

**A MTA DOKTORA PÁLYÁZAT**

**DOKTORI ÉRTEKEZÉS**

**NEURO-SPECT ÉS PET: TOVÁBBI LEHETŐSÉGEK**

**PET/CT: ALKALMAZÁSOK ÉS FELTÉTELEI**

**DR. BORBÉLY KATALIN**

**Budapest**

**2010**

# TARTALOM

|                                                                               |            |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>TARTALOM .....</b>                                                         | <b>2</b>   |
| <b>1. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK .....</b>                                     | <b>4</b>   |
| 1.1. BEVEZETÉS .....                                                          | 4          |
| 1.2. CÉLKITŰZÉSEK.....                                                        | 6          |
| <b>2. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK.....</b>                                           | <b>9</b>   |
| 2.1. BETEGEK – ÖSSZESÍTETT ADATOK .....                                       | 9          |
| 2.2. MÓDSZEREK – ALKALMAZOTT VIZSGÁLATI PROTOKOLLOK .....                     | 11         |
| 2.2.1. SPECT vizsgálatok.....                                                 | 11         |
| 2.2.2. PET vizsgálatok .....                                                  | 13         |
| 2.3. ALKALMAZÁSI TERÜLETEK.....                                               | 15         |
| 2.3.1. Intracranialis tumorok .....                                           | 15         |
| 2.3.2. Epilepszia .....                                                       | 21         |
| 2.3.3. Neuronális aktiváció.....                                              | 23         |
| 2.3.4. Mozgászavarok .....                                                    | 25         |
| 2.3.5. Demenciák .....                                                        | 31         |
| 2.3.6. Cerebrovaszkuláris folyamatok.....                                     | 35         |
| 2.3.7. Liquortéri patológiák.....                                             | 37         |
| 2.3.8. Pszichiátria .....                                                     | 41         |
| 2.3.9. Statisztikai analízisek, szoftverprogram-könyvtárak, adatbázisok ..... | 45         |
| 2.3.10. A PET diagnosztika és kutatás applikációjának szükséges eszközei..... | 47         |
| <b>3. EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS .....</b>                                     | <b>52</b>  |
| 3.1.1. Intracranialis tumorok .....                                           | 52         |
| 3.1.2. Epilepszia .....                                                       | 58         |
| 3.1.3. Neuronális aktiváció.....                                              | 61         |
| 3.1.4. Mozgászavarok .....                                                    | 69         |
| 3.1.5. Demenciák .....                                                        | 79         |
| 3.1.6. Cerebrovaszkuláris folyamatok.....                                     | 84         |
| 3.1.7. Liquortéri patológia .....                                             | 92         |
| 3.1.8. Pszichiátriai megbetegedések.....                                      | 99         |
| 3.1.9. Statisztikai analízisek, szoftverprogram-könyvtárak, adatbázisok ..... | 109        |
| 3.1.10. A PET diagnosztika és kutatás applikációjának szükséges eszközei..... | 116        |
| <b>4. KÖVETKEZTETÉSEK ÉS ÚJ TUDOMÁNYOS MEGÁLLAPÍTÁSOK .....</b>               | <b>118</b> |
| 4.1. KÖVETKEZTETÉSEK.....                                                     | 118        |
| 4.1.1. Intracranialis tumorok .....                                           | 118        |

