

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

In vivo agyi anyagcseretérképek összehasonlító vizsgálata idegsebészeti kórképekben

Dr. Novák László

Témavezető: Prof. Dr. Trón Lajos



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

Debrecen, 2004

I. Bevezetés

A központi idegrendszer nem traumás eredetű, sebészi megoldást igénylő megbetegedései között az intrakraniális daganatok és vérzéses kórképek a leggyakoribbak. A rutinszerű CT- és az MRI-vizsgálatok lehetővé tették ezen anatómiai elváltozásoknak a korábnál 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 mellékhatásuk van, így e tumorok kezelése igazi klinikai kihívást jelent. A low-grade gliomák 5 éves túlélése 35-60%, 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.

A low-grade tumorok közé döntően az astrocytomák és oligodendrogliomák tartoznak. Tüneteik lassabban alakul 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

rosszulléteket, 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.

A malignus agydaganatok alapvető kezelése sebészi eltávolításból, ill. megkisebbitésből, besugárzásból és kemoterápiából áll. Az oligodendrogliá sejteket 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.

Sok esetben 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. A daganatok műtétjét követően az epilepsziás rosszullétek gyakorisága csökken, 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 megfeleltethetők a subarachnoidális vérzés kapcsán megjelenő vazospazmussal. Utóbbi diagnosztikája angiográfiával a legmegbízhatóbb, de transzkraniális Doppler ultrasonográfiás (TCD) mérésekkel is nagy biztonsággal követhető. Számos esetben nincs összhang a vazospazmus mértéke, a CT-vel vizualizálható eltérések és a beteg állapota között.

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

tumorerkrankungen besondere Visualisierungsmöglichkeiten durch den Metabolismus von Seiten der Tumoren zu schaffen. Die kurze Halbwertszeit der Positronen-emittierenden Isotope hat biologische Bedeutung. In den 1940er Jahren begannen die Untersuchungen, die sofort bewiesen, dass die gemessenen Daten für die Rekonstruktion nur in den 1960er Jahren in Betracht kamen. In der ersten Zeit wurde die PET hauptsächlich für die Forschung genutzt, aber die Anzahl der diagnostischen Untersuchungen ist kontinuierlich gestiegen. In vielen Fällen wurde bewiesen, dass die Empfindlichkeit und Spezifität der PET-Methode mit herkömmlichen diagnostischen Verfahren vergleichbar sind, und in vielen Fällen überlegen sind.

Die tägliche klinische Praxis in unserem Land wurde 1994 durch die Einführung der PET in der Neurologischen Klinik der Universität Debrecen erweitert. Die Möglichkeit der diagnostischen Verfahren für eine breitere Anwendung, was die Qualität der Behandlung verbessert. Die routinemäßige Verfügbarkeit von [^{18}F] - 2 - Fluor- 2 - Deoxyglukose (FDG) und [^{11}C] - Methionin (MET) ermöglicht es, Fragen zu beantworten, die durch die Untersuchung des Metabolismus von Tumoren bei neurologischen Erkrankungen beantwortet werden können. Die Positronen-emissions-Tomographie ermöglicht es, diese molekularen Prozesse in vivo dreidimensional räumlich und zeitlich zu untersuchen. Das Ziel meiner Arbeit ist es, einige neurologische Erkrankungen klinisch zu untersuchen, die in der Behandlung direkt oder indirekt auftreten. Die Untersuchung dieser Fragen, bei denen es um strukturelle und funktionelle Veränderungen geht, ist von großer Bedeutung.

II. Célkitűzések

1. 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.

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

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

III. Betegek és módszerek

III.1. Neuroonkológiai betegcsoport

III.1.1. Low-grade és high-grade gliomák

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] $\mu\text{Ci/kg}$). 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.

