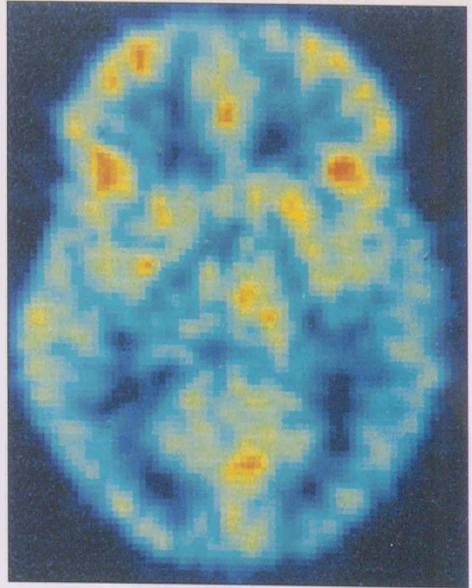
4.D ábra



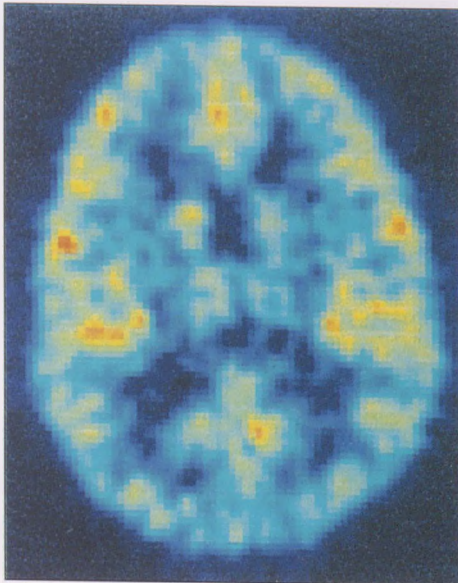
4.E ábra



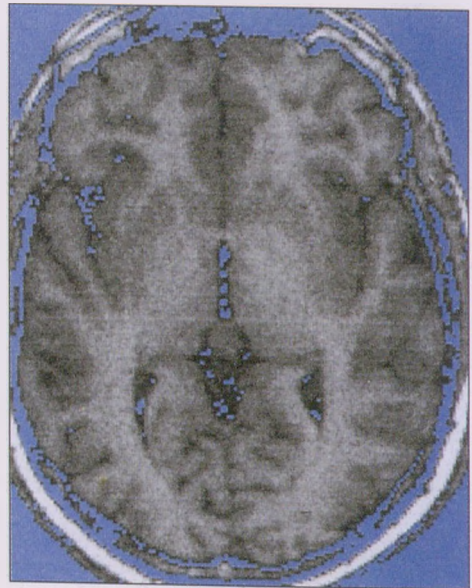
5.A ábra



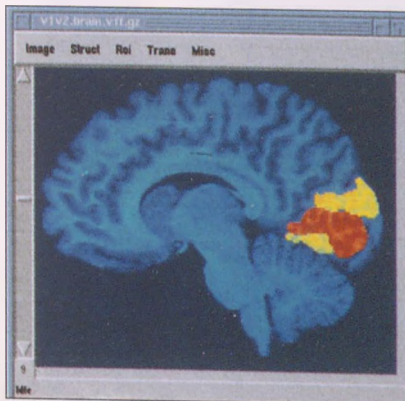
5.C ábra



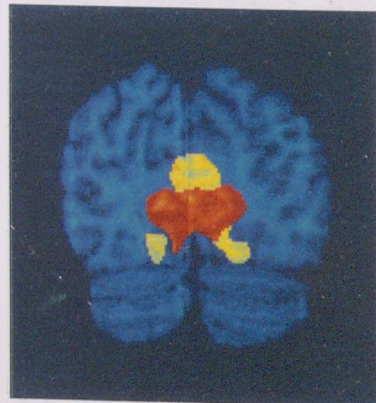
5.B ábra



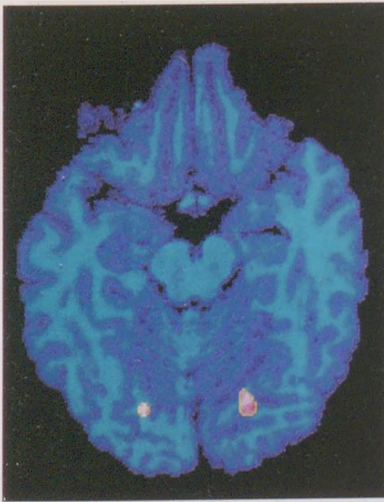
5.D ábra



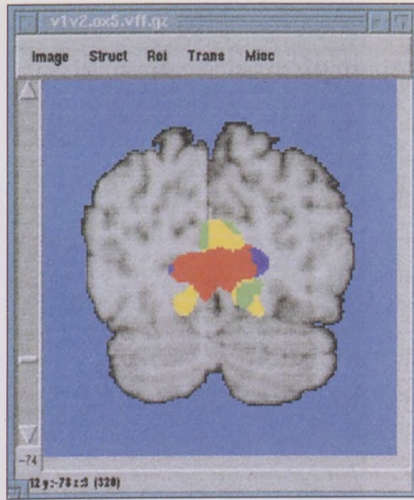
8.A ábra



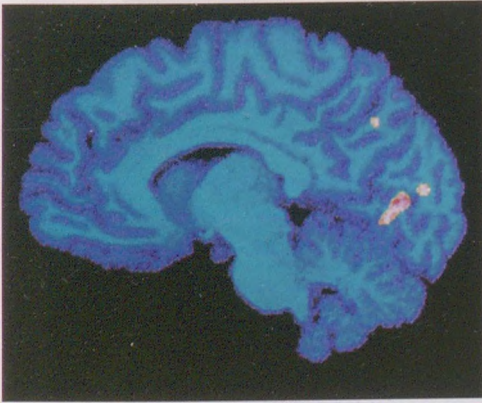
8.B ábra



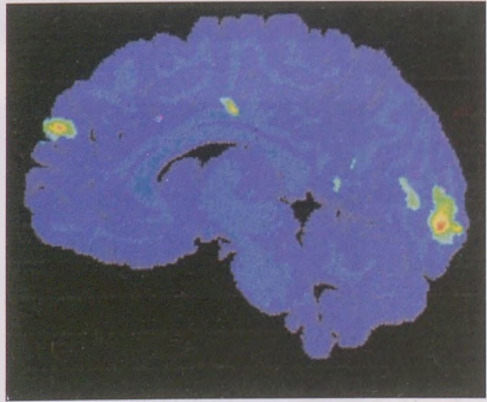