|                                                                               |            |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.1.2. Epilepszia .....                                                       | 119        |
| 4.1.3. Neuronális aktiváció.....                                              | 119        |
| 4.1.4. Mozgászavarok .....                                                    | 120        |
| 4.1.5. Demenciák .....                                                        | 121        |
| 4.1.6. Cerebrovaszkuláris folyamatok.....                                     | 122        |
| 4.1.7. Liquortéri patológiák.....                                             | 122        |
| 4.1.8. Pszichiátria .....                                                     | 123        |
| 4.1.9. Statisztikai analízisek, szoftverprogram-könyvtárak, adatbázisok ..... | 124        |
| 4.1.10. A PET diagnosztika és kutatás applikációjának szükséges eszközei..... | 125        |
| 4.2. ÚJ TUDOMÁNYOS MEGÁLLAPÍTÁSOK .....                                       | 126        |
| 4.2.1. Intracranialis tumorok .....                                           | 126        |
| 4.2.2. Epilepszia .....                                                       | 126        |
| 4.2.3. Neuronális aktiváció.....                                              | 127        |
| 4.2.4. Mozgászavarok .....                                                    | 127        |
| 4.2.5. Demenciák .....                                                        | 128        |
| 4.2.6. Cerebrovaszkuláris folyamatok.....                                     | 128        |
| 4.2.7. Liquortéri patológiák.....                                             | 129        |
| 4.2.8. Pszichiátria .....                                                     | 129        |
| 4.2.9. Statisztikai analízisek, szoftverprogram-könyvtárak, adatbázisok ..... | 129        |
| 4.2.10. A PET diagnosztika és kutatás applikációjának szükséges eszközei..... | 130        |
| <b>IRODALOMJEGYZÉK .....</b>                                                  | <b>131</b> |
| <b>RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE .....</b>                                             | <b>145</b> |
| <b>KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....</b>                                               | <b>147</b> |

„Az élettől elszigetelt tudomány  
olyan, mint egy gyökértelen fa.” DT

## 1. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

### 1.1. BEVEZETÉS

„A megelőzés és a megbízható korai diagnosztika a leghatékonyabb fegyver a gyógyításban” (Giovanni Di Chiro). Az elmúlt évtizedekben a medicinai kutatásban jelentős munkák születtek hazánkban (1-4, 6, 7, 10-13, 17, 21, 24, 26, 29-32, 41, 56, 110, 113, 120, 121, 136, 140-143, 150, 153, 157, 158, 160, 161, 164, 166, 168-171, 175, 179, 181, 183, 184, 186, 188, 190, 193, 204, 205, 209, 211, 213, 217, 223-226, 228, 229, 233, 234, 239, 246, 252, 258, 259, 265, 268, 269, 273, 274, 278, 279, 283, 287, 288, 290-292, 294, 298, 301, 302, 307, 310, 313, 316-318, 333, 336, 340-349, 351-357, 359, 372).

A képalkotó technikák gyors fejlődésének leheztünk szemtanúi, amelyeknek egyik legfontosabb és legintenzívebben fejlődő területe a funkcionális képalkotó eljárások (16, 25, 27, 37, 56, 63, 69, 74, 85, 86, 91, 99, 107, 108, 110, 115, 116, 118, 119, 121, 127, 128, 147, 148, 151, 173, 180, 182, 183, 198, 255, 257, 267, 282, 285, 312, 327, 330, 339, 350, 360, 364, 367). Ezek a módszerek alkalmasak a kóros funkcióbeli elváltozásokat a megbetegedések korai stádiumában nagy szenzitivitással és megbízhatósággal ábrázolni (15, 22, 34, 35, 38-40, 50, 51, 55, 62, 65, 80-83, 90, 93-97, 100, 102-105, 112, 122-125, 130-135, 146, 149, 152, 159, 168, 172, 174, 177, 230, 245, 249, 260, 327, 330, 365, 366, 374, 377), ami a beteg szempontjából a lehető legoptimálisabb terápiát, az esetleges gyógyulást eredményezheti, a társadalom szempontjából pedig a legköltséghatékonyabb és leghumánusabb medikai problémamegoldást jelent(het)i. A funkcionális képalkotó eljárások alkalmazásának egyik legnagyobb csoportját hazánkban is a különböző radionuklid technikai méréseken alapuló vizsgálatok nyújtották az utóbbi évtizedekben (33-45, 47, 48, 52-55, 58, 64-66, 71-73, 78-84, 92, 93, 95-98, 100, 102-106, 110, 114, 117, 137, 176, 178, 201, 210, 240, 244, 250, 263, 271, 289, 294, 331, 358, 375, 376). Ezek a módszerek funkcionális jellegüknek köszönhetően már az 1980-as években nagy érdeklődésre tettek szert (14, 18, 127, 130, 132, 134, 135, 156, 159, 165, 238, 242, 243, 256, 266, 295-297, 368-371).

