

**A GERINCVELŐ SUGÁRSÉRÜLÉSÉNEK
PET-VIZSGÁLATA**

készítette:

Dr. Lengyel Zsolt



Pozitronemissziós Tomográf Centrum
Debreceni Egyetem
Orvos és Egészségtudományi Centrum
Általános Orvostudományi Kar
2003

Bevezetés

Az ionizáló sugárzások által létrehozott pathológiai elváltozások funkcionális képalkotó eljárásokkal történő, *in vivo* karakterizálása a közelmúltban vált csak lehetővé, leginkább a pozitronemissziós tomográfiának (PET) köszönhetően. Ez a nagy érzékenységű eljárás rövid felezési idejű, pozitronbomló izotópokat használ fel olyan molekulák jelölésére, amelyek fiziológiai és pathofiziológiai folyamatokban egyaránt részt vesznek. Ezeknek az intravénásan (i.v.) bejuttatott nyomjelzőknek a tomográfiás leképezése egyre nagyobb számban teszi lehetővé különböző biokémiai és/vagy élettani folyamatok paramétereinek *in vivo* történő, pontos meghatározását. Eme funkcionális képalkotó eljárást relatíve alacsony sugárterhelése és non-invazív jellege teszi a klinikai kutatómunka és az emberen végzett vizsgálatok ideális eszközévé. Alkalmazni kívántuk ezt a technikát a gerincvelő sugársérülésének részletesebb jellemzésére, eddig nem ismert adatok gyűjtésére.

A gerincvelő sugársérülése a sugárterápia ritka, de annál inkább rettegett szövődménye. Típusosan olyan, a gerincvelő közelében elhelyezkedő, malignus tumorok besugárzását vagy reirradiációját követően lép fel, amelyek várhatóan jól reagálnak a sugárterápiára (pl. malignus lymphomák, seminomák, vagy bizonyos típusú pajzsmirigy-, gége- és orrgarat-rákok). Fentiekén túl, a sérülés következménye lehet a mai

legkorszerűbb, nagydózisú sugárterápiás protokollok alkalmazásának is egyébként inkurábilis tumorok (pl. különféle tüdő, nyelőcső és fej-nyaki rákok) kezelése során. A sérülés érintheti mind a fehér-, mind a szürkeállományt. A fehérállomány-lézió a gyakoribb és ez rendszerint olyan krónikus, progresszív, irreverzibilis és befolyásolhatatlan klinikai kórlefolyással jár, amelynél még a részleges gyógyulás is csak ritkán fordul elő.

A fehérállomány sérülésével foglalkozó közlemények releváns, elérhető irodalmi adatbázisokban végzett, alapos keresése is csupán 7 olyan, jól dokumentált esetet eredményezett, ahol remisszió következett be. Ezzel szemben a szenzoros kiesések javulásáról relatíve gyakrabban számoltak be.

A sugárterápiával foglalkozó szakemberek mostoha helyzete, egyéb külső körülmények és a gyakran nem megfelelő instrumentáció Magyarországon az elmúlt évtizedekben elkerülhetetlenül a sugársérülések gyakoribb előfordulásához vezetett az ún. “fejlett” országokhoz képest. Ezek az esetek ma egy olyan betegcsoportot alkotnak, amely jól reprezentálja a gerincvelő sugársérülésének klinikai lefolyását. A kifejezett tünetekkel rendelkező betegek vizsgálata számos nehézséggel bír, leginkább általános fizikai/orvosi állapotuk miatt. Ugyanakkor, mégis ésszerű, amennyiben terápiát követő stádium-megállapításra van szükség az – amennyiben lehetséges – optimális kezelés megválasztásához. A komplett,

irreverzibilis funkció-kieséssel járó esetek száma szerencsére elenyészően kevés, és az ilyen esetek iránt érdeklődőknek a releváns irodalmi közlésekre kell támaszkodniuk.

Bár a sugárzás okozta pathológiai elváltozások morfológiájáról számos adat áll rendelkezésre, a korábbi PET-közlemények csak korlátozott mennyiségű információval szolgáltak a központi idegrendszer (KIR) sugárzás-indukálta elváltozásairól. A gerincvelő sérüléséről gyakorlatilag nem közöltek adatokat, mivel a publikált vizsgálatok kizárólag az agy pathológiai elváltozásaira fókuszáltak, legvalószínűbben a PET-kamerák alacsony térbeli felbontása miatt. Ezekben a tanulmányokban az agy fokális sugárnekrózisa csökkent [18F]-2-fluoro-2-dezoxiglukóz (FDG) felvételt és csökkent vérátfolyást mutató területként jelent meg. Ismereteink szerint a sugársérülést követő regenerációt a gerincvelőben még nem tanulmányozták.

A vizsgálatok célja

Elhatároztuk, hogy PET alkalmazásával megvizsgáljuk azokat a szöveti szintű folyamatokat, amelyek részlegesen vagy teljesen reverzibilis gerincvelő-sugársérülést elszenvedő betegekben kialakulnak. Azt terveztük, hogy a regionális szöveti vérátfolyást, glukóz-metabolizmust és aminosav-felvételt összefüggésbe hozhatjuk a klinikai tünetekkel és/vagy esetleg a szövettani vizsgálat eredményeivel, azokban az esetekben ahol ez elérhető lesz, annak érdekében, hogy a funkció helyreállításának részleteibe mélyebb bepillantást nyerhessünk.