9. ábra



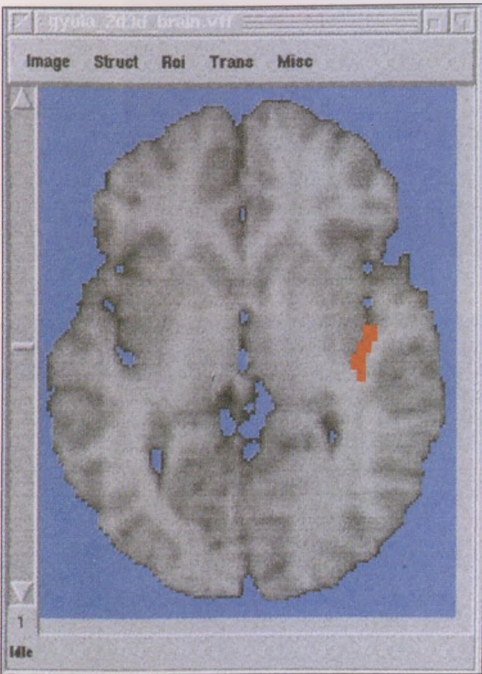
10. ábra



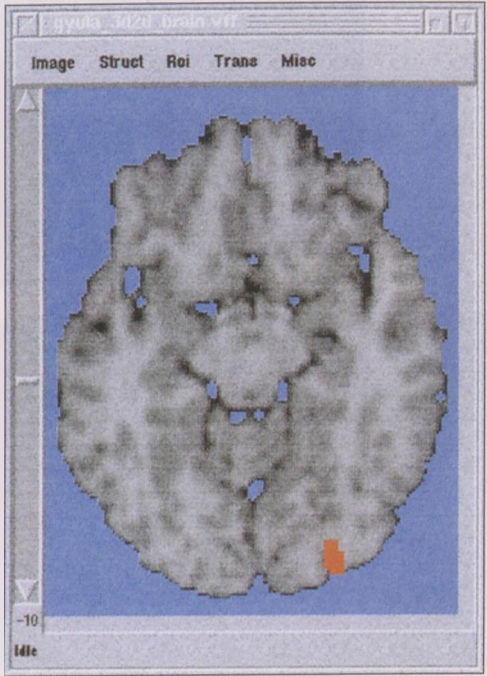
11.A ábra



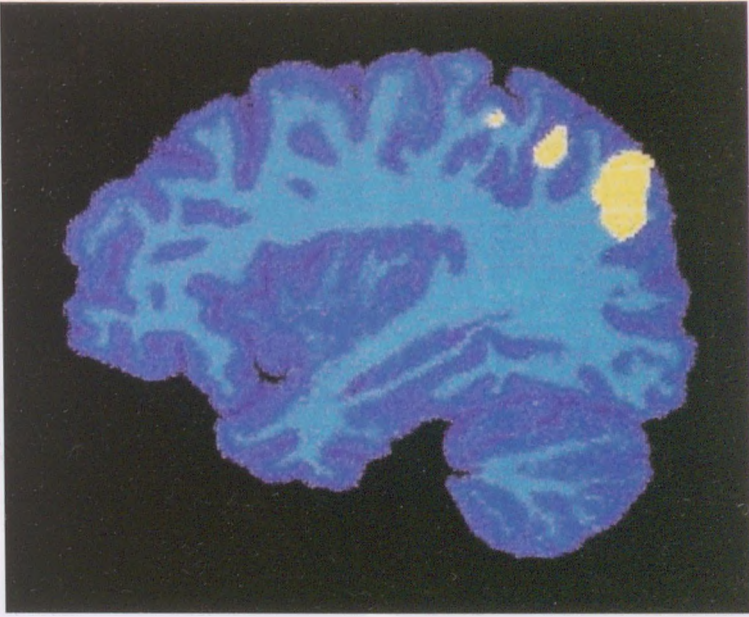
11.B ábra



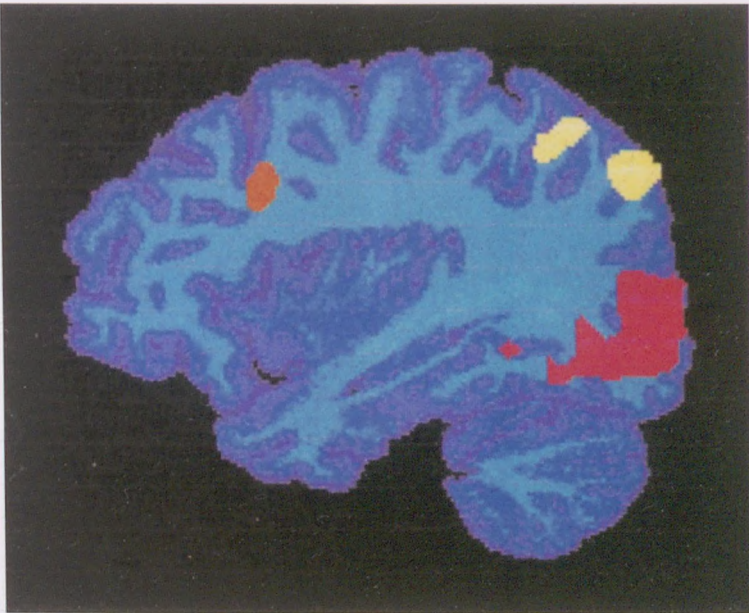
12.A ábra



12.B ábra

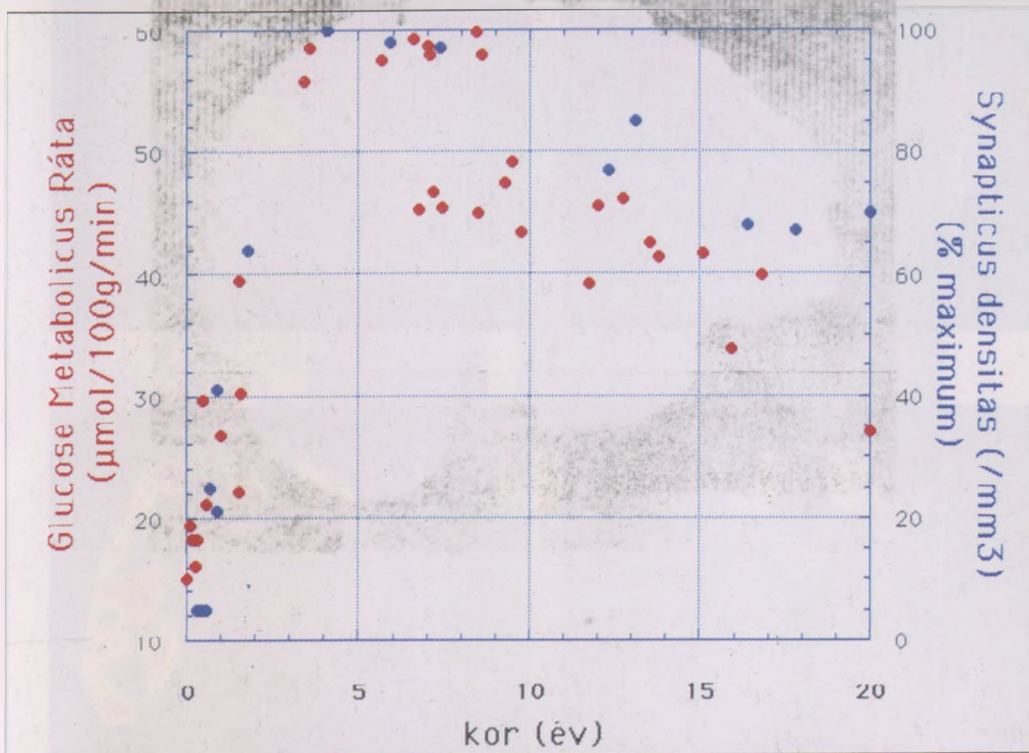


13.A ábra

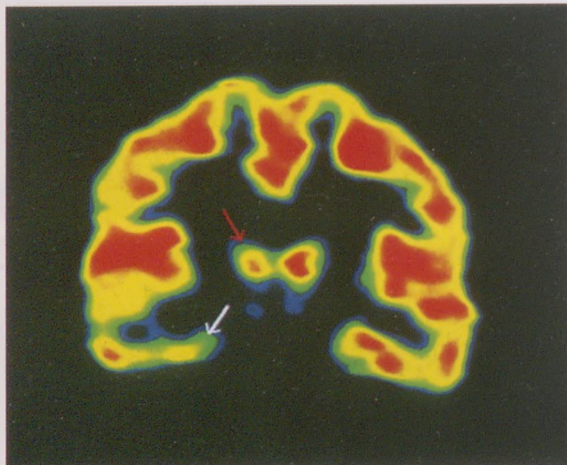


13.B ábra

A PET a normális agy fejlődésének és gyermekkori neuropszichiátriai kórképeknek a vizsgálatában című tanulmány színes ábrái