A pozitron emissziós tomográfia (PET) számos kutatás területén vált a funkcionális mérések arany etalonjává (148, 180, 293, 319, 328, 332, 337, 338, 369, 370). A ciklotron megjelenése lehetővé tette az ultrarövid felezési idejű izotópok előállítását,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$  stb., amelyek felezési ideje 2 perctől 1,7 óráig terjed. PET-tel kvantitatív módon, in vivo mérhető a szövetek oxigén- és glükóz felhasználása, a regionális véráramlás, az oxigén extrakciós frakció, a neurotranszmisszió, stb.

(22, 46, 49, 50, 56, 59-63, 67-69, 72, 74, 76, 79, 85, 86, 95, 99, 105, 107, 110, 114-119, 121-123, 126, 148, 159, 189, 240, 244, 245, 249-251, 262-264, 267, 289, 304, 308, 339, 353, 358, 362, 367, 370, 373-377).

A PET mérések eredményei számos területen felbecsülhetetlen értékkel bírtak, így például a stroke patomechanizmusának kutatásában, a terápiarezisztens epilepszia funkcionális zavarainak feltérképezésében, a neuronális hálózatok tanulmányozásában, de csakúgy az onkológiai megbetegedések számos területén.

A szoftvertechnikák fejlődésével lehetőség nyílt a funkcióterképek és a morfológiai adatok pontos egymásba illesztésére (25, 27, 195). A fúziók nem csak szoftveres úton, PET és Mágneses Rezonancia (MR), PET és Computer Tomográf (CT), Single Photon Emissziós Computer Tomográf (SPECT) és MR, SPECT és PET, SPECT és CT, stb.)], hanem hardveres (PET/CT, SPECT/CT) megoldással is történnek (27, 195). A klinikai igényeknek megfelelően, a fejlődés nem állt meg, megjelentek a time-of-flight technikát alkalmazó PET/CT berendezések, és rövidesen PET/MR, SPECT/CT/PET multimodális berendezésekkel is gazdagodik a klinikai képalkotás.

Mindezek ellenére, napjainkban is, a csúcstechnikák világában előfordul, hogy a betegek vezetésében, problémát jelent úgy a megfelelő diagnosztikai eljárás, mint az optimális terápiás terv megválasztása (48, 106, 155, 187, 210, 227, 257, 261, 271, 272, 275, 277, 303, 312, 334, 365).

Bővülnek a terápiás megoldások variációi, technikai lehetőségei, amelyek a morfológiai és funkcionális elváltozások szenzitív és pontos diagnosztikájára támaszkodnak (49, 110, 183, 308). Az onkológiai megbetegedések számos területén, ahol a korai detektálhatóság, a nagy szenzitivitás és megbízhatóság alapvető fontosságú, a funkcionális, metabolikus elváltozások mérése ma már megkérdőjelezhetetlen (16, 63, 74, 121, 198, 267, 282, 375).

A radionuklid technikai eljárásokon alapuló módszerek nem csak anyagcsereszinten detektálják a kóros elváltozásokat, hanem feltérképezik a receptor-aktivitás megoszlását, a gyógyszerhatás helyét, és egyedülálló érzékenységgel mérik a terápiás hatást. Mindezek a mérések a megfelelően választott radiofarmakon és az azt detektáló berendezés (PET, SPECT) segítségével, nagy pontossággal jeleníthetők meg.

A radiokémia fejlesztése, ami a radionuklid technikai eljárásoknak fontos pillérét képezi, számos funkció objektív mérését tette lehetővé, a különböző típusú radiofarmakonok megjelenésével (110).

A doktori pályázat alapját szolgáló vizsgálatokban alkalmazott radiofarmakonok, az azzal konkrétan összefüggő vizsgálati eljárások és kiértékelő módszerek leírása, a módszerek bemutatása és az alkalmazási területeket leíró fejezetekben található.