A gerincvelő-sérülés manifeszt klinikai tüneteit mutató vagy tünetmentes betegeken végzett PET-vizsgálatok, kiegészítve a hasonló betegekből nyert szövettani eredményekkel, lehetőséget nyújtanak a lezajló patológiai reakciók részletesebb leírására. Ez a megközelítés egyben feltárhat olyan mechanizmusokat, amelyek szerepét még nem ismerték fel a funkció helyreállításában.

Betegek és módszer

Betegek és besugárzási protokollok

PET-vizsgálatokat végeztünk összesen 5 olyan betegen, akik a radiogén gerincvelő-sérülés különböző formáiban szenvedtek, annak érdekében, hogy kiegészítsük a konvencionális képalkotó és nem képalkotó diagnosztikai eljárásokkal nyert információkat. Egy beteg a küszöb-alatti besugárzást követő komplett gerincvelő-restitúció esetét képviselte (1. beteg). Két orrgarat-rákban szenvedő beteg (2. és 3. beteg) a sugárterápiát követő permanens Lhermitte-tünet miatt került vizsgálatra. Beszámoltunk egy részlegesen reverzibilis radiogén gerincvelő-sérülést elszenvedett betegről is (4. beteg), akinek PET-eredményeit később összevethettük a kórszövettani vizsgálatával, a beteg elhunytá után. Egy radiogén alsó-motoneuron betegségben szenvedő betegen ugyancsak végeztünk PET-vizsgálatokat (5. beteg).

Az 1. betegben (47 éves nő) a [^{11}C]metionin nyomjelzővel végzett PET-vizsgálat intenzív radiofarmakon-halmozást észlelt két, kb. 1 cm-es, a jobb oldali parajuguláris nyirokrégióban elhelyezkedő nyirokcsomóban, valamint egy hasonló, kb. 1,5 cm-es, tracer-akkumuláló léziót a jobb hypopharyngeális régióban. A hypopharyngeális lézió laryngoscopiás vizsgálata a jobb aryepiglotticus redő primer carcinomáját ($\text{T}_1\text{N}_{2b}\text{M}_0$) igazolta. A viabilis neoplasticus szövet PET-tel történő körülhatárolása

sikeres részleges hypopharyngeális resectiot tett lehetővé, melyet radikális jobb oldali nyirokcsomó-disszekció egészített ki. A sebészi beavatkozást külső besugárzás követte 6 MeV-os fotonokkal és 8 MeV-os elektronokkal. A terápiás terv a tumorágy és a kétoldali parajuguláris nyirokcsomók középsíkra értett 50 Gy-es maximális dózisú kezelését tartalmazta, naponta végzett jobb és baloldali besugárzással, ún. angled-down technika alkalmazásával (2 Gy/frakció/nap, hetente 5 napon át). A középsíkra értett 40 Gy dózis elérését követően a besugárzási mezőt szűkítették és a gerincvelő már nem volt direkt módon kitéve a sugárzás hatásának. A besugárzási mező hátsó része 10 Gy dózisú elektron-boost kiegészítést kapott. Fentiek alapján a nyaki gerincvelőt is érintő sugárterápia összességében 40 Gy dózist jelentett, 80 Gy₂ számolt biológiai effektív dózis (BED, $\alpha/\beta = 2$ Gy) mellett.

A 2. beteg (egy 41 éves férfi, aki előzőleg 18 éven keresztül uránium bányász volt) orrgarat rákját (T₂N_{2b}M₀) 1976-ban diagnosztizálták. Ezt követően telekobalt besugárzásban részesítették kuratív célzattal, a megfelelő dózisokat az 1. táblázatban adjuk meg. A teljes dózisok mellett a napi dózis-frakció és a biológiaiilag effektív dózis is feltüntetésre került, fehérállomány-sérülést feltételezve a nyaki gerincvelőben.

Egy 43 éves nőnél (3. beteg) I. stádiumú, extranodális (orrgaratban elhelyezkedő) Hodgkin-kórt állapítottak meg 1995-ben (a kórszövettant

2001-ben felülvizsgálták és megerősítették). A beteg telekobalt besugárzásban részesült, melynek dózis-paramétereit az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat A permanens Lhermitte-tünet miatt vizsgált betegek sugárterápiájának releváns paraméterei

	2. beteg	3. beteg
Nyaki gerincvelő dózis teljes/frakció (Gy)	48,3/2,3	46,2/2-2,2
BED a nyaki gerincvelőre (Gy₂)	103,8	94,8
Tumor dózis teljes/frakció (Gy)	60/2	41,8/1,8-2
C2-3 csigolya dózis teljes/frakció (Gy)	69/2,3	41,8/1,8-2

Egy 36 éves nő (4. beteg) operációjára többgócú papilláris pajzsmirigyrák miatt került sor (kétoldali szubtotális pajzsmirigy-eltávolítás nyirokcsomó kimetszéssel; pT₂pN_{1a}M₀ stádium). A beteg posztoperatív telekobalt sugárkezelésben részesült 1990 során. A sugárkezelési dokumentáció felülvizsgálata kiderítette, hogy a sugárterápia három sorozatban, összesen 31 frakcióból állt, amelyet 81 nap során végeztek el. A középsík helytelen kiszámítása és a napi egyoldalra számított dózis kétoldali alkalmazása miatt a beteg 3,4 Gy-es napi frakciókat kapott az első két sorozat összesen 18 napja alatt. A 3. sorozat 13 napján a napi frakció 1,7 Gy volt. Az első két sorozatban (amelyek összesen 45 napot jelentettek a közbeiktatott szünetekkel együtt) a besugárzási mező a gerincvelő nyaki részét, valamint a 2 rostralis thoracalis szegmentet érintette. A gerincvelő