III.1.2. Kettős nyomjelzővel végzett vizsgálatok

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

III.1.3. Klinikai beteganyag

Agyi PET-vizsgálatokat végeztünk 102 agydaganatos, ill. feltételezett diagnózissal bíró betegen (nő/férfi arány: 42/60, életkor: 5-70 év, átlagosan $36,5 \pm 15,5$ [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) $\mu\text{Ci/kg}$,

MET esetében pedig 290 ± 80 (SD) $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ volt. A felvételeket két független személy értékelté vizuálisan.

III.2. Lézionális epilepsziás betegcsoport

Hatvanhét (nő/férfi arány: 39/28, életkor: 14-70 év, átlagosan $40 \pm 13,5$ [SD] év, beadott radioaktivitás $107,7 \pm 41$ [SD] $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ FDG) supratentorialis tumorhoz társuló epilepsziában szenvedő beteget vizsgáltunk normoglikémiás körülmények között interiktálisan. A betegeket prospektíve gyűjtöttük össze, az adatokat pedig retrospectíve dolgoztuk fel. Mindegyik betegnek legalább egy alkalommal volt epilepsziás rosszulléte kórtörténete során. A rosszullétek komplex parciális és generalizált rohamformák voltak.

Huszonkét beteg frontális, 8 parietalis 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 betegünknel 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 PET-méréseket megelőzően T1 és T2 súlyozású natív és T1 súlyozású posztkontrasztos MRI felvételek készültek.

III.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] $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ FDG) vizsgálatáról számolunk be. 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. A 160-200 cm/sec közötti átlagos áramlási sebességértékek mellett a vazospazmust közepesen súlyosnak, 200 cm/sec felett súlyosnak értékeltük. A betegeket a klinikai elvárásoknak megfelelő haemodilutiós-hypervolaemiás-hypertenziós, ún. 3 H kezelésben részesítettük, ill. mindegyik esetben kalciumcsatorna-blokkolóként nimodipine-t alkalmaztunk. AZ FDG-PET-vizsgálatokat normoglikémiás körülmények között a 4-8. posztoperatív napon végeztük. AZ FDG-PET mérések mellett, legfeljebb 24 órás különbséggel, 4, ill. 8 mm-es rétegvastagsággal CT-felvételek is készültek.

III.4. Kontrollcsoportok

III.4.1. Egészséges kontroll (lézionális epilepszia, ill. subarahnoidális vérzés)

Kontrollként önkéntes, egészséges egyének FDG-PET-adatai szolgáltak, 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). Az FDG-PET-vizsgálatokat és a SUV térképek előállítását ugyanazzal a módszerrel végeztük, mint a betegek esetén.

III.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). 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.

III.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 Etikai Bizottsága jóváhagyólag engedélyezte. A vizsgálati protokoll teljes mértékben megfelel a vonatkozó nemzetközi szabványoknak. A PET-vizsgálatok előtt rögzítettük a neurológiai státuszt. A vizsgálati protokoll minden beteg és a kontrollcsoportok számára megegyező volt mind az FDG-, mind a MET-vizsgálatok során. 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 ⁶⁸Ge sugárforrással. Az egyes PET-vizsgálatok képeit 4,2 mm-es Hannig-szűrő alkalmazását követően rekonstruáltuk (kép mátrix méret: 128x128x15, voxel méret: 2x2x6,5 mm) miután a szükséges véletlen koincideneciák, a szórás, a holt idő, ill. szöveti gyengítés miatti korrekciókat elvégeztük.

III. 6. Adatfeldolgozás

III.6.1. Neuroonkológiai betegcsoportban a vizsgálni kívánt terület (region of interest ROI) kijelölése

Kétfajta képértékelést alkalmaztunk. Először háromfokozatú vizuális skálával 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).

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. 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 féltekére tükröztük (contralateral activity - CA). Az egészséges féltekében 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). Emellett az ellenoldali cerebellaris félteke fehérállományában is meghatároztuk (1 cm átmérőjű ROI) az átlagos aktivitáskoncentrációt (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).

III.6.2. Lézionális epilepsziás betegcsoport

A SUV (standardized uptake value – standard felvételi hányados, meghatározott területen belül a radiofarmakon aktivitás-koncentrációja osztva az injektált tracer aktivitásával és a testtömeggel) értékeket voxelenként számítottuk ki az 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.