A modern funkcionális és multimodális technikák megjelenése, továbbfejlesztése új szemléletet eredményez, úgy a neuropszichiátriai, mint az onkológiai alkalmazások során. Az optimális felhasználás érdekében fontos ezen technikák klinikai értékének ismerete, mérése, és a mielőbbi diagnosztikai algoritmusba történő illesztése. Ezért, az értekezést kitöltő vizsgálatokban az előzőekben felmerült kérdések kerültek tárgyalásra.

Tudományos munkásságom egyik fő célja, hogy aktívan hozzájáruljak ahhoz, hogy mindazok a feltételek (szervezeti, technikai, szellemi, és tudományos koncentráció), amelyek szükségesek és lehetővé teszik a modern képalkotó eljárások egészségügyben és tudományos kutatásban való lehető legszéleskörűbb hazai alkalmazását, megvalósuljanak.

A fejlett országokban elért eredmények motiváltak, hogy tudományos munkásságomat nem csak a konvencionális utakon járva végezzem, hanem a cél komplex mivolta miatt, valamennyi érintett területen tevékenykedve járuljak hozzá a hazai egészségügy, oktatás és kutatás fejlődéséhez.

Tekintettel a hazai feltételek korábbi hiányosságaira, a tudományos eredményeim egy részét külföldi intézetekben értem el és az ott szerzett tapasztalatokat, hazajöveteleimet követően, rövid úton hazai környezetben applikáltam.

## **1.2. CÉLKITŰZÉSEK**

### **Fentiekből adódóan az alábbi célok vezettek:**

1. Tesztelni a nukleáris diagnosztika lehetőségeit és szerepét egyes neuropszichiátriai és onkológiai megbetegedésekben.
2. A maximális vizsgálati információtartalom kiemelése mellett olyan diagnosztikai képi mintázatok kiszűrése és tesztelése, amelyek alapul szolgálhatnak az optimális terápiás terv megválasztásához és segíthetik az invazív és nem-invazív beavatkozások alkalmazását.
3. Statisztikai módszerek, értékelő programok kidolgozása, alkalmazhatóságuk tesztelése, a mindennapi rutinba történő bevezetésük vagy honosításuk.
4. A PET mérések, a PET/CT diagnosztikai eljárás módok, szakmai indokoltságát hangsúlyozó és a hazai egészségügybe átgondolt bevezetését segítő alkalmazások klinikai hasznának kiemelése.

*Célom megvalósításához, a külföldi munkáim tapasztalatai, eredményei, a diagnosztikai eljárások nyújtotta lehetőségek és ezen vizsgálati eljárások hazai elérhetőségének függvényében, az alábbi konkrét feladatokat tűztem ki:*

### **I. Intracranialis tumorok**

- Tanulmányozni az  $^{18}\text{F}$ -FDG PET vizsgálatok szerepét az intracraniális és spinális schwannomák biológiai viselkedésében.
- Tesztelni az  $^{18}\text{F}$ -FDG és  $^{11}\text{C}$ -metionin PET vizsgálatok szerepét a low grade és high grade gliomák biológiai magatartásában.

### **II. Epilepszia**

- Kidolgozni és tesztelni terápiarezisztens fokális epilepsziában szenvedő betegekben az ictalis/provokált ictalis SPECT vizsgálatok jellegzetességeit.

### **III. Neuronális aktiváció**

- Tanulmányozni és tesztelni fiziológiás és patológiás körülmények között az agyi aktivációs térképeket.
- Tanulmányozni az agyi plaszticitást.

### **IV. Mozgászavarok**

- Tanulmányozni és tesztelni a dopaminerg rendszert glükózfelhasználási térkép alapján  $^{18}\text{F}$ -FDG PET vizsgálatokban.
- Tanulmányozni és tesztelni a dopaminerg rendszert receptorkötési térkép alapján  $^{11}\text{C}$ -N-metil-spiperon PET vizsgálatokban.
- Tanulmányozni és tesztelni a dopaminerg rendszert receptorkötési térkép alapján  $^{123}\text{I}$ -IBZM SPECT vizsgálatokban.

### **V. Demenciák**

- Tanulmányozni a SPECT és PET mérések lehetőségeit a demenciák differenciáldiagnosztikájában.
- Tesztelni és kiemelni liquortéri patológia gyanújával az invazív és nem-invazív beavatkozások eldöntésében alkalmazható vérátáramlás és liquortéri SPECT funkcionális mintázatokat.

## **VI. Cerebrovaszkularis folyamatok**

- Tanulmányozni és tesztelni vascularis malformációkban a preembolizációs mintázatterkép prediktív értékét.
- Tanulmányozni az embolizációs hatások funkciómintázatát.

## **VII. Liquortéri patológiák**

- Tanulmányozni a különböző eredetű és típusú hydrocephalusok teljes kompartment liquortéri SPECT jellegzetességeit.
- Tesztelni a SPECT mintázatok megbízhatóságát a shuntrendszerek vezetésének, esetleges szekunder szövődmények kialakulásában.
- Kiemelni és tesztelni a liquortéri SPECT mintázatok szerepét a liquorrhoeák és liquorciszták diagnosztikájában.

## **VIII. Pszichiátria**

- Tanulmányozni és tesztelni a SPECT és PET vizsgálatok alkalmazhatóságát pszichosebészeti kezelést megelőzően és követően terápiarezisztens kényszerbetegségeken (OCD).
- Elemezni a funkcióterkép mintázatok változását pszichosebészeti kezelést követően, a vizsgálatok prediktív értékére vonatkozóan.
- Tanulmányozni terápiarezisztens Tourette szindrómás gyermekek vérátáramlás SPECT mintázatát a klinikai felhasználhatóság függvényében.

## **IX. Statisztikai analízisek, szoftverprogram-könyvtárak, adatbázisok**

- Agyi SPECT vizsgálatok kiértékeléséhez alkalmazható módszerek kidolgozása, tesztelése, honosítása.
- Agyi PET vizsgálatok kiértékeléséhez alkalmazható módszerek, speciális diagnosztikai indexek kidolgozása, tesztelése, honosítása.
- Statisztikai módszerek, analízisek, normális adatbázisok, szoftverprogram-könyvtárak felhasználhatóságának tesztelése, honosítása.

## **X. A PET diagnosztika és kutatás applikációjának szükséges eszközei**

- Tesztelni és egységesíteni az agyi PET, illetve PET/CT vizsgálatok indikációinak hazai alkalmazhatóságát.

- Értékelni a PET/CT vizsgálatok illesztését egyes betegcsoportok diagnosztikájában és terápiájában.
- Tesztelni az országos PET adatbank iránti igényt.

## **2. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK**

### **2.1. BETEGEK – ÖSSZESÍTETT ADATOK**

Az értekezésben szereplő SPECT vizsgálati adatok feldolgozása a Nemzetközi Egészségügyi Központ (NEK) és az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet (OITI), Budapest, Division of Radiology and Nuclear Medicine és PET/CT Center, University Hospital, Zürich, Svájc és Nuclear Medicine és PET/CT Centrum Landeskrankenhaus, Klagenfurt, Austria munkahelyeimen szerzett tapasztalatok felhasználásával történtek.

A PET, illetve PET/CT vizsgálatok feldolgozása a hazai PET Központok, National Institutes of Health (NIH), Bethesda (USA), Karolinska Institutet, Stockholm (Svédország), University Hospital, Zürich (Svájc), Landeskrankenhaus, Klagenfurt (Ausztria) és Hopital Tenon, Párizs (Franciaország) PET/CT Centrumainak széleskörű és sokszínű tapasztalatának felhasználásával történtek.

A különböző területeken tapasztalt szemléletek és a gyakorlottság, az értekezésben tárgyalásra kerülő adatok feldolgozását megbízhatóbbá, egységesebbé tette. Az értekezésben szereplő betegek összesített adatait, betegcsoportok és vizsgálati típusok szerint az 1. táblázat szemlélteti. Betegeink klinikai adatait az alkalmazási területek bemutatása során részletesen ismertetjük.

1. táblázat Az értekezésben szereplő betegek és vizsgálati típusok összesítése

| Betegcsoport                          | Vizsgálat típus |                         | Betegszám | Vizsgálatszám | Férfi | Nő  | Átlagéletkor |
|---------------------------------------|-----------------|-------------------------|-----------|---------------|-------|-----|--------------|
| Intracranialis tumor                  |                 |                         |           |               |       |     |              |
| Schwannoma                            | PET             | FDG                     | 7         | 7             | 4     | 3   | 50,1         |
| Glioma                                | PET             | FDG                     | 59        | 50            | 35    | 24  | 40,4         |
|                                       | PET             | MET                     |           | 33            |       |     |              |
| Epilepszia                            |                 |                         |           |               |       |     |              |
| Epilepszia                            | SPECT           | ictalis                 | 29        | 29            | 11    | 18  | 35,4         |
|                                       | SPECT           | provokált ictális       |           | 12            | 2     | 10  | 34,7         |
|                                       | SPECT           | periictalis             |           | 19            | 8     | 11  | 31,6         |
| Neuronális aktiváció                  |                 |                         |           |               |       |     |              |
| Epilepszia                            | SPECT           | beszédkaktiváció        | 31        | 31            | 6     | 25  | 33,1         |
| Daganatok                             | SPECT           | beszédkaktiváció        | 11        | 11            | 4     | 7   | 20,1         |
| Vascularis malformáció                | SPECT           | beszédkaktiváció        | 12        | 12            | 1     | 11  | 28,7         |
| Stroke                                | SPECT           | beszédkaktiváció        | 8         | 8             | 1     | 7   | 50,4         |
| Mozgászavarok                         |                 |                         |           |               |       |     |              |
| Parkinson-kór                         | PET             | FDG                     | 22        | 22            | 19    | 3   | 59,4         |
| MPTP Parkinson-kór                    | PET             | NMSP                    | 1         | 2             | 1     | 0   | 37           |
| Parkinson-kór                         | SPECT           | IBZM                    | 4         | 4             | 4     | 0   | 62,3         |
| Multiszisztémás atrófia               | SPECT           | IBZM                    | 1         | 1             | 0     | 1   | 58           |
| Demenciák                             |                 |                         |           |               |       |     |              |
| Alzheimer-kór                         | SPECT           | vérátáramlás/terheléses | 61        | 81            | 26    | 35  | 59,2         |
| Multiinfarktusos demencia             | SPECT           | vérátáramlás/terheléses | 53        | 73            | 24    | 29  | 69,5         |
| Fronto-temporalis demencia            | SPECT           | vérátáramlás/terheléses | 14        | 24            | 5     | 9   | 63,1         |
| Progresszív szupranukleáris bénulás   | SPECT           | vérátáramlás/terheléses | 2         | 2             | 0     | 2   | 51,9         |
| Huntington-kór                        | SPECT           | vérátáramlás/terheléses | 4         | 4             | 4     | 0   | 49,7         |
| Parkinson-kór                         | SPECT           | vérátáramlás/terheléses | 32        | 52            | 27    | 5   | 59,8         |
| Multiszisztémás atrófia               | SPECT           | vérátáramlás/terheléses | 1         | 1             | 1     | 0   | 58           |
| Wilson-kór                            | SPECT           | vérátáramlás/terheléses | 2         | 2             | 2     | 0   | 49,4         |
| Normo-tensios hydrocephalus (NPH)     | SPECT           | vérátáramlás/terheléses | 124       | 154           | 41    | 83  | 63,2         |
|                                       | SPECT           | liquortéri              |           |               |       |     |              |
| Depresszió                            | SPECT           | véráramlás/terheléses   | 9         | 9             | 1     | 8   | 50,8         |
| Vascularis folyamatok                 |                 |                         |           |               |       |     |              |
| Vascularis folyamatok                 | SPECT           | véráramlás/terheléses   | 150       | 180           | 46    | 104 | 57,7         |
| AVM                                   | PET             | FDG                     | 16        | 22            | 6     | 10  | 38,3         |
| DAF                                   | PET             | FDG                     | 2         | 2             | 1     | 1   | 46,0         |
| Liquortéri patológiák                 |                 |                         |           |               |       |     |              |
| Tumoros folyamatok                    | SPECT           | liquortéri              | 19        | 19            | 2     | 17  | 39,7         |
| Craniocerebrális traumák              | SPECT           | liquortéri              | 38        | 38            | 26    | 12  | 41,9         |
| Vascularis laesiok                    | SPECT           | véráramlás/terheléses   | 36        | 36            | 23    | 13  | 42,7         |
|                                       | SPECT           | liquortéri              |           | 36            |       |     |              |
| Gyulladásos folyamatok                | SPECT           | liquortéri              | 21        | 21            | 14    | 7   | 26,4         |
| Congenitalis fejlődési rendellenesség | SPECT           | liquortéri              | 12        | 12            | 3     | 9   | 29,8         |
|                                       | SPECT           | vérátáramlás            |           | 12            |       |     |              |
| Hydrocephalusok                       | SPECT           | véráramlás/terheléses   | 320       | 320           | 143   | 177 | 51,8         |
|                                       | SPECT           | liquortéri              |           | 320           |       |     |              |
| Pszichiátria                          |                 |                         |           |               |       |     |              |
| Kényszerbetegség                      | PET             | FDG                     | 5         | 10            | 3     | 2   | 31,2         |
|                                       | SPECT           | vérátáramlás            |           | 10            |       |     |              |
| Tourette-szindróma                    | SPECT           | vérátáramlás            | 20        | 20            | 7     | 13  | 19,7         |

## **2.2. MÓDSZEREK – ALKALMAZOTT VIZSGÁLATI PROTOKOLLOK**

### **2.2.1. SPECT vizsgálatok**

#### **Nyugalmi agyi vérátáramlás SPECT térképek**

A leggyakrabban használt trészert a  $^{99m}\text{Tc}$ -mal ( $^{99m}\text{Technécium}$ ) jelölt HMPAO (hexametilén-propilén-amin-oxim) és az ECD (N,N-1,2,etilén-bis-L-cisztein-dietilén-észter), amelyek eloszlása az agyszövetben az agyi perfúzióval arányos. A HMPAO-nak gyors az agyi felvétele, zavaró újraeloszlás nem észlelhető. A radiofarmakon zöme a beadástól számított első két percben kötődik az agyszövethez és a kötődés kb. 6 órán át mérhető. A szürke-és fehérállomány trészert eloszlásának aránya 2:1. A  $^{99m}\text{Tc}$  által okozott sugárterhelés alacsony.

Az ECD-nek szintén gyors az agyi felvétele, ami a felhasználhatóság szempontjából kedvező; in vitro körülmények között stabil. Vizsgálatainkban a HMPAO trészert preferáltuk, tekintettel a jobb eloszlási tulajdonságaira.

A vizsgálatot megelőzően per os 1,2g Káliumperklorátot ( $\text{KClO}_4$ ) kap a beteg a pajzsmirigy és a nyálmirigy blokkolására.

A beteget lefektetjük és ingerszegény környezetben (letakart szem, fülben fül dugó) 15-20 percig pihentetjük. 550-740 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO/ECD intravénás bejuttatását követően 15-20 perccel kezdjük az adatgyűjtést SPECT kamerával. Az adatgyűjtés  $64 \times 64 \times 16$  matrixon, 64 projekcióval, 50 mp/projekciós idővel, 180 fok elfordulással történik. Gyengítési korrekciót alkalmazva (gyengítési együttható:  $0,12 \text{ cm}^{-1}$ , pixel kalibrációs faktor:  $0,58 \text{ mm/pixel}$ ), Gaussian filter segítségével, 3,9 mm szeletvastagsággal rekonstruáltuk a képeket. A feldolgozást vizuális, szemikvantitatív és kvantitatív kiértékeléssel, speciális Region of Interest (ROI, feldolgozás szempontjából érdekes régió) programmal végeztük.

A betegeink SPECT eredményét minden esetben összehasonlítottuk a klinikai, MR és egyéb vizsgálati adataikkal.

#### **Ictalis/provokált ictalis SPECT térképek**

Epilepszia műtéti kivizsgálás részeként nyugalmi, provokált és/vagy spontán ictalis vérátáramlás SPECT vizsgálatokat végeztünk minden betegben az előzőekben leