

In vivo agyi anyagcseretérképek összehasonlító vizsgálata idegsebészeti
kórképekben

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Novák László

Témavezető: Prof. Dr. Trón Lajos



Debreceni Egyetem
Orvos- és Egészségtudományi Centrum
Általános Orvostudományi Kar
Idegsebészeti Klinika, PET Centrum

Debrecen, 2004

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	4
2. Célkitűzések	9
3. Irodalmi áttekintés	10
3.1. <i>A PET-módszer elve</i>	11
3.1.1. <u>Alkalmazott radiofarmakonok</u>	12
3.1.2. <u>FDG-PET-vizsgálatok térbeli standardizálása T1 súlyozott MRI-felvételek segítségével</u>	13
3.2. <i>Intrakraniális tumoros betegek PET-vizsgálatainak klinikai háttere</i>	14
3.3. <i>Az intrakraniális tumorokhoz társuló lézionális epilepszia</i>	17
3.4. <i>Agyalapi verőér aneurysma-ruptura és a subarachnoidális vérzést követő agyi anyagcsere-változások</i>	18
4. Betegek és módszerek	20
4.1. <i>Neuroonkológiai betegcsoport</i>	20
4.1.1. <u>Low-grade és high-grade gliomák</u>	20
4.1.1.1. EGYEDI NYOMJELZŐVEL VÉGZETT PET-VIZSGÁLATOK	20
4.1.1.2. KETTŐS NYOMJELZŐVEL VÉGZETT PET-VIZSGÁLATOK	21
4.1.2. <u>Klinikai betegcsoport</u>	21
4.2. <i>Lézionális epilepsziás betegcsoport</i>	21
4.3. <i>Subarachnoidális vérzéses betegcsoport</i>	24
4.4. <i>Kontrollcsoportok</i>	25
4.4.1. <u>Egészséges kontroll</u>	25
4.4.2. <u>Lézionális kontroll</u>	25
4.5. <i>PET- vizsgálatok</i>	27
4.6. <i>Adatfeldolgozás</i>	28
4.6.1. <u>Neuronkológiai betegcsoportban a ROI kijelölése</u>	28
4.6.2. <u>Lézionális epilepsziás betegcsoport</u>	31
4.6.3. <u>Subarachnoidális vérzéses betegcsoport</u>	33
4.7. <i>Statisztikai analízis</i>	33
4.7.1. <u>Neuronkológiai betegcsoport</u>	33
4.7.2. <u>Lézionális epilepsziás betegcsoport</u>	34
4.7.3. <u>Subarachnoidális vérzéses betegcsoport</u>	34
5. Eredmények	35
5.1. <i>Neuroonkológiai betegcsoport</i>	35
5.1.1. <u>FDG–PET-vizsgálatok</u>	35
5.1.2. <u>MET-PET-vizsgálatok</u>	39
5.1.3. <u>Kettős nyomjelzővel végzett PET-vizsgálatok</u>	42
5.1.4. <u>Klinikai betegcsoport</u>	44
5.1.4.1. PREOPERATÍV VIZSGÁLATOK AGYDAGANAT BIZONYTALAN DIAGNÓZISA MIATT	44
5.1.4.2. PREOPERATÍV VIZSGÁLATOK CT-VEL ÉS MRI-VEL IGAZOLT TUMOROKBAN	45
5.1.4.3. POSZTOPERATÍV VIZSGÁLATOK	48

5.2. <i>Lézionális epilepsziás betegcsoport</i>	49
5.3. <i>Subarachnoidalis vérzéses betegcsoport</i>	51
6. Megbeszélés	56
6.1. <i>Neuroonkológiai betegcsoport</i>	56
6.2. <i>Lézionális epilepsziás betegcsoport</i>	64
6.3. <i>Subarachnoidalis vérzéses betegcsoport</i>	67
7. Összefoglalás	
7.1. <i>Magyar nyelvű összefoglalás</i>	71
7.2. <i>Angol nyelvű összefoglalás</i>	72
8 Irodalomjegyzék	73
8.1. <i>Hivatkozott közlemények</i>	73
8.2. <i>Az értekezés alapjául szolgáló in extenso közlemények</i>	85
9. Köszönetnyilvánítás	86
10. Függelék	87
10.1. <i>Az értekezés alapjául szolgáló saját közlemények másolata</i>	87

1. Bevezetés

A központi idegrendszer nem traumás eredetű, sebészi megoldást igénylő megbetegedései között az intrakraniális daganatok és vérzéses kórképek a leggyakoribbak. A rutinszerű CT- és MRI-vizsgálatok lehetővé tették ezen anatómiai elváltozásoknak a korábbinál nagyobb érzékenységgel és jobb térbeli felbontással történő megkülönböztetését.

A központi idegrendszer daganatos megbetegedései a malignus betegségek 1,5%-át teszik ki. A halálozások 1%-áért, valamint a daganatos megbetegedéseket kísérő elhalálozások 2,1%-áért felelősek. A központi idegrendszer halálhoz vezető tumoros megbetegedései a 35 év alatti populációban a második helyet foglalják el. Az agydaganat a leggyakoribb szolid tumor a gyermek és fiatal felnőttkorban, az időskori daganatos megbetegedések száma pedig növekvőben van. Ezen tumorok nagy része malignus, jelen tudásunk alapján inkurábilis. A jelenleg használatos műtétet követő irradiációs és kemoterápiás eljárásoknak számos mellékhatása van, így e tumorok kezelése igazi klinikai kihívást jelent. Az agydaganatok a szervezet más rosszindulatú neoplasztikus megbetegedéseivel ellentétben nem adnak áttétet, nem okozzák a szervezet általános legyengülését, mindössze a lokális infiltratív növekedés jellemző rájuk. Felnőttkorban a primer agydaganatok döntően astrocytaer eredetűek, szövettanilag és klinikai viselkedésük alapján alacsony grádusúak (ún. low-grade, WHO grade 1. és 2.) vagy magas grádusúak (ún. high-grade, WHO grade 3. és 4.) lehetnek. Felnőttkorban a daganatok nagy többsége supratentorialis, míg gyermekkorban kb. 54 % az arány az infratentorialis lokalizáció javára. Mindkét nemből mindenfajta tumorféleség előfordul, de egyes daganatokon belül különbségek észlelhetők, pl. férfiakban kétszer gyakrabban fordul elő medulloblastoma és glioblastoma. Egyes daganatokra meghatározott lokalizáció jellemző, ill. ugyanazon daganatcsoport lokalizációtól függően biológiailag más természetű lehet.

Az American Cancer Society felmérése szerint az USA-ban évente 17000 új agydaganatot (gliomát) kórisméztek (DeAngelis 2001). Az agydaganatos betegek sorsát alapvetően megszabja, hogy a low-grade tumorok mintegy 50%-a 31-56 hónappal a műtétet követően, malignus progresszió eredményeként, magas grádusúvá válik (Guthrie és mtsa. 1991). Döntően befolyásolja a prognózist az is, hogy bár a legtöbb primer agydaganat nem ad távoli áttétet (a liquor-térben terjedhetnek), azonban a környezetüket kiterjedten infiltrálják, ezért *in toto* eltávolításuk többnyire reménytelen (Kleihues és mtsa. 2000, Roelcke és mtsa. 2001). A low-grade gliomák 5 éves túlélése 35-60% (Macdonald 1994), az anaplasticus astrocytomák esetén az átlagos túlélés kb. 3 év. A glioblastoma multiforme diagnózis felállítását követően a betegek agresszív kezelés ellenére is átlagosan legfeljebb 1 évet élnek (Scott és mtsai. 1999, DeAngelis 2001).

A low-grade tumorok közé döntően az astrocytomák és oligodendrogliomák tartoznak. Tüneteik lassabban alakulnak ki. A lokális kieséses tünetek mellett az agykéreg izgalmaként gyakrabban jelenhetnek meg epilepsziás roszullétek. Kezelés nélkül előbb-utóbb megjelennek az általános koponyaűri térfoglalás tünetei, melyek halálhoz vezetnek. Természetes lefolyásuk kezelés nélkül különböző lehet, így a képalkotó eszközökkel történő diagnosztika után számos tényezőre kell figyelemmel lennünk. Alapvető annak tisztázása, hogy a tumor lokalizációja és szövettani típusa alapján milyen kórlefordulás várható. A diagnosztikus fázist követően amennyiben a tumor nem térfoglaló, nehezen megközelíthető, vagy eloquens területben található, vagy nem okoz gyógyszerrezisztens epilepsziás roszulléteket, úgy az obszerváció világszerte elfogadott. Ez természetesen a beteg szoros kontrollját jelenti mind klinikailag, mind pedig képalkotó vizsgálatokkal. Ha a tumor jól elérhető helyen van, úgy első beavatkozásként a műtéti eltávolítás sok esetben elegendő (van Veelen és mtsai. 1998). Az oligodendrogliomák és a kevert gliomák citosztatikus kezelésre érzékenyek (Guthrie és mtsa. 1991, Macdonald 1994, Olson és mtsai. 2000).

A malignus agydaganatok alapvető kezelése sebészi eltávolításból, ill. megkisebbitésből, besugárzásból és kemoterápiából áll. Az oligodendrogliá sejtet tartalmazó malignus tumorok átlagos túlélése mérsékelten jobb. Az elmondottakból következik, hogy a meglévő kezelési modalitások kombinálása és új lehetőségek kifejlesztése szükséges. A lehető legjobb terápiás eredmény elérése megköveteli a kezelésben résztvevő diagnosztikus szakember, idegsebész, radioterapeuta és onkológus szoros együttműködését.

A hagyományos metszetképalkotó eljárásokkal a tumorok topográfiai leképezése mellett számos, az agy egyéb részeit érintő változások is vizualizálhatók, melyek a daganatok természetéből fakadnak (pl. ödéma). Intravénás kontrasztanyag alkalmazásával a diagnosztikus pontosság tovább finomítható. Sok esetben azonban a pontos tumorhatár nem tisztázható még MRI-felvételekkel sem. További nehézséget jelenthet a már operált agyon belül annak eldöntése, hogy mennyi a visszamaradt tumorrész és/vagy adott esetben kizárható-e a recidíva (Glantz és mtsai. 1991). A daganatok műtétjét követően az epilepsziás roszullétek gyakorisága csökken (Tandon és mtsai. 2001), ami felveti annak lehetőségét, hogy a daganatos sejtburjánzás mögött az agy szubkortikális struktúráiban funkcionális eltérések alakulnak ki. Emellett a műtéti megterhelés az agy vérkeringésében beálló változásokhoz vezet. Ezek gyakran analóg módon megfigyelhetők (Novák és mtsai. 1994) a subarachnoidális vérzés kapcsán megjelenő vazospazmussal. Utóbbi diagnosztikája angiográfiával a legmegbízhatóbb, de transzkraniális Doppler ultrasonográfiás (TCD) mérésekkel is nagy biztonsággal követhető (Vora és mtsai. 1994, Burch és mtsai. 1996, Wardlaw és mtsai. 1998, Babikian és mtsai. 2000, Treggiari-Venzi és mtsai. 2001). Számos esetben nincs összhang a vazospazmus mértéke, a CT-vel vizualizálható eltérések és a beteg állapota között. Egyértelmű az autoreguláció zavara és a fennálló ellentmondások további tanulmányok létjogosultságát támasztják alá.

A pozitronemissziós tomográfia (PET) nem csökkenti a CT- és MRI- vizsgálatok jelentőségét, de funkcionális képalkotása új dimenziót kínál a klinikum számára. A szöveti biokémiai folyamatok leképezésével lehetőséget biztosít a kórfolyamatok olyan korai fázisban történő kimutatására, amikor a következményes strukturális eltérések még nem alakultak ki. Emellett a daganatok szöveti anyagcseréjében mutatkozó, a normális agytól való eltérések a tumorok különleges vizualizálási lehetőségét teremtik meg a metabolizmus oldaláról megközelítve.

A rövid élettartamú pozitronbomló izotópok biológiai jelentőségét az 1940-es évek elején beinduló kutatások azonnal bebizonyították, de a mért adatokból képrekonstrukcióra csak a hatvanas években került sor. Az első időben a PET döntően kutatási célokat szolgált, de a diagnosztikai vizsgálatok száma is folyamatosan nőtt. Mind több kórkép esetén bizonyították, hogy a PET-módszer érzékenysége és specificitása a hagyományos diagnosztikus képalkotó eljárások hasonló mutatóival összemérhető, sőt számos esetben felül is múlja azokat.

A mindennapos klinikai gyakorlatba hazánkban 1994-ben bevezetett PET a debreceni Idegsebészeti Klinika betegek körében is lehetőséget biztosított a képalkotó diagnosztikai vizsgálatok szélesebb körű alkalmazására, ezzel párhuzamosan a betegellátás minőségének javítására. A rutinszerűen rendelkezésre álló [^{18}F] – 2 – fluoro- 2 – deoxiglükóz (FDG) és a [^{11}C] – metil – metionin (MET) segítségével olyan gyakorlati kérdésekre tudunk választ adni, melyek az idegsebészeti betegek kórfolyamatainak metabolikus hátterének feltárásával közelíthetőek meg. A PET lehetővé teszi ezen molekuláris folyamatok in vivo háromdimenziós térbeli és időbeli vizsgálatát. A morfológiai és kvantitatív élettani információ kombinációja számos új lehetőséget teremtett mind a kísérletes, mind a klinikai orvostudomány számára (Csiba 1989, Gulyás és mtsai. 1996a, Gulyás és mtsai. 1996b, Emri és mtsai. 1997, Trón és mtsai. 1997a, Trón és mtsai. 1997b, Szakáll és mtsai. 1998, Ambrus

és mtsai. 1999, Borbély 1999, Ésik és mtsai. 1999, Julow és mtsai 2000, Orvosi Hetilap 3. Supplementum, 2002). Munkám célja az egyes idegsebészeti kórképek klinikai hátterű, a betegellátásban közvetlenül is felmerülő kérdéseinek vizsgálata, amelynek során előtérben van a strukturális és funkcionális változások összefüggésének feltérképezése.

2. Célkitűzések

Agydaganatos betegeknél kívántuk vizsgálni, hogy van-e összefüggés az FDG- és a MET-akkumuláció, valamint a biológiai grádus, a szövettani eredmény és a túlélés között. Emellett ellenőrizni kívántuk a kettős nyomjelzéssel végzett vizsgálatok diagnosztikus értékét és az egyes klinikai fázisokban a módszer gyakorlati jelentőségét.

Vizsgálni kívántuk a szubkortikális struktúrák FDG-felvételét azon epilepsziás betegeknél, akik rohamainak hátterében intrakraniális daganat áll. A daganateltávolításnak az epilepsziás rosszullétek gyakoriságát csökkentő hatása, valamint a recidív tumor és az epilepsziás rosszullét gyakoriságának összefüggése alapján feltételeztük, hogy a tumor határain túl olyan metabolikus eltérések észlelhetők, melyek összefügghetnek a rohamokkal.

Vizsgálni kívántuk, hogy megváltozik-e az agy regionális glükózfelvétele az agyalapi aneurysma-ruptura miatt operált, subarahnoidalis vérzés következményeként létrejövő, a posztoperatív periódusban észlelt vazospazmus szakában. Választ kerestünk arra a kérdésre, hogy kialakul-e FDG-PET-tel detektálható cerebrális anyagcsere-változás a TCD-vel igazolt, de neurológiai góctünettől mentes vazospazmus esetén, ill. befolyásolja-e a műtéti megterhelés a szöveti glükózfelvételt.

3. Irodalmi áttekintés

Az agydaganatok, a társuló epilepsziás rosszullétek és a subarachnoidális vérzés irodalma kiterjedt. Az idegsebészeti tankönyvek részletesen tárgyalják ezeket a kórképeket (Pásztor és mtsa, 1995) ezért az irodalmi áttekintést elsősorban a PET vonatkozásokat figyelembe véve állítottam össze.

Az agydaganatok 45-50 %-a glioma, fele primeren malignus. A benignus, vagy low-grade gliomák is recidiválnak évek múlva. A daganat infiltrációja és/vagy lokális nyomása révén az agy meghatározott helyéről eredő helyi tünetek a korai stádiumban fontosak. A tumor körül kialakult ödéma, ill. vérkeringési zavar következtében ún. szomszédsági tünetek, míg az intrakraniális liquor- és vérkeringési zavar következtében az egész agy működése károsodik és távolhatásos tünetek alakulnak ki. Emellett gyakran társul klinikai tünetként az epilepszia is. A lassabban növő low-grade tumorok a leginkább epileptogének. Az MRI finomabb képalkotásának köszönhetően az epilepsziás működészavar hátterében gyakran kis tumorokat lehet kimutatni. Kezelés nélkül a tumorok előbb-utóbb koponyaűri nyomásfokozódást okoznak részben tömegüknél, részben az övező ödéma, részben pedig liquorutak elzáródása révén (De Angelis 2001).

A felnőttek 2-5%-ában, legtöbbször a Willis-kör elülső részének, az ún. „*anterior circulatio*” artériáinak valamelyikében a III-típusú kollagén részleges, kongenitális hiánya és a hemodinamikai tényezők együtthatása miatt aneurysma sacciforme alakul ki (Hegedűs 1986, Stehbens 1989). Ezek egy része megreped, a klinikai katasztrófát a subarachnoidális vérzés és az esetek 70%-ában a társuló, elhúzódó ischaemiás deficitet okozó vazospasmus súlyosbítja (Treggiari-Venzi és mtsai. 2001). Az utóbbi 36%-os valószínűséggel idéz elő szimptomatikus ischaemiát vagy infarctust.

3.1. A PET-módszer elve

A PET-vizsgálatok során pozitronbomló izotóppal jelölt, biológiailag aktív molekulákat juttatnak be a tanulmányozni kívánt szervezetbe, majd megvárják, hogy kialakuljon a jelölt molekulák szervezeten belüli egyensúlyi eloszlása, ami a PET-kamera segítségével leképezhető. Az eloszlás alapján patológias folyamatok ismerhetők fel vagy lokalizálhatók. Megfelelő nyomjelző anyagok, leképezési technika, valamint adatfeldolgozó és kiértékelő módszerek alkalmazásával fiziológiai jellemzők (pl. szöveti vérátfolyás) kvantitálhatók abszolút skálán de egy-egy biokémiai reakció sebessége is meghatározható. A PET-nyomjelzők leképezése csak akkor tükrözi egyértelműen a valós viszonyokat, ha a jelölt molekulák egyensúlyi eloszlása (ún. „steady-state” állapot) már kialakult. Ehhez tracerenként változó idő szükséges (ún. „loading time”), ami pl. FDG esetében 40-45 perc, a MET egyensúlyi eloszlása 20-25 perc alatt alakul ki. Túl korai mérések magas intravascularis és intersticiális koncentrációk detektálását eredményezik. A szöveti eloszlás leképezésének torzulásához vezethet, ha a vizsgálati személy az adatgyűjtés ideje alatt elmozdul, ennek megakadályozására a koponya rögzítésére a reprodukálhatóság igényétől függően az egyszerű szivacsos fejtartót, vagy a sugárterápiából ismert, hőre lágyuló, rugalmas, műanyaghálós fejrögzítő maszkot használjuk. A szöveti radiofarmakon-eloszlás számszerű jellemzésére alkalmazható, egyszerű megközelítés az ún. standard felvételi érték (standardized uptake value - SUV) meghatározása (Woodard és mtsai. 1975). Ennek során a szöveti gyengítésre korrigált felvételeken egyes régiókat körülhatárolnak, majd az ezeken belül meghatározott radiofarmakon aktivitás-koncentrációt elosztják az injektált tracer aktivitásával és a testtömeggel. Az így nyert SUV felvételi értékek azt jelzik, hogy a vizsgált régióban hányszorosan haladja meg a jelzőanyag koncentrációja azt az értéket, amit egy feltételezett, az egész testtömegeben való teljesen egyenletes eloszlás esetén lehetne mérni. Egészséges személyeken végzett agyi FDG-PET-vizsgálataink eredményei egyértelműen dokumentálják,

hogy a nagy glükózigényű régiók esetében a SUV módszerrel nyert akkumulációs paraméterek jó korrelációt mutatnak a Phelps-féle általános és legpontosabbnak tekintett módszer eredményeivel, mellyel a glükóz metabolizmusának sebességét mérik (Phelps. és mtsai. 1979, Balkay és mtsai. 2002).

3.1.1. Alkalmazott radiofarmakonok

A leggyakrabban alkalmazott PET-radiofarmakon a [^{18}F]-2-fluoro-2-deoxiglükóz (FDG), amely, mint glükóz-analóg, a sejtek transzportrendszerei számára nem különböztethető meg az alapvegyülettől (Stöcklin és mtsa. 1993). Az FDG felvétele a sejtekbe aktív transzporttal történik. Ez a molekula intracellulárisan csak a hexokináznak szubsztrátja, mely azt FDG-6-foszfáttá alakítja (Herholz és mtsai. 1992). Az FDG-6-foszfát glikolízis további reakcióiban nem vesz részt, de a sejtmembránon nettó negatív töltése miatt nem tud átjutni, ezért a sejtekben “csapdába esik” (ún. trapping mechanizmus). Az FDG szöveti eloszlásának ismeretében különböző fiziológias folyamatok (pl. neuronális aktivitás) és patológias elváltozások (pl. gyulladások, tumorok) karakterizálhatók a glükóz felhasználás mértékén keresztül. Ugyancsak a metabolikus traccerek közé tartozik a [^{11}C]-metil-metionin (MET). A jelzett vegyület kémiaailag azonos a metionin aminosavval, így ezek a molekulák ugyanazon reakciókban vesznek részt (Stöcklin és mtsa. 1993). A MET szöveti eloszlása elsősorban az ún. „A”-típusú aminosav-transzporterek aktivitásáról, illetve ezen keresztül olyan folyamatok intenzitásáról tájékoztat, amelyekben szubsztrátként szerepel (pl. fehérjeszintézis, transzmetilálás).

3.1.2. FDG-PET-vizsgálatok térbeli standardizálása T1 súlyozott MRI-felvételek segítségével

A statisztikai feldolgozás csak kivételes esetekben végezhető el egyetlen vizsgálati személy adatai alapján, mivel az egyes állapotokban végezhető mérések számát erősen limitálja a vizsgálat időtartama és a nem elhanyagolható sugárterhelés. A populáció-szintű statisztikai analízis már matematikailag is elfogadható eredményeket szolgáltat, azonban a feldolgozáshoz az individuális anatómiai variabilitás miatt a digitális agyatlasz-technika alkalmazására van szükség (Evans és mtsai. 1994). E módszer segítségével megoldható az individuális agyi PET-képeknek a Talairach-féle koordináta-rendszert reprezentáló referenciaképhez (templáthoz, standardhoz) történő illesztése, azaz a méret és forma szerinti standardizálása (Talairach és mtsa. 1988). Az individuális PET-képeknek a templát által megszabott méretre és formára történő transzformálása a két képanyag egymásnak megfelelő anatómiai képleteinek illesztésével oldható meg. A debreceni PET Centrumban a Montreal Neurological Institute Brain Imaging Center-ben kidolgozott, interaktív és automatikus regisztrációs szoftverek, valamint a Wellcome Department of Cognitive Neurology, Functional Imaging Laboratory-jában kifejlesztett SPM 99b-programcsomag implementálásával van lehetőség az agyatlasz-technika alkalmazására. A referencia-képanyag mindkét programcsomagban 305 egészséges személy T1-súlyozott populációs átlagképe (MRI-standard). Az individuális vizsgálatok térbeli standardizálásához az SPM 99b kizárólag automatikus eljárásokat használ, a Montreal Neurological Institute-programok között azonban automatikus és interaktív módszereket alkalmazó programok is megtalálhatók. A felhasznált transzformációkat mindkét programcsomag esetében lineáris- és nem lineáris transzformációk közül lehet kiválasztani. Lineáris transzformációkkal illeszthető az MRI-standardhoz minden individuális agy AC-PC (commissura anterior – commissura posterior) tengelye, illetve megoldható a méretbeli- és formai illeszkedés (lineáris regisztráció) is. A nem lineáris

transzformációkba beépített lokális deformációkkal pedig minimálissá tehetők a gyralis anatómiai különbségek.