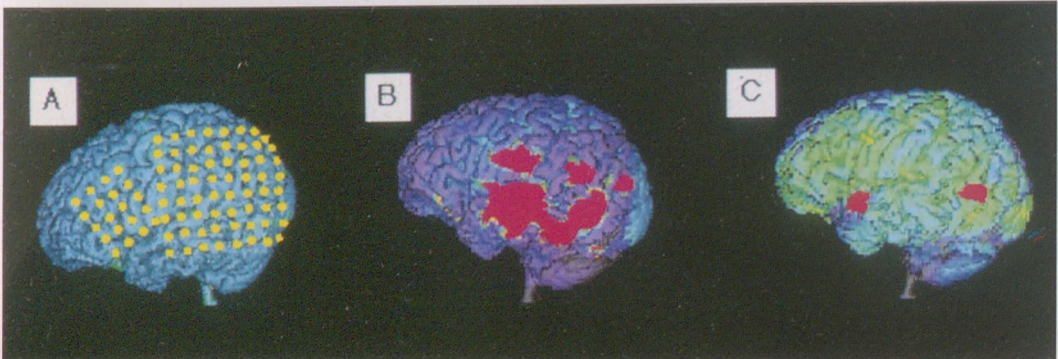


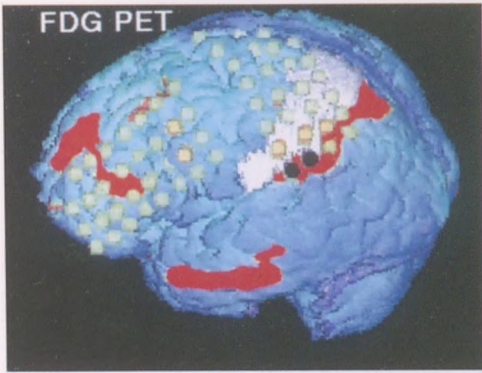
2. ábra



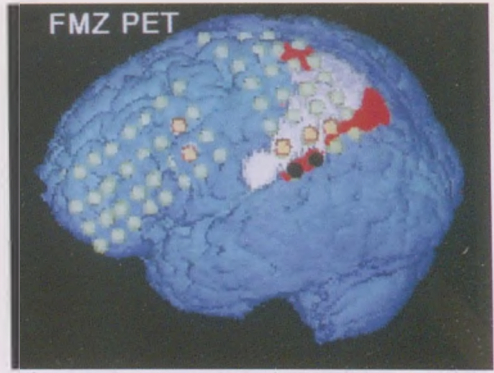
5. ábra

6. ábra

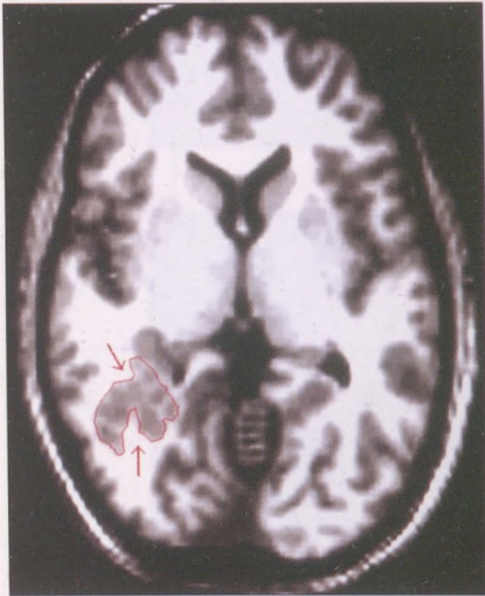




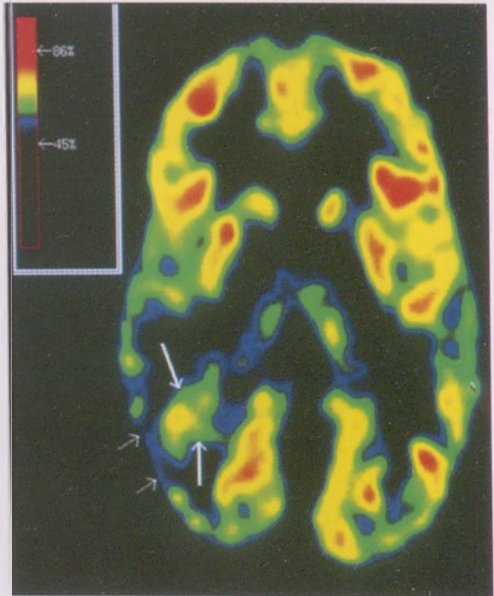
7.A ábra



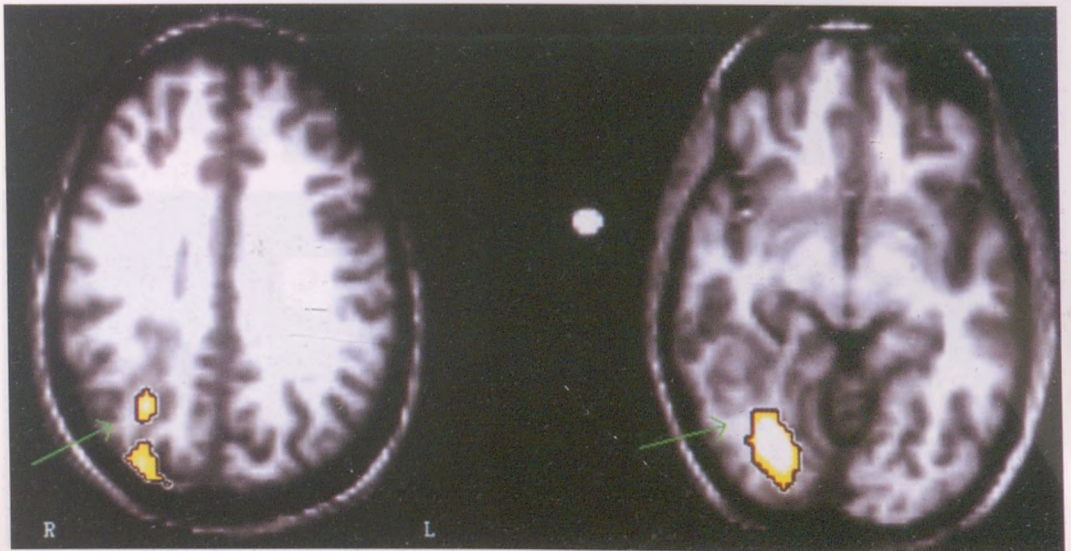
7.B ábra



11.A ábra

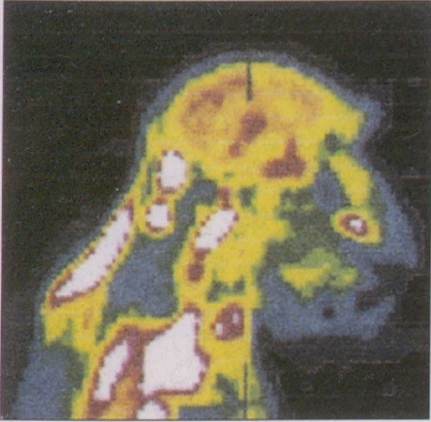


11.B ábra

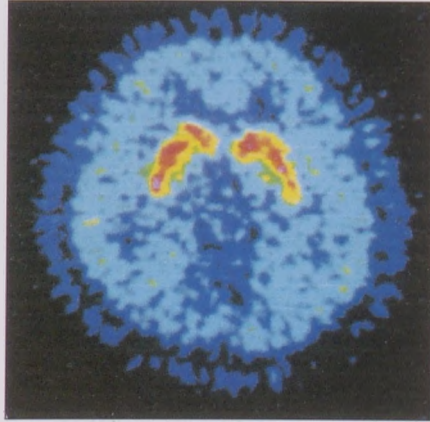


12. ábra

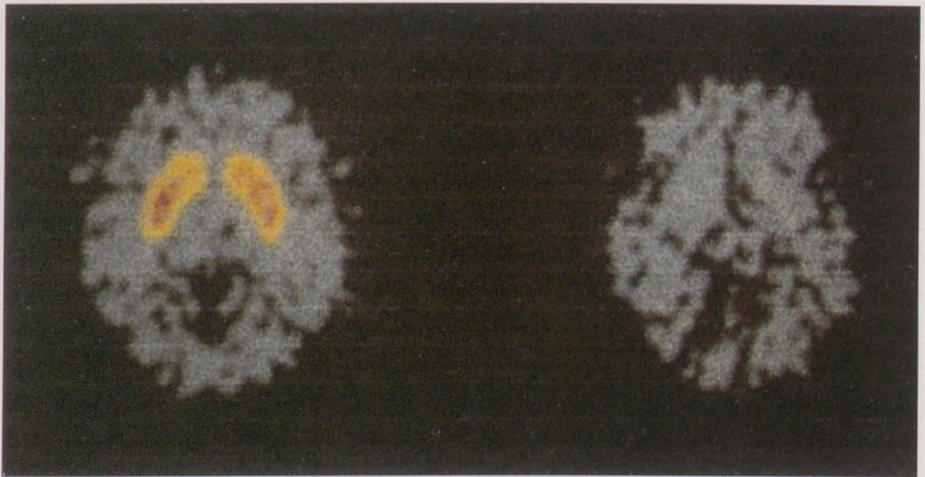
A PET szerepe a neurológiai és pszichiátriai gyógyszerek fejlesztésében
című tanulmány színes ábrái



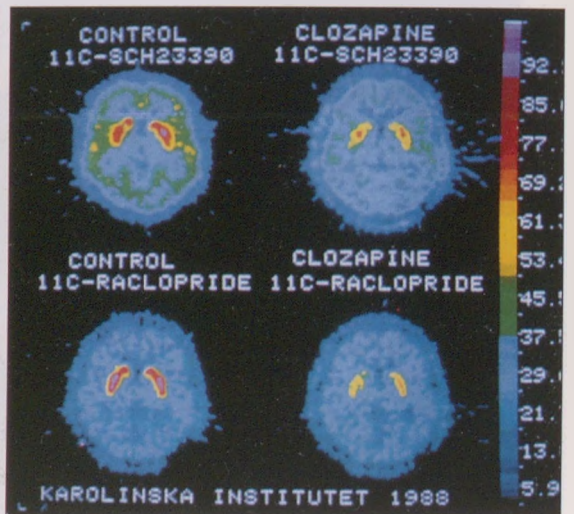
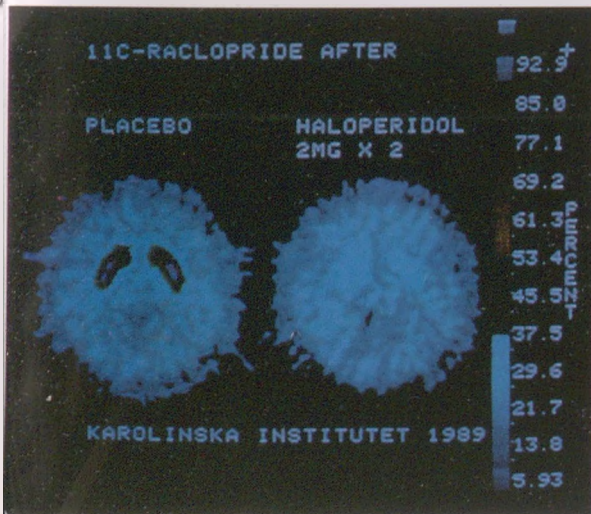
2. ábra



