

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 egyszerismind 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-mechanizmusok változásai, illetve a szervezet egészében jelentkező változások állnak a klinikai farmakológiai vizsgálatok előtérben. 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 (*specifíc 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

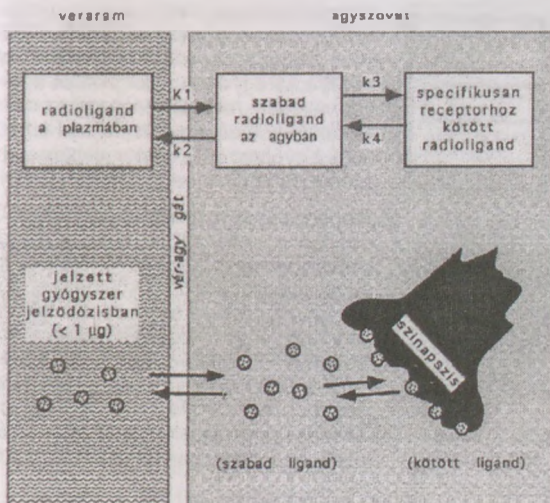
A központi idegrendszerben használt farmakonok jó részét meg lehet jelölni PET-izotóppal és az így kapott radiofarmakont intravénásan a szervezetbe juttatva annak agyi eloszlását lehet tanulmányozni. A szervezetbe juttatott farmakont általában nem terápiás dózisban, hanem annál nagyságrendekkel ki-

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 sejtes 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).

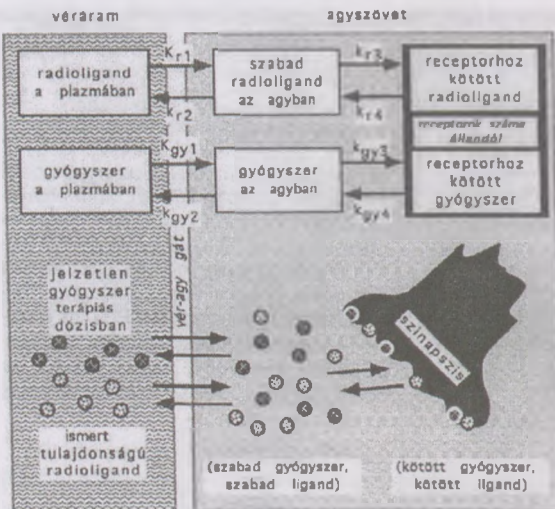
Az ilyen típusú PET vizsgálatok segítségével meg lehet állapítani az egyes receptortípusok sűrűségét az egyes agyi struktúrákban („receptor density”, fmol/mg protein vagy pmol/g szövet), a receptorok kötési kapacitását („maximum binding”, B_{max} , pmol/ml), az alkalmazott radioligandok kötési, illetve 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

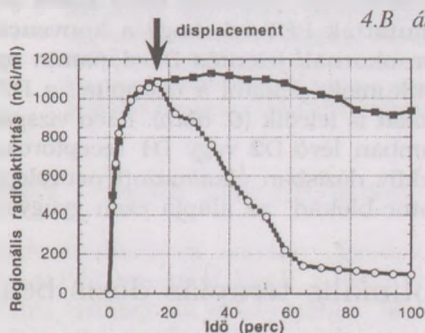
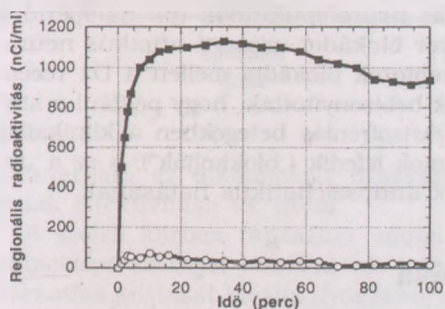


Számos esetben nem magát a gyógyszert jelöljük meg izotóppal, hanem a jelöletlen („hideg”) gyógyszert terápiás dózisban együtt adjuk egy olyan radioliganddal, amelyik valamely receptorrendszerhez specifikusan kötődik. Így bizonyítani lehet, hogy a gyógyszer az adott receptorrendszerhez kötődik-e vagy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

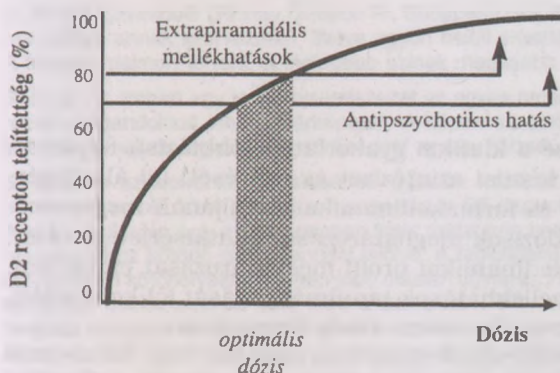
kumoknak a központi idegrendszerben lévő dopamin receptorokra gyakorolt blokádja. Szkizofrén betegekben antipszichotikus kezelés során (haloperidollal, klórpromazin-származékokkal) a központi idegrendszeri D2 dopamin receptorok ^{11}C jelzőanyagokkal való megjelenítése szinte teljesen lehetetlenné válik 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, radiokémiailag 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.
- Gátí, 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 agyszelteken 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.