besugárzott részének hossza 16 cm volt (a caudalisabb szegmentek valószínűleg alacsonyabb dózist kaptak a nagyobb testátmérő következtében). A harmadik sorozat idején a besugárzási mezőt szűkítették és a gerincvelő már nem volt direkt módon érintve a besugárzás által. Fentieknek megfelelően a sugárterápia összességében 61 Gy-es maximális dózist jelentett a gerincvelőre. 2000-ben, az egyébként látszólag egészséges beteg, hónapokon át panaszkodott rövid dyspnoes epizódokról, de ezekre a megfelelő szakorvosok által (fül-orr-gégész, neurológus, onkoradiológus) végzett vizsgálatok nem tudtak semmilyen kézzelfogható magyarázatot adni. Később, még ebben az évben a beteg hirtelen elvesztette eszméletét centrális légzésleállás következtében, melyet klinikailag nem tudtak magyarázni vagy indokolni. Az ezt követő 2 hetes gépi lélegeztetés nem hozott számottevő javulást állapotában, mialatt akut meningitisz lépett fel, ami végül is a halál közvetlen oka volt.

Az 5. beteg (31 éves férfi) bal oldali seminoma (leggyakoribb szövettani forma; $pT_2N_0M_0$ stádium) miatt here-eltávolításon esett át 1985-ben. A műtétet követő lymphographiás vizsgálat nem igazolt nyirokcsomó áttéteket. Az első posztoperatív hónapban a beteg 1 ciklus kemoterápiát kapott. Adjuváns telecobalt besugárzást kezdtek a kemoterápia utolsó előtti napján azzal a célzattal, hogy a hasi paraaorticus és a bal oldali parailiacalis nyirokrégiókat a középsőkre számított 44 Gy-es maximális dózissal kezeljék

(napi elülső és hátulsó besugárzással, 2 Gy/nap frakció, 5 nap egy héten), ami 88 Gy₂-es BED-nek felelt meg.

Képalkotó diagnosztikai eljárások

Az MRI-vizsgálatokat egy 1,5 T-ás berendezésen végezték (Magnetom Vision Plus, Siemens, Erlangen, Németország) ún. phased-array gerinc-tekercs segítségével. FLAIR és T1-súlyozott turbo spin-echo sagittális képeket nyertek, amelyeket T2-súlyozott turbo spin-echo axiális képekkel egészítettek ki.

A PET-vizsgálatokra egy GE 4096 Plus kamera segítségével került sor (General Electric, Uppsala, Svédország), amely a 103 mm-es axiális látómezőben 15 kétdimenziós szelet előállítására képes. A kamera optimális felbontása 5.5 mm-es a képsíkban és 6 mm-es axiális irányban. Az FDG és [¹¹C]metionin vizsgálatokra 4 órás éhezést követően került sor. Az alkalmazott dózisok 5,55 MBq/kg FDG, 9,25 MBq/kg [¹¹C]metionin és körülbelül 2 GBq/leképezés [¹⁵O]butanol voltak. A vizsgálatok a koponyabázistól indultak 40, 20 vagy 0 perccel (azonnal) a nyomjelzőanyag beadását követően. Számszerű összehasonlítás céljából standard felvételi hányados (SUV) értékeket határoztunk meg a PET-képek axiális síkjában, ROI-k felhelyezésével a megfelelő csigolyatestek közötti szakaszokra, a besugárzott és a nem besugárzott szegmenteknél egyaránt.

Elektrofiziológiai vizsgálatok

Az elektrofiziológiai vizsgálatok elektroneuronográfiás (ENG) és elektromiográfiás (EMG) vizsgálatokat foglaltak magukba. Az ENG-vizsgálatokat a peroneális és a tibialis posterior idegeken végezték, mindkét oldalon, annak érdekében, hogy csökkent perifériás motoros vagy szenzoros vezetési sebességet regisztráljanak az átlagos vezetési sebesség meghatározása és a normál értékkel való összevetése alapján.

Az EMG-vizsgálatok a jobb és bal oldali musculus quadriceps, tibialis anterior izmokon, valamint a lábszár triceps izmán történtek annak érdekében, hogy perifériás neurogén lézió és fibrilláció jeleit keressék.

Radiobiológiai és pathológiai vizsgálatok

Négy különböző vizsgálat-sorozatot hajtottak végre annak érdekében, hogy ellenőrizzék, szerepet játszott-e valamilyen egyéni fokozott sugárérzékenység a sugárzás-okozta gerincvelő-sérülések kialakulásában. Elsőként fibroblaszt sejtenyészetet hoztak létre bőrbopszia segítségével, majd ún. clonogenic assay során a fibroblasztokat különböző dózisú γ -besugárzásnak vetették alá és a túlélési arányokat összevetették 6 egészséges gyermek fitymabőréből származó fibroblaszt tenyészetek hasonló eredményeivel. Második eljárásként egy sejt elektroforézis (ún. comet assay) során teljes vért sugaraztak be 2 Gy dózisú γ -sugárzással, melyet comet assay analízis követett vagy közvetlenül a besugárzás után a

korai DNS-károsodás mérésére, vagy 4 órával később a DNS-javításra időt hagyva, a maradék károsodás meghatározására. Az adatok kiértékelése a Komet Analysis System nevű szofvercsomag (Kinetic Imaging Ltd, UK) segítségével történt. A betegek lymphocytaiban mért korai és maradék DNS károsodást összevetették 43 egészséges beteg mintáiból nyert eredményekkel. Harmadsorban a spontán és a 2 Gy γ -sugárzás indukálta micronucleus gyakoriságok kerültek meghatározásra és kontroll-eredményekkel összevetésre ún. micronucleus assay során. Végezetül kromoszóma-eltérések jelenlétét vizsgálták és vetették össze kontroll mintákéval perifériás vér *in vitro* besugárzását követően.