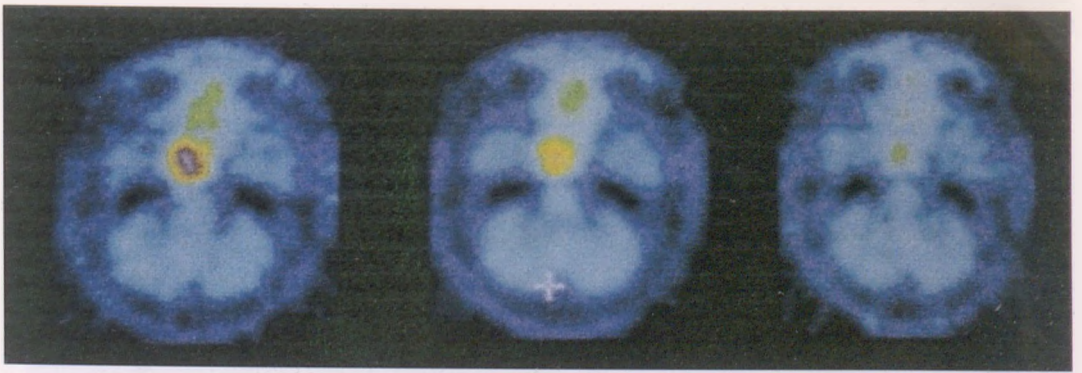
3. ábra



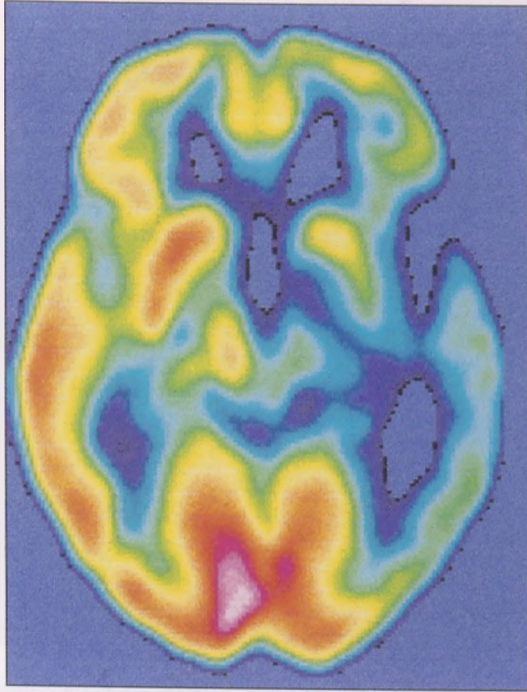
5. ábra



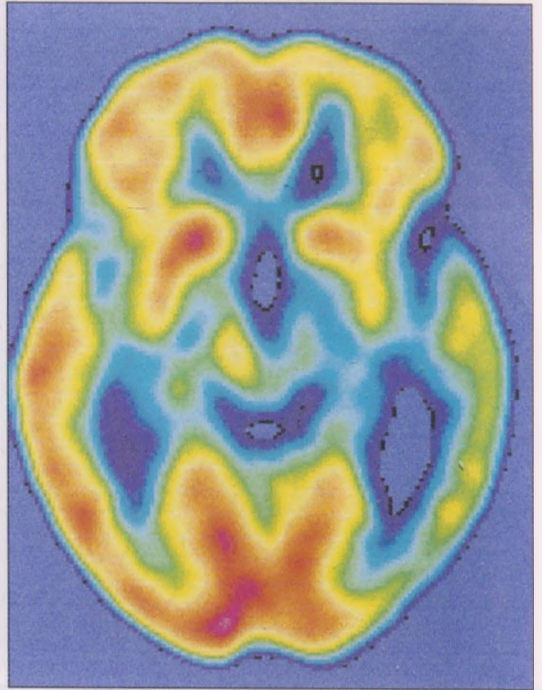
6. ábra



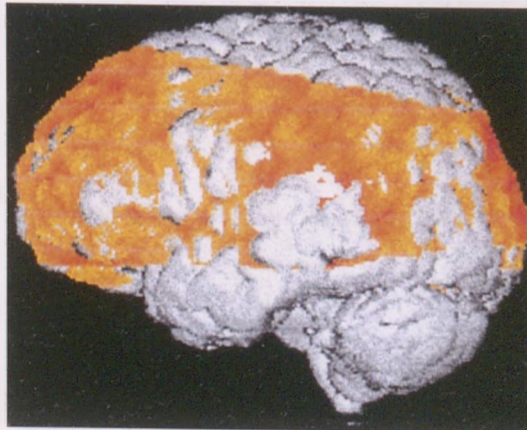
8. ábra



9.A ábra



9.B ábra



10.A ábra

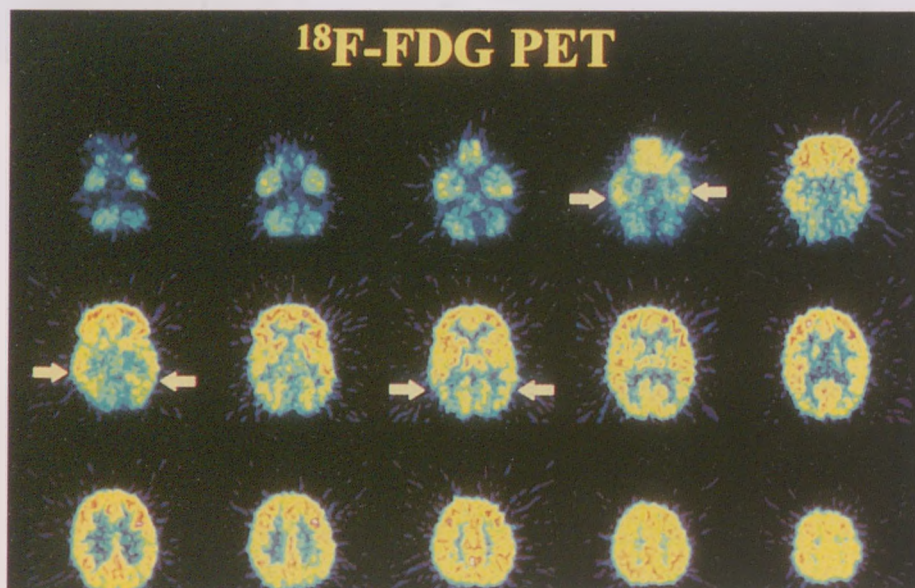


10.B ábra

A Szeged–Debrecen PET együttműködés – két nézőpontból
című tanulmány színes ábrái



1. ábra

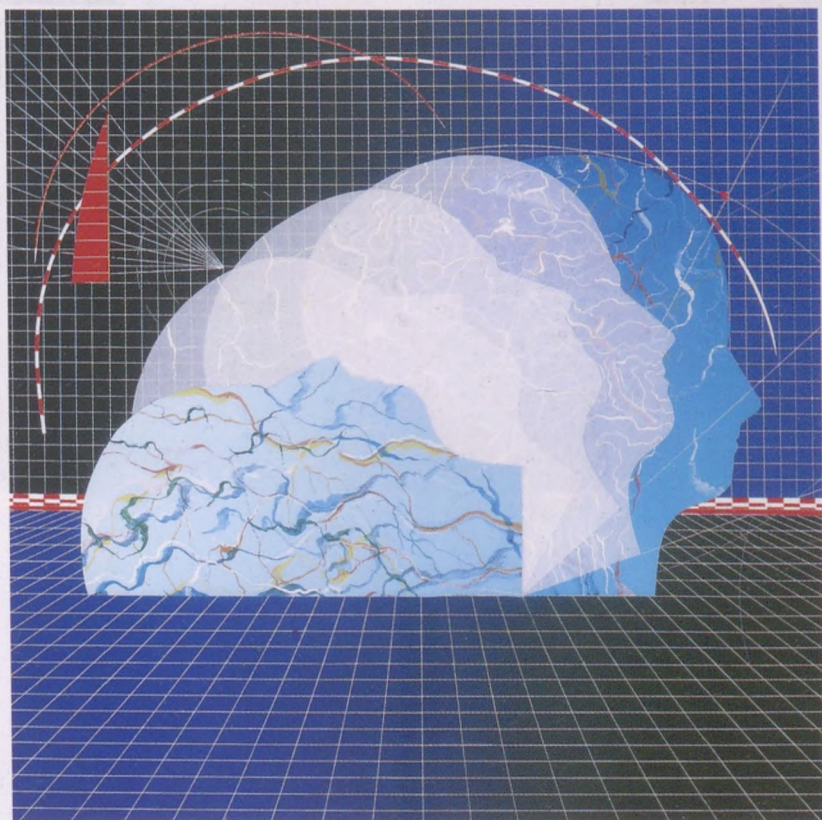