3.2. Intrakraniális tumoros betegek PET-vizsgálatainak klinikai háttere

Elvben bármilyen nyomjelző anyag alkalmas a daganatok képi megjelenítésére, amelyeknek tumoron belüli nettó halmozódása magasabb, vagy alacsonyabb, mint a környező agyszöveté. A daganatok anatómiai, élettani vagy biokémiai sajátosságai, a tumoron belüli vér volumenében, a perfúzióban, a vér-agy gát károsodásában és a tumorsejtek anyagcseréjében mutakozó, a normálistól eltérő tulajdonságai teszik lehetővé a képalkotó eljárások diagnosztikus használatát. A daganatok megjelenését és/vagy progresszióját érzékenyen jelzik a klinikai tünetek, ennek ellenére a primer kezelést követően tünetmentes betegek 20-25%-ában daganat igazolható CT-vel, vagy nagyobb érzékenységgel MRI-vel (Galanis és mtsai. 2000). A PET feloldása nem éri el az MRI-ét, de igen nagy előnye, hogy biológiailag releváns daganatsejt-jellemzők (pl. proliferáció) mérésére alkalmas, ill. olyan biokémiai specifikumokat detektálhat, melyek az individuális terápias válaszról adnak felvilágosítást. Ez néhány kutatót arra a túlzó következtetésre sarkallt (DiChiro és mtsa. 1993), hogy a PET megbízhatóbb a prognózis megítélésében, mint a szövettan. A PET in vivo diagnosztikus effektivitása páratlan, de mégis limitált (De Witte és mtsai. 1996, Young és mtsai. 1999, De Witte és mtsai. 2000). A neuroonkológiai PET tracerek közé az FDG és MET mellett a ^{18}F -tyrosine (^{18}F -Tyr), a nukleinsav anyagcsere így a proliferációs aktivitás vizsgálatára alkalmas ^{124}I -iododeoxyuridine ($^{124}\text{IUdR}$) és a specifikus receptorokhoz kötődő radioligandok tartoznak.

A pozitronsugárzó izotópokkal jelölt aminosavak, így a MET és a ^{18}F -Tyr alkalmazásakor nem szabad szem elől téveszteni, hogy bár a metionin és a tirozin a fehérjeszintézis prekurzorai, tumoron belüli akkumulációjuk dominálónan nem a daganat fokozott

protein szintézisét tükrözi, hanem annak az eredménye, hogy e nyomjelzők fokozott mértékben jutnak át a vér-tumor gáton, tehát inkább annak transzport-sajátságait jellemzi (Wienhard és mtsai. 1991, Planas és mtsai. 1993, Roelcke és mtsai. 1995). A MET felvételét jelöletlen metionin egyidejű adásával részlegesen gátolni lehet, ami az L-aminosav aktív transzportjára utal a vér-agy/vér-tumor gát területében (Bergström és mtsai. 1987). Azokban az esetekben, ha a vér-tumor gát jelentősen károsodott az aminosavak passzív diffúziója is szerephez jut a tracer tumoron belüli halmozódásában (Roelcke és mtsai. 1996). Bonyolítja a képet az is, hogy az intrakraniális daganatok kezelésében nagyon elterjedten használt szteroidok csökkentik az aminosav felvételt (Herholz és mtsai. 1988) és az FDG szövetbeli eloszlási térfogatát (Roelcke és mtsai. 1998). Ezek a tények a PET neuroonkológiai szerepének megítélésékor alapvetők. Ha eldőlt, hogy a nyomjelző molekula nettó akkumulációja transzport- vagy metabolizmus-függő, a kvantitatív értékelés egyszerűsödik. A daganatból nyert jelek vizuálisan hasonlíthatók a környező, vagy ellenoldali fehér- vagy szürkeállomány képéhez (Kim és mtsai. 1991, De Witte és mtsai. 1996, Ogawa és mtsai. 1996, Derlon és mtsai. 1997, Kaschten és mtsai. 1998, Derlon és mtsai. 2000, Meyer és mtsai. 2001, Ribom és mtsai. 2001).

A PET-vizsgálatok a daganatok biokémiai jellemzésével a kórlefolyás megítélésében és a megfelelő terápia megválasztásában adhatnak nélkülözhetetlen segítséget. Lényeges a megfelelő tracer megválasztása és a vizsgálat időpontjának kijelölése. Bergström és mtsai. 1983-ban hívták fel a figyelmet arra, hogy az aminosav tracerek akkumulációjának vizsgálata megbízhatóbb a tumor kiterjedésének meghatározásában, mint az O₂-fogyasztás, a vérátáramlás mérése, vagy akár a CT-vizsgálat, még azokban a low-grade gliomákban is, melyekben a vér-agy gát sérülése minimális. Későbbi vizsgálatok is alátámasztották, hogy „pozitív aminosav-kép” egyidejű „negatív FDG” felvétellel low-grade astrocytoma mellett szól (Roelcke és mtsai. 2001). Az első műtét kapcsán eltávolított low-grade astrocytoma

progressziója viszont FDG-vel, vagy FDG és MET kettős vizsgálattal igazolható (Francavilla és mtsai. 1989, Ogawa és mtsai. 1991, Roelcke és mtsai. 1999).

A sztereotaktikus biopsziák helyének megválasztásában javasolták (Pirotte és mtsai. 1995, Goldmann és mtsai. 1997) a kettős nyomjelzővel történő vizsgálatokat, melyek elméletileg lehetőséget adnak a legmalignusabb tumorrészből történő mintavételre. Lényeges korlát azonban a CT/MRI-vel szemben a PET feloldóképessége.

A daganat és a környező eloquens agyrészletek funkcionális feltérképezése vérátfolyás-vizsgálatokkal lehetséges (Roelcke és mtsa. 2001). A beszédközpont vagy motoros kéreg ingerlése, aktiválása útján a tumorrezekció kiterjesztésének meghatározására $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ -t vagy butanolt használtak tracerként. Ezek a nyomjelző anyagok alkalmasak az aktivitás gyorsan bekövetkező koncentrációbeli változásainak a kimutatására. A klinikai gyakorlat alapján egyelőre a funkcionális MRI ebből a szempontból megfelelőbb (Wise és mtsai. 1991, Schlaier és mtsai. 1999, Roelcke és mtsa. 2001).

A PET alkalmas a terápia effektivitásának a monitorozására is. A daganat tracerfelvételében bekövetkező csökkenés jelzi a kezelés hatékonyságát. Marauyama és mtsai. (1999) úgy találták, hogy a sugársebészeti irradiációt követően 4 órával készült FDG-kép – a párhuzamosan készült CT/MR-képekkel összehangban – jól ábrázolta a daganat kiterjedésének csökkenését. Voges és mtsai. (1997) arról számoltak be, hogy sorozatvizsgálatokban a MET érzékenyebb tracer volt, mint a FDG. A kemoterápia követésére a legújabb adatok szerint viszont a FDG látszik alkalmasabbnak (Young és mtsai. 1999).

Lényeges annak eldöntése, hogy egy low-grade glioma recidivált-e, illetve közben a malignus progresszió kezdetét vette-e. Többen beszámoltak arról, hogy amennyiben a recidíva malignizálódott, akkor a tumor-kontralaterális régió FDG-felvételének aránya emelkedik (Francavilla és mtsai. 1989, Roelcke és mtsai. 1999). Hasonlóképp alapvetően fontos a radionecrosis elkülönítése a reziduális/recidív tumortól (Ogawa és mtsai. 1991). Ez a

PET kisebb felbontóképessége miatt az FDG (Glantz és mtsai. 1991), és MET/MRI koregisztráció előnyeit igazolják (Thiel és mtsai. 2000).

3.3. Az intrakraniális tumorokhoz társuló lézionális epilepszia

Az epileptológiai szakirodalom kiterjedt volta ellenére kevés figyelem fordult a tumoros eredetű lézionális epilepszia vizsgálatára. Az intrakraniális tumorok eltávolításának hatása a korábban meglévő fokális, vagy másodlagosan generalizálódó roszullétek kimenetelére vitatott, ill. nem teljesen érthető (Rasmussen 1975, de Vries és mtsa. 1993, Tsuji és mtsai. 1993, Hajek és mtsai. 1994, Otsubo és mtsai. 2001, Irlbacher és mtsai. 2002, Mesiwala és mtsai. 2002, Okujava és mtsai. 2002, Uesugi és mtsai. 2002, Zaatreh és mtsai. 2002).

Számos MRI-, SPECT- és PET-módszer használatos az epilepsziás betegekben észlelhető funkcionális változások vizsgálatára. Ezen módszerek különböző szöveti paraméterek eltéréseinek vizualizálásával segítik a rohamok kiindulási helyének azonosíthatóságát (Kuhl és mtsai. 1980, Engel és mtsai. 1990, Sadzot és mtsai. 1992, Spencer 1994, Gaillard és mtsai. 1995). A peritumorális agyödéma epileptogén szerepéről egyes tanulmányok említést tesznek (de Vries és mtsa. 1993), azonban számos intrakraniális daganatot – akár intracerebrális, akár extracerebrális eredetű – nem vesz körül vizenyő, a betegnek mégis vannak roszullétei. Intracerebrális daganatoknál a pacemaker area döntően magában a tumorban, ill. annak szoros közelségében található. Ezt alátámasztani látszik a klinikai gyakorlat, hogy az esetek többségében a tumorrezekció a rohamok előfordulási gyakoriságának csökkenésével jár együtt. Ugyanakkor recidíva során az epilepsziás aktivitás növekedése vagy a korábban meglévő, átmenetileg szünetelő roszullétek újbóli megjelenése várható. Az extracerebrális eredetű daganatokra ez hasonlóképpen igaz, a lassú növekedés, ill. a hosszú túlélés miatt az epilepsziás működészavar fixálódhat (de Vries és mtsa. 1983). Az

elektrofiziológiai (Penfield 1938, Avoli és mtsai. 2001) és PET (Sperling és mtsai. 1990, Pevett és mtsai. 1995, Khan és mtsai. 1997) vizsgálatokon alapuló centrencephalicus és corticoreticularis elméletek és a különféle radioligand, ill. benzodiazepin receptor PET-vizsgálatok (Savic és mtsai. 1994, Savic és mtsai. 1997, Savic és mtsai. 1998, Juhasz és mtsai. 1998) szerint a szubkortikális struktúrák fontos szerepet visznek a rohamok generálódásában. Temporalis epilepsziás betegekben végzett, a szubkortikális struktúrák volumetriáját érintő vizsgálatok is ezt támasztják alá (Dreifuss és mtsai. 2001, Nagasaka és mtsai. 2002). Ezen vizsgálatok irányították figyelmünket a daganatos, epilepsziában szenvedő betegek szubkortikális struktúrái glükózmétabolizmusának vizsgálatára. Feltételeztük, hogy a kortikális eltéréseken kívül a kéreg alatti magvakban metabolikus eltérések észlelhetők azon koponyaűri daganatos betegekben, ahol az epileptogén fókuszt maga a tumor. Ezt klinikai megfigyelés is alátámasztja, hiszen számos frontálisan elhelyezkedő tumoros betegnek lehet temporalis, ill. Jackson roham (Umansky és mtsai. 1979).

3.4. Agyalapi verőér aneurysma-ruptura és a subarachnoidalis vérzést követő agyi anyagcsere-változások

Az artériás vér glükózzal és oxigénnel látja el az agyat, melynek normális neurális aktivitásának fenntartásához szükséges fő energiaforrása a glükóz. Még a legrövidebb ideig tartó agyi vérátáramlás-csökkenés és oxigénhiányos állapot is veszélyezteti a normális neurális és gliális funkciókat. A vazospasmus az agyat ellátó erek lumenének szűkülésével az idegi/gliális funkcionális egységek működését veszélyezteti azon régiókban melyek erei érintettek (Siesjö, 1992).

Az agyalapi verőér aneurysma-ruptura eredetű subarachnoidalis vérzés incidenciája 10-12/100,000 (Ellison és mtsai. 1998). A neurológiai tüneteket az aneurysma elhelyezkedése, a vérzés nagysága, ill. az határozza meg, hogy milyen agyi területek

érintettek (pl. subarachnoidális tér, agyállomány, kamrarendszer). Az esetek 70%-ban a tüneteket a vazospasmus következtében kialakuló késői ischaemiás károsodás súlyosítja (Treggiari-Venzi és mtsai. 2001). A vazospasmus és a következményes ischaemiás károsodás a műtétet követő morbiditás és mortalitás egyik vezető oka az aneurysma-rupturát követő subarachnoidális vérzésben (Treggiari-Venzi és mtsai. 2001). A vazospasmus és a következményes ischaemia az esetek mintegy 36%-ban agyi infarctussal szövődik (Treggiari-Venzi és mtsai. 2001). Jelenleg a spasztikus artériák kimutatásának legmegbízhatóbb vizsgálómódszere az agyi angiográfia, azonban megfelelő mennyiségű klinikai bizonyíték támasztja alá a transzkraniális Doppler ultrasonográfia (TCD) alkalmazhatóságát is (Vora és mtsai. 1994, Burch és mtsai. 1996, Wardlaw és mtsai. 1998, Babikian és mtsai. 2000, Treggiari-Venzi és mtsai. 2001). A vazospasmus kezdeti kórlefolyása során végbemenő patofiziológiai folyamatok jelenleg sem tisztázottak. Számos vizsgálat foglalkozott a vazospasmus lefolyása során észlelhető agyi metabolikus változásokkal, azonban az adatok értelmezése távolról sem egybehangzó. Egyes szerzők (Hino és mtsai. 1989) csökkent vértérfogatot figyeltek meg, míg mások szerint a vértérfogat emelkedett a subarachnoidális vérzéshez kapcsolódó vazospasmus során (Martin és mtsai. 1984, Carpenter és mtsai. 1991, Kawamura és mtsai. 1992). Egyértelmű azonban az autoreguláció zavara, ill. a neurológiai kontroll károsodása (Yundt és mtsai. 1998). Megalapozott azon feltételezés, hogy az artériás vazospasmus befolyásolja az agy glükózfelvételét. A glikolízis legérzékenyebb in vivo vizsgálómódszere az FDG-PET (Sokoloff és mtsai. 1977, Phelps és mtsai. 1979).

4. Betegek és módszerek

4.1. Neuroonkológiai betegcsoport

4.1.1. Low-grade és high-grade gliomák

4.1.1.1. EGYEDI NYOMJELZŐVEL VÉGZETT PET-VIZSGÁLATOK

Ötvenkét supratentorialis gliomás betegen végeztünk FDG vizsgálatot (nő/férfi arány: 23/29, életkor: 7-67 év, átlagosan $39,7 \pm 15$ [SD] év, beadott radioaktivitás 139 ± 69 [SD] $\mu\text{Ci/kg}$), 33 betegen pedig MET-PET (nő/férfi arány: 12/21, életkor 9-66 év, átlagosan $38,5 \pm 15$ [SD] év, beadott radioaktivitás $224,2 \pm 75$ [SD] $\mu\text{Ci/tskg}$) mérésen. A szövettani megoszlást az 1. táblázatban tüntettük fel. A low-grade csoportba WHO 2., a high-grade csoportba a WHO 3. és 4. grádusba tartozó tumorokat soroltuk. A PET méréseket megelőzően T 1 és T 2 súlyozású natív és T 1 súlyozású posztkontrasztos MRI felvételek készültek.

1. táblázat. A gliomás betegek szövettani megoszlása (O2 – oligodendroglioma WHO grade 2., OA2 – oligoastrocytoma WHO grade 2., A2 – astrocytoma WHO grade 2., O3 – oligodendroglioma WHO grade 3., OA3 – oligoastrocytoma WHO grade 3., A3 – astrocytoma WHO grade 3., GB – glioblastoma multiforme)

	O2	OA2	A2	O3	OA3	A3	GB
FDG	9	8	13	1	1	4	16
MET	8	2	10	3	1	5	4

4.1.1.2. KETTŐS NYOMJELZŐVEL VÉGZETT PET-VIZSGÁLATOK

Tizenkilenc agydaganatos beteget (nő/férfi arány: 9/10, életkor: 8-65 év, átlagosan 32,9±16[SD] év, beadott radioaktivitás 145,5±19[SD] µCi/kg FDG, ill. 289,4±114[SD] µCi/kg MET) mindkét nyomjelző anyaggal megvizsgáltunk.

4.1.2. Klinikai betegcsoport

Agyi PET-vizsgálatokat végeztünk 102 agydaganatos, ill. ilyen feltételezett diagnózissal bíró betegen (nő/férfi arány: 42/60, életkor: 5-70 év, átlagosan 36,5±15,5[SD] év), összesen 157 alkalommal, amelyeket minden esetben koponya CT és/vagy MRI előzött meg. Százhat alkalommal FDG, 51 esetben pedig MET tracerrel történt a vizsgálat. Hatvankét betegnél csak FDG, 21-nél csak MET, míg 19 betegnél FDG és MET-PET-vizsgálat is történt (1 beteg pre- és posztoperatív FDG, 1 beteg preoperatív FDG és postoperatív MET-vizsgálaton is átesett). A beadott radioaktivitás FDG esetében átlagosan 116±40(SD) µCi/kg, MET esetében pedig 290± 80(SD) µCi/kg volt. A felvételeket két független személy értékelte vizuálisan.

4.2. *Lézionális epilepsziás betegcsoport*

Hatvanhét (nő/férfi arány: 39/28, életkor: 14-70 év, átlagosan 40±13,5[SD] év, beadott radioaktivitás 107,7±41[SD] µCi/kg FDG) supratentorialis tumorhoz társuló epilepsziában szenvedő beteget vizsgáltunk normoglikémiás körülmények között interiktálisan, felvilágosítást és beleegyezést követően. A betegeket prospektíve gyűjtöttük össze, az adatokat pedig retrospektíve dolgoztuk fel. Mindegyik betegnek legalább egy alkalommal volt epilepsziás rosszulléte kórtörténete során. A rosszullétek komplex parciális és generalizált rohamformák voltak, azonban a lehetséges másodlagos generalizálódást nem bizonyítottuk electroencephalographiás módszerekkel.

Huszonkét beteg frontális, 8 parietális míg 37 beteg temporalis tumorban vagy térfoglaló folyamatban szenvedett. Harminchat betegben bal oldalon, 31-ben jobb oldalon volt a patológiás eltérés. Egy kétoldali temporalis cavernomás betegünknél a jobb oldalt tekintettük önkényesen érintettnek. Huszonkilenc beteg korábban már átesett műtéten, így a recidíva került vizsgálatra. Közülük 14 legalább hat hónappal a vizsgálat előtt besugárzásban részesült. Egyik beteg sem kapott kemoterápiát és egyikben sem észleltünk hydrocephalust. A betegek főbb klinikai adatait az 2. táblázat tartalmazza. A PET-méréseket megelőzően T1 és T2 súlyozású natív és T1 súlyozású posztkontrasztos MRI-felvételek készültek.

2. táblázat. A lézionális epilepsziás betegek klinikai adatai.

beteg	nem	életkor	lokalizáció	szövettan	recidív tumor	irradiáció
1.	férfi	55	F	A2		
2.	férfi	33	F	A2		
3.	férfi	34	F	A2		
4.	férfi	42	F	lymphoma	+	
5.	nő	42	F	A2		
6.	férfi	55	F	GB	+	+
7.	férfi	27	F	GB	+	+
8.	férfi	28	F	GB	+	+
9.	férfi	38	F	A2-3	+	
10.	férfi	39	F	A2	+	
11.	nő	22	F	A2		
12.	férfi	30	F	O2		
13.	nő	39	F	cavernoma		
14.	nő	25	F	A2		
15.	nő	24	F	A2	+	+
16.	férfi	24	F	A2	+	
17.	nő	45	F	arachnoidalis cysta		
18.	férfi	52	F	A2		
19.	férfi	35	F	A2	+	+
20.	férfi	21	F	A2		
21.	nő	52	F	meningeoma		
22.	férfi	44	F	A2		
23.	férfi	70	P	meningeoma		
24.	férfi	59	P	A3		
25.	férfi	56	P	GB		
26.	férfi	41	P	A2		
27.	férfi	69	P	O4	+	+
28.	nő	66	P	GB		
29.	nő	40	P	A2		
30.	férfi	24	P	A2		
31.	férfi	21	T	hamartoma		
32.	férfi	20	T	cavernoma		
33.	férfi	51	T	A2		
34.	férfi	34	T	A2	+	
35.	nő	40	T	A2		
36.	nő	42	T	A3	+	+
37.	férfi	17	T	cavernoma		
38.	nő	44	T	OA1		
39.	nő	35	T	nem bizonyított		
40.	nő	27	T	A2	+	
41.	férfi	29	T	hamartoma		
42.	nő	30	T	ganglioglioma	+	
43.	férfi	61	T	GB	+	+
44.	férfi	39	T	GB	+	+
45.	nő	56	T	O3	+	+
46.	nő	55	T	cavernoma		
47.	nő	14	T	A2		
48.	nő	15	T	A2	+	
49.	férfi	30	T	A2	+	+
50.	nő	42	T	ependymoma	+	
51.	nő	41	T	A2		
52.	férfi	31	T	A3	+	
53.	férfi	48	T	OA2	+	
54.	férfi	52	T	A2		
55.	nő	35	T	OA 2	+	
56.	nő	36	T	OA 2	+	
57.	nő	37	T	OA 2	+	
58.	nő	38	T	OA2	+	+
59.	férfi	54	T	A2	+	+
60.	nő	33	T	cavernoma	+	
61.	férfi	37	T	A2		
62.	férfi	54	T	A3		
63.	nő	63	T	GB		
64.	férfi	61	T	A2		
65.	nő	34	T	cavernoma		
66.	férfi	46	T	GB	+	
67.	férfi	46	T	GB	+	+

(F-frontalis, P-parietalis, T-temporalis, A-astrocytoma, OA-oligoastrocytoma, O-oligodendroglioma, GB-glioblastoma multiforme)

4.3. Subarachnoidalis vérzéses betegcsoport

Nyolc, rupturált aneurysma miatt operált beteg (nő/férfi arány: 5/3, életkor: 31-62 év, átlagosan $42,5 \pm 9,5$ [SD], beadott radioaktivitás $94,6 \pm 50,9$ [SD] $\mu\text{Ci/kg}$ FDG) vizsgálatáról számolunk be. A betegek klinikai adatait a 3. táblázat tartalmazza. A pteryonalis feltárás az aneurysma oldalán történt, az arteria communicans anterior aneurysma esetén jobbról. A vazospasmus észlelését az arteria cerebri mediában, az arteria cerebri anterior kezdeti szakaszán és az arteria carotis interna distalis intrakraniális részén a naponta végzett TCD mérések tették lehetővé (2 MHz, EME-TC 2-64 B ultrasonográf, Überlingen). A vazospasmus megjelenés határértékének a 120 cm/sec-os átlagos áramlási sebességet tekintettük (Burch és mtsai. 1996). A 160-200 cm/sec közötti átlagos áramlási sebességértékek mellett a vazospazmust közepesen súlyosnak, 200 cm/sec felett súlyosnak értékeltük (Vora és mtsai. 1999). A betegeket a klinikai elvárásoknak megfelelő haemodilúziós-hypervolaemiás-hypertenziós, ún. 3 H kezelésben részesítettük, ill. mindegyik esetben kalciumcsatorna-blokkolóként nimodipine-t alkalmaztunk. A FDG-PET-vizsgálatokat normoglikémiás körülmények között a 4-8. posztoperatív napon végeztük. Az egyik arteria cerebri media aneurysmás, súlyos vazospazmusban szenvedő beteget (#5) két alkalommal vizsgáltuk, először a vazospazmus idején, másodszor annak lezajlását követően. A FDG-PET-mérések mellett, legfeljebb 24 órás különbséggel, 4, ill. 8 mm-es rétegvastagsággal CT-felvételek is készültek.

Esetszám	Nem	Életkor	Aneurysma lokalizáció	Fischer- gradus#	Hunt-Hess gradus#	GCS*	Műtét ideje a		Tünet*	GOS elbocsátáskor	μCi/kg
							vérzéstől számítva	A PET és a műtét között eltelt napok			
1	N	62	bal ACM	4	2	13	1	6	-	5	71,67
2	F	36	jobb ACI	4	3	12	1	6	-	4	61,64
3	N	38	jobb ACM	2	1	14	7	9	-	5	74,67
4	F	31	AcoA	2	1	13	18	12	-	4	147,14
5/a	N	48	bal ACM	2	2	11	1	8	+	3	82,54
5/b						14		22			210,36
6	N	41	bal ACI	3	2	11	3	6	+	1	64,4
7	F	39	jobb ACA	2	3	14	2	16	-	5	80,5
8	N	45	jobb ACM	2	2	14	7	8	-	5	58,47

N: nő, F: férfi, ACI: arteria carotis interna, ACM: arteria cerebri media, ACA: arteria cerebri anterior, ACoA: arteria communicans anterior, GCS: Glasgow Coma Scale, GOS: Glasgow Outcome Scale (1-meghalt, 2-vegetatív állapot, 3-súlyosan károsodott, 4-mérsékelten károsodott, 5-jó kimenetel), # - felvételtkor, * - a PET idején

3. táblázat. A subarahnoidális vérzéses vazospazmusos betegek klinikai adatai.