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. Az aszimmetria indexet a beteg csoportban a következőképpen számítottuk ki: $(\text{érintett-nem érintett})/(\text{érintett+nem érintett}) \times 0,5$. 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 $(\text{jobb-bal})/(\text{jobb+bal}) \times 0,5$ összefüggés szerint, ill. a lézionális kontrollcsoportban az $(\text{érintett-nem érintett})/(\text{érintett+nem érintett}) \times 0,5$ összefüggés szerint számoltuk.

III.6.3. Subarachnoidális 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.

III.7. Statisztikai analízis

III.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.

III.7.2. Lézionális epilepsziás betegcsoport

A statisztikai feldolgozás megkezdése előtt az összes egyedi SUV térképet 5-ös átlagra normáltuk, 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-jaiban észlelt különbségeket akkor tekintettük szignifikánsan hypometabolikusnak, ha a mért érték kisebb volt, mint a kontrollcsoport átlaga és a kétszeres SD érték különbsége.

III.7.3. Subarachnoidalis 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. 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.

IV. Eredmények

IV.1. Neuroonkológiai betegcsoport

IV.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 ($p < 0,014$). A HS/WM arány értékében a kétfajta tumorsorozat közötti különbség közel esik a statisztikailag szignifikáns eltéréshez (átlagosan $1,54 \pm 0,91$ [SD] versus $1,92 \pm 1,21$ [SD], $p < 0,072$). 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.

Az FDG-halmozás a vizuális skála három megkülönböztetett szintje között a low-grade tumorok 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).

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

IV.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).

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. Az alacsony és magas HS-hoz rendelhető túlélési indexekben Cox féle regresszióanalízis vizsgálatok a mutatkozó eltérések nem tekinthetők szignifikánsnak.

IV.1.3. Kettős nyomjelzővel végzett vizsgálatok

A kettős tracervizsgálaton átesett betegek PET-méréseinek értékelése során 5 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. Tizennégy beteg esetében a vizuális skála szerinti aktivitás-koncentráció közül a MET-adatok voltak magasabbak, közülük egy beteg tartozott a high-grade csoportba.

IV.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 temporális tumorok esetében temporálisan stb..

A számított aszimmetria indexek szignifikánsan különböztek a normál kontroll értékeitől a thalamus területén a frontális és temporális 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 kortexben az érintett oldalon a temporalis tumoroknál. A nucleus lentiformis szignifikánsan relatíve hypometabolikusnak bizonyult az érintett oldalon a frontalis tumoros betegeknél. Az agy egyéb területeinek ROI SUV értékeinek normális kontrollal történő összehasonlítása egyik csoportban sem mutatott szignifikáns eltérést.

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

IV.3. Subarachnoidalis vérzéses betegcsoport

A posztoperatív TCD mérések minden esetben vazospazmust regisztráltak a 2-7. naptól kezdődően. Az 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 egy eset kivételével (#4, MFV: 138 cm/sec). Az emelkedett sebességértékekkel párhuzamosan fokozott FDG-felvételt detektáltunk a temporolateralis és occipitalis cortexben, illetve a thalamusban, a törzsdúcokban és a fehérállományban. A glükózanyagcsere növekedése kiterjedtebb volt a feltárás, illetve a vazospasmus oldalán csaknem 70%-al. A 2 súlyos vazospazmosos beteg agyában sehol nem mutatkozott fokozott FDG-felvétel. Az FDG-

PET-vizsgálat a glükózanyagcsere kóros csökkenését jelezte a fronto-temporobasalis agykéregben a műtéti feltárás oldalán mintegy 40%-al nagyobb térfogatban.

V. Megbeszélés

V.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, ill. fokozott fehérjeszintézisük és a vér-tumor gáton történő megnövekedett transzport miatt az esszenciális aminosavakat. 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. Az utóbbi paraméter prognosztikai jelentősége nem kíván külön magyarázatot. Az FDG-felvétele a gliomákban általában heterogén eloszlást mutat.

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 de a fokozott expresszió sem zárható ki részben. Korai sejtszintű változások, mint pl. a glükóz transzporter gének expressziójának megváltozása szintén alapja lehet a high-grade gliomákban észlelt magasabb FDG-felvételnek. Magas grádusú gliomákban gyakoriak a 10. kromoszóma eltérései az anaplasztikus és a nem anaplasztikus tumorrészekben egyaránt. Low-grade gliomákban ez ritkábban észlelhető. A hexokináz génje ezen a kromoszómán helyezkedik el, így változásainak kimutatása low-grade gliomákban még a szövettanilag igazolt malignizálódás előtt előrevetíti annak tényét. Ez

esetlegesen rávilágíthat a low-grade gliomákban észlelt magasabb FDG-felvételű területek és a malignizálódás összefüggésére.

A MET fokozott felvétele sejt kultúrákban jól korrelál a proliferációs aktivitással, a Ki-67 expressziójával, a proliferáló sejtmag antigén expressziójával és az ér-újdonképződés mértékével. Kimutatták, hogy sejt kultúrák sejtsűrűsége és az emelkedett MET-felvétel összefügg. Krónikus gyulladásos folyamatokban és radiogén károsodás esetén a MET-felvétel nem emelkedett. Ezzel szemben akut gyulladás, ill. reperfüzióval járó akut ischaemiás lézió vizsgálatakor a MET-felvétele emelkedett lehet.

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

Nagyszámú PET-vizsgálat tapasztalatai mutatják, hogy magas grádusú tumorok, illetve recidívák esetén az FDG- és a MET-halmozás egyaránt meghaladja a fiziológias értékeket, míg alacsony grádusú kórfolyamat esetén az FDG-felvétel vagy ugyanolyan mértékű vagy kisebb, mint az egészséges kontroll esetekben. Radionecrosis esetén mindkét nyomjelző molekula halmozása elmarad az egészséges kontroll személyek vizsgálata során mért értékek mögött. A gyulladásos folyamatokban résztvevő sejtek, valamint a preneocroticus sejtek glükózfelvétele közvetlenül a besugárzás után magas lehet.

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.

Az 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-koncentrációja 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 az FDG-t. Ez a HS50 átlagos aktivitás-koncentrációjának megemelkedését eredményezte. Az FDG-vizsgálatok során ez 11 betegnél jelentkezett, a vizuális skála szerinti 1. csoportban 5, a 2. és 3. csoportban 3-3 esetben. MET-mérések alkalmazásával ez két, a vizuális skála szerint az 1. csoportba tartozó és egy, a 3. csoportba tartozó betegnél fordult elő. Az 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 faktorként 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. grádusú astrocytoma FDG-felvétele elmarad a hasonló grádusbeosztású oligodendrogliomától. 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 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 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. necrotikus belsejű glioblastoma multiforme az egyértelmű malignitás ellenére sem halmozza az izotópot. A HS kijelölése a széli részeken az esetleges kérgi infiltráció miatt téves méréshez vezethet. Low-grade glioma esetén szubklinikus epilepsziás

rohamtevékenység miatt a tumorközeli, vagy akár intratumorális pacemaker areában a folyamatosan generálódó akciós potenciálok miatt fokozott FDG-felvétel jöhet létre.

Anyagunkban álpozitív MET-vizsgálat nem fordult elő. Ilyen vizsgálati eredményeket az irodalomban demyelinizáció, ill. akut sugárkárosodás kapcsán írtak le. Az álnegatív vizsgálatok benignus, nem glia eredetű tumorok (pl. epidermoid) vagy műtét után kialakuló gliaheg esetén fordulhatnak elő.

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. 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.