2. ábra

CAVINTON®

TABLETTA 5 MG, INJEKCIÓ 10 MG

• (VINPOCETIN)



JAVALLATOK:

Különböző eredetű cerebrovaszkuláris, és vaszkuláris eredetű szemészeti és fülészeti kórképek

KOMPLEX HATÁSMÓDJA:

- *neuroprotektív hatás*
- *agyi metabolizmus serkentése*
- *az agyszövet mikrocirkulációjának javítása*

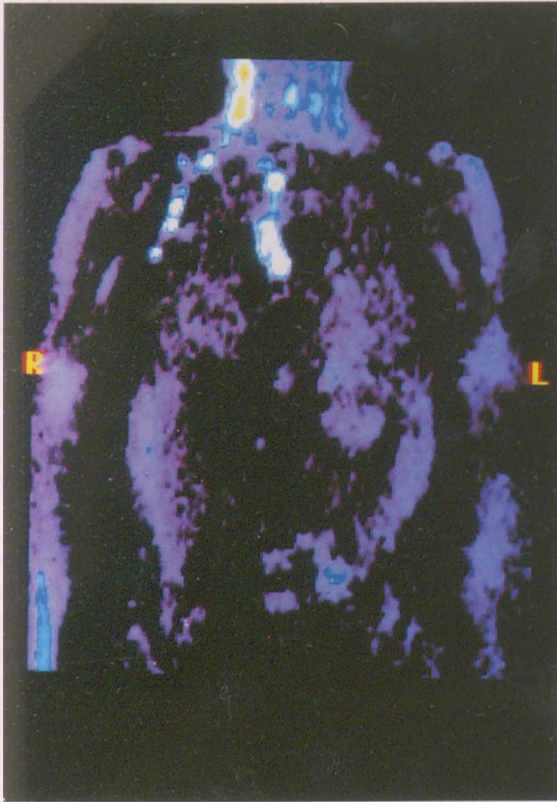
KÉRJÜK, OLVASSA EL AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁST!



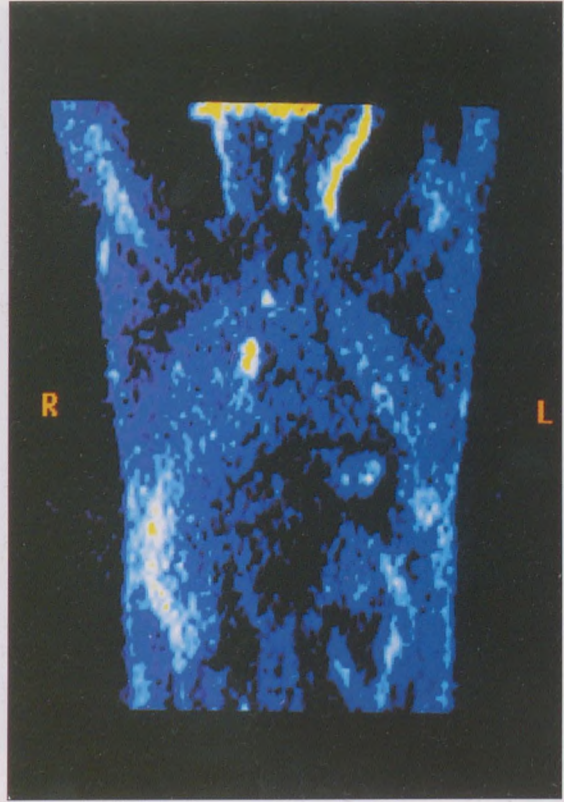
RICHTER GEDEON RT.

ORVOSLÁTOGATÓ HÁLÓZAT 431-4010 • ORVOSTUDOMÁNYI FŐOSZTÁLY 431-5780

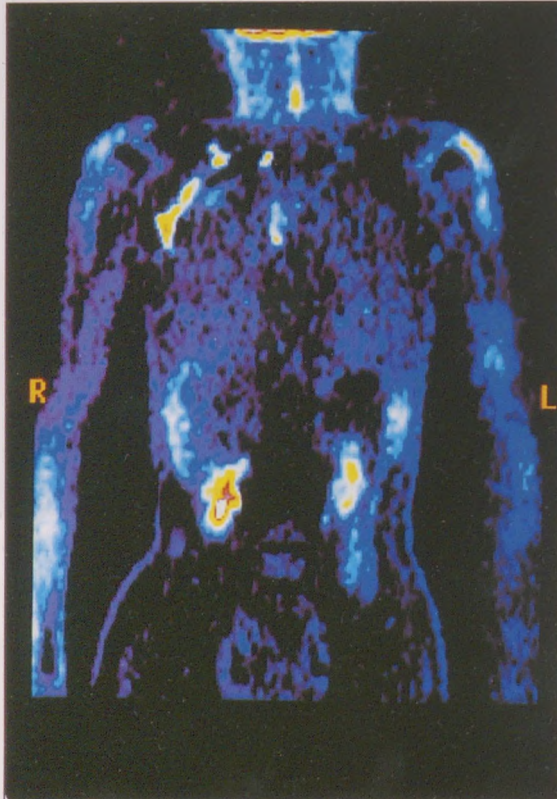
A PET alkalmazása az onkológiában című tanulmány színes ábrái



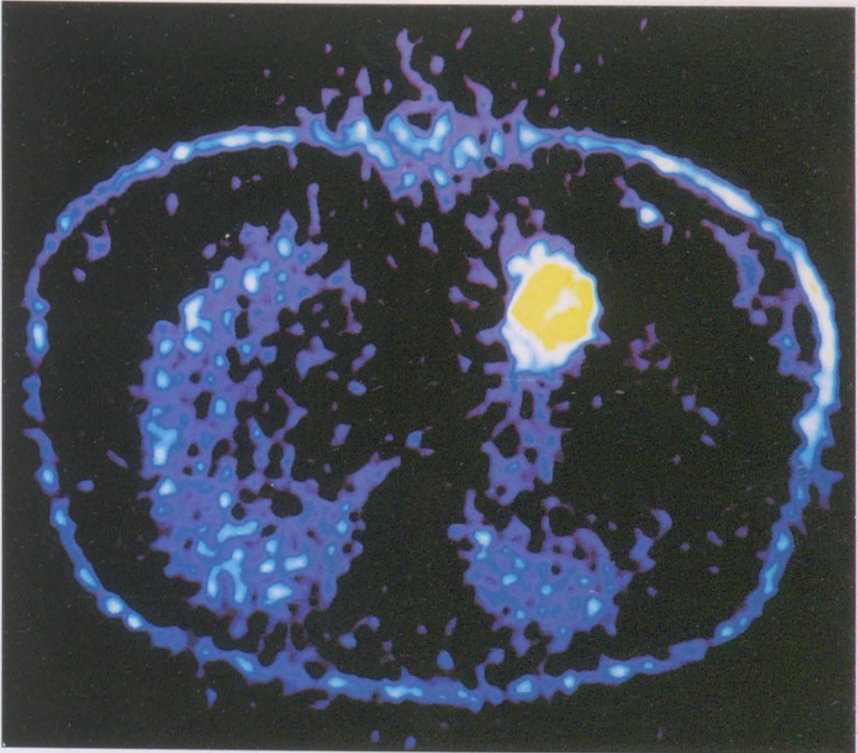
1.A ábra



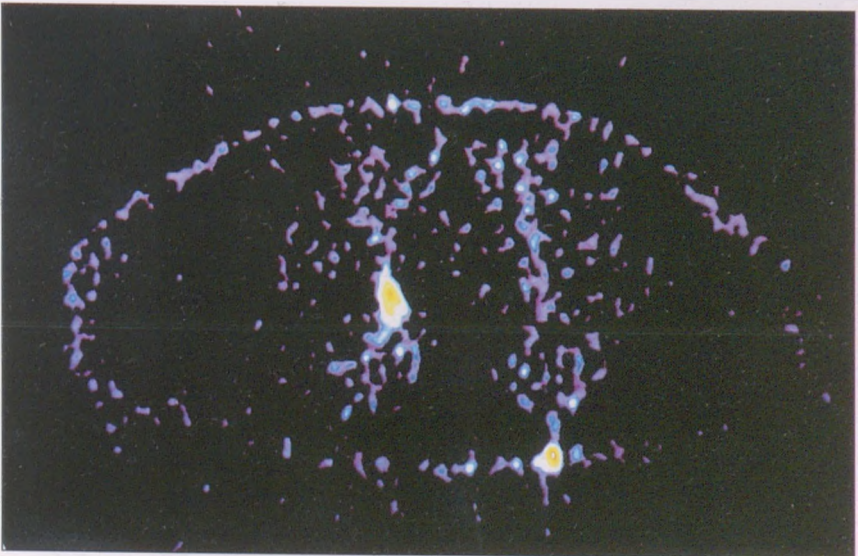
1.B ábra



1.C ábra

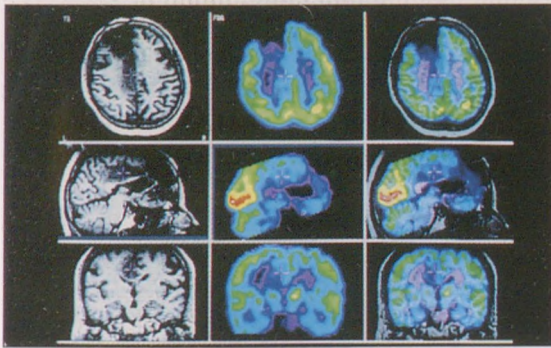


2. ábra

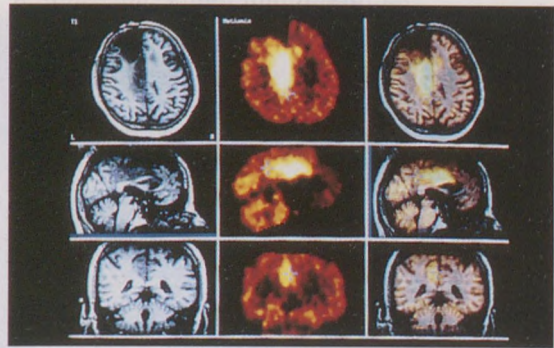


3. ábra

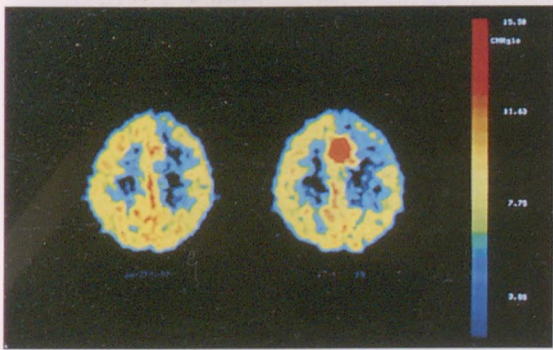
A PET a koponyaűri dignosztikában című tanulmány színes ábrái



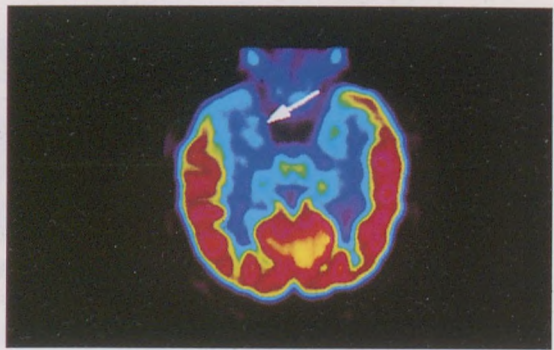
1. ábra



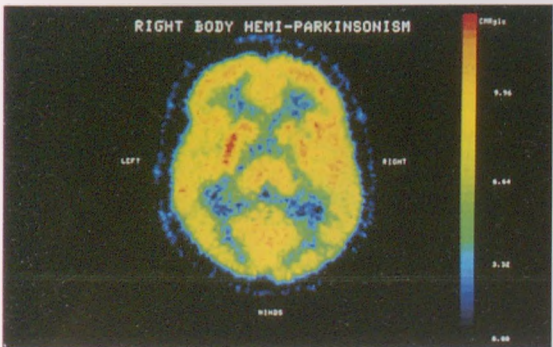
2. ábra



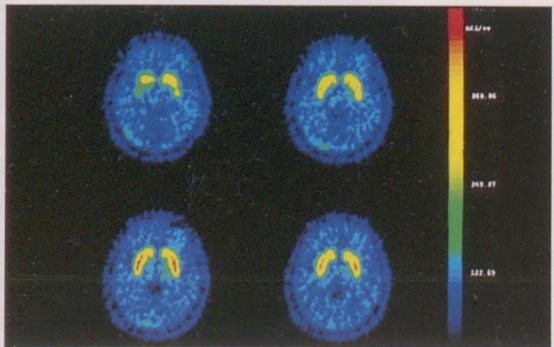
3. ábra



4. ábra



5. ábra



6. ábra

TARTALOMJEGYZÉK

A pozitron emissziós tomográfia a világban és Magyarországon

Kettős előszó egy rendhagyó kötethez: (Halmos Tamás–Szentgyörgyi Zsuzsa;

Borbély Katalin–Gulyás Balázs) 1

Bevezető

Vizi E. Szilveszter: Utazás a koponyán belül — rendhagyó prolog 4

Nyáry István: A PET külföldi és hazai történetéről 6

Nemzetközi eredmények és trendek

Gulyás Balázs: A PET az ezredfordulón 8

Gulyás Balázs: Az emberi agy tevékenységének feltérképezése PET-tel 28

Juhász Csaba—Diane C. Chugani—Harry T. Chugani: A PET a normális agy fejlődésének és gyermekkori neuropszichiátriai kórképeknek a vizsgálatában 41

Gulyás Balázs—Lars Farde—Christer Halldin: A PET szerepe a neurológiai és pszichiátriai gyógyszerek fejlesztésében 57

A PET alkalmazása Magyarországon

Szilvási István: A PET Magyarországon — 1999 66

Pávics László—Csernay László: A Szeged—Debrecen PET együttműködés — két nézőpontból 69

Esik Olga—Trón Lajos: A PET alkalmazása az onkológiában 73

Borbély Katalin—Nyáry István: PET a koponyaűri diagnosztikában 80

Kőszegi Zsolt—Galuska László—Trón Lajos—Édes István: A PET kardiológiai alkalmazása . . . 86

Balás István—Dóczi Tamás: A PET a Parkinson-kór műtéti kezelésének elbírálásában 89

Summary 93