4.4. Kontrollcsoportok

4.4.1. Egészséges kontroll (lézionális epilepszia, ill. subarahnoidális vérzés)

Kontrollként önkéntes, egészséges egyének FDG-PET adatai szolgálták, melyeket korábbi vizsgálatok során nyertünk (n=7, nő/férfi arány: 1/6, életkor: 19-48 év, átlagosan: 33±9[SD] év, beadott aktivitás 59±27[SD] μCi/kg FDG) (Gulyás és mtsai. 1996a). Az FDG-PET-vizsgálatokat és a SUV térképek előállítását ugyanazzal a módszerrel végeztük, mint a betegek esetén.

4.4.2. Lézionális kontroll

A második csoport 12 betegből állt, akiknek ismert agyi léziójuk, ill. tumoruk volt, de kórtörténetükben nem szerepelt epilepsziás rosszullét (nő/férfi arány: 6/6, életkor: 31-60 év, átlagosan 52±8[SD] év, beadott radioaktivitás 134±27[SD] μCi/kg FDG). Fontosabb klinikai

adataikat a 4. táblázat tartalmazza. Sem ödéma, sem hydrocephalus nem volt megfigyelhető egyik betegnél sem. A bal oldali eltéréssel rendelkező agyak anyagcseremintázatát a median-sagittalis síkra tükröztük, hogy a feldolgozásnál a lézió egységesen „azonos oldali” legyen. Ezt a kontrollcsoportot a lézionális epilepsziában szenvedő betegcsoport adatainak feldolgozása során használtuk.

4. táblázat. Léziós, ill. tumoros, nem epilepsziás kontrollbetegek klinikai adatai

beteg	nem	életkor	lézió lokalizációja	szövetten	korábbi műtét
1.	Nő	51	F	vs. alacsony grádusú glioma	
2.	Férfi	59	F	fehérállományi lézió	
3.	Férfi	51	T	fehérállományi lézió	
4.	Férfi	42	T	glioblastoma	+
5.	Nő	48	F	arachnoidalis cysta	
6.	Férfi	60	F	vs. alacsony grádusú glioma	
7.	Férfi	54	P	vs. alacsony grádusú glioma	
8.	Nő	31	P	fehérállományi lézió	
9.	Nő	60	F	vs. magas grádusú glioma	
10.	Férfi	51	F	A2	+
11.	Nő	56	T	meningeoma	
12.	Nő	57	F	O3	+

(F-frontalis, P-parietalis, T-temporalis, A-astrocytoma, O-oligodendroglioma)

4.5. PET- vizsgálatok

Az összes PET-vizsgálatot GE 4096 Plus PET készülékkel végeztük (GE Medical Systems AB, Uppsala). A vizsgálatok protokollját a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centruma (korábban Debreceni Orvostudományi Egyetem) Etikai Bizottsága jóváhagyólag engedélyezte. A vizsgálati protokoll teljes mértékben megfelel a vonatkozó nemzetközi szabványoknak (Human Experimentation 1964, OPRR Reports 1989).

A PET-vizsgálatok előtt rögzítettük a neurológiai státuszt. A vizsgálati protokoll minden beteg és a kontrollcsoportok számára megegyező volt mind a FDG-, mind a MET-vizsgálatok során (Lengyel és mtsai. 2002). A radioaktív nyomjelző anyagot 30 másodperc alatt intravénás bólus formájában adtuk be egy sötét, csendes szobában 30 perccel a PET-leképezést megelőzően. A regisztrált adatokból 15 párhuzamos, transaxialis sík mentén állítható elő a tracer eloszlása (6,75 mm-es rétegek közötti távolság, 10,5 cm-es axialis kameralátótér) a canto-meatalis vonaltól a vertexig. A térbeli felodóképesség transaxialisan 5 mm, tengelyirányban 6 mm volt. A mozgási műtermékek kiküszöbölésére a betegek egy részét (epilepsziás és subarachnoidalis vérzéses csoport) individuálisan készített, hőre lágyuló plasztik fejtartóban rögzítettük. A szöveti gyengítés korrekciójára transzmissziós (25 perc) vizsgálatokat végeztünk 8 mCi aktivitású ^{68}Ge sugárforrással. Az egyes PET-vizsgálatok képeit 4,2 mm-es Hannig-szűrő alkalmazását követően rekonstruáltuk (kép matrix méret: 128x128x15, voxel méret: 2x2x6,5 mm) miután a szükséges véletlen koincideneciák, a szóráss, a holt idő, ill. szöveti gyengítés miatti korrekciókat elvégeztük.

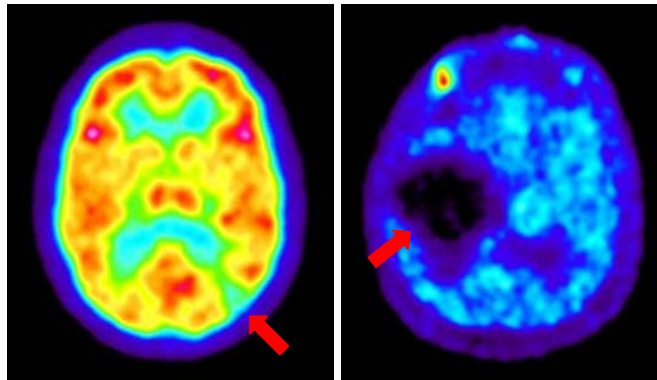
4.6. Adatfeldolgozás

4.6.1. Neuroonkológiai betegcsoportban a vizsgálni kívánt terület (region of interest – ROI) kijelölése

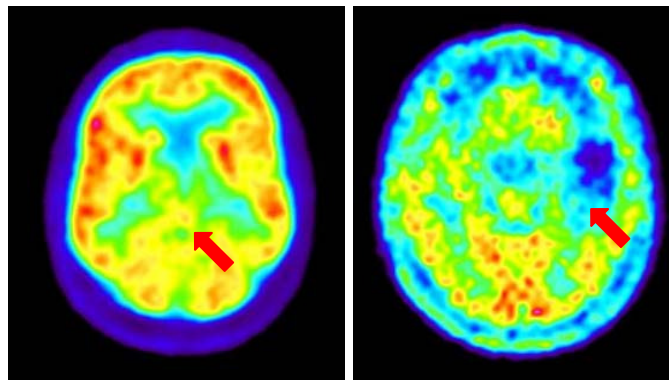
Kétfajta képértékelést alkalmaztunk. Először háromfokozatú vizuális skálával (De Witte és mtsai. 1996) jellemeztük a tumorokat (1 – a tumor metabolikus aktivitása kisebb, mint az ellenoldali fehérállományé, 2 – a tumor metabolikus aktivitása az agykéreg és a fehérállomány közé esik, 3 – a tumor halmozása meghaladja az ellenoldali agykérgét) (1. ábra).

1. ábra. A háromfokozatú vizuális skála alkalmazása FDG és MET-vizsgálatokban (1[a.] – a tumor metabolikus aktivitása kisebb, mint az ellenoldali fehérállományé, 2[b.] – a tumor metabolikus aktivitása az agykéreg és a fehérállomány aktivitása közé esik, 3[c.] – a tumor halmozása meghaladja az ellenoldali agykérgét). A bal oldali képek FDG, a jobb oldaliak MET radiofarmakonnal készültek. A nyilak minden esetben a tumort jelölik.

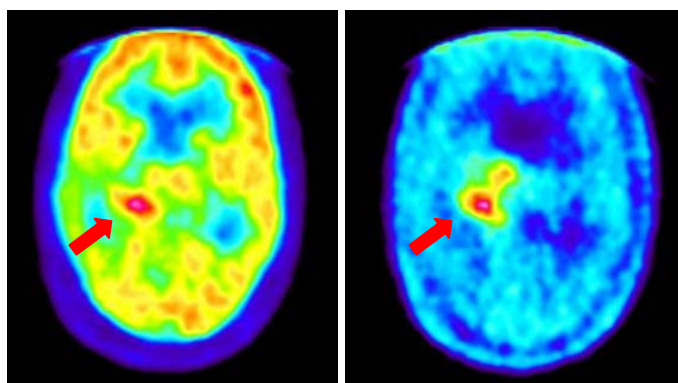
a. Bal oldali parietalis ganglioglioma FDG-képe, ill. jobb oldali temporalis epidermoid MET-képe a transzaxialis síkban.



b. Felső agytörzsi feltételezett low-grade glioma FDG és bal temporalis recidív low-grade astrocytoma MET-PET képe a transzaxialis síkban.



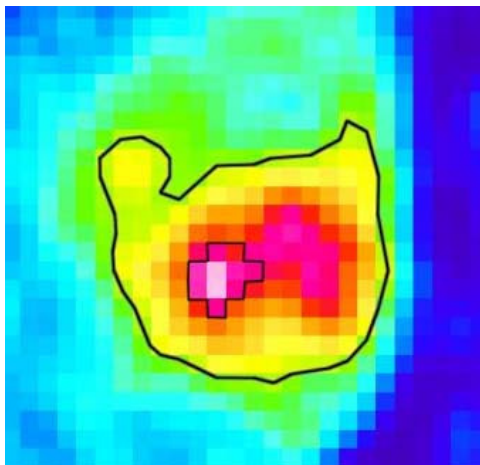
c. Jobb oldali thalamus anaplasticus astrocytoma FDG és MET-képei a transzaxialis síkban.



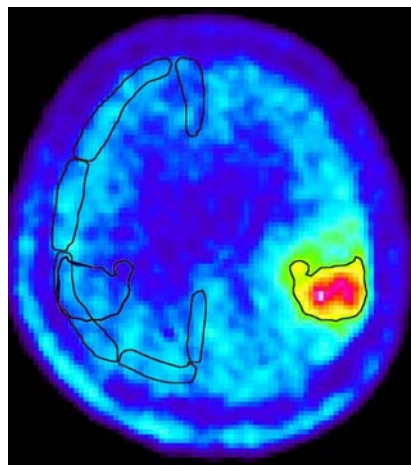
A PET-vizsgálatok során rekonstruált felvételek közül kiválasztottuk azokat a szeleteket, amelyeken a tumoron belül jól elkülöníthető volt a legmagasabb aktivitás-koncentrációjú terület. Ebből tíz összefüggő pixelt (0,2x0,2 mm) kiválasztva jelöltük ki az ún. hot spot (HS) területét (Ribom és mtsai., 2001). Ezt követően 80% és 50%-os ún. izokontúr görbével határolt régiókba (HS80, ill. HS50) azok a pixelek kerültek be, melyek aktivitás-koncentrációja legalább a HS átlagos aktivitás-koncentrációjának 80%-a, ill. 50 %-a volt. A vizuális skála szerinti 2. és 3. csoportban a MET, ill. a 3. csoportban az FDG-mérések során ez nem ütközött nehézségbe. Ha az 1. csoportba tartozó MET és az 1. és 2. csoportba tartozó FDG mintázatoknál az izokontúr görbék által kijelölt terület a tumor határait meghaladta, úgy ezek helyett az MRI-vizsgálatok alapján jelöltük ki a tumor határait és ezt a területet tekintettük az 50%-os izokontúrhoz tartozónak. Ezt követően a kijelölt 50%-os izokontúr görbével meghatározott területet az ellenoldali féltékére tükröztük (contralateral activity - CA) (2. ábra). Az egészséges féltékében a centrum semiovaleban megmértük (2 cm átmérőjű ROI) az átlagos aktivitás-koncentrációt (white matter - WM), ill. a feldolgozáshoz felhasznált szeletnek megfelelően az ellenoldali agykérget 6 ROI-val lefedve meghatároztuk a kéreg átlagos aktivitás-koncentrációját (mean cortical uptake - MCU) (Kaschten és mtsai., 1998). Emellett az ellenoldali cerebellaris félteke fehérállományában is meghatároztuk (1 cm átmérőjű ROI) az átlagos aktivitás-koncentrációt (CER). A mért adatokból 12 aktivitás arányt számítottunk ki az összes tumorra vonatkozóan (HS/CA, HS/WM, HS/MCU, HS/CER, HS80/CA, HS80/WM, HS80/MCU, HS80/CER, HS50/CA, HS50/WM, HS50/MCU, HS50/CER).

2. ábra. A HS és a HS50 izokontúr görbe (a.), ill. az ellenoldali féltekében a CA és az agykérgi ROI-k kijelölése(b.) (magyarázatot lásd a szövegben).

a.



b.



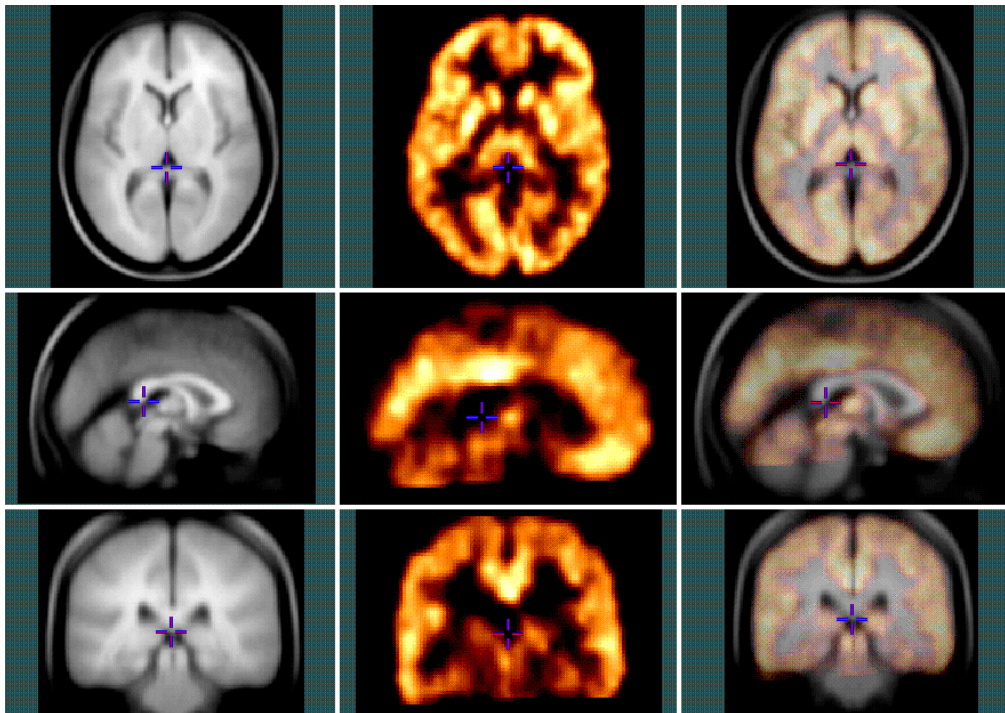
4.6.2. Lézionális epilepsziás betegcsoport

A SUV értékeket (Woodard és mtsai. 1975) voxelenként számítottuk ki a FDG regionális eloszlásának megfelelően. Az individuális SUV képeket standardizált computerizált normál agyatlaszra vonatkozóan sztereotaktikusan normalizáltuk automatikus, majd interaktív térbeli standardizáló szoftver felhasználásával (Register, McConnel Brain Imaging Center, Montreal Neurological Institute). Az egyedi gyrusanatómiából eredő FDG-akkumulációs különbségeket gaussi súlyozású, 16 mm-es félértékszélességű isotropiás simítással korrigáltuk (3. ábra).

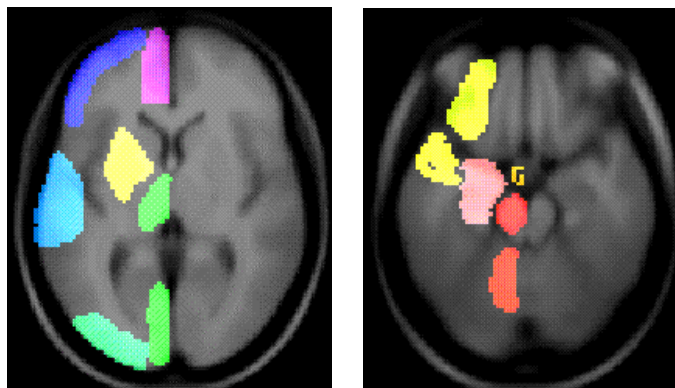
A vizsgálni kívánt területeket (ROI) ugyanolyan módon helyeztük fel mindkét oldalon az agykérgen az alábbi lokalizációkban: frontomedialis, frontolateralis, frontobasalis, temporolateralis, temporo-mediobasalis, temporo-laterobasalis, parietalis, occipitolateralis és occipitomedialis. A thalamus, a nucleus caudatus, a nucleus lentiformis, a hypothalamus, a cerebellum féltekéi és az agytörzs is kijelölésre kerültek (4. ábra). Az aszimmetria indexet az egyes ROI-kra vonatkozóan a beteg csoportban a következőképpen számítottuk ki: (érintett-

nem érintett)/(érintett+nem érintett) $\times 0,5$. A daganat oldalát tekintettük érintettnek. A bal oldali tumoros betegek agyainak féltekéit a transaxialis síkban a középvonal mentén tükröztük. A SUV térképeket ugyanolyan módon nyertük mindkét kontrollcsoportban. Az aszimmetria indexeket az egészséges kontrollcsoportban a (jobb-bal)/(jobb+bal) $\times 0,5$ összefüggés szerint, ill. a lézionális kontrollcsoportban az (érintett-nem érintett)/(érintett+nem érintett) $\times 0,5$ összefüggés szerint számoltuk.

3. ábra. Az individuális FDG-SUV-képek standardizált computerizált normál agyatlaszra vonatkozó sztereotaktikus normalizálása (Register, McConnell Brain Imaging Center, Montreal Neurological Institute). A felső sor a transaxialis, a középső a sagittalis, az alsó sor a coronalis metszeteket tartalmazza. Az első oszlopban az MRI agyatlasz képei, a másodikban a PET során nyert SUV-térképek, a harmadikban az MRI és PET-képek fúziója látható.



4. ábra. A ROI-k kijelölése az egészséges MRI agyatlaszon (magyarázatot lásd a szövegben).



4.6.3. Subarachnoidalis vérzéses betegcsoport

A metabolikus aktivitás jellemzésére az ún. egyszerűsített standard felvételi hányadost használtuk (SUV), majd a sztereotaktikus normalizálást standardizált computerizált normál agyatlaszra vonatkozóan végeztük automatikus, majd interaktív térbeli standardizáló szoftver felhasználásával (Register, McConnel Brain Imaging Center, Montreal Neurological Institute). Az egyedi gyrusanatómiából eredő FDG akkumulációs különbségeket gaussi súlyozású, 16 mm-es félértékszélességű isotropiás simítással korrigáltuk. Az #1, 5 és 6 betegek SUV képeit a középvonal mentén tükröztük, hogy az egyes anyagcseretérképek oldalmegjelölése minden betegnél egyező legyen.

4.7. Statisztikai analízis

4.7.1. Neuroonkológiai betegcsoport

Az adatok feldolgozására az SPSS 11.0 for Windows programcsomagot használtuk. A HS/CA, HS/WM, HS/MCU, HS/CER, HS80/CA, HS80/WM, HS80/MCU, HS80/CER, HS50/CA, HS50/WM, HS50/MCU, HS50/CER aktivitás arányok elemzését a low-grade, ill.

high-grade tumorokra Mann-Whitney féle U teszt és kétmintás Kolmogorov-Smirnov teszt segítségével végeztük. A HS, a 80%-os és 50%-os izokontúr ROI-k vizsgálata során az 50%-os izokontúrú ROI-ban az átlagos aktivitás-koncentráció néhány esetben meghaladta a HS-ban mért értéket. Ezekben az esetekben a két ROI aktivitás-koncentrációját egyenlőnek tekintettük a HS-ét véve alapul. Korrelációanalízisre a Pearson féle Chi Square tesztet és Spearman rank korrelációt használtunk. Az egyes szövettani csoportok összehasonlítása Kruskal-Wallis teszttel történt. A túlélés becslésére Kaplan-Meier féle eljárást és Cox féle regresszióanalízist alkalmaztunk.

4.7.2. Lézionális epilepsziás betegcsoport

A statisztikai feldolgozás megkezdése előtt az összes egyedi SUV térképet 5-ös átlagra normáltuk (Suhonen-Polvi és mtsai. 1995, Hustinx és mtsai. 1999), így a proporcionális skálázás megszüntette a globális SUV különbözőségéből következő lokális SUV változásokat. A statisztikai feldolgozás során betegek és a kontrollcsoportok SUV aszimmetria indexeit hasonlítottuk össze. Kétmintás Student féle t próbát és non-parametrikus Wilcoxon féle rank sum tesztet alkalmaztunk az egyes csoportok közötti különbségek vizsgálatára. A szignifikanciaszintet $p < 0,05$ valószínűségi küszöbnek megfelelően állítottuk fel. Az egyes betegek ROI-jában észlelt különbségeket akkor tekintettük szignifikánsan hypometabolikusnak, ha a mért érték kisebb volt, mint a kontrollcsoport átlaga és a kétszeres SD érték különbsége.

4.7.3. Subarachnoidális vérzéses betegcsoport

A betegcsoportokban mért, ill. a kontroll eredmények statisztikai analízisét voxelenkénti összehasonlítással SPM 99b programcsomaggal végeztük. Az összes egyedi SUV térképet 5-ös átlagra normáltuk (Suhonen-Polvi és mtsai. 1995, Hustinx és mtsai. 1999).

A statisztikai feldolgozás során nem az egyes SUV értékeket, hanem a betegek és az egészséges kontrollcsoport normalizált SUV értékeit hasonlítottuk össze. A képelemenként számított Student-t értékeket tartalmazó parametrikus képeken a csoport-összehasonlításhoz $p < 0,0001$ valószínűségi küszöböt választottunk.

5. Eredmények

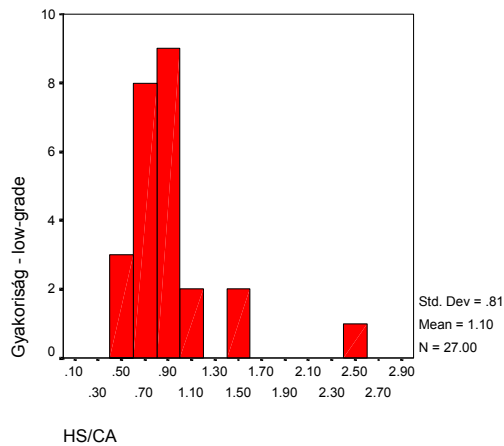
5.1. Neuroonkológiai betegcsoport

5.1.1. FDG –PET-vizsgálatok

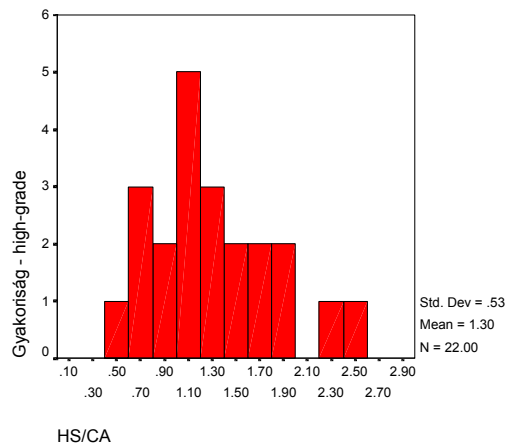
A low-grade és high-grade tumorok a Mann-Whitney féle U próba és a Kolmogorov-Smirnov teszt szerint a HS, a HS80 és a HS50 aktivitás-koncentráció értékek alapján nem különíthetők el. A 12 aktivitásarány közül a low-grade és high-grade tumorok között szignifikáns különbség mindössze a HS/CA arányban (átlagosan $1,1 \pm 0,81$ [SD] versus $1,3 \pm 0,53$ [SD]) van ($p < 0,014$) (5.a-b. ábra). A HS/WM arány értékében a kétfajta tumorcsoport közötti különbség közel esik a statisztikailag szignifikáns eltéréshez (átlagosan $1,54 \pm 0,91$ [SD] versus $1,92 \pm 1,21$ [SD], $p < 0,072$) (6.a-b. ábra). Figyelemre méltó azonban, hogy a HS50/CER arány kivételével a változókat külön vizsgálva a high-grade tumorok esetében az arányok értéke mindig nagyobb. Azt a hipotézist, hogy az arányok tekintetében nincs szignifikáns eltérés a két csoport között a binomiális próba ($B[12,0.5]$, $k=11$, $p < 0,0002$) nem támasztja alá.

5. ábra. A HS/CA arányban (FDG) észlelt szignifikáns különbség a low-grade (a.) és high-grade (b.) tumorok között ($p < 0,014$).

a.

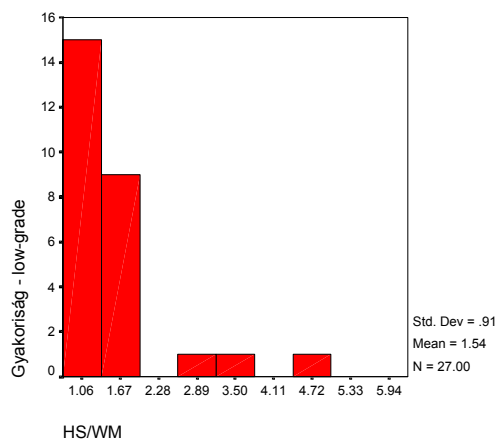


b.

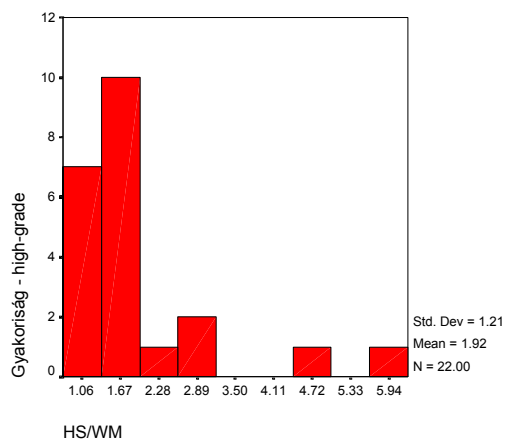


6. ábra. A HS/WM arányban (FDG) észlelt különbség a low-grade (a.) és high-grade (b.) tumorok között ($p < 0,072$).

a.



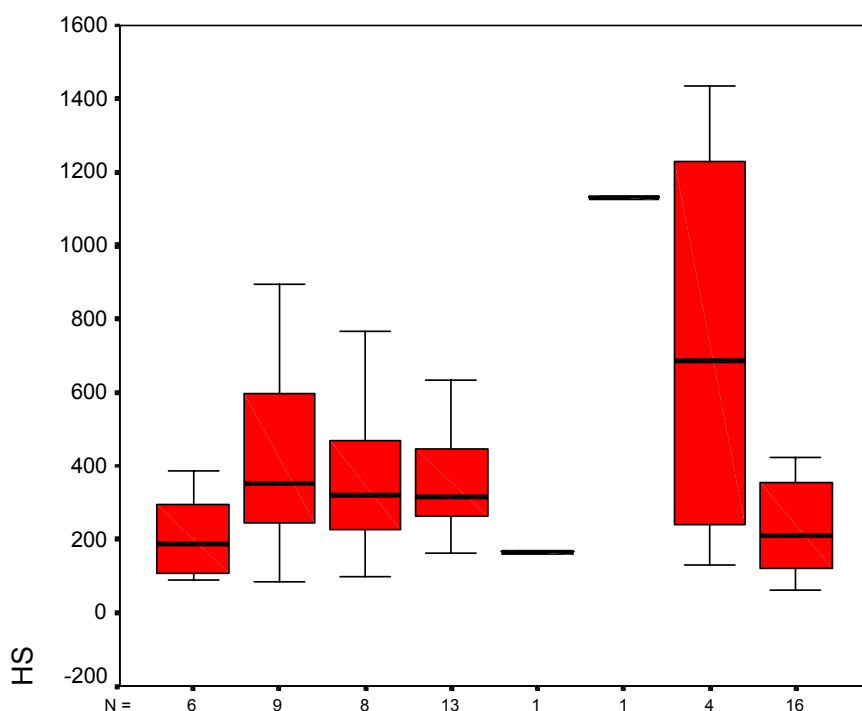
b.



Az FDG-halmozás a vizuális skála három megkülönböztetett szintje között a low-grade tumorok esetén 1/3-1/3-1/3 arányban oszlottak meg, míg high-grade tumor csak a 2. és 3. csoportban fordult elő, közel 60-40 %-os megoszlásban. A vizuális skála szerinti 1. csoport és a low-grade tumorok között markáns kapcsolatot találtunk (Pearson Chi Square, $p=0,009$).

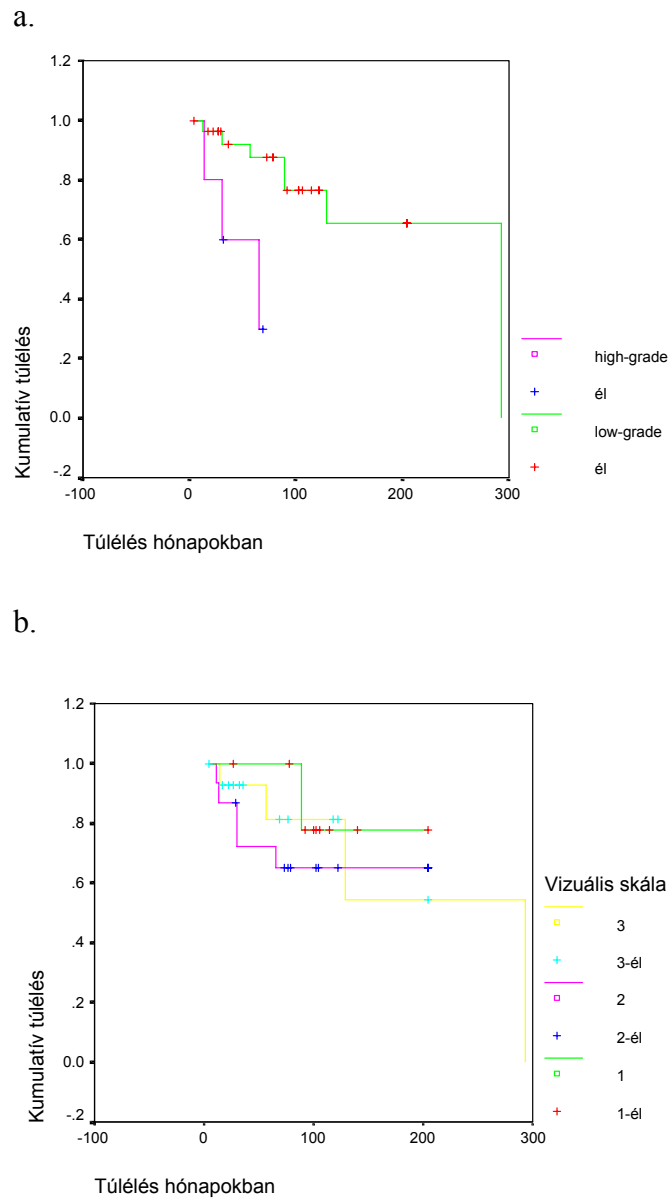
Az egyes szövettani csoportokra lebontva a HS (átlagosan $593,5 \pm 366,3$ [SD]) ($p < 0,061$), ill. a HS50 (átlagosan $502,3 \pm 297,48$ [SD]) ($p < 0,064$) értékek tekintetében az általánosan elfogadott malignitási sorrendnek megfelelően emelkedő tendencia észlelhető (Spearman teszt) (7. ábra).

7. ábra. Az egyes szövettani csoportokra lebontott HS értékek és szórások (FDG, Spearman teszt, $p < 0,061$). Az egyes szövettani csoportok az általánosan elfogadott malignitási sorrendben helyezkednek el. Az első csoportban ($n=6$) meningeomás betegek adatai szerepelnek. Ezt követően a sorrend: O2, OA2, A2, O3, OA3, A3, GB. (O – oligodendroglioma, OA – oligoastrocytoma, A – astrocytoma, GB – glioblastoma multiforme).

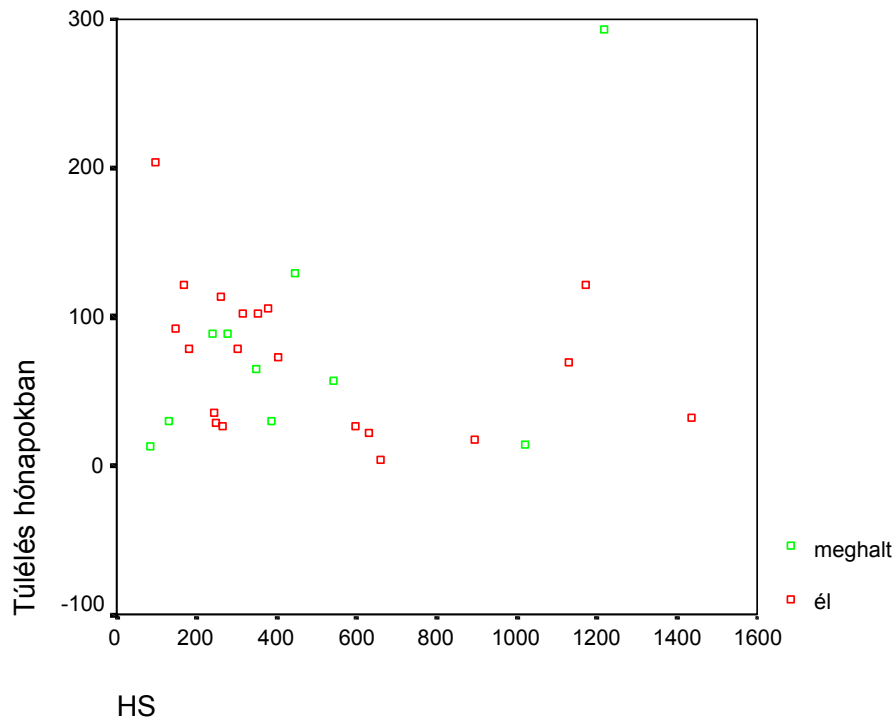


A Kaplan-Meier féle eljárás során a low-grade és a high-grade daganatok ($p < 0,0076$) túlélési görbéje elválík. A vizuális skála szerinti egyes csoportok túlélési görbéjének elkülönülése nem tekinthető szignifikánsnak ($p < 0,55$) (8.a-b. ábra). Cox féle regresszióanalízis alapján a HS függvényében az alacsonyabb HS értékek túlélési mutatói jobbak (9. ábra).

8. ábra. A low-grade és a high-grade daganatok ($p < 0,0076$) túlélési görbéje (a.), ill. a vizuális skála 3 szintjéhez tartozó betegcsoportok túlélési görbéje ($p < 0,55$) (b.) Kaplan-Meier szerint (FDG).



9. ábra. Cox féle regresszióanalízis a HS függvényében (FDG).



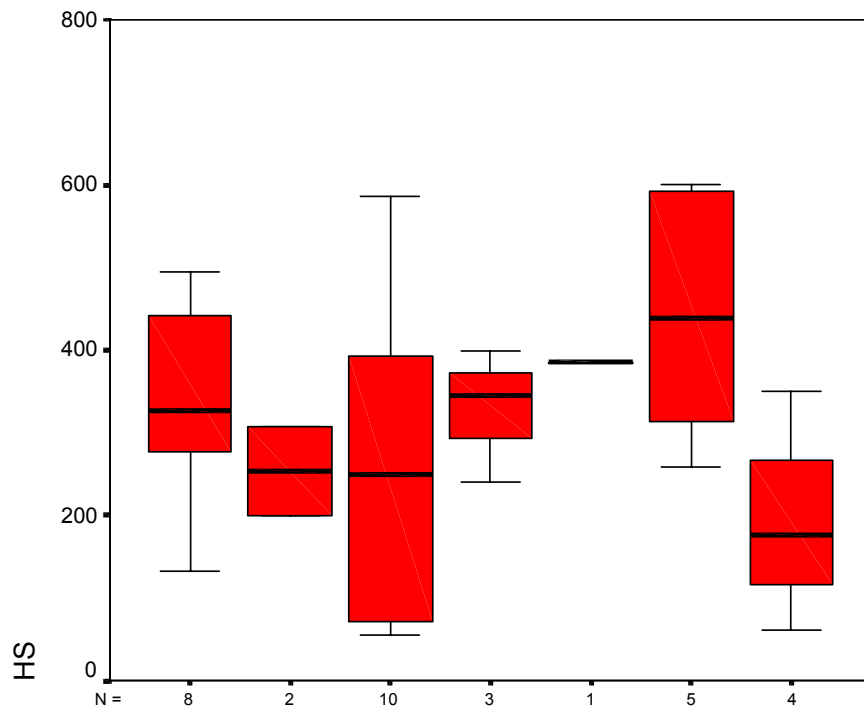
5.1.2. MET-PET-vizsgálatok

A low-grade és high-grade tumorok a Mann-Whitney féle U próba és a Kolmogorov-Smirnov teszt szerint a HS, a HS80 és a HS50 MET aktivitás-koncentráció értékek alapján nem különíthetők el. A 12 vizsgált arány értékei alapján a low-grade és high-grade tumorok között szintén nincs szignifikáns különbség. Itt is megjegyzendő azonban, hogy a változókat külön-külön vizsgálva a high-grade tumorokhoz tartozó átlagértékek minden arány esetében nagyobbak. Binomiális próba szerint elvethető az a hipotézis, hogy ez a véletlenből következne ($B[12,0.5]$, $k=12$, $p<0,00002$).

A low-grade tumorok megoszlása a vizuális skála szerinti 1-2-3 csoportokban 35-15-50% volt. A high-grade tumorok esetében csak a 2. és 3. csoportba tartozó esetekkel találkoztunk és ezek az esetek nagyobb része a 3. csoportba tartozott (15 % versus 85%) (Pearson Chi Square, $p=0,049$) Az egyes szövettani csoportokra vonatkozóan általánosan

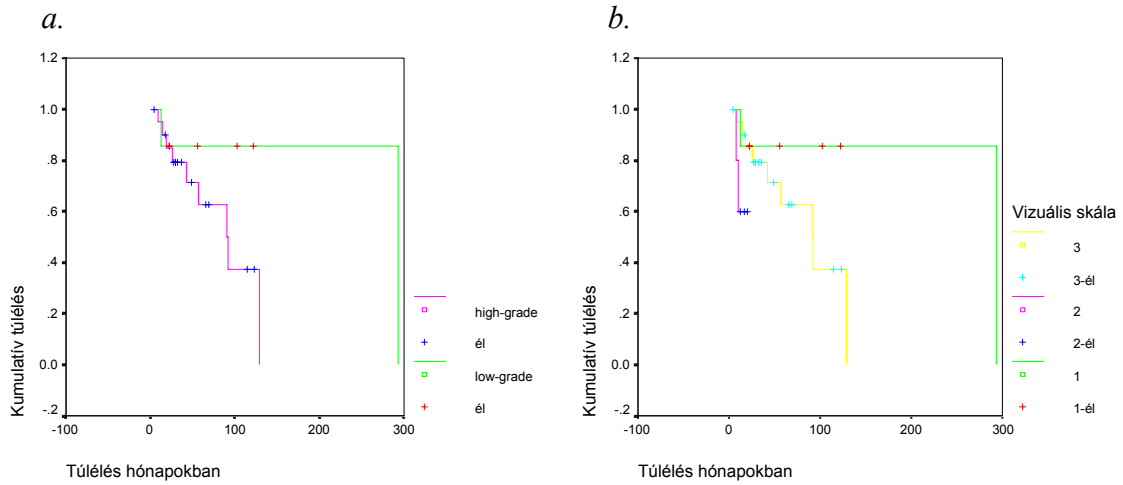
elfogadott malignitási sor alapján a HS értékek nem mutatnak emelkedő tendenciát (Spearman teszt) (10. ábra).

10. ábra. Az egyes szövettani csoportokra vonatkozóan a feltételezett malignitási sor alapján a MET-HS értékek nem mutatnak emelkedő tendenciát (sorrend: O2, OA2, A2, O3, OA3, A3, GB; O – oligodendroglioma, OA – oligoastrocytoma, A – astrocytoma, GB – glioblastoma multiforme).

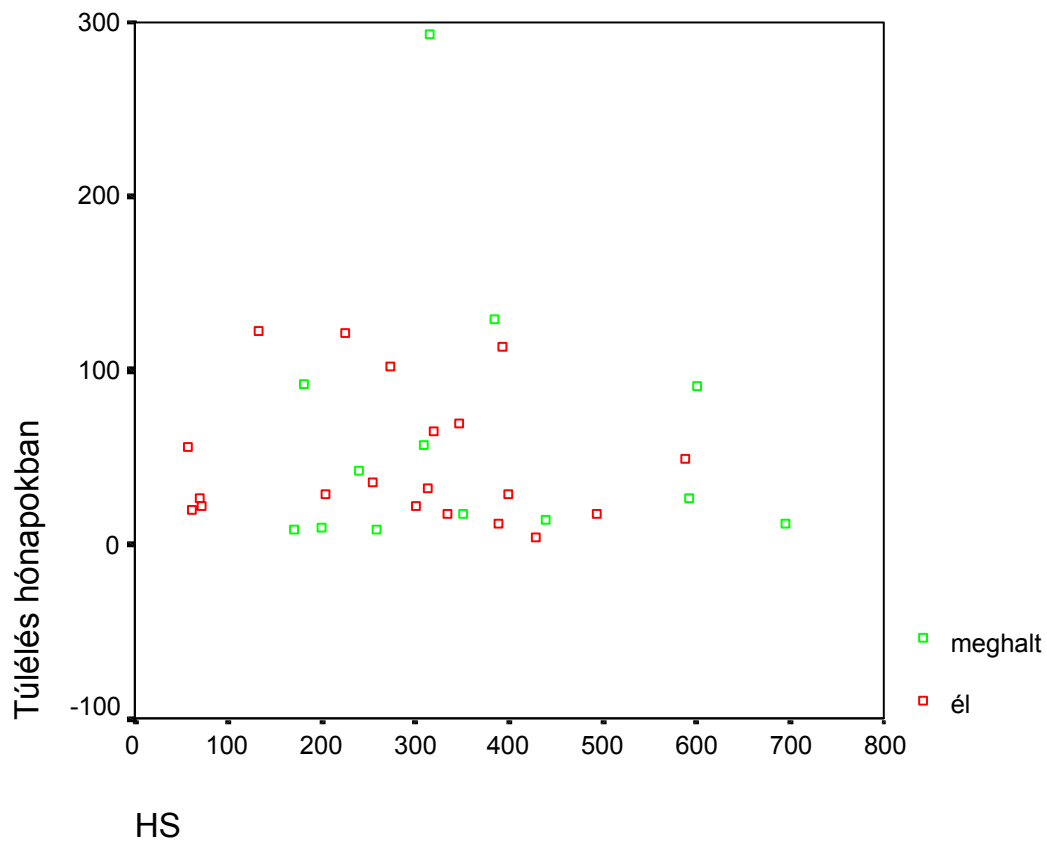


A low-grade és a high-grade daganatok Kaplan-Meier féle eljárással generált túlélési görbéje elválnak ($p < 0,0095$). A vizuális skála különböző értékeihez tartozó csoportok túlélési görbéjének elkülönülése nem tekinthető szignifikánsnak. (11. a-b. ábra). Az alacsony és magas HS-hoz rendelhető túlélési indexekben Cox féle regresszióanalízis vizsgálatok a mutatkozó eltérések nem tekinthetők szignifikánsnak (12. a-b. ábra).

11. ábra. A low-grade és a high-grade daganatok túlélési görbéje (MET) Kaplan-Meier féle eljárás szerint szignifikáns módon különböző ($p < 0,0095$) (a.). A vizuális skála szerint megkülönböztetett csoportok túlélési görbéjének elkülönülése nem bizonyult szignifikánsnak (b.).



12. ábra. Cox féle regresszióanalízis a HS függvényében (a túlélésben mutatkozó eltérések nem tekinthetők szignifikánsnak, MET).



5.1.3. Kettős nyomjelzővel végzett vizsgálatok

A kettős tracervizsgálaton átesett betegek vizsgálati eredményei az 5. táblázatban találhatóak. Öt esetben nem észleltünk különbséget a háromfokozatú vizuális skálán az egyes tumorok FDG- és MET-felvétele között. Ezek közül egy beteg volt a biológiailag malignus, ún. high-grade csoportba tartozó (#6). Tizennégy beteg esetében a vizuális skála szerinti aktivitás-koncentráció közül a MET-adatok voltak magasabbak, közülük egy beteg (#17) tartozott a high-grade csoportba.

5. táblázat. A kettős tracervizsgálaton átesett betegek vizsgálati eredményei.

No.	Lokalizáció	Szövettan/grádus	Halmazás (Vizuális skála)	
			FDG	MET
1.	jobb frontalis	oligodendroglioma 2	1	1
2.	bal parietalis	ganglioglioma	1	3
3.	jobb temporalis	astrocytoma 2	3	3
4.	bal parietalis	oligodendroglioma 2	1	3
5.	bal temporalis	astrocytoma 2	1	3
6.	jobb thalamus	astrocytoma 3	3	3
7.	tectum	low-grade	2	3
8.	jobb temporalis	ganglioglioma	2	3
9.	jobb frontalis	astrocytoma 2	2	3
10.	bal frontalis	oligodendroglioma 2	2	3
11.	bal temporalis	low-grade	1	1
12.	bal temporalis	oligodendroglioma 2	1	3
13.	jobb temporalis	spongioblastoma	2	3
14.	bal occipitalis	low-grade	2	3
15.	bal frontalis	astrocytoma 2	1	3
16.	jobb frontalis	oligodendroglioma 2	2	3
17.	jobb temporalis	glioblastoma multiforme	2	3
18.	agytörzs	opticus glioma	3	3
19.	corpus pineale	germinoma	2	3

5.1.4. Klinikai betegcsoport

5.4.1.1. PREOPERATÍV VIZSGÁLATOK AGYDAGANAT BIZONYTALAN DIAGNÓZISA MIATT

Huszzonegy betegnél az elvégzett 35 PET-vizsgálat indikációja a koponya CT és MRI alapján tumorosnak feltételezett folyamat igazolása, ill. kizárása volt. Hét beteg csak FDG-PET-vizsgálaton, 7 beteg csak MET-PET-vizsgálaton esett át, míg 7 beteg esetében FDG- és MET-PET-vizsgálat is történt.

A 7 FDG-vel vizsgált beteg esetében 2 alkalommal vascularis laesio, 1-1 alkalommal temporalis cavernoma, ill. cysticercosis volt igazolható, melyek hypometabolicus területként jelentek meg a PET-képeken. A diagnózist alátámasztotta a klinikai kórlefolyás, valamint a követés során több képalkotó vizsgálat lelete. Két betegnél koponyaűri nyomásfokozódás kapcsán corpus pineale tájéki térfoglalás gyanúja merült fel. Mindkét esetben a tumoros laesio ellen szólt az FDG-PET negatív lelete, azonban egyiküknél a kontroll MRI-k lassan progrediáló felső agytörzsi gliomát valószínűsítettek. Feltételezhető, hogy a vizsgálat időpontjában a tumorszövet mennyisége nem érte el a kimutathatósági küszöböt. Egy alkalommal epilepsziás rosszullét háttérében a koponya CT és MRI jobb oldali fronto-medio-basalis glioma gyanúját vetette fel. Az FDG-PET egyértelműen hypermetabolizmust igazolt a kérdéses területen, így a beteg magas életkorát is szem előtt tartva high-grade tumor lehetősége merült fel.

A 7, kizárólag MET-PET-módszerrel vizsgált betegnél minden esetben olyan leleteket kaptunk, amelyek a tumoros folyamat meglétét csaknem egyértelműen kizárták. A metionin felvétel egyik esetben sem érte el a fiziológiás szintet, ill. ahhoz közeli volt. Négy betegnél a kontroll MRI-vizsgálatok alapján továbbra sem volt elvethető az esetleges tumor, adott esetekben az alacsony grádusú glioma diagnózisa. Egy alkalommal a beteg fiatal kora, a kisagyi lokalizáció, ill. a típusos MRI-kép alapján a negatív MET-PET-lelet ellenére műtéti

exstirpációra került sor. A műtéti lelet és a szövettani vizsgálat egyértelműen benignus, daganatszövetet igazolt (spongioblastoma). A kontroll MRI-leképezések leletei és a klinikai kórlefolyás alapján csak két betegnél lehetett biztonsággal kizárni a tumort.

Hét beteg esetében feltételezett agydaganat miatt kombinált FDG- és MET-PET-vizsgálat történt. Egy betegnél a negatívnak véleményezett vizsgálat bal temporalis tumor ellen szólt. Esetében mind FDG-re, mind MET-ra hypometabolicus terület ábrázolódt az MRI-képen jelentkező, temporalis lokalizációjú laesionak megfelelően. Hasonló lelet zárta ki egy további esetben a corpus pineale tájék tumorát. Egy betegnél multiplex vascularis laesio igazolódt. Metioninnal nem észleltünk anyagcsere-fokozódást, míg az FDG-vizsgálat diffúz, hypometabolicus mintázata multiinfarctus mellett szólt. Három betegünknel a corpus pineale tájék, ill. az agytörzs feltételezett tumora miatt végzett kettős PET-vizsgálat (metioninnal hypermetabolikusnak, FDG-vel az agyszövettel megegyező metabolizmusúnak bizonyult a lézió) erősítette meg a daganat diagnózisát. A hetedik beteg korábban thalamicus tumor és következményes hydrocephalus miatt shunt-műtéten esett át. Szövettani mintavétel nem történt, azonban a beteg sugárkezelésben részesült. Három-nyolc évvel azt követően a kombinált FDG- és MET-PET-vizsgálatok nem igazoltak aktív tumorszövetet.

5.1.4.2. PREOPERATÍV VIZSGÁLATOK CT-VEL ÉS MRI-VEL IGAZOLT TUMOROKBAN

Harminc beteget vizsgáltunk összesen 36 alkalommal hagyományos képalkotó vizsgálattal igazolt, intrakraniális tumor diagnózisával. Huszonhat betegünknel csak FDG-vizsgálat történt, 1 betegnél MET-PET, 3 betegnél pedig FDG- és MET-PET-vizsgálatot is végeztünk. Öt, szövettani vizsgálattal igazolt meningeomás betegünk közül 3 esetben magas, 2 esetben csökkent FDG-felvételt észleltünk a tumorban. A műtét előtt áttéti tumor lehetősége merült fel. A meningeomák FDG-metabolizmusa a benignus szövetten ellenére is magas lehet

(DiChiro és mtsa. 1987a). Három temporalis térfoglalást mutató betegnél a körülírt, FDG-vel hypometabolikusnak talált területnek megfelelően tervezett műtét lelete két esetben cavernoma volt, a harmadik beteg műtétre vár. Ezen vascularis malformatiok szövettani értelemben nem tekinthetők daganatnak, azonban térfoglaló folyamatként viselkedhetnek, ill. lokalizációjuk kapcsán epileptogén fókuszt jelenthetnek.

A klinikai tünetek és a preoperatív CT-, valamint MRI-leletek ismeretében hat esetben feltételeztünk magasabb grádusú gliomát, és mind a hat esetben elvégeztük az FDG-PET-vizsgálatot. Három esetben szövettani mintavétellel glioblastoma multiforme igazolódott, ezzel összhangban voltak a CT- és MRI-felvételek, valamint, az FDG-PET-vizsgálat során észlelt kevert metabolikus mintázat hypermetabolikus túlsúllyal. A relatíve hypometabolikus részek a tumoron belüli necroticus régióknak feleltek meg. Két betegünkönél a CT és MRI alapján inoperábilisnak véleményezett tumorról a hypermetabolizmus alapján mondtuk ki a high-grade glioma diagnózist, amit a betegek állapotának gyors hanyatlásával járó klinikai kórlefolyás alátámasztott. Egy beteg esetében a CT- és MRI-felvételeken malignusnak látszó, intracerebralis tumor az FDG-PET szerint is hypermetabolikusnak bizonyult. A műtétet követő szövettani vizsgálat magas malignitású, áttéti tumort igazolt.

Tizenkét betegnél a CT- és MRI-felvételek, a klinikai kórlefolyás, ill. a gyakori epilepsziás rosszullétek alapján alacsonyabb grádusú glioma volt feltételezhető. Öt beteg FDG-vizsgálata közül 3-nál hypometabolizmust, 2 esetben kevert anyagcsere-mintázatot észleltünk és az alacsony grádusú glioma diagnózisát mind az öt esetben megerősítette a szövettani vizsgálat. Hasonló volt a szövettani lelet 1 betegünk metioninra hypermetabolikus tumora esetében is.

Egy beteg temporalis tumora csökkent mértékben halmozta az FDG-t, azonban a szövettani vizsgálat 2-3-as grádusú astrocytomát igazolt. Két, FDG-akkumuláció alapján hypometabolikus tumoros beteget vesztettünk el a követés alól, egyet több éve ellenőrzünk.

Utóbbi esetben szövettani mintavétel nem történt, de a kórlefordítás, és a tumor növekedésének lassú üteme is low-grade gliomát támaszt alá.

Három betegünknel low-grade tumor diagnózisával két nyomjelző anyaggal is végeztünk vizsgálatot. Kettőnél FDG-vel hypo-, metioninnal hypermetabolizmus volt detektálható. A stabil klinikai állapot miatt ezeket a betegeket ma is követjük. Harmadikuknál a vizsgálat baloldalon temporooccipitalisan igazolt magas metionin-anyagcseréjű és az agyszövetével megegyező FDG-metabolizmusú, magasabb grádusúnak feltételezett tumort. Tíz hónappal a PET-vizsgálat után a jobb féltékében infiltráló, magas malignitású térfoglaló tumor jelent meg, mely szövettani vizsgálattal ependymoblastomának bizonyult, és az alkalmazott műtétre, irradiációra, reoperációra nem reagálva hónapok alatt a beteg halálát okozta. A jobb oldali magas malignitású tumor megjelenését követő CT- és MRI- vizsgálatok szerint a bal oldali tumor mérete nem változott.

Egy betegünk follicularis pajzsmirigycarcinoma miatt komplex kezelésben részesült évekkel az intrakraniális áttéti tumorok diagnózisa előtt. Az FDG-PET-vizsgálat ugyanolyan kiterjedésű tumort igazolt, mint a CT és az MRI. Irradiáció történt, melyet követően a daganatok FDG-metabolizmusa visszaszorult.

Két betegünknel a hídban elhelyezkedő tumor fokozottan halmozta az FDG-t. A lokalizáció miatt szövettani mintavétel nem történt. Citosztatikus kezelésben részesült, melyet követően újabb FDG-PET-nek vetették alá. Utóbbi a kezelés hatását demonstrálta a hypermetabolizmus jelentős csökkenésével.

Egy alkalommal sztereotaktikus biopsziával, CT-vel és MRI-vel igazolt alacsony gradusú tumoros beteg irradiatio előtt és után is átesett FDG-PET-vizsgálatokon. Az enyhén hypermetabolicus tumor anyagcseréjének csökkenése egyértelműen detektálható volt.

5.1.4.3. POSZTOPERATÍV VIZSGÁLATOK

Ötvenhárom beteg szövettanilag igazolt intracerebralis tumor műtétjét követően került vizsgálatra. Két betegnél preoperatív FDG-PET-vizsgálat is történt. A 31 high-grade tumoros beteg műtéten és irradiation esett át, közülük 7 beteg citosztikus kezelésben is részesült. A 31 betegen összesen elvégzett 45 vizsgálat indikációja minden alkalommal a recidíva igazolása, ill. a residuum esetleges propagációjának bizonyítása volt. Csak FDG-nyomjelzőt alkalmazva 11 alkalommal negatívnak bizonyult a PET-vizsgálat, 19 esetben pedig recidíva-residuum igazolódott. Utóbbi csoportban 1 betegnél 3 alkalommal is, követve a terápia hatékonyságát de igazolva a remanens tumor tényét. A csak MET-os vizsgálatokon átesettek közül 6 alkalommal volt igazolható a recidíva-residuum. Negatív vizsgálatunk nem volt. Annál a 3 betegnél, ahol kombinált vizsgálatok történtek, az 5 FDG-PET alapján nem lehetett egyértelműen eldönteni a recidíva-residuum meglétét. A MET-nal végzett vizsgálat (4 db) mindig pozitívnak bizonyult.

Huszonkét low-grade tumoros betegünk 41 PET-vizsgálata közül 14 volt negatív. A 27 pozitív vizsgálat után 12 esetben nem történt klinikai beavatkozás, tekintettel az alacsony proliferációs aktivitásra és a beteg jó állapotára. Négy vizsgálatot követően irradiatiót, 7 után citosztikus kezelést, 4 után pedig újabb műtétet végeztünk.

A magasabb grádusú tumoroknál az esetek döntő többségében a recidívára utaló tünet megjelenésétől számított 1-2 éven belül a beteg meghalt függetlenül attól, hogy a PET-lelet pozitív vagy negatív volt. Egy lymphomás és egy paragangliomás beteg ma is él több mint 8 évvel az után, hogy FDG-PET-vizsgálata hypermetabolicus recidívát igazol. Az alacsony grádusú tumorok csoportjában 3 beteg halt meg 3 éven belül, többségük a tumor igazolásától számítva legalább 5 éve él.

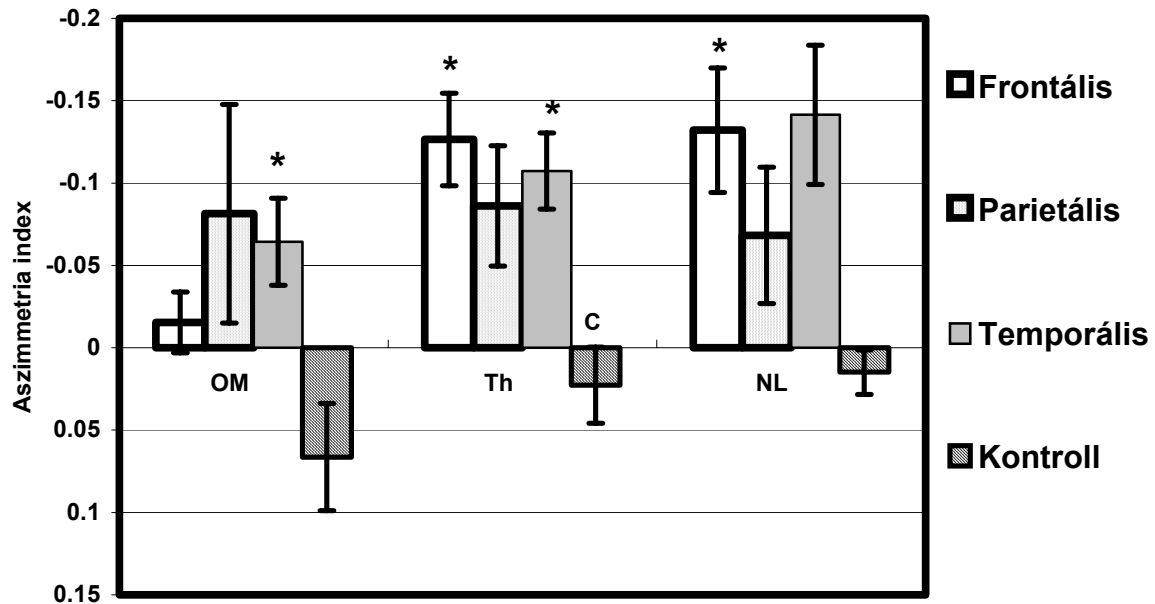
5.2. Lézionális epilepsziás betegcsoport

A korrespondáló ROI-k SUV értékeiben szignifikáns különbséget tapasztaltunk mindegyik csoportban a daganat elhelyezkedésének megfelelően, tehát a frontális tumoroknál frontálisan, a temporalis tumorok esetében temporalisan stb..

A számított aszimmetria indexek szignifikánsan különböztek a normál kontroll értékeitől a thalamus területén a frontális és temporalis tumoroknál konkordánsan a kétmintás t próba és a Wilcoxon rank sum teszt eredményei alapján. Parietalis daganatoknál a két teszt eredményei eltérőek voltak, így a megfigyelt különbséget nem tekintettük szignifikánsan különbözőnek. Az FDG-felvételben észlelt szignifikáns különbség az érintett oldalon hypoglikolízist igazolt. Minden egyes csoport aszimmetria indexeinek a kontrollcsoport ROI SUV értékeivel történt összehasonlításával relatív hypometabolizmus volt megfigyelhető az occipitomedialis cortexben az érintett oldalon a temporalis tumoroknál. A nucleus lentiformis szignifikánsan relatíve hypometabolikusnak bizonyult az érintett oldalon a frontális tumoros betegeknél. Az agy egyéb területeinek ROI SUV értékeinek normális kontrollal történő összehasonlítása egyik csoportban sem mutatott szignifikáns eltérést. Az eredményeket az 13. ábra tartalmazza. A szignifikáns eltérések numerikus formában a 6. táblázatban találhatóak.

Az aszimmetria indexeket nem epileptogén lézióval rendelkező kontroll betegcsoporttal is összehasonlítottuk, de mindössze a nucleus lentiformis területében találtunk szignifikánsan különböző (emelkedett) FDG-felvételt temporalis tumorok esetén.

13. ábra. Az aszimmetria indexek átlaga az egészséges kontrollcsoporttal összevetve az egyes régióknak megfelelően. A standard hibaátlagot az oszlopokra helyezett a vonalak, míg a szignifikáns különbséget (Wilcoxon rank sum test) $p < 0,05$ mellett csillagok (*) jelölik. (OM-occipitomedialis kéreg, Th-thalamus, NL-nucleus lentiformis)



6. táblázat. Az aszimmetria indexek átlagértékei és a standard hibák az egyes régióknak megfelelően. A SUV értékek átlagértékeit egészséges és lézionális kontrollcsoportok adataival hasonlítottuk össze. A szignifikáns különbségeket kiemeltük (Wilcoxon rank sum test). A szignifikanciaküszöböt $p < 0,05$ értéknél állapítottuk meg.

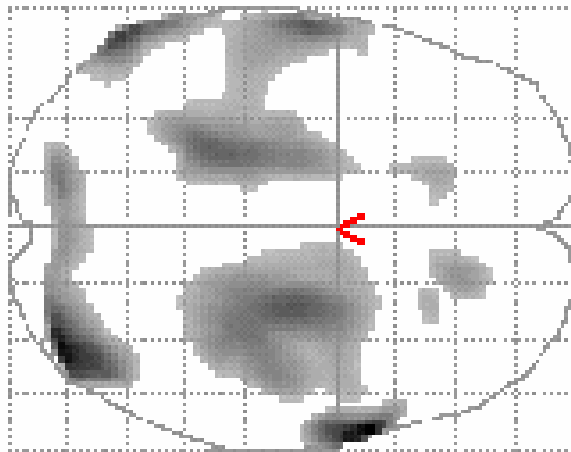
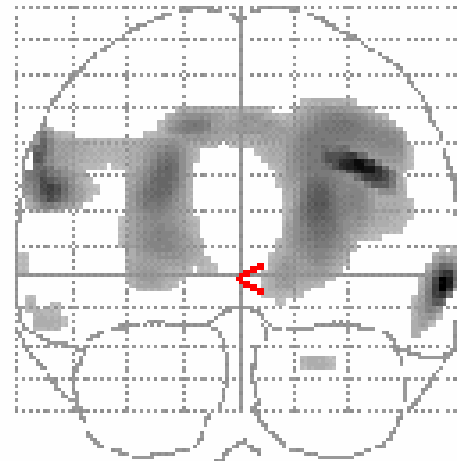
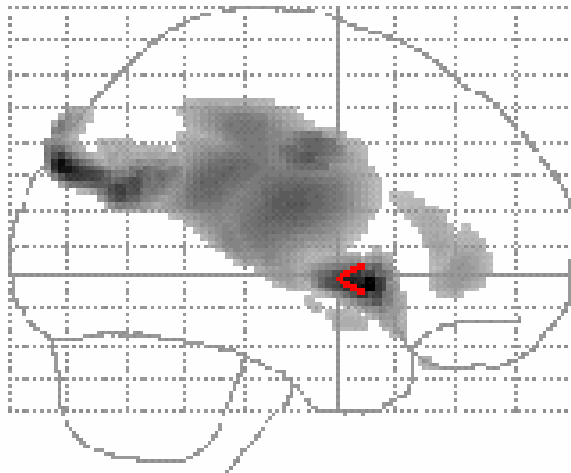
	Occipitomedialis kéreg	Thalamus	Nucleus lentiformis
Frontalis tumorok	-0,015±0,018	-0,13±0,03	-0,132±0,038
Parietális tumorok	-0,081±0,066	-0,09±0,036	-0,068±0,041
Temporalis tumorok	-0,064±0,026	0,107±0,023	-0,142±0,042
Egészséges kontroll	0,066±0,033	0,023±0,023	0,015±0,014
Lézionális kontroll	-0,008±0,063	0,067±0,037	0,06±0,08

5.3. Subarachnoidalis vérzéses betegcsoport

A postoperatív TCD mérések minden esetben vazospazmust regisztráltak a 2-7. naptól kezdődően. A FDG-PET-vizsgálatokat követően szignifikáns átlagos áramlási sebességérték-emelkedés az arteria cerebri mediában a #6 beteg kivételével nem volt mérhető. Abban a hat betegben (#1-4, 7, 8), akik tünetmentesek voltak és koponya CT-jük sem igazolt kórosat a műtét oldalán az arteria cerebri mediában mért átlagos áramlási sebesség 120-200 cm/sec között mozgott. Az ellenoldalon TCD-vel vazospazmusra utaló eltérés nem volt mérhető a #4 kivételével, ahol a maximális átlagos áramlási sebesség 138 cm/sec volt. Az emelkedett sebességértékekkel párhuzamosan fokozott FDG-felvételt detektáltunk a temporolateralis és occipitalis cortexben, illetve a thalamusban, a törzsdúcokban és a fehérállományban (14. ábra). A glükóz-anyagcsere növekedése csaknem 70%-al kiterjedtebb volt a feltárás, illetve a vazospasmus oldalán (7. táblázat).

14. ábra. A hat, neurológiai góctünettől mentes beteg üvegagyra vetített, szignifikánsan emelkedett glükózfelvételű clusterei ($p < 0,0001$), az egészséges egyének glükózfelvételéhez viszonyítva (a kiértékelés SPM 99b szoftvercsomaggal történt). A képeken az integrált projekció az agyatlasz kontúrjainak lateralis, posterior és superior vetületeivel együtt szerepel. A szürke terület reprezentálja a hyperglükolízist a temporolateralis és occipitalis cortexnek megfelelően, valamint a thalamus a basalis ganglionok és a fehérállományt illetően (betegcsoport mínusz egészséges kontroll). A jobb oldal jelenti az érintett oldalt (a műtét és a vazospasmus oldala). A bal arteria cerebri media aneurysma (#1) esetében a SUV képeket a feldolgozás előtt tükröztük.

Jobb



Jobb

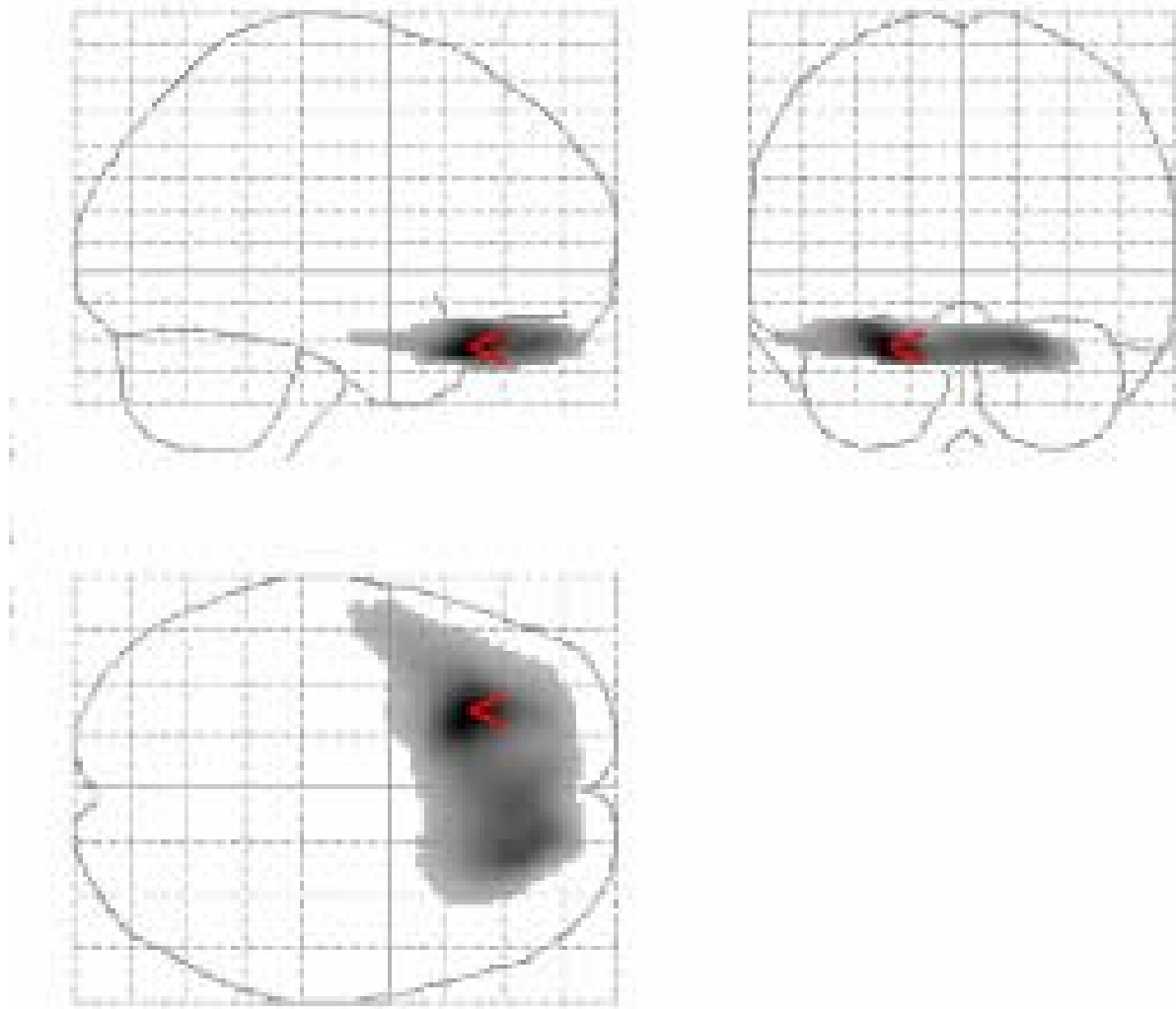
7. táblázat. $P < 0,0001$ mellett a kontrollhoz viszonyítva szignifikánsan emelkedett FDG-felvételű voxelek száma a tünetmentes betegek féltekéiben. A statisztikai kiértékelés SPM 99b programcsomaggal történt ($n=6$) (T küszöb: 5,45).

Oldal	Küszöb feletti voxelek száma	T-max	T-mean
Operált	10526	11,5	6,16
Nem operált	6260	9,2	6,04

Súlyos, klinikai tünetekben is megnyilvánuló vasospasmust észleltünk 2 betegben, akikben az ACM-ben mért átlagos áramlási sebesség maximuma 200 cm/sec felett volt. Egyiküknél (#5) aphasia és hemiparesis jelent meg, miközben CT-n a bal arteria cerebri media ellátási területében a klinikai állapot javulásával jelentősen csökkenő hypodenzitást láttunk. A másik súlyos vazospasmusban szenvedő beteg (#6) rohamosan romló tudatállapotával párhuzamosan az ACM-ban folyamatosan növekvő áramlási sebességet mértünk. A CT diffúz agyduzzadást igazolt és ennek következtében a beteg a 12. postoperatív napon meghalt. Az utóbbi 2 beteg központi idegrendszerében sehol nem mutatkozott fokozott FDG-felvétel. A FDG-PET-vizsgálat az anyagcsere kóros csökkenését jelezte a fronto-temporobasalis cortexben (15. ábra), dominálónan frontálisan és a műtét oldalán mintegy 40%-al nagyobb térfogatban (8. táblázat). Ez a különbség megmutatkozott akkor is, ha az enyhe és súlyos eseteket vetettük össze.

15. ábra. A két göctünettel bíró beteg szignifikánsan csökkent ($p < 0,0001$) glükózfelvételű clustereinek üvegagyra vetített képe egészséges kontrollhoz viszonyítva (a kiértékelés SPM 99b szoftvercsomaggal történt). A képeken az integrált projekció az agyatlasz kontúrjainak lateralis, posterior és superior vetületeivel együtt szerepel. Inverz összehasonlítással nem találtunk hyperglükolitikus területet. Az FDG-PET csökkent glükózfelvételt igazolt a fronto-temporobasalis régióknak megfelelően (a szürke terület a csökkent felvételt mutatja). Utóbbi frontálisan, ill. a műtét oldalának megfelelően kifejezettebbnek bizonyult. A bal oldal jelenti az érintett oldalt (a műtét és a vazospasmus oldala).

Jobb



Jobb

8. táblázat. $P < 0,0001$ mellett a kontrollhoz viszonyított, szignifikánsan eltérő FDG felvételű voxelek száma súlyos vazospazmusban szenvedő beteink féltekéiben. A statisztikai kiértékelés SPM 99b programcsomaggal történt ($n=2$) (T küszöb: 7,06).

Oldal	Küszöb feletti voxelek száma	T-max	T-mean
Operált	690	10,25	8,3
Nem operált	480	15,39	8,9

6. Megbeszélés

6.1. Neuroonkológiai betegcsoport

A neuroonkológiai indikáció alapján végzett PET-vizsgálatok leggyakrabban jelzett FDG-vel és MET-nal történnek világszerte. A vizsgálatok alapja az, hogy az osztódó daganatsejteknek nagy az energiaigényük, ezért nagyobb mennyiségben halmozzák fel az FDG glükózanalógot (Roelcke és mtsai 2001.), ill. fokozott fehérjeszintézisük és a vér-tumor gáton történő megnövekedett transzport miatt az esszenciális aminosavakat (Wienhard és mtsai. 1991, Planas és mtsai. 1993, Roelcke és mtsai. 1995). Ez magyarázza, hogy a PET-vizsgálat a tumorszövet igazolása és lokalizálása mellett az FDG-halmozás mértéke alapján a patológiai módszerektől független információt szolgáltat a daganat proliferatív kapacitásának megítélésére (Patronas és mtsai. 1985, Schifter és mtsai. 1993, Tamura és mtsai. 1993, Young és mtsai. 1999). Az utóbbi paraméter prognosztikai jelentősége nem kíván külön magyarázatot. Az FDG felvétele a gliomákban általában heterogén eloszlást mutat (Derlon és mtsai. 1997, Derlon és mtsai. 2000, Meyer és mtsai. 2001, Padma és mtsai. 2003).

A glikolízis megnövekedése eredhet az emelkedett hexokináz aktivitásból és az enzim fokozott expressziójából is, ami az FDG sejtekbe történő végleges akkumulációjának első lépését katalizálja. Agydaganatokban FDG-PET-vizsgálatok alapján ez az emelkedett hexokináz aktivitáshoz köthető (Graham és mtsai. 1985, Herholz és mtsai. 1993) de a fokozott expresszió sem zárható ki részben (Herholz és mtsai. 1990). Korai sejtszintű változások, mint pl. a glükóz transzporter gének expressziójának megváltozása szintén alapja lehet a high-grade gliomákban észlelt magasabb FDG-felvételnek (Yamamoto és mtsai. 1990). Magas grádusú gliomákban gyakoriak a 10. kromoszóma eltérései az anaplasztikus és a nem anaplasztikus tumorrészekben egyaránt. Low-grade gliomákban ez ritkábban észlelhető (Leenstra és mtsai. 1992, 1994). A hexokináz génje ezen a kromoszómán helyezkedik el, így változásainak kimutatása low-grade gliomákban még a szövettanilag igazolt malignizálódás

előtt előrevetíti annak tényét (Pruchon és mtsai. 1994). Ez esetlegesen rávilágíthat a low-grade gliomákban észlelt magasabb FDG felvételű területek és a malignizálódás összefüggésére.

A MET fokozott felvétele sejtkultúrákban jól korrelál a proliferációs aktivitással (Langen és mtsai. 2000), a Ki-67 expressziójával (Chung és mtsai. 2002), a proliferáló sejtmag antigén expressziójával (Sato és mtsai. 1999) és az ér-újdonképződés mértékével (Kracht és mtsai. 2003). Kubota és mtsai. (1995) kimutatták, hogy sejtkultúrák sejtsűrűsége és az emelkedett MET-felvétel összefügg. Krónikus gyulladós folyamatokban és radiogén károsodás esetén a MET-felvétel nem emelkedett (Kubota és mtsai. 1995). Ezzel szemben akut gyulladás, ill. reperfüzióval járó akut ischaemiás lézió vizsgálatokor a MET felvétele emelkedett lehet (Jacobs 1995).

Hasonló megfontolás alapján a PET lehetőséget ad a tumorok reziduumának, recidívájának kimutatásához, és gyakran a posztoperatív gyulladós és vér-agy gát sérüléssel járó eltérések differenciális diagnosztikájához is (Roelcke és mtsai. 2001), ellentétben egyéb képalkotó eljárásokkal.

Nagyszámú PET-vizsgálat tapasztalatai mutatják, hogy magas grádusú tumorok, illetve recidívák esetén a FDG- és a MET-halmozás egyaránt meghaladja a fiziológiás értékeket, míg alacsony grádusú kórfolyamat esetén a FDG-felvétel vagy ugyanolyan mértékű vagy kisebb, mint az egészséges kontroll esetekben (DiChiro és mtsai. 1982, DiChiro és mtsai. 1987b, Herholz és mtsai. 1988, Francavilla és mtsai. 1989, Glantz és mtsai. 1991, Delbeke és mtsai. 1995, De Witte és mtsai. 1996, Ogawa és mtsai. 1996, Derlon és mtsai. 1997, Goldman és mtsai. 1997, Kaschten és mtsai. 1998, Derlon és mtsai. 2000, De Witte és mtsai. 2000). Radionecrosis esetén mindkét nyomjelző molekula halmozása elmarad az egészséges kontroll személyek vizsgálata során mért értékek mögött (Ogawa és mtsai. 1991, Voges és mtsai. 1997, Thiel és mtsai. 2000). A gyulladós folyamatokban résztvevő sejtek,

valamint a preneocroticus sejtek glükózfelvétele közvetlenül a besugárzás után magas lehet (Janus és mtsai. 1993).

Neuroonkológiai vizsgálatainkban a PET-vizsgálatok felhasználásával olyan, a szövettani lelettől független adatokat kerestünk a gliomák biológiai természetéről, amelyek a klinikumban is használhatók és helyi viszonyainkhoz adaptálhatók.

A FDG-mérések kiértékelése során a vizuális skála 1. és 2. csoportjába, ill. a MET-méréseknél az 1. csoportba tartozó betegeknél a háttérből nem eléggé „kiemelkedő” akkumuláció miatt a 80%-os, ill. 50%-os izokontúr görbe által határolt területet általában nem lehetett automatikus módon körbehatárolni. Emiatt az MRI-képekkel történő fedésbe hozás után került sor a tumor határainak megrajzolására, ami az FDG-vizsgálatok során jelentős túlbecsléshez vezetett. A HS50 területben mért átlagos aktivitás-koncentráció és a HS átlagos aktivitás-koncentráció aránya több betegnél meghaladta az 1-et. Ennek oka az lehet, hogy a tumor határai az MRI-felvételeken sem jelölhetők ki pontosan gliomák eseteiben. Emellett az is közrejátszhatott, hogy az ilyen módon kijelölt tumoros régió esetenként olyan agyi területeket is - pl. agykéreg vagy a törzsdúcok – magába foglalt, melyek normálisan is nagyobb mértékben veszik fel a FDG-t. Ez a HS50 átlagos aktivitás-koncentrációjának megemelkedését eredményezte. A FDG-vizsgálatok során ez 11 betegnél jelentkezett, a vizuális skála szerinti 1. csoportban 5, a 2. és 3. csoportban 3-3 esetben. MET-mérések alkalmával ez két, a vizuális skála szerint az 1. csoportba tartozó és egy, a 3. csoportba tartozó betegnél fordult elő. A FDG-mérések során szignifikáns különbséget találtunk a low-grade és high-grade tumoros HS/CA arányai között ($p < 0,014$). Ennek gyakorlati jelentősége abban áll, hogy a biológiai grádust preoperatív megítélve, már a tervezett kezelés előtt prognosztikai faktorról rendelkezhetünk. A HS/WM arányban is van eltérés, de az nem éri el a statisztikailag szignifikáns elkülönítés mértékét ($p < 0,072$). Ennek ellenére, ha a HS/CA arány 1,8 feletti, a HS/WM arány pedig 2,8 feletti, úgy nagy valószínűséggel high-grade tumorról

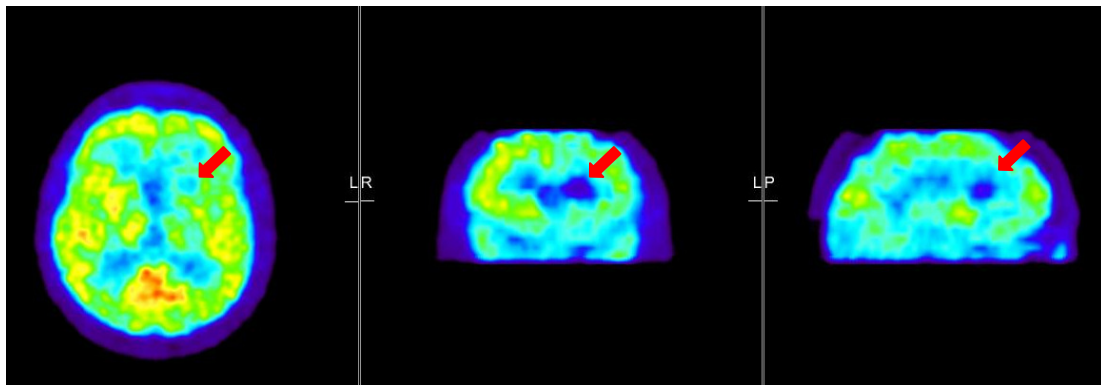
van szó. Ha a tumor a vizuális skálával 2. vagy 3. csoportjába tartozik, úgy a fenti arányok a klinikai gyakorlatban szinte biztosan high-grade típus mellett szólnak. Ha az arányok értéke alacsony, vagy a tumor a vizuális skálán az 1. csoportba tartozik, úgy low-grade tumort diagnosztizálhatunk (Pearson Chi Square, $p=0,009$). Az egyes szövettani csoportokon belül a malignitási, ill. biológiai viselkedés szerinti sorrendnek megfelelően észlelhető ugyan az emelkedő tendencia ($p<0,061$), de módszerünk nem bizonyult alkalmasnak az eltérő hisztológiai csoportok elkülönítésére. Ennek oka lehet az egyes csoportokon belüli alacsony esetszám is, mivel irodalmi adatok alapján pl. a WHO 2. gradusú astrocytoma FDG-felvétele elmarad a hasonló grádusbeosztású oligodendrogliomától (Derlon és mtsai. 1997). A Kaplan – Meier féle analízis szerint a low-grade és a high-grade tumorok túlélési görbéje elválik, a vizuális skála egyes csoportjaihoz tartozó túlélési görbék viszont nem. A Cox féle regresszióanalízis szerint az alacsonyabb HS-FDG aktivitás-koncentrációértékek mellett kedvezőbbek a túlélési mutatók. Mindezek alapján kijelenthető, hogy az egyszerűen megállapítható vizuális skála-értékek mellett a HS átlagos aktivitás-koncentrációjának mérése is célszerű. Ez a HS könnyű kijelölhetősége alapján általában nem jelent gyakorlati nehézséget. A tumor határainak kijelölésére az izokontúr görbék megrajzolása helyett inkább a CT/MRI-képfúzió alapján (Emri és mtsai. 1997) történő megoldást javasoljuk. Így a tumor határaival azonos, ellenoldali tükörszimmetriás terület nagysága megfelelő lesz és a kis ROI kijelölés okozta torzító hatások elkerülhetőek.

A MET-mérések alapján és az alkalmazott ROI rendszer, ill. az azokból számított arányok alapján az egyes low-grade és high-grade csoportok, valamint az egyes szövettani típusok anyagunkban nem különíthetők el egymástól. A vizuális skála szerinti 1. csoportba tartozó tumorok biztosan low-grade jellegűek. Annak alapján, hogy statisztikailag is szignifikáns eltérést a high-grade és low-grade tumorok között kizárólag a vizuális skála szerinti 3. csoportban észleltünk (Pearson Chi Square, $p=0,049$), továbbá a kettős nyomjelző

anyaggal végzett vizsgálatok alapján megállapíthatjuk, hogy a mi viszonyaink között a MET-vizsgálat elsősorban a tumor határainak kijelölésére használható. Az irodalmi közlésekkel (De Witte és mtsai. 1996, Derlon és mtsai. 1997, Derlon és mtsai. 2000, Ribom és mtsai. 2001, Kracht és mtsai. 2003) ellentétben a vizsgált betegcsoportban ROI aktivitás-koncentrációk, ill. arányok szerint nem lehetett elkülöníteni a csoportokat, aminek a kis esetszámok jelentik a valószínű magyarázatát.

Eredményeinket álnegatív, ill. álpozitív eredmények is befolyásolhatták. FDG-vizsgálat esetén pl. necroticus belsejű glioblastoma multiforme az egyértelmű malignitás ellenére sem halmozza az izotópot (16. ábra).

16. ábra. *Necrocystát tartamazó bal frontalis glioblastoma multiforme FDG-PET-képe a transaxialis, coronalis és median sagittalis síkokban. A nyilak a tumort jelölik.*



A HS kijelölése a széli részeken az esetleges kérgi infiltráció miatt téves méréshez vezethet. Low-grade glioma esetén szubklinikus epilepsziás rohamtevékenység, ill. tumorközeli, vagy akár intratumoralis pacemaker areában a folyamatosan generálódó akciós potenciálok miatt fokozott FDG-felvétel jöhet létre és így tévesen high-grade tumor diagnózisát eredményezheti. Erre a lehetőségre egy jobb frontotemporalis WHO 2. grádusú oligoastrocytomás betegünk esete világított rá (9. táblázat, 17. ábra), akit 1987-ben operáltunk első alkalommal, majd 1996-ban az egyre gyakoribbá váló parciális temporális rohamok

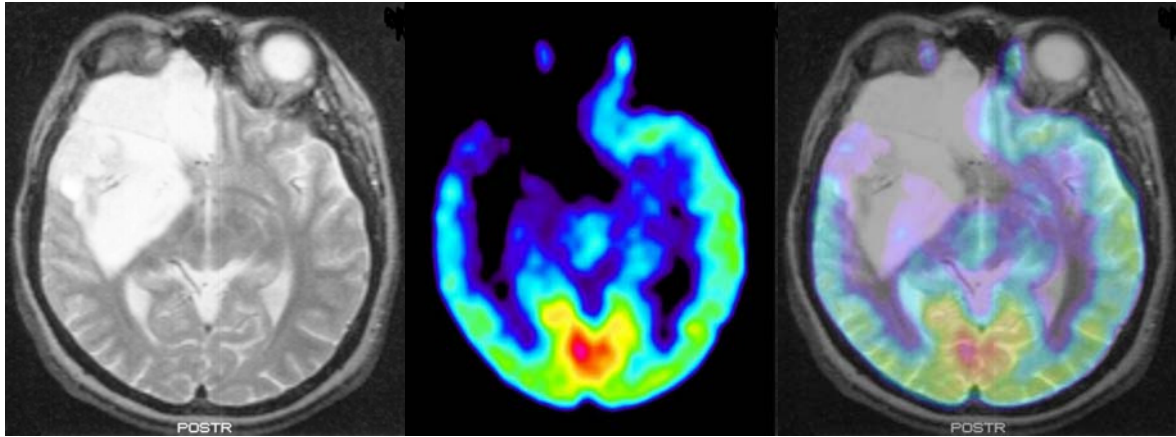
antiepileptikumokkal befolyásolhatatlanná váltak. A FDG-PET a tumor infiltratív recidíváján belül a temporalis részben fokozott izotópfelvételt igazolt, mely felvetette a malignizálódás lehetőségét. Az akkor részlegesen rezekált tumor, ill. a magas FDG-felvételű terület szövettani feldolgozása nem igazolta ezt a feltételezést, a lelet megegyezett a kilenc évvel korábbival. A műtétet követően az epilepsziás roszullétek teljesen megszűntek. Az eltávolított anyag nem tartalmazott agykéregrészt sem. Mivel a PET-vizsgálat során epilepsziás roszullétet nem észleltünk és azt a beteg sem jelezte, feltételezhető, hogy szubklinikus rohamtevékenység alatt iktális adatrögzítés történt (Meltzer és mtsai. 2000, Tandon és mtsai. 2001, Luyken és mtsai. 2003).

9. táblázat. Tumor/fehérállomány (HS/WM) és tumor/agykéreg (HS/MCU) arányok egyik WHO 2. gradusú oligoastrocytomás követéses FDG-vizsgálatai során. A második műtét az 1996-os PET-leképezés után történt.

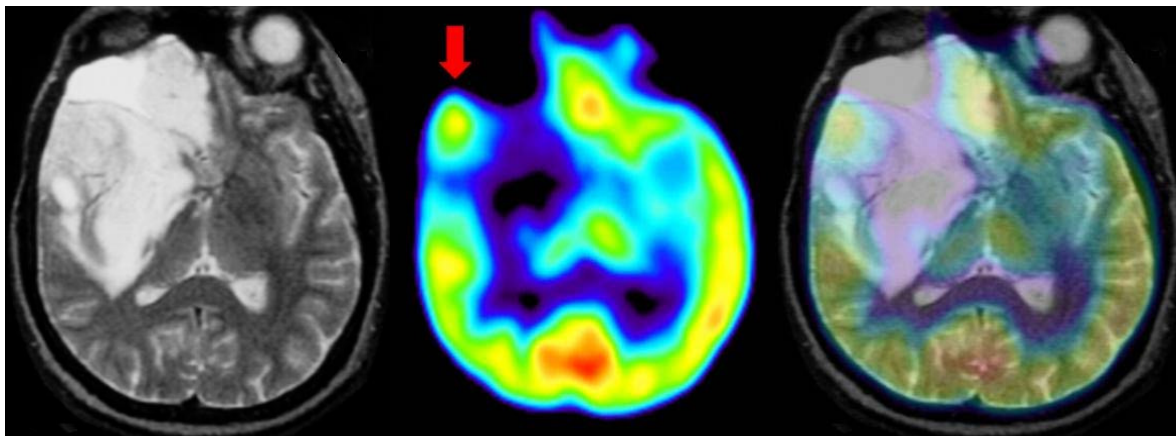
	1994	1996	1997	2000	2003
HS/WM	0,96	2,36	0,86	1,17	1,82
HS/MCU	0,48	1,25	0,5	0,63	0,83

17. ábra. Jobb oldali frontotemporalis WHO 2. grádusú oligoastrocytomás beteg 1994-ben (a.), 1996-ban (b.) és 2003-ban (c.) készült MRI, FDG-PET és fúziós képei. Az 1996-os FDG-PET-felvételen a magas izotópfelvételű területet piros nyíl jelzi.

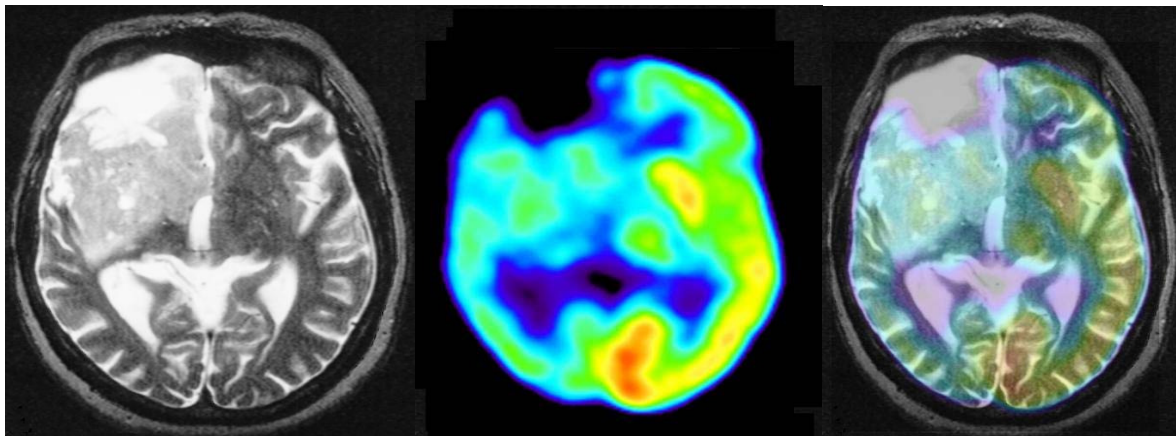
a.



b.

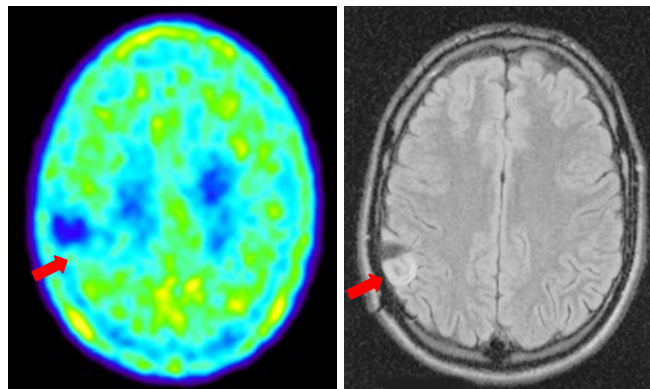


c.



Anyagunkban álpozitív MET-vizsgálat nem fordult elő. Ilyen vizsgálati eredményeket az irodalomban demyelinizáció (Becherer és mtsai. 2003), ill. akut sugárkárosodás kapcsán írtak le (Braun és mtsai. 2002). Az álnegatív vizsgálatok benignus, nem glia eredetű tumorok (pl. epidermoid, lásd 1. a. ábra) vagy műtét után kialakuló gliaheg esetén fordulhatnak elő (18. ábra).

18. ábra. *Gliaheg, mely nem veszi fel a metionint. Az MRI-n egyértelműen látszik a lézió. A beteg 8 évvel korábban jobb parietalis WHO 2. grádusú oligodendroglioma miatt került műtétre. A nyilak a lézióra mutatnak.*



1994 óta a pozitronemissziós tomográfia a hazai neuroonkológiai ellátás szerves részét képezi. Segítségével országszerte számos beteg átvizsgálása a fejlett országokban elfogadott standard szerint történik, ill. a további kezelés a vizsgálatokból nyert információknak megfelelően folytatódik.

Ha az agydaganat bizonytalan diagnózisa miatt indikált a PET-vizsgálat, tapasztalataink szerint elsősorban MET jelzőanyaggal végzett leképezés célszerű, mivel az alacsony grádusú tumorokban is magasabb a fehérje-anyagcsere intenzitása, ill. a vér-tumor gáton keresztül az aminosavtranszport kifejezettebb, mint a normál agyszövetben (Planas és mtsai. 1993, Roelcke és mtsai. 1995, Wienhard és mtsai. 1991). Bizonytalan MET-PET-lelet alapján indokolt az FDG-PET-vizsgálat is. Amennyiben az egyéb neuroradiológiai képalkotó

eljárásokkal a tumor diagnózisa biztosnak látszik, úgy low-grade daganat gyanúja esetén kettős tracerrel végzett PET indokolt. A metioninos vizsgálat a pontos tumorhatár megállapításához, az FDG-akkumuláció mértéke pedig a grádus megítéléséhez ad információt, ill. heterogén anyagcsere-mintázat esetén az esetleges biopszia helyének meghatározásához. Posztoperatív esetekben, illetve ha a beteg irradiációban részesült, az esetleges necrosis és recidíva elkülönítéséhez high-grade tumorok eseteiben FDG-PET, low-grade daganatoknál pedig kettős tracerrel végzett PET-vizsgálat ajánlott. Alacsony grádusú tumor recidívájának igazolására csak a MET-PET alkalmas, ugyanakkor a grádus újbóli megítéléséhez az FDG-vizsgálattal való kiegészítés szükséges. Amennyiben az alkalmazott kezelés hatásfokának a nyomon követése a cél, a tumor grádusától függően célszerű megválasztani a nyomjelző anyagot. A neuroonkológiai PET-vizsgálatok értékelése és interpretációja során minden esetben szükséges a klinikum és az egyéb képalkotó vizsgálatok eredményeinek figyelembevétele is. Utóbbiaknak a PET-képekkel történő fúziója jelentősen javítja a diagnosztikus pontosságot (Emri és mtsai. 1997).

6.2. Lézionális epilepsziás betegcsoport

Munkánk ezen része során a szubkortikális FDG-metabolizmust tanulmányoztuk olyan agydaganatos betegeknél ahol az epilepszia tünetként jelentkezett. Kiinduló hipotézisünk az volt, hogy a daganat (lézió) határain túl, ahol maga a patológiás lézió vagy az ahhoz közeli agykéreg szerepel pacemaker areaként, az FDG-felvételben észlelt különbségek alapján egy modulátor area identifikálható.

Mivel a kiválasztott vizsgálandó agyi terület térfogata kicsi, az enyhén különböző vizsgálati pozícióból eredő bizonytalanságok elengedhetlenné teszik normális MRI agyatlasz használatát a megfelelő paraméterek kijelöléséhez. A standardizáció így lehetőséget biztosít számunkra, hogy kiszűrjessük az eltérések zavaró hatását. Először automatikus, majd

manuális korrekció történt minden esetben, hogy minden egyes PET-mintázat, ill. identikus ROI azonos helyzetbe, fedésbe kerüljön.

Minden egyes ROI-val (lásd 4. ábra) identikusan szignifikáns eltérést észleltünk normális kontrollhoz viszonyítva hyper-, ill. hypometabolikus irányban a lézió, ill. a tumor helyének és oldalának megfelelően. Az eltérések maguknak a patológiás lézióknak feleltek meg és így semmiféle kapcsolat nem volt megállapítható a következményes rohamokat illetően. Ezt a módszertani pontosság jeleként értékeltük.

A nem epilepsziás, de agyi lézióval bíró betegek kontrollként való használata zavaró. A patológiai folyamat és a lézió helye önmagában növeli az akaratlan szelekció lehetőségét. A két kontrollcsoport összehasonlításakor semmiféle szignifikáns különbséget nem találtunk. Ez feltehetően a valószínűségi eloszlások átfedése miatt lehetséges. Mindezeket figyelembe véve úgy véljük, hogy a normális kontrollok használata megfelelően megalapozott.

A thalamus szerepét elsősorban a priméren generalizált epilepsziákban tanulmányozták (Dempsey és mtsai. 1942, Williams 1953, Niedermeyer és mtsai. 1969, Vergnes és mtsai. 1987), azonban bizonyított a szerepe a parciális, lokalizációfüggő kórformákban is (Gutnick és mtsai. 1972, Bertram és mtsai. 1998, Bouilleret és mtsai. 2000). Generalizált epilepsziában a benzodiazepin kötő receptorok száma, ill. sűrűsége csökkent a thalamusban, ill. emelkedett a cerebellaris magvakban (Savic és mtsai. 1994). A priméren generalizált idiopathiás epilepsziákban és a gyermekkori epilepsziás encephalopathiákban a betegek 90%-ában bizonyítottan relatíve hypometabolikus a thalamus, szignifikánsan csökkent glükózfelvétellel, valamint diffúz agykérgi működészavarral párhuzamosan (Ferrie és mtsai. 1997). A temporalis lebeny eredetű epilepsziában szenvedő betegek agyaiban strukturális eltérések fedezhetők fel az epileptogén fókusztól távolabb, a thalamusban (Dreifuss és mtsai. 2001). Összességében epilepsziás betegeknél számos funkcionális vizsgálat különböző eltéréseket igazolt a thalamusnak megfelelően (Chugani és mtsai. 1988,

Savic és mtsai. 1994, Franceschi és mtsai. 1995, Detre és mtsai. 1996, Khan és mtsai. 1997, Dlugos és mtsai. 1999, Yune és mtsai. 1998, Juhasz és mtsai. 1999). Parciális epilepsziaformákban különböző ipszilaterális szubkortikális hypometabolikus mintázatot írtak le különféle kérgi anyagcsere-eltérésekkel (Sperling és mtsai. 1995). A thalamus egy olyan magcsoport mely afferens és efferens módon kapcsolatban áll az agykéreg csaknem összes részével, döntően az azonos oldallal, de a basalis ganglionok felől is számos projekciója van (Nieuwenhuys és mtsai. 1988). A számított aszimmetria indexek szignifikánsan kisebbek voltak a thalamus területében a frontalis és temporalis daganatokban. Az azonos oldali thalamicus FDG-felvétel kevesebb volt. Az értékek alábecsültek lehetnek, mivel a thalamicus ROI az egész magcsoportot magában foglalta, a ROI méretének csökkentése azonban a pozicionális hiba lehetőségét növelte volna (Blomqvist és mtsai. 1990).

A nucleus lentiformis szintén szignifikánsan hypometabolicusnak bizonyult frontalis tumoroknál. Ez valószínű, hogy a szinaptikus dekonnekció következménye. A nucleus lentiformis kiterjedt amygdalostriatalis és frontalis kérgi projekcióval bír csakúgy, mint a nucleus caudatus és a substantia nigra felé. Egy MRI tanulmányban atrophias nucleus caudatust írtak le egy partialis epilepsziában szenvedő betegnél (Bekkelund és mtsai. 1996), míg egy másikban a putamen atrophiját észlelték temporalis lobectomia után (Shedlack és mtsai. 1994). Ugyanezen dekonnekció állhat azon megfigyelés mögött is, hogy az ipszilaterális occipitomedialis cortex relatíve hypometabolicusnak bizonyult a temporalis tumoros eseteinkben. A pulvinar diffúz kapcsolatrendszerben áll a parietalis és occipitalis kérgi areákkal (Nieuwenhuys és mtsai. 1988). Esetismertetésként egy parieto-occipitalis epilepsziában szenvedő betegnél kisebb nucleus caudatust írtak le (Walker és mtsai. 1995).

Az agy egyéb részeinek aszimmetriaindexei nem voltak szignifikánsan eltérőek a különböző variációkban sem. Így mondhatjuk, hogy a mért értékek patobiológiai jelentőséggel bírnak.

A nucleus lentiformisban és a thalamusban megfigyelt, csökkent FDG-felvétel másodlagos az alapbetegséget illetően. Ezen struktúrák praktikusán az agy összes részével kapcsolatban állnak, így a sejtsűrűségcsökkenés, ill. a kortikális efflux csökkenése következményesen a szubkortikális magvak csökkent szinaptikus aktivitását eredményezik. Ez a redukció csökkent FDG-felvételhez vezet. A thalamicus kiáramlás számos reverberációs körön keresztül modulálja az agykérgi és döntően a limbikus rendszer excitabilitását (Nieuwenhuys és mtsai. 1988). Bár tumoros betegeknél a rohamok nem a szubkortikális struktúrákból indulnak, utóbbiak szerepe a kérgi rohamindulás befolyásolásában az agykérgi excitabilitás károsodott szubkortikális regulációjával kapcsolatos (Mullan és mtsai. 1967, Shefer és mtsai. 1969, Mondragon és mtsa. 1990, Banerjee és mtsa. 1994). A már károsodott szinaptikus háló egyensúlya könnyen felborulhat pl. a tumor kiújulása esetén és számos esetben az újból megjelenő rohamtevékenység rávilágít erre a folyamatra.

6.3. Subarachnoidalis vérzéses betegcsoport

A vazospasmus és a következményes késői ischaemiás károsodás még a sikeres sebészi beavatkozást követően is gyakori szövődménye az aneurysma-ruptura következtében kialakult subarachnoidalis vérzésnek. TCD mérésekkel történő észlelése jól korrelál az invazív angiográfiás eredményekkel (Treggiari-Venzi és mtsai. 2001, Burch és mtsai. 1996, Wardlaw és mtsai. 1998, Babikian és mtsai. 2000). Fontos kiemelni, hogy neurológiai góctünettől mentes eseteinkben nem volt összefüggés a vérzés forrása, az adott éren mért vazospasmus súlyossága és az FDG hypermetabolizmus regionális eloszlása között. Ez azt jelenti, hogy az átlagos áramlási sebességérték maximális emelkedéséből nem lehetett a másodlagos ischaemia tényére, és/vagy annak lokalizációjára következtetni (Hijdra és mtsai. 1988).

FDG-PET-vizsgálataink elemzése során, az operált, ill. nem operált oldalak és az egészséges kontrollok összehasonlításával arra a következtetésre jutottunk, hogy még az enyhe és közepesen súlyos, neurológiai góctünettől mentes vazospasmus eseteiben is diffúzan emelkedett FDG-felvétel észlelhető. Ez a tény a subarachnoidalis vérzésnek az egész agyra kifejtett károsító hatása mellett szól, mivel ezen eseteinkben az áramlási sebességérték fokozódása csak az egyik oldalon volt mérhető. A kimenetel ezekben a betegekben jó volt, így a változások feltételezhetően mindössze átmenetiek. Megfigyeléseink egybevágóak azon microdialysises vizsgálatok eredményeivel, melyekben a jó kimenetelt a korai agyi hyperglikolízissel hozták összefüggésbe (Cesarini és mtsai. 2002). Védőmechanizmusai aktiválásával az agy tolerálhat egy rövid ideig tartó és enyhe ischaemiás periódust (Chen és mtsai. 1997). A FDG-PET-el a glikolízist mérjük, azonban az agyban ez jól korrelál a glükóz metabolizmusával. A fenyegető ischaemia növeli a glikolízis mértékét, a neurológiailag tünetmentes esetekben a regionális vérátfolyás feltehetően csökken, míg az agyi vértérfogat megnövekszik. (Yundt és mtsai. 1998). Erre a TCD eredményeken kívül direkt bizonyítékunk nincs. Steady state esetén Sokoloff és mtsai. (1977) és Phelps és mtsai. (1979) három kompartmentes, négyparaméteres modelljének sebességi állandói alapján az intracelluláris foszforilált FDG koncentrációja magas, míg a plazmaszint alacsony. Ez a magas k_3 (foszforilációs) és az alacsony k_2 (rediffúziós) konstansnak tulajdonítható. A kialakuló abszolút értékeket a vérátfolyás és a plazmakoncentráció is befolyásolja a k_1 és k_3 állandók mellett (Sokoloff és mtsai. 1977, Phelps és mtsai. 1979). A glükózfelvételben észlelt eltérések a vérátfolyásban történő változásokra utalhatnak. A normális agyi autoreguláció károsodott lehet (Yundt és mtsai. 1998) és a spasztikus érszakasztól distalisán lévő erek tágulékonyága csökkent vagy azok már eleve maximálisan kitágult állapotban vannak. Utóbbi szintén fokozott FDG-felvételt eredményezhet. Kísérletes bizonyítékok vannak arra vonatkozóan, hogy az ún. vascularis kompartment hozzájárul a szöveti aktivitás görbéjéhez (Hawkins és

mtsai. 1986, Evans és mtsai. 1986). A megnövekedett glikolitikus aktivitás a kompenzáló mechanizmusok fokozott energiaszükségleteként (k3) is értelmezhető. Ischaemiás agyszövetben a „*lumped constant*” – mely az FDG és a glükóz metabolizmusa közötti kis eltérés miatti korrekció – értéke állatkísérletes stroke modellek alapján megnövekedik (Hawkins és mtsai. 1981, Nedergaard és mtsai. 1986, Greenberg és mtsai. 1992). Ez szintén megjelenhet a fokozott FDG-felvételben. A subarachnoidalis térbe jutott extravazálódott vér bomlástermékei a glutamát receptorok elhúzódo aktivációjának következtében kialakuló excitotoxicus hatásukkal szintén befolyásolják a glikolízist (Schulz és mtsai. 2000, Yin és mtsai. 2002). Az erek lumenének spasztikus szűkülete miatt létrejövő további vérátfolyás-csökkenéssel a neuronok és gliasejtek emelkedett glikolitikus aktivitása megszűnik.

Különös figyelmet fordítottunk a frontobasalis és temporobasalis területek vizsgálatára, ugyanis e régiók a műtéti feltárás során direkt lapocbehatás alá kerülnek. Az irodalmi adatok (Schaller és mtsa. 1998) igazolják, hogy szelektív amygdalohippocampectomia esetén a fossa Sylvii megnyitása rövid ideig tartó, átmeneti átlagos áramlási sebességérték változáshoz vezet. Yundt és mtsai. (1997) regionális és átmeneti agyi vérátfolyás-csökkenést és oxigénfelhasználás-csökkenést figyelt meg rupturált aneurysma miatt végzett műtétek során a retraktor alatti agykéregben. A frontalis lapocok alatti agykéreg csökkent FDG-felvétele rávilágít a műtét megterhelő voltára. Ez egyértelműnek látszott az #5 betegnél, aki arteria cerebri media aneurysma miatt operáltunk és a #6 betegnél, aki arteria carotis aneurysma miatt került műtetre (Csecsei, 1996). Koponya CT-vizsgálat nem igazolt e területeknek megfelelően anatómiai eltérést.

Az enyhe és mérsékelt vazospazmusos betegekben a mérsékelt perfúziócsökkenéssel párhuzamos heterogén eloszlású glükóz hypermetabolizmus az idegszövet védekező reakciója. Ez alátámasztja a TCD-monitorozás jelentőségét, miután a normális tartományt mérsékeltlen meghaladó átlagos áramlási sebesség már az egyébként tünetmentes esetekben is

felhívja a figyelmet a glükóz-anyagcsere kedvezőtlen változásaira és az imminens ischaemia kockázatára (Wardlaw és mtsai.1998). A fokozott oxigén-extractio fázisában a még életképes sejtek integritásuk megőrzésére törekszenek, míg a glükózfelvétel csökkenése beindítja a sejthalálhoz vezető folyamatot (Chen és mtsa. 1997). A hypermetabolizmus elmaradása így a tünetképző, súlyos vazospasmusban szenvedő betegek csoportjában már a nem kompenzált ischaemia jeleként értékelendő. A döntően frontobasalis régió csökkent glükóz-anyagcseréje jelzi az ischaemiát és felhívja a figyelmet a műtéti megterhelésre. Az aneurysma feltárásakor a frontalis és temporalis lapocok nem megfelelő használatából fakadó mechanikai károsodás súlyosbíthatja az egyébként is sérülékeny agy ischaemia iránti érzékenységét (Yundt és mtsai. 1997).

7. Összefoglalás

Munkám során pozitron emissziós tomográfiával FDG, ill. MET nyomjelző anyagot használva kapcsolatot kerestem az egyes idegsebészeti kórképek strukturális és metabolikus változásai között. Önálló eredményként a következőket foglalhatjuk össze.

1. Gliomás betegek FDG-vizsgálatakor a HS/CA aránya alapján elkülöníthetők a low- és high-grade tumorok ($p < 0,014$). Mivel a HS/WM arányban a statisztikailag szignifikáns elkülönítés csak tendencia jelleggel figyelhető meg ($p < 0,072$), ha a HS/CA arány 1,8 feletti, a HS/WM arány pedig 2,8 feletti, úgy nagy valószínűséggel high-grade tumorról van szó. A vizuális skálával történő kombináció teljes klinikai biztonságot ad. Ha az aránypárok alacsony értékűek, vagy a tumor a vizuális skálán az 1. csoportba tartozik, úgy low-grade tumort diagnosztizálhatunk (Pearson Chi Square, $p = 0,009$). A MET-mérések elemzése alapján klinikai használatra a vizuális skála alkalmazását ajánljuk. Az 1. csoportba tartozó tumorok biztosan low-grade jellegűek, a high-grade tumorok 3. csoportba való tartozása szignifikáns (Pearson Chi Square, $p = 0,049$).

2. Az ipsilaterális thalamus FDG-felvétele frontális és temporalis daganatokban, a nucleus lentiformisé a frontális daganatokban, míg az occipitomedialis agykéreg FDG-felvétele temporalis tumoros epilepsziában csökkent. A nucleus lentiformisban és a thalamusban megfigyelt csökkent FDG-felvétel másodlagos az alapbetegséget illetően, az agykérgi excitabilitás károsodott szubkortikális regulációjával kapcsolatos.

3. Subarachnoidális vérzés kórlefolyása során neurológiai góctünettől mentes vazospasmus eseteiben is diffúzan emelkedett FDG-felvétel észlelhető, mely az idegszövet védekező reakciója. A fokozott glükózfelvétel elmaradása a tünetképző, súlyos vazospasmusban szenvedő betegek csoportjában már a nem kompenzált ischaemia jeleként értékelendő. A döntően fronto-basalis régió csökkent FDG-felvétele jelzi az ischaemiát és felhívja a figyelmet a műtéti megterhelésre.

Comparative evaluation of in vivo brain metabolic maps in neurosurgical patients
(László Novák M.D., Department of Neurosurgery, Positron Emission Tomograph Centre)

The aim of our study was to establish correlation between structural and functional changes observed in neurosurgical patients based on FDG and MET-PET studies. The new scientific results are summarized below:

1. The glioma patients by observing differences in HS/CA ratio of FDG uptake can be divided into low-grade and high-grade groups ($p < 0,014$). Since the detectable differences in HS/WM ratio are only approaching significance ($p < 0,072$), if the HS/CA ratio is over 1,8 and HS/WM ratio is over 2,8 the high-grade glioma is suspected. Combination with visual scale gives clinical accuracy. If the ratios are low or the tumour is in the group 1. according to the visual scale than low-grade tumour can be diagnosed (Pearson Chi Square, $p = 0,009$). Interpreting the results of MET activity concentration measurements we recommend the use of visual scale in clinical practice rather than calculating ratios. Patients in group 1. are low-grade, patients in group 3. are considered as high-grade (Pearson Chi Square, $p = 0,049$).

2. The FDG uptake is decreased in ipsilateral thalamus of patients with frontal and temporal tumours. In frontal tumours with epilepsy the FDG uptake of ipsilateral lentiform nucleus, in temporal tumours the FDG uptake of the occipitomedial cortex is decreased, too. The observed changes are secondary, connected with deranged subcortical regulation of cortical excitability.

3. During the symptom free course of vasospasm followed aneurysmal subarachnoid bleeding, diffusely elevated FDG uptake is observed that can be interpreted as a defence mechanism of neural tissue against ischaemia. The lack of elevated tracer uptake in severe vasospasm could be regarded as an impending ischemic event. The frontobasal distribution of decreased uptake in these patients reflects the possible aggravating effect of the operative procedure.

8. Irodalomjegyzék

8.1. Hivatkozott közlemények

Ambrus E, Kuncz Á, Jánoki G és mtsai. Agydaganatok természetének vizsgálata nukleáris medicinai módszerekkel. *Orv Hetil* 1999;140:1979-1983.

Avoli M, Rogawski MA, Avanzini G. Generalized epileptic disorders: an update. *Epilepsia*. 2001;42:445-457.

Babikian VL, Feldmann E, Wechsler LR. Transcranial Doppler ultrasonography: Year 2000 update. *J Neuroimaging* 2000;10:101-115.

Balkay L, Krasznai Z, Mikecz P. FDG-PET-vizsgálatok kvantitatív kiértékelési módszereinek összehasonlító elemzése. *Orv Hetil* 2002;143:1251-1254.

Banerjee PK, Snead OC 3rd . Thalamic mediodorsal and intralaminar nuclear lesions disrupt the generation of experimentally induced generalized absence-like seizures in rats. *Epilepsy Res* 1994;17:193–205.

Becherer A, Karanikas G, Szabo M et al. Brain tumour imaging with PET: a comparison between [18F]fluorodopa and [11C]methionine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:1561-1567.

Bekkelund SI, Pierre–Jerome C, Mellgren SI. Quantitative cerebral MRI in epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1996;94:378–382.

Bergström M, Collins VP, Ehrin E et al. Discrepancies in brain tumor extent as shown by computed tomography and positron emission tomography using [68Ga] EDTA, [11C] glucose, and [11C] methionine. *J Comp Ass Tomogr* 1983;7:1062-1066.

Bergström M, Ericson K, Hagenfeldt L et al. PET study of methionine accumulation in glioma and normal brain tissue: competition with branched chain amino acids. *J Comp Assist Tomogr* 1987;11:208-213.

Bertram EH, Zhang DX, Mangan P, et al. Functional anatomy of limbic epilepsy: a proposal for central synchronization of a diffusely hyperexcitable network. *Epilepsy Res* 1998;32:194–205.

Blomqvist G, Pauli S, Farde L, et al. Maps of receptor binding parameters in the human brain – a kinetic analysis of PET measurements. *Eur J Nucl Med* 1990;16:257-265.

Borbély K. A pozitron emissziós tomográfia helye a korszerű betegvezetésben. *Orv Hetil* 1999;140:171-178.

Bouilleret V, Boyet S, Marescaux C, et al. Mapping of the progressive metabolic changes occurring during the development of hippocampal sclerosis in a model of mesial temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 2000;852:255–262.

- Braun V, Dempf S, Weller R et al. Cranial neuronavigation with direct integration of (11)C methionine positron emission tomography (PET) data - results of a pilot study in 32 surgical cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002;144:777-782.
- Burch CM, Wozniak MA, Sloan MA et al. Detection of intracranial internal carotid artery and middle cerebral artery vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neuroimaging* 1996;6:8-15.
- Carpenter DA, Grubb RL Jr, Tempel LW, Powers WJ. Cerebral oxygen metabolism after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:837-844.
- Cesarini K G, Enblad P, Ronne-Engstrom E et al. Early cerebral hyperglycolysis after subarachnoid haemorrhage correlates with favourable outcome. *Acta Neurochir (Wien)* 2002;144:1121-1131.
- Chen J, Simon R. Ischemic tolerance in the brain. *Neurology* 1997;48:306-311.
- Chugani HT, Shewmon DA, Peacock WJ, et al. Surgical treatment of intractable neonatal-onset seizures: the role of positron emission tomography. *Neurology* 1988;38:1178-1188.
- Chung JK, Kim YK, Kim SK, Lee YJ, Paek S, Yeo JS, Jeong JM, Lee DS, Jung HW, Lee MC. Usefulness of 11C-methionine PET in the evaluation of brain lesions that are hypo- or isometabolic on 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:176-182.
- Csecsei GI. Approaches to MCA aneurysms. *Surg Neurol* 1996;45:590-592.
- Csiba L. PET vizsgálati lehetőségek az ideggyógyászatban. *Izotótechnika, Diagnosztika*. 1989;32:132-145.
- DeAngelis LM. Brain tumors. *N Eng J Med* 2001;344:114-123.
- Dempsey EW, Morison RS. The production of rhythmically recurrent cortical potentials after localized thalamic stimulation. *Am J Physiol* 1942;135:293-300.
- Delbeke D, Meyerowitz C, Lapidus RL. Optimal cutoff levels of F-18 fluorodeoxyglucose uptake in the differentiation of low-grade from high-grade brain tumors with PET. *Radiology* 1995;1:47-52.
- Derlon JM, Petit-Taboue MC, Chapon F et al. The in vivo metabolic pattern of low-grade brain gliomas: a positron emission tomographic study using 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-L-methylmethionine. *Neurosurgery* 1997;2:276-287.
- Derlon JM, Chapon F, Noel MH et al. Non-invasive grading of oligodendrogliomas: correlation between in vivo metabolic pattern and histopathology. *Eur J Nucl Med* 2000;7:778-787.
- Detre JA, Alsop DC, Aguirre GK, et al. Coupling of cortical and thalamic ictal activity in human partial epilepsy: demonstration by functional magnetic resonance imaging. *Epilepsia* 1996;37:657-661.

- de Vries J, Wakhloo AK. Cerebral oedema associated with WHO-I, WHO-II, and WHO-III-meningiomas: correlation of clinical, computed tomographic, operative and histological findings. *Acta Neurochir (Wien)* 1993;125:34-40.
- De Witte O, Levivier M, Violon P et al. Prognostic value of positron emission tomography with [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in the low-grade glioma. *Neurosurgery* 1996;39:470-477.
- De Witte O, Lefranc F, Levivier M et al. FDG-PET as a prognostic factor in high-grade astrocytoma. *J Neur Oncol* 2000; 49:157-163.
- Di Chiro G, DeLaPaz RL, Brooks RA et al. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [¹⁸F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* 1982;12:1323-1329.
- DiChiro G, Hatazawa J, Katz DA et al. Glucose utilization by intracranial meningiomas as an index of tumor aggressivity and probability of recurrence: a PET study. *Radiology* 1987; 164:521-526.
- DiChiro G. Positron emission tomography using [¹⁸F] fluorodeoxyglucose in brain tumors. A powerful diagnostic and prognostic tool. *Invest Radiol* 1987;5:360-371.
- DiChiro G, Fulham MJ. Virchow's shackles: can PET-FDG challenge tumor histology? *AJNR* 1993;14:524-527.
- Dlugos DJ, Jaggi J, O'Connor WM, et al. Hippocampal cell density and subcortical metabolism in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:408-413.
- Dreifuss S, Vingerhoets FJG, Lazeyras F et al. Volumetric measurements of subcortical nuclei in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001;57:1636-1641.
- Ellison D, Love S, Chimelli L, Harding B, Lowe J, Roberts G. *Neuropathology* London, Barcelona: Mosby International Ltd. 1998;pp.103-107.
- Emri M, Ésik O, Repa I, Márián T, Trón L. A metszetképző eljárások (PET/CT/MRI) képi fúziója hatékonyan elősegíti a terápiás döntést. *Orv Hetil* 1997;138:2919-2924.
- Engel Jr, Henry TR, Risinger MW et al. Presurgical evaluation for partial epilepsy: relative contributions of chronic depth-electrode recordings versus FDG-PET and scalp-sphenoidal ictal EEG. *Neurology* 1990;40:1670-1677.
- Evans AC, Diksic M, Yamamoto YL et al. Effect of vascular activity in the determination of rate constants for the uptake of F¹⁸-labeled 2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose: error analysis and normal values in older subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986;6:724-738.
- Evans AC, Collins DL, Neelin P et al. *Three-Dimensional Correlative Imaging: Application in Human Brain Mapping. Functional Neuroimaging, Technical Foundations*, (Thatcher RW. et al. eds.), Academic Press, San Diego, 1994;145-161.
- Ésik O, Bodrogi I, Dóczy T és mtsai. A pozitron emissziós tomográfia a korszerű onkológiai ellátás hatékony eszköze. *Orv Hetil* 1999;140:2555-2562.

- Ferrie CD, Marsden PK, Maisey MN, Robinson RO. Cortical and subcortical glucose metabolism in childhood epileptic encephalopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:181-187.
- Francavilla TL, Miletich RS, Di Chiro G, Patronas NJ, Rizzoli HV, Wright DC. Positron emission tomography in the detection of malignant degeneration of low-grade gliomas. *Neurosurgery* 1989;1:1-5.
- Franceschi M, Lucignani G, Del Sole A, et al. Increased interictal cerebral glucose metabolism in a cortical-subcortical network in drug naive patients with cryptogenic temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:427-431.
- Gaillard WD, White S, Malow B et al. FDG-PET in children and adolescents with partial seizures: role in epilepsy surgery evaluation. *Epilepsy Res* 1995;20:77-84.
- Galanis E, Buckner JC, Novotny P et al. Efficacy of neuroradiological imaging, neurological examination, and symptom status in follow-up assessment of patients with high-grade gliomas. *J Neurosurg* 2000;93:201-207.
- Glantz MJ, Hoffman JM, Coleman RE et al. Identification of early recurrence of primary central nervous system tumors by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Neurol* 1991;29:347-355.
- Goldman S, Levivier M, Pirotte B et al. Regional methionine and glucose uptake in high-grade gliomas: a comparative study on PET-guided stereotactic biopsy. *J Nucl Med* 1997; 9:1459-1462.
- Graham JF, Cummins CJ, Smith BH, Kornblith PL. Regulation of hexokinase in cultured gliomas. *Neurosurgery* 1985;17:537-542.
- Greenberg JH, Hamar J, Welsh FA, Harris V, Reivich M. Effect of ischemia and reperfusion on lambda of the lumped constant of the [14C]deoxyglucose technique. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:70-77.
- Gutnick MJ, Prince DA. Thalamocortical relay neurons: antidromic invasion of spikes from a cortical epileptogenic focus. *Science* 1972;176:424-426.
- Guthrie, B.L., Laws, E.R.: Management of supratentorial low-grade gliomas. In: Karim, A.B., Laws, E.R. (szerk.) *Glioma. Principles and Practice in Neuro-Oncology*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1991;pp.79-92.
- Gulyás B, Trón L, Balkay L, Emri M, Molnár T, Tóth G, Márián T. Regional glucose metabolic rates in the human brain: A PET study. *Acta Biol Hung* 1996;47:157-172.
- Gulyás B, Trón L, Csiba L, Ésik O, Pálinkás J, Szabó Z. Pozitron emissziós tomográfia: alapok és alkalmazások. *Orv Hetil* 1996;137:731-738.
- Hajek M, Wieser HG, Khan N et al. Preoperative and postoperative glucose consumption in mesiobasal and lateral temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1994;44:2125-2132.

- Hawkins RA, Phelps ME, Huang SC, Kuhl DE. Effect of ischemia on quantification of local cerebral glucose metabolic rate in man. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981;1:37-51.
- Hawkins RA, Phelps ME, Huang SC. Effect of temporal sampling, glucose metabolic rates, and disruptions of the blood-brain barrier on the FDG. Model with and without a vascular compartment: studies in human brain tumours with PET. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986;6:170-183.
- Hegedus K. Pattern of reticular fibres of the major cerebral arteries in cases of unexplained subarachnoid haemorrhage. *J Neurol* 1986;233:44-47.
- Herholz K, Holzer T, Bauer B et al. 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology* 1988;50:1316-1322.
- Herholz K, Wienhard K, Heiss WD. Validity of PET studies in brain tumors. *Cereb Brain Metab Rev* 1990;2:240-265.
- Herholz K, Rudolf J, Heiss WD. FDG transport and phosphorylation in human gliomas measured with dynamic PET. *J Neurooncol* 1992;12:159-165.
- Herholz K, Pietrzyk U, Voges J et al. Correlation of glucose consumption and tumor cell density in astrocytomas. A stereotactic PET study. *J Neurosurg* 1993;79:853-858.
- Hijdra A, Van Gijn J, Nagelkerke NJ, Vermeulen M, van Crevel H. Prediction of delayed cerebral ischemia, rebleeding, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1988;19:1250-1256.
- Hino A, Mizukawa N, Tenjin H et al. Postoperative hemodynamic and metabolic changes in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989;20:1504-1510.
- Human Experimentation - Code of Ethics of The World Medical Association, Declaration of Helsinki. *Br Med J* 1964;II:177.
- Hustinx R, Smith RJ, Benard F, Bhatnagar A, Alavi A. Can the standardized uptake value characterize primary brain tumors. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1501-1509.
- Irlbacher K, Brandt SA, Meyer BU. In vivo study indicating loss of intracortical inhibition in tumor-associated epilepsy. *Ann Neurol* 2002;52:119-122.
- Jacobs A. Amino acid uptake in ischemically compromised brain tissue. *Stroke* 1995;26:1859-1866.
- Janus TJ, Kim EE, Tilbury R, Bruner JM, Yung WK. Use of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary malignant brain tumors. *Ann Neurol* 1993;33:540-548.
- Juhasz C, Nagy F, Watson C, et al. Glucose and (11)flumazenil positron emission tomography abnormalities of thalamic nuclei in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1999;53:2037-2045.

- Julow J, Major T, Emri M et al. The application of image fusion in stereotactic brachytherapy of brain tumours. *Acta Neurochir (Wien)* 2000;142:1253-1258.
- Kaschten B, Stevenaert A, Sadzot B et al. Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. *J Nucl Med* 1998;39:778-785.
- Kawamura S, Sayama I, Yasui N, Uemura K. Sequential changes in cerebral blood flow and metabolism in patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1992;114:12-15.
- Kim CK, Alavi JB, Alavi A, Reivich M. New grading system of cerebral gliomas using positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose. *J Neurooncol* 1991;1:85-91.
- Khan N, Leenders KL, Hajek M, Maguire P, Missimer J, Wieser HG. Thalamic glucose metabolism in temporal lobe epilepsy measured with 18F-FDG positron emission tomography (PET). *Epilepsy Res* 1997;28:233-243.
- Kleihues P, Cavanee WK. (eds.): *Pathology & genetics of tumours of the nervous system. World Health Organization classification of tumours.* Lyon, France: IARC Press, 2000.
- Kracht LW, Friese M, Herholz K et al. Methyl-[11C]-l-methionine uptake as measured by positron emission tomography correlates to microvessel density in patients with glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:868-873.
- Kubota R, Kubota K, Yamada S et al. Methionine uptake by tumor tissue: a microautoradiographic comparison with FDG. *J Nucl Med* 1995;36:484-492.
- Kuhl DE, Engel Jr, Phelps ME, Selin C. Epileptic patterns of local cerebral metabolism and perfusion in humans determined by emission computed tomography of ¹⁸F-FDG and ¹³NH₃. *Ann Neurol* 1980;8:348-360.
- Langen KJ, Muhlensiepen H, Holschbach M, Hautzel H, Jansen P, Coenen HH. Transport mechanisms of 3-[123I]iodo-alpha-methyl-L-tyrosine in a human glioma cell line: comparison with [3H]methyl-L-methionine. *J Nucl Med* 2000;41:1250-1255.
- Leenstra S, Troost D, Hulsebos TJ, Bosch DA. Genetic versus histological grading in stereotactic biopsies. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;63:56-62.
- Leenstra S, Troost D, Westerveld A, Bosch DA, Hulsebos TJ. Molecular characterization of areas with low grade tumor or satellitosis in human malignant astrocytomas. *Cancer Res* 1992;52:1568-1572.
- Lengyel Zs, Fekésházy A, Kálvin B, Galuska L, Szakáll Sz. Standard PET-vizsgálati protokollok. *Orvosi Hetilap* 2002;143:1243-1248.
- Luyken C, Blumcke I, Fimmers R et al. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. *Epilepsia* 2003;44:822-830.

- Macdonald DR. Low-grade gliomas, mixed gliomas and oligodendrogliomas. *Semin Oncol* 1994;21:236-248.
- Martin WRW, Baker RP, Grubb RL, Raichle ME. Cerebral blood volume, blood flow, and oxygen metabolism in cerebral ischemia and subarachnoid hemorrhage: an in-vivo study using positron emission tomography. *Acta Neurochir (Wien)* 1984;70:3-9.
- Maruyama I, Sadato N, Waki A et al. Hyperacute changes in glucose metabolism of brain tumors after stereotactic radiosurgery: a PET study. *J Nucl Med* 1999;40:1085-1090.
- Meltzer CC, Adelson PD, Brenner RP et al. Planned ictal FDG PET imaging for localization of extratemporal epileptic foci. *Epilepsia* 2000;2:193-200.
- Mesiwala AH, Kuratani JD, Avellino AM, Roberts TS, Sotero MA, Ellenbogen RG. Focal motor seizures with secondary generalization arising in the cerebellum. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2002;97:190-196.
- Meyer PT, Schreckenberger M, Spetzger U et al. Comparison of visual and ROI-based brain tumour grading using ¹⁸F-FDG PET: ROC analyses. *Eur J Nucl Med* 2001;28:165-174.
- Mondragon S, Lamarche M. Suppression of motor seizures after specific thalatomy in chronic epileptic monkeys. *Epilepsy Res* 1990;5:137-145.
- Mullan S, Vailati G, Karasick J, et al. Thalamic lesions for the control of epilepsy: a study of nine cases. *Arch Neurol* 1967;16:277-285.
- Nagasaka T, Shindo K, Hiraide M, Sugimoto T, Shiozawa Z. Ipsilateral thalamic MRI abnormality in an epilepsy patient. *Neurology* 2002;58:641-644.
- Nedergaard M, Gjedde A, Diemer NH. Focal ischemia of the rat brain: autoradiographic determination of cerebral glucose utilization, glucose content, and blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986;6:414-424.
- Niedermeyer E, Laws ER Jr Walker AE. Depth EEG findings in epileptics with generalized spike-wave complexes. *Arch Neurol* 1969;21:51-58.
- Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C. *The human central nervous system*. 3rd ed. New York. Springer-Verlag, 1988. 46.
- Novák L, Rózsa L, Gombi R, Szabó S. Vasospasm after removal of intracranial tumors. *Clinical Neuroscience* 1994;47:192-193.
- Ogawa T, Kanno I, Shishido F et al. Clinical value of PET with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose and L-methyl-¹¹C-methionine for diagnosis of recurrent brain tumor and radiation injury. *Acta Radiol* 1991;32:197-202.
- Ogawa T, Inugami A, Hatazawa J et al. Clinical positron emission tomography for brain tumors: comparison of fludeoxyglucose F 18 and L-methyl-¹¹C-methionine. *AJNR* 1996;17:345-353.

- Okujava M, Ebner A, Schmitt J, Woermann FG. Cavernous angioma associated with ipsilateral hippocampal sclerosis. *Eur Radiol* 2002;12:1840-1842.
- Otsubo H, Ochi A, Elliott I et al. MEG predicts epileptic zone in lesional extrahippocampal epilepsy: 12 pediatric surgery cases. *Epilepsia* 2001;42:1523-1530.
- Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology* 2000;54:1442-1448.
- OPRR Reports. Part 46. Protection of Human Subjects. NIH, PHS, HHS: Washington D.C. 1989.
- Orvosi Hetilap 3. Supplementum, 2002.
- Padma MV, Said S, Jacobs M et al. Prediction of pathology and survival by FDG PET in gliomas. *J Neurooncol.* 2003;64:227-237.
- Patronas NJ, Di Chiro G, Kufta C et al. Prediction of survival in glioma patients by means of positron emission tomography. *J Neurosurg* 1985;6:816-822.
- Pásztor E, Vajda J. *Idegsebészet. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 1995.*
- Penfield WG. The cerebral cortex in man, I: the cerebral cortex and consciousness (Harvey lecture, 1936). *Arch Neurol Psychiatry.* 1938;40:417-442.
- Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol* 1979;6:371-388.
- Pirotte B, Goldman S, Bidaut LM et al. Use of positron emission tomography (PET) in stereotactic conditions for brain biopsy. *Acta Neurochir (Wien)* 1995;134:79-82.
- Planas AM, Kaschten B, Sadzot B et al. In vivo incorporation of labeled methionine into proteins in brain tumors. In Mazoyer BM, Heiss WD, Comar D. (szerk.): *Developments in nuclear medicine: PET studies on amino acids metabolism and protein synthesis.* Dordrecht, Kluwer Academic Publishers 1993;265-266.
- Prevett MC, Duncan JS, Jones T, Fish DR, Brooks DJ. Demonstration of thalamic activation during typical absence seizures using H₂(15)O and PET. *Neurology* 1995;45:1396-402.
- Pruchon E, Chauveinc L, Sabatier L et al. A cytogenetic study of 19 recurrent gliomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1994;76:85-92.
- Rasmussen T. Surgery of epilepsy associated with brain tumours. *Adv Neurol* 1975;8:227-239.
- Ribom D, Eriksson A, Hartman M et al. Positron emission tomography ¹¹C-methionine and survival in patients with low-grade gliomas. *Cancer* 2001;92:1541-1549.

Roelcke U, Radü EW, von Ammon K et al. Alteration of blood-brain barrier in human brain tumors: Comparison of [18F]-fluorodeoxyglucose, [11C]-methionine and [82Rubidium] using PET. *J Neurol Sci* 1995;132:20-27.

Roelcke U, Radü EW, Ametamey S et al. Association of 82-rubidium and 11C-methionine uptake in brain tumors measured by positron emission tomography. *J Neuro Oncol* 1996;27:163-172.

Roelcke U, Blasberg RG, von Ammon K et al. Dexamethasone treatment and plasma glucose levels: relevance for fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake measurements in gliomas. *J Nucl Med* 1998;39:879-884.

Roelcke U, von Ammon K, Hausmann O et al. Operated low grade astrocytomas: a long term PET study on the effect of radiotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;5:644-647.

Roelcke U, Leenders KL. PET in neuro-oncology. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:2-8.

Sadzot B, Debets RMC, Maquet P et al: Regional brain glucose metabolism in patients with complex partial seizures investigated by intracranial EEG. *Epilepsy Res* 1992;12:121-129.

Sato N, Suzuki M, Kuwata N et al. Evaluation of the malignancy of glioma using 11C-methionine positron emission tomography and proliferating cell nuclear antigen staining. *Neurosurg Rev* 1999;22:210-214.

Savic I, Pauli S, Thorell JO, Blomqvist G. In vivo demonstration of altered benzodiazepine receptor density in patients with generalised epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:797-804.

Savic I, Altshuler L, Baxter L, Engel J Jr. Pattern of interictal hypometabolism in PET scans with fludeoxyglucose F 18 reflects prior seizure types in patients with mesial temporal lobe seizures. *Arch Neurol* 1997;54:129-136.

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.

Schaller C, Zentner J. Vasospastic reactions in response to the transsylvian approach. *Surg Neurol* 1998;49:170-175.

Schlaier J, Fellner C, Schwerdtner J et al. The quality of functional MR images in patients with brain tumors: influences of neurological disorders and tumor location. *Comput Med Imaging Graph* 1999;23:259-265.

Schifter T, Hoffman JM, Hanson MW et al. Serial FDG-PET studies in the prediction of survival in patients with primary brain tumors. *J Comput Assist Tomogr* 1993;4:509-561.

Schulz MK, Wang LP, Tange M, Bjerre P. Cerebral microdialysis monitoring: determination of normal and ischemic cerebral metabolisms in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2000;93:808-814.

- Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PMA et al. Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population-based study. *Ann Neurol* 1999;46:183-188.
- Shedlack KJ, Lee EK, Radtke RA et al. Ipsilateral subcortical atrophy associated with temporal lobectomy. *Psychiatry Res* 1994;54:295-304.
- Shefer DG, Belyaev YI, Nesterov LN et al. Electrical activity of the thalamus, amygdaloid nucleus and hippocampus in some forms of epilepsy. *EEG Clin Neurophysiol* 1969;26:550.
- Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurg* 1992;77:169-184.
- Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C et al. The (C^{14})-deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977;28:897-916.
- Spencer SS. The relative contributions of MRI, SPECT and PET Imaging in epilepsy. *Epilepsia* 1994;35:72-89.
- Sperling MR, GuR RC, Alavi A et al. Subcortical metabolic alterations in partial epilepsy. *Epilepsia* 1990;31:145-155.
- Sperling MR, Alavi A, Reivich M, French JA, O'Connor MJ. False lateralization of temporal lobe epilepsy with FDG positron emission tomography. *Epilepsia* 1995;36:722-727.
- Stehbens WE. Etiology of intracranial berry aneurysms. *J Neurosurg* 1989;70:823-831.
- Stöcklin G, Pike VW. Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography. Kluwer Academic Publishers 1993.
- Suhonen-Polvi H, Ruotsalainen U, Kinnala A et al. FDG-PET in early infancy: simplified quantification methods to measure cerebral glucose utilisation. *J Nucl Med* 1995;36:1249-1254.
- Szakall S, Boros I, Balkay L et al. Cerebral effects of a single dose of intravenous vinpocetine in chronic stroke patients: a PET study. *J Neuroimaging* 1998;8:197-204.
- Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotactic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. Georg Thimeme Verlag, Stuttgart., 1988.
- Tamura M, Shibasaki T, Zama A et al. Assessment of malignancy of glioma by positron emission tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose and single photon emission computed tomography with thallium-201 chloride. *Neuroradiology* 1998;4:210-215.
- Tandon PN, Mahapatra AK, Khosla A. Epileptic seizures in supratentorial gliomas. *Neurol India* 2001;49:55-59.

Thiel A, Pietrzyk U, Sturm V et al. Enhanced accuracy in differential diagnosis of radiation necrosis by positron emission tomography-magnetic resonance imaging coregistration: technical case report. *Neurosurgery* 2000;46: 232-234.

Treggiari-Venzi MM, Suter PM, Romand JA. Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A problem of neurointensive care. *Neurosurgery* 2002;48:249-262.

Trón L, Ésik O, Borbély K és mtsai. Első hazai tapasztalatok pozitron emissziós tomográfiás (PET) vizsgálatokkal. *Orv Hetil* 1997;138:259-69.

Trón L, Ésik O, Kovács Z és mtsai. ¹¹C-metionin: hatékony radiofarmakon az alacsony proliferatív kapacitású daganatok PET-vizsgálatához. *Orv Hetil* 1997;138:2107-2112.

Tsuji M, Shinomiya S, Inoue R, Sato K: Prospective study of postoperative seizure in intracranial meningioma. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1993;47:331-334.

Uesugi H, Shimizu H, Arai N, Maehara T, Mizutani T, Kawai K, Nakayama H. Pathological effect of seizures on the hippocampus in cases with temporal lobe epilepsy caused by brain tumors. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2002;56:557-559.

Umansky F, Reichental E, Salit MN. Sensory Jacksonian seizures triggered by a frontally-located meningioma. *Acta Neurochir (Wien)* 1979;49:61-65.

Vergnes M, Marescaux C, Depaulis A et al. Spontaneous spike and wave discharges in thalamus and cortex of a rat model of generalized petit mal-like epilepsy. *Exp Neurol* 1987;96:127-136.

van Veelen MLC, Avezaat CJJ, Kros JM, van Putten W, Vecht Ch. Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:581-587.

Voges J, Herholz K, Holzer T et al. ¹¹C-methionine and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a tool for diagnosis of cerebral glioma and monitoring after brachytherapy with ¹²⁵I seeds. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997;69:129-135.

Vora YY, Suarez-Almazor M, Steinke DE, Martin ML, Findlay JM. Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1994;44:1237-1247.

Wardlaw JM, Offin R, Teasdale GM, Teasdale E. Is routine transcranial Doppler ultrasound monitoring useful in the management of subarachnoid hemorrhage? *J Neurosurg* 1998;88:272-276.

Walker MC, Smith SJ, Sisodiya SM, et al. Case of simple partial status epilepticus in occipital lobe epilepsy misdiagnosed as migraine: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging characteristics. *Epilepsia* 1995;36:1233-1236.

Wienhard K, Herholz K, Coenen HH et al. Increased amino acid transport measured by PET of L-(2-¹⁸F)Fluorotyrosine. *J Nucl Med* 1991;32:1338-1346.

Williams DA. A study of thalamic and cortical rhythms in petit mal. *Brain* 1953;76:50–69.

Wise R, Chollet F, Hadar U et al. Distribution of cortical neural networks involved in word comprehension and word retrieval. *Brain* 1991;114:1803-1817.

Woodard HQ, Bigler RE, Freed B. Expression of tissue isotope distribution. *J Nucl Med* 1975;16:958-959.

Yamamoto T, Seino Y, Fukumoto H et al. Over-expression of facilitative glucose transporter genes in human cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;170:223-230.

Yin W, Tibbs R, Aoki K, Badr A, Zhang J. Metabolic alterations in cerebrospinal fluid from double hemorrhage model of dogs. *Acta Neurochir (Suppl)* 2002;81:257-263.

Young H, Baum R, Cremenius U et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: Review and EORTC Recommendations. Position paper. *Eur J Cancer* 1999;35:1773-1782.

Yundt KD, Grubb RL Jr, Diringer MN, Powers WJ. Cerebral hemodynamic and metabolic changes caused by brain retraction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1997;40:442-450.

Yundt KD, Grubb RL Jr, Diringer MN, Powers WJ. Autoregulatory vasodilation of parenchymal vessels is impaired during cerebral vasospasm. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18:419-424.

Yune MJ, Lee JD, Ryu YH, et al. Ipsilateral thalamic hypoperfusion on interictal SPECT in temporal lobe epilepsy. *J Nucl Med* 1998;39:281–285.

Zaatreh MM, Spencer DD, Thompson JL, Blumenfeld H, Novotny EJ, Mattson RH, Spencer SS. Frontal lobe tumoral epilepsy: clinical, neurophysiologic features and predictors of surgical outcome. *Epilepsia* 2002;43:727-733.

8.2. Az értekezés alapjául szolgáló in extenso közlemények

Novák L, Emri M, Molnár P, Balkay L, Lengyel Z, Trón L. Subcortical [¹⁸F]fluorodeoxyglucose uptake in lesional epilepsy in patients with intracranial tumour. Nucl Med Commun 2004;25:123-128. (IF: 1,127)

Novák L, Molnár P, Lengyel Z, Trón L. Does Increased ¹⁸FDG Uptake Reflect Malignant Transformation of a Low-Grade Glioma? A Diagnostic Dilemma. (accepted for publication in Neurology India, IF: 0,257)

Novák L, Emri M, Balkay L, Galuska L, Ésik O, Molnár P, Csécsi G, Trón L. PET a neuroonkológiában – indikációk, elkülönítő diagnózis és klinikai alkalmazás. Orv Hetil 2002;143(21 Suppl 3):1289-1294.

Novák L, Emri M, Balkay L, Szabó S, Rózsa L, Molnár P. FDG-PET-vizsgálatok subarachnoidalis vérzéses kórképekben. Orv Hetil 2002;143(21 Suppl 3):1308-1310.

Novák L. PET a mindennapos neurológiai és idegsebészeti diagnosztikában. Fizikai Szemle, 1996;354-355.

9. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni témavezetőmnek, Prof. Dr. Trón Lajosnak a tudományos munkában nyújtott odaadó közreműködését. Bátorító szavaival és konstruktív hozzáállásával számos alkalommal segített át a felmerülő nehézségeken.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Csécsi Györgynek, aki munkahelyi vezetőmként inspirált és lehetővé tette számomra a klinikai beteganyag tudományos feldolgozását.

Köszönet illeti az Idegsebészeti Klinika és a PET Centrum dolgozóit, akik munkámban segítségemre voltak.

Továbbá köszönetemet fejezem ki az alább felsorolt személyeknek a közlemények elkészítésében nyújtott segítségért.

Dr. Balkay László

Dr. Emri Miklós

Prof. Dr. Ésik Olga

Prof. Dr. Galuska László

Dr. Lengyel Zsolt

Prof. Dr. Molnár Péter

Dr. Rózsa László

Dr. Szabó Sándor

10. Függelék

10.1. Az értekezés alapjául szolgáló saját közlemények másolata