V.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 identikusan szignifikáns eltérést észleltünk a 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, azonban bizonyított a szerepe a parciális, lokalizációfüggő kórformákban is. Generalizált epilepsziában a benzodiazepin kötő receptorok száma, ill. sűrűsége csökkent a

thalamusban, ill. emelkedett a cerebellaris magvakban. A primeren 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. A temporalis lebeny eredetű epilepsziában szenvedő betegek agyaiban strukturális eltérések fedezhetők fel az epileptogén fókuszról távolabb, a thalamusban. Összességében epilepsziás betegeknél számos funkcionális vizsgálat különböző eltéréseket igazolt a thalamusnak megfelelően. Parciális epilepsziaformákban különböző ipszilaterális szubkortikális hypometabolikus mintázatot írtak le különféle kérgi anyagcsere-eltérésekkel. A thalamus egy olyan magcsoport mely afferens és efferens módon kapcsolatban áll az agykéreg csaknem összes részével, döntően az ipszilaterális oldallal, de a basalis ganglionok felől is számos projekciója van. A számított aszimmetriaindexek szignifikánsan kisebbek voltak a thalamus területében a frontalis és temporalis daganatokban. Az ipszilaterális 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.

A nucleus lentiformis szintén szignifikánsan hypometabolikusnak bizonyult frontalis tumoroknál. Ez valószínű, hogy a szinaptikus dekonnekció következménye. A nucleus lentiformis kiterjedt amygdalostriatalis és frontalis kérgi projekcióval rendelkezik csakúgy, mint a nucleus caudatus és a substantia nigra felé. Egy MRI-tanulmányban atrophiás nucleus caudatust írtak le egy parciális epilepsziában szenvedő betegnél, míg egy másikban a putamen atrophiáját észlelték temporalis lobectomia után. Ugyanezen dekonnekció állhat azon megfigyelés mögött is, hogy az ipszilaterális occipitomedialis cortex relatíve hypometabolikusnak bizonyult a temporalis tumoros eseteinkben. A pulvinar diffúz kapcsolatrendszerben áll a parietalis és occipitalis kérgi areákkal. Esetismertetésként egy parieto-occipitalis epilepsziában szenvedő betegnél kisebb nucleus caudatust írtak le.

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 sejtsűrűség-csökkenés, 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. Bár tumoros betegeknél a rohamok nem a szubkortikális struktúrákból indulnak, utóbbiak szerepe a kérgi rohamindulás befolyásolásában az agykérgi excitabilitás károsodott szubkortikális regulációjával kapcsolatos. A már károsodott szinaptikus háló egyensúlya könnyen felborulhat pl. a tumor kiújulása esetén és számos esetben az újból megjelenő rohamtevékenység rávilágít erre a folyamatra.

V.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. Fontos kiemelni, hogy neurológiai góctünettől mentes eseteinkben nem volt összefüggés a vérzés forrása, az adott éren mért vazospasmus súlyossága és az emelkedett FDG regionális eloszlása között. Ez azt jelenti, hogy az átlagos áramlási sebességérték maximális emelkedéséből nem lehetett a másodlagos ischaemia tényére, és/vagy annak lokalizációjára következtetni.

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 átmenetiek mindössze. Megfigyeléseink egybevágóak azon microdialysises vizsgálatok eredményeivel, melyekben a jó kimenetelt a korai agyi hyperglükolízissel hozták összefüggésbe. Védőmechanizmusai aktiválásával az agy tolerálhat egy rövid ideig tartó és enyhe ischaemiás periódust. Az FDG-PET-el a glükolízist mérjük, azonban az agyban ez jól korrelál a glükóz metabolizmusával. A fenyegető ischaemia növeli a glükolízis mértékét, a neurológiailag tünetmentes esetekben a regionális vérátfolyás feltehetően csökken, míg az agyi vértérfogat megnövekszik. Erre a TCD eredményeken kívül direkt bizonyítékunk nincs. Steady state esetén Sokoloff és Phelps 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. A glükózfelvételben észlelt eltérések a vérátfolyásban történő változásokra utalhatnak. A normális agyi autoreguláció károsodott lehet és a spasztikus érszakasztól distalisan 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. A megnövekedett glükolitikus aktivitás a kompenzáló mechanizmusok fokozott energiaszükségleteként (k_3) 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. 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. Az erek lumenének spasztikus szűkülete miatt létrejövő további vérátfolyáscsökkenéssel 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 igazolják, hogy szelektív amygdalohippocampectomia esetén a fossa Sylvii megnyitása rövid ideig tartó, átmeneti átlagos áramlási sebességérték változáshoz vezet. Emellett regionális és átmeneti agyi vérátfolyáscsökkenést és oxigénfelhasználás-csökkenést figyeltek meg rupturált aneurysma miatt végzett műtétek során a retraktor alatti agykéregben.

Az enyhe és mérsékelt vazospazmusos betegekben a mérsékelt perfúzió csökkenéssel 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. A fokozott oxigén-extractio fázisában a még életképes sejtek integritásuk megőrzésére törekszenek, míg a glükózfelvétel csökkenése beindítja a sejthalálhoz vezető folyamatot. A hypermetabolizmus elmaradása így a tünetképző, súlyos vazospazmusban szenvedő betegek csoportjában már a nem kompenzált ischaemia jeleként értékelendő. A döntően frontobasalis régió csökkent glükózanyagcsereje 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.

VI. Az új tudományos eredmények összefoglalása

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-, ill. 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 arányok 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 occipitomediális 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 frontobasalis régió csökkent FDG-felvétele jelzi az ischaemiát és felhívja a figyelmet a műtéti megterhelésre.

Az értekezés alapjául szolgáló in extenso közlemények

- 1. 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)
- 2. 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)
- 3. 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.
- 4. 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.
- 5. Novák L**. PET a mindennapos neurológiai és idegsebészeti diagnosztikában. Fizikai Szemle, 1996;354-355.

Egyéb közlemények

- Szabó S, Sheth RN, **Novák L**, Rózsa L, Ficzer A. Cerebrovascular reserve capacity many years after vasospasm due to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A transcranial Doppler study with acetazolamide test. Stroke 1997;28:2479-2482. (IF: 5,528)
- Szabó S, Mikó L, **Novák L**, Rózsa L, Székely Gjr. Correlation between central conduction time, blood flow velocity, and delayed cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurg Rev 1997;20:188-195. (IF: 0,286)
- Trón L, Ésik O, Borbély K, Clemens B, Csernay L, Csépany T, Csiba L, Degrell I, Halász P, Holló A, Illés A, Kollár J, Kőszegi Z, Németh G, **Novák L**, Nyáry I, Pávics L, Sikula J, Szakáll S Jr, Gulyás B, Clemens B. Első hazai tapasztalatok pozitron emissziós tomográfias (PET) vizsgálatokkal. Orv Hetil 1997;138(5):259-269.
- Novák L**, Rózsa L, Gombi R, Szabó S. Vasospasm after removal of intracranial tumors. Clinical Neuroscience 1994;47:192-193.

Könyvfejezetek

- Novák L**, Rózsa L, Szabó S, Gombi R. Investigation of intracranial haemodynamics by means of transcranial Doppler ultrasonography after severe head injury - A clinical study, in Nakamura N, Hashimoto H, Yasue M (eds): Recent Advances in Neurotraumatology. 1993;305-308. Springer Verlag Tokyo
- Novák L**.. Neurosurgical Transplantation, in James Palmer (ed): Neurosurgery 93. M. 25. Newman Thomson Ltd. UK

3. Novák L. Neurosurgical Transplantation, in James Palmer (ed): Neurosurgery 96. 1996;853-858. Churchill Livingstone

Idézhető absztraktok

1. Novák L, Rózsa L, Trón L, Balkay L, Emri M, Szabó S. Regional cerebral FDG metabolism in vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Journal of Neuroimaging 1995;Suppl 2: S93. (IF: 0,974)

2. Novák L, Békési G, Szabó S, Rózsa L. Investigation of cerebral vasoreactivity in cases of intracranial space occupying lesions. Cerebrovascular Diseases 1996;Suppl 3: p31. (IF: 1,744)

Összesített impakt faktor: 9,916