A kórszövettani vizsgálat tartalmazott Woelcke myelin-festést a demyelinizáció kimutatására, valamint a vékony remyelinizáció igazolására a demyelinizált területek széli részein. Az axon-károsodást Bielschowski-módszerrel vizsgálták. A moto-neuronok degenerációjára utaló jeleket Nissl-féle festéssel mutatták ki. Az érfalak elváltozásait Hematoxylin-eosin (HE), Periodic acid-Schiff (PAS), trichrom, van Gieson és ezüst festésű metszeteken tanulmányozták.

Eredmények és megbeszélés

PET-vizsgálatok a gerincvelő regenerációja alatt, küszöb alatti besugárzást követően

Nagyon alacsony, a háttérnek megfelelő FDG-halmozást észleltünk az 1. beteg nyaki gerincvelőjében (átlagos SUV: 0,84) a sugárterápia megkezdése előtt. Emelkedett FDG-felvétel volt mérhető 3 hónappal a sugárkezelést követően (09/1998, átlagos SUV: 1,69), amit a halmozás csökkenése követett, ahogy ezt a 8 hónappal későbbi vizsgálat kimutatta (02/1999, átlagos SUV: 1,21). A sugárkezelés befejezésétől számított 46 hónap múlva végzett PET-vizsgálat szerint a besugárzott gerincvelői szegmentek FDG-halmozása a kiindulási értékhez nagyon közeli, alacsony szintre csökkent (04/2002, átlagos SUV: 1,11). A párhuzamosan végzett [^{15}O]butanol vizsgálatok a perfúziós viszonyoknak az FDG-vizsgálat során látottakhoz hasonló változását jelezték. A besugárzott és az azon kívül eső gerincvelői szegmentekben egyaránt rendkívül alacsony [^{11}C]metionin-felvételt észleltünk, ami nem is változott számottevően a kórlefolyás során (az átlagos SUV-ok 0,35 és 0,25 között voltak). A csontvelőnek megfelelő halmozás eltűnt a besugárzott C2-D3 csigolyatestekből (a C1-nek gyakorlatilag nincs teste).

A kórlefolyás 4. évében radiobiológiai vizsgálatok történtek. A beteg fibroblasztjai minimálisan fokozott sugárérzékenységet mutattak az

egészséges kontroll-személyekéhez képest. A comet assay során nem észleltünk számottevő különbséget a beteg lymphocytáinak és a kontrollok lymphocytáinak DNS-javító kapacitása között.

A magasabb glukóz metabolikus ráta kísérője lehet sejtosztódásnak vagy gyulladásos elváltozásoknak, amelyek részben vagy egészben a központi idegrendszer ionizáló sugárzásra adott pathológiai válaszreakciója mögött állhatnak. A demyelinizáció (az oligodendrocyták és a gliális progenitor sejtek pusztulása miatt) egyike ezeknek a pathológiai elváltozásoknak és elkerülhetetlenül következményes gliosishoz és astrocytosishoz vezet (1-es típusú sérülés). Mindkét celluláris reakció extra energiaigényt jelent. Általánosan elfogadott tény, hogy az energia-igényes remyelinizáció *sine qua non* előfeltétele a funkció visszatérésének. A vaszkuláris (2-es típusú) sérülésekben az endothelsérülés dominál, elsősorban a kapillárisokban és a venulákban, amelyet általában krónikus gyulladásos reakció kísér mononucleáris sejtek (lymphocyták, főleg T-sejtek, macrophagok) és microglia részvételével, valamint az érfal fibrinoid necrosisával. Ez az ún. irradiációs vasculitis fokozott FDG-felvétellel jár. A fehérállomány reakcióin túlmenően szürkeállomány elváltozás is felléphet a gerincvelő elülső és hátsó szarvaiban, és nem tisztázott, hogy ez milyen mértékben járul hozzá a magasabb glukóz metabolikus rátához.

Fentiek alapján, a sugárterápiát követően átmenetileg emelkedett FDG-felvétel a szubklinikus, ideiglenes demyelinizációval és a vascularis gyulladásal állhat összefüggésben, amelyeket a nem túl magas dózisu besugárzás indukál. A sugárzás által érintett gerincvelői szakasz háttérnek megfelelő mértékű [¹¹C]metionin-felvétele erős bizonyítékot jelent az intenzív sejtproliferáció vagy gyulladás kizárására. Az FDG-felvétel átmeneti emelkedésének 44. hónapra észlelt csaknem teljes eltűnése a besugárzott gerincvelői szakaszból összhangban van azzal a megfigyeléssel, hogy a majom gerincvelő gyakorlatilag teljesen felépül a sugársérülésből 3 év elteltével.

A részlegesen reverzibilis gerincvelő-sugársérülés PET-vizsgálata

A. PERMANENS LHERMITTE-TÜNET

A 2. betegből származó fibroblasztok jelentősen nagyobb sugárérzékenységet mutattak, mint az egészséges kontroll-személyekből származók, míg a 3. beteg fibroblasztjainak sugárérzékenysége normális volt. A comet assay során nem találtunk számottevő különbséget a betegek és a kontroll-személyek lymphocytáinak DNS-javító kapacitása között.

Az elvégzett MRI-vizsgálatok nem jeleztek pathológiai elváltozást a 2. és 3. betegben 25, illetve 7 évvel a besugárzást követően, annak ellenére, hogy a körülmények lehetővé tették volna a demyelinizáció kimutatását.

A 2. és 3. betegben az FDG PET-vizsgálatok fokozott felvételt mutattak a besugárzott gerincvelő-szakaszban (átlagos SUV-ok: 1,56 és 1,6) a nem besugárzott szegmentumokhoz viszonyítva (átlagos SUV-ok: 0,6 és 0,84). Az [^{15}O]butanollal végzett PET-vizsgálat fokozott szöveti vérátfolyást jelzett a gerincvelő sugárzás által érintett szakaszában, ugyanakkor a [^{11}C]metionin PET elhanyagolható mértékű halmozást mutatott mind a besugárzott (átlagos SUV-ok: 0,36 és 0,31), mind a besugárzási mezőn kívül eső szegmentekben (átlagos SUV-ok: 0,5 és 0,4). Nem volt detektálható mértékű [^{11}C]metionin-felvétel a C1-C3 csigolyatestekben, a csontvelőnek megfelelően, összhangban az elszenvedett magas dózisokkal (69 Gy, illetve 41,8 Gy).

A betegek kórlefolyásának legfigyelemreméltóbb jellemzői voltak (i) a motoros kiesések teljes klinikai remissziója (2. beteg), (ii) a szenzoros tünetek inkomplett remissziója (2. beteg) és (iii) a Lhermitte-tünet permanens volta (mindkét esetben).

A sugársérülés elváltozásokat okoz az axon membrán molekuláris szerkezetében, amelyek közül az egyik legkifejezettebb változás a demyelinizáció. A myelin hüvely elvesztését követően a Ranvier csomók közötti, alacsony Na^+ -csatorna-sűrűségű szakaszok közvetlen érintkezésbe kerülnek az interstitialis folyadékkal. Az axonok demyelinizációja az akciós potenciál csökkent terjedési sebességéhez vezet. Irodalmi adatok támasztják

alá, hogy a Na^+ -csatornák normálisnál nagyobb sűrűsége helyreállíthatja egyes krónikusan demyelinizált axonok vezetőképességét. Ésszerűnek látszik feltételezni, hogy ezen internodális szegmentumoknak a megváltozott molekuláris szerkezete és normálistól eltérő vezetési mechanizmusa extra energiaigényt is jelent. Ennek háttérében legvalószínűbben az intraaxonális ion-koncentrációk szokásosnál nagyobb megváltozása állhat az akciós potenciál tovaterjedése során, mivel nagyobb számú Na^+ -csatorna vesz részt a vezetésben. Az intracelluláris Na^+ -felesleg koncentráció-grádiens ellenében történő „kipumpálása” csak extra energia befektetése révén lehetséges.

A glukóz-felhasználás és a szöveti perfúzió között ismert szoros kapcsoltság teljes mértékben magyarázhatja a sugársérült, de helyreállt funkciójú és fokozott FDG-felvételt mutató gerincvelő-szakaszokban észlelt fokozott perfúziót. Ez a kapcsoltsági viszony ugyanaz a gerincvelőben, amelyet az agynál már régóta ismernek (a vérátfolyás és a glukóz-metabolizmus kapcsoltsága már „axióma”).

B. INKOMPLETT GERINCVELŐ-HARÁNTLÉZIÓ

A 4. betegben a T1-súlyozott MRI-vizsgálat a gerincvelő egész hosszára kiterjedő atrophíát igazolt, axonpusztulás és Waller-féle degeneráció következményeként, ami legkifejezettebben a thoracalis szakasz felső kétharmadán jelentkezett.

Az első PET-vizsgálat, amelyre a kórlefolyás 6. évében került sor, fokozott FDG-felvételt mutatott a nyaki gerincvelőben. Nyolc hónappal később, a második FDG PET-vizsgálat az emelkedett FDG-felvételű zóna változatlan longitudinális kiterjedését mutatta, a besugárzott és nem besugárzott gerincvelői régiók FDG-felvétele közötti 2,6-es aránnyal. A kórlefolyás nyolcadik évében elvégzett [^{15}O]butanol PET-vizsgálat fokozott szöveti perfúziót igazolt a besugárzott gerincvelői szegmentumokban, ugyanakkor a [^{11}C]metionin PET elhanyagolható felvételt jelzett mind a besugárzott, mind a sugárzás által nem érintett régiókban.

Bár jelentős javulás jelentkezett a szenzoros kiesésekben, a kórlefolyás legfigyelemreméltóbb jellegzetessége a fehérállomány-sérüléssel összefüggésbe hozott motoros tünetek részleges remissziója volt.

A PET-vizsgálatok eredményeinek magyarázataként ugyanazon mechanizmusokra utalhatunk, amelyeket a permanens Lhermitte-tünetet mutató betegek esetében ismertettünk. További megerősítést nyertünk a gerincvelő részletes, post mortem pathológiai vizsgálataiból.

A boncolás eredményei részlegesen reverzibilis gerincvelő-sugársérülés esetében

Az egész központi idegrendszerre kiterjedő, akut, purulens meningitistől eltekintve, a 4. beteg boncolása nem tárt fel egyéb betegséget. A kórszövettan megerősítette a makroszkóposan diagnosztizált

akut purulens meningitist, kifejezett perivascularis és meningeális polymorphonucleáris neutrophil infiltrációt demonstrálva az egész központi idegrendszerre kiterjedően. Krónikus gyulladásra utaló jeleket nem találtak, ahogyan astrocytosisra, gliosisra vagy mononucleáris sejtek akkumulációjára utaló elváltozásokat sem. A nyaki gerincvelő azon része, mely a számítási hibából származó magas dózist elszenvedte, kifejezett, kétoldali myelin-, és axon-pusztulást mutatott, főleg az oldalsó, és kisebb mértékben a hátsó kolumnákban. Néhány, vékonyan remyelinizált axont lehetett kimutatni a demyelinizált zónák széli részein. Fentiekén túlmenően a neuronok kétoldali, kifejezett sérülését lehetett detektálni, legkifejezettebben a C1 és C2 szegmentek motoneuronjai között, számottevő oldalkülönbség nélkül. A besugárzott gerincvelő-szakasz nagyobb és kisebb arteriolái és venulái nem mutattak elváltozást, de egyes kapillárisok falában vastagodást lehetett észlelni. Teleangiectasiákat nem észleltek. A besugárzott gerincvelői szegmentektől caudalisan kétoldali, másodlagos pyramis-pálya degeneráció volt szembetűnő.

PET-vizsgálatok radiogén alsó motoneuron-betegségben

Az 5. beteg MRI-vizsgálata nem jelzett semmilyen pathológiás elváltozást. Az FDG PET-vizsgálat fokozott felvételt mutatott az alsó thoracalis és a lumbalis gerincvelőben, míg a [¹¹C]metionin PET sem a besugárzási mezőbe eső, sem az azon kívüli gerincvelő-szegmentekben nem

jelzett számottevő nyomjelző-anyag felvételt. A D10-12, valamint a lumbalis csigolyák testében nem volt [^{11}C]metionin-felvétel észlelhető, ami jól egyezik a besugárzási mező határaival. Az [^{15}O]butanol PET-vizsgálat nem volt értékelhető a látótérbe eső hasi nagyerek magas vérátfolyása következtében.

A beteg fibroblasztjainak sugárérzékenysége nem különbözött a kontrollokétól. A comet assay során nem volt számottevő különbség a korai károsodás mértékében, a DNS-javítás pedig komplettnek bizonyult 4 óra elteltével. A micronucleus assay során a spontán micronucleus gyakoriság kissé magasabb volt a betegben, mint a történeti kontrollokban. 2 Gy γ -besugárzást követően a micronucleus gyakoriság 236/1000 sejt-re nőtt, ami a kontrollokéval azonos tartományba esett.

A beteg kórlefolyásának legfigyelemreméltóbb jellemzője az alsó motoneuron-betegség részleges remissziója volt. A motoros kiesést okozó szürke-, vagy fehérállomány-sérülés remissziója ritka jelenség: csupán 8, illetve 7 jól dokumentált eset található az irodalomban.

Fentieket figyelembe véve arra a következtetésre juthatunk, hogy ebben az esetben is a demyelinizált axonok vezetőképességének helyreállításához kapcsolódó változások tehetők felelőssé a megnövekedett energia-igényért, s ennek következtében a fokozott FDG-felvételért.

Összefoglalás

Vizsgálataink eredményét az alábbiakban foglalhatjuk össze. A gerincvelő sugársérülése rendszerint krónikus, progresszív, visszafordíthatatlan és kezelésre nem reagáló kórlefolyással jár, ahol a már kialakult motoros tünetek javulása csak nagyon ritkán fordul elő. Az általunk tanulmányozott esetek, melyek mindegyikében legalább részlegesen reverzibilis gerincvelő-sugársérülés állt fenn, közös vonásokat mutattak a PET-tel detektálható szöveti metabolizmus tekintetében. Ugyanakkor, az egyéb alkalmazott vizsgálati eljárások segítségével különböző (patho)fiziológiai folyamatokat lehetett azonosítani az eltérések hátterében.

Valamennyi betegnél fokozott FDG-halmozást detektáltunk azokban a gerincvelői szegmentumokban, amelyek a besugárzási mezőbe estek. A regionális szöveti perfúzió mérése [^{15}O]butanol segítségével hasonló eredményeket szolgáltatott, kizárva a mikrocirkuláció súlyos zavarát. Az észlelt fokozott FDG-, illetve [^{15}O]butanol-felvétel a nagyobb energia-igénnyel magyarázható, tekintve, hogy a glukóz az idegszövet elsődleges energiaforrása. A többlet energia-igény nem hozható összefüggésbe sejtproliferációval az anamnesztikus adatok, a pathológiai eredmények, valamint a [^{11}C]metionin PET-vizsgálatok eredményei alapján.

A demyelinizált axonok vezetőképességének helyreállása, ami a klinikai tünetek javulásában tükröződött, arra utal, hogy egy alternatív vezetési mechanizmus (folytonos impulzus terjedés) lép működésbe, annak érdekében, hogy a myelin-hüvely elvesztéséből adódó vezetési blokádot áthidalható legyen. Ez a mechanizmus nagyobb számú Na^+ -csatornára támaszkodik, ami nagyobb effektivitású Na^+/K^+ -pumpa-működést, ennek megfelelően nagyobb ATP-igényt jelent.

Végezetül megállapíthatjuk, hogy a különböző súlyosságú gerincvelő-sugársérülések PET-vizsgálata új bepillantást enged a funkció helyreállításának részleteibe és olyan mechanizmusok működésére hívja fel a figyelmet, amelyek eddig nem kerültek felismerésre.

Irodalom

A fenti tézisek az alábbi irodalmi közléseken alapulnak:

1. Lengyel Z, Reko G, Majtenyi K, Pisch J, Csornai M, Lesznyak J, Tron L, Esik O. Autopsy verifies demyelination and lack of vascular damage in partially reversible radiation myelopathy. Spinal Cord. 2003, in press [IF: 0,953]
2. Esik O, Csere T, Stefanits K, Lengyel Z, Safrany G, Vonoczky K, Lengyel E, Nemeskeri C, Repa I, Tron L. A review on radiogenic Lhermitte's sign. Pathol Oncol Res. 2003;9(2):115-20.
3. Esik O, Lengyel Z, Safrany G, Vonoczky K, Agoston P, Szekely J, Lengyel E, Marian T, Tron L, Bodrogi I. A PET study on the characterization of partially reversible radiogenic lower motor neurone disease. Spinal Cord. 2002 Sep;40(9):468-73. [IF: 0,953]
4. Esik O, Vonoczky K, Lengyel Z, Safrany G, Tron L. Characteristics of radiogen lower motoneuron disease are suggestive of preceding viral infection. Spinal Cord. 2003, accepted for publication [IF: 0,953]

a témához kapcsolódó előadások:

5. Emri M., Ésik O., Repa I., Bogner P., Berényi E., Olajos J., Lengyel Zs., Trón L.: Képfúziós és képregisztrációs módszerek alkalmazása az onkológiában *Magyar Onkológia*, 45: 259 (2001) Magyar Onkológusok Társaságának 24.Kongresszusa, Budapest, 2001. november 22-24.
6. Sipőcz I., Bodrogi I., Sáfrány G., Lengyel Zs., Vönöczky K., Ágoston P., Ésik O.: Alsó motoneuron betegséggel járó permanens radiogén myelopathia *Magyar Onkológia*, 45: 302 (2001) Magyar Onkológusok Társaságának 24. Kongresszusa, Budapest, 2001. november 22-24.
7. Sipőcz I., Bodrogi I., Lengyel Zs., Vönöczky K., Ésik O.: Alsó motoneuron betegség formájában jelentkező permanens radiogen myelopathia A Magyar Sugárterápiás Társaság 4. Kongresszusa Nyíregyháza, 2001. június 15-16.
8. Emri M., Trón L., Repa I., Bogner P., Berényi E., Olajos J., Lengyel Zs., Ésik O.: Képfúziós és képregisztrációs módszerek alkalmazása a sugárterápiában A Magyar Sugárterápiás Társaság 4. Kongresszusa Nyíregyháza, 2001. június 15-16.

egyéb publikációk:

9. Emri M, Kisely M, Lengyel Z, Balkay L, Marian T, Miko L, Berenyi E, Sziklai I, Tron L, Toth A. Cortical Projection of Peripheral Vestibular Signaling. J Neurophysiol. 2003 May;89(5):2639-2646. [IF: 3,743]
10. Kisely M, Emri M, Lengyel Z, Kalvin B, Horvath G, Tron L, Miko L, Sziklai I, Toth A. Changes in brain activation caused by caloric stimulation in the case of cochleovestibular denervation--PET study. Nucl Med Commun. 2002 Oct;23(10):967-73. [IF: 1,127]
11. Weisz J, Emri M, Fent J, Lengyel Z, Marian T, Horvath G, Bogner P, Tron L, Adam G. Right prefrontal activation produced by arterial baroreceptor stimulation: a PET study. Neuroreport. 2001 Oct 29;12(15):3233-8. [IF: 2,374]
12. Esik O, Szavcsur P, Szakall S Jr, Bajzik G, Repa I, Dabasi G, Fuzy M, Szentirmay Z, Perner F, Kasler M, Lengyel Z, Tron L. Angiography effectively supports the diagnosis of hepatic metastases in medullary thyroid carcinoma. Cancer. 2001 Jun 1;91(11):2084-95. [IF: 3,909]
13. Marian T, Balkay L, Fekete I, Lengyel Z, Veress G, Esik O, Tron L, Krasznai Z. Hypoglycemia activates compensatory mechanism of glucose metabolism of brain. Acta Biol Hung 2001; 52(1):35-45. [IF: 0,282]
14. Kisely M, Toth A, Emri M, Lengyel Z, Kalvin B, Horvath G, Tron L, Bogner B, Sziklai I. [Processing vestibular impulses in the central nervous system. Study based on positron emission tomography][Article in German] HNO 2001; 49(5):347-54. [IF: 0,62]
15. Márián T, Boros I, Lengyel Zs, Balkay L, Horváth G, Emri M, Sarkadi É, Szentmiklósi J, Fekete I, Trón L. Preparation and evaluation of [^{11}C]CSC as a possible tracer mapping adenosine $\text{A}_{2\text{a}}$ receptors by PET. Appl. Rad. Isot. 1999; 50:887-893. [IF: 0,641]
16. Szántó Zs, Papp L, Kónya J, Nagy N, Lengyel Zs. In vivo iontopheretic delivery of calcium ions through guinea pig skin enhanced by direct and pulsating current. J. Radioanal. Nuc. Chem. 1999; 241:45-49. [IF: 0,605]

könyvfejezetek:

17. Lengyel Zs, Boros I, Márián T, Sarkadi É, Horváth G, Kovács Z, Trón L. Possible use of ^{11}C -labelled 8-(3-chlorostyryl) caffeine (CSC) mapping A_{2a} adenosine receptors in the CNS and myocardium. In: Radioactive Isotopes in Clinical Medicine and Research XXIII. Eds. Bergmann H, Köhn H, Sinzinger H, Birkhauser Verlag 1999; 387-391.

magyar nyelvű közlemények:

18. Balogh E, Lengyel Z, Emri M, Szikszai E, Esik O, Kollar J, Sikula J, Tron L, Olah E. [Cerebral glucose metabolism in Down syndrome using positron emission tomography] Orv Hetil. 2002 May 26;143(21 Suppl 3):1304-7.
19. Boros I, Lengyel Z, Balkay L, Horvath G, Szentmiklosi AJ, Fekete I, Marian T. [In vivo investigation of the A2A adenosine receptor distribution using the ^{11}C -CSC radioligand] Orv Hetil. 2002 May 26;143(21 Suppl 3):1317-9.
20. Degrell I, Berecz R, Glaub T, Lengyel Z, Egerhazi A, Szakall S Jr, Tron L. [Use of positron emission tomography in psychiatry] Orv Hetil. 2002 May 26;143(21 Suppl 3):1311-4. Review.
21. Esik O, Horvath A, Bajcsay A, Hideghety K, Agocs L, Piko B, Lengyel Z, Petranyi A, Pisch J. [Principles of radiotherapy of non-small cell lung cancer] Magy Onkol. 2002;46(1):51-85. Review.
22. Fekeshazy A, Miklovicz T, Esik O, Lengyel Z, Petranyi A, Koncz A. [Diagnostic possibilities of positron emission tomography in oncologic pulmonology] Orv Hetil. 2002 May 26;143(21 Suppl 3):1265-8.
23. Glaub T, Berecz R, Lengyel Z, Emri M, Marian T, Bartok E, Tron L, Degrell I. [Auditory event related potential and PET scan: a possibility for the comprehensive evaluation of cognition] Orv Hetil. 2002 May 26;143(21 Suppl 3):1322-4.
24. Kalvin B, Fekeshazy A, Lengyel Z, Szakall S Jr, Agoston P, Lengyel E, Szekely J, Galuska L, Tron L, Esik O. [Cost-effective PET investigations in oncology] Magy Onkol. 2002;46(3):203-23. Review.

25. Kalvin B, Fekeshazy A, Lengyel Z, Szakall S Jr, Agoston P, Lengyel E, Szekely J, Varady E, Galuska L, Tron L, Esik O. [Cost-effective PET scans in oncology] Orv Hetil. 2002 May 26;143(21 Suppl 3):1255-61. Review.
26. Kisely M, Toth A, Emri M, Lengyel Z, Kalvin B, Horvath G, Bogner P, Sziklai I, Tron L. [Effect of pathologic and induced peripheral vestibular balance disturbance on the central nervous system] Orv Hetil. 2002 May 26;143(21 Suppl 3):1330-2.
27. Lengyel Z, Fekeshazy A, Kalvin B, Galuska L, Szakall S Jr. [Standard PET examination protocols] Orv Hetil. 2002 May 26;143(21 Suppl 3):1243-8. Review.
28. Lengyel Z, Rosta A, Deak B, Molnar Z, Schneider T, Varady E, Esik O, Szekely J, Tron L. [The role of PET scan in the investigation of the lymphatic spreading of Hodgkin's disease] Orv Hetil. 2002 May 26;143(21 Suppl 3):1268-72.
29. Marian T, Lehel S, Lengyel Z, Balkay L, Horvath G, Mikecz P, Miklovicz T, Fekete I, Szentmiklosi AJ. [The [18F]-FNECA serves as a suitable radioligand for PET investigation of purinergic receptor expression] Orv Hetil. 2002 May 26;143(21 Suppl 3):1319-22.
30. Olajos J, Erfan J, Lengyel Z, Emri M, Fule E, Erdelyi L, Lengyel E, Esik O, Tron L. [PET scan in patients with epipharyngeal tumors] Orv Hetil. 2002 May 26;143(21 Suppl 3):1275-8.
31. Valalik I, Emri M, Lengyel Z, Julow J, Tron L. [Movement-activated [¹⁵O]-butanol PET scan in patients with Parkinson disease] Orv Hetil. 2002 May 26;143(21 Suppl 3):1325-6.
32. Molnár P, Németh T, Lengyel Z, Trón L. A diabetes mellitus patológiája. A diabetes perioperatív vonatkozásai., 2001.:18-28.
33. Zsiray M, Markóczy Z, Csiszér E, Lengyel Z, Trón L. Observations on lung tumor patients. Medicina Thoracalis, 2001. 54:153-155.
34. Kisely M, Toth A, Emri M, Lengyel Z, Kalvin B, Horvath G, Tron L, Bogner P, Sziklai I. [Investigation of the cerebral projection of the vestibular system using positron emission tomography] Orv Hetil. 2000 Dec 24;141(52):2807-13.

35. Ésik O, Bodrogi I, Dóczi T, Fekete S, Galuska L, Kálvin B, Kásler M, Kubinyi M, Lengyel Zs, Losonczy H, Nyáry I, Rácz K, Rosta A, Szakáll Sz jr., Szentirmay Z, Sziklai I, Vitéz Á, Trón L. [Positron emission tomography is an effective tool in modern oncology] Orv Hetil 1999; 140(46):2555-62.
36. Tóth Á., Kisely M., Lengyel Zs., Sziklai I. [Positron emission tomography in ENT practice] Fül-orr-gégegyógyászat 1999; 3:168-174.
37. Romics I., Fekete S., Bély M., Szende B., Ésik O., Lengyel Zs. [Case of a bilateral testicular lymphoma] Magyar Urológia 1998; 4:453-457.

könyvfejezetek:

38. Lengyel Zs, Trón L. [PET in Urology] In: Urológia, 2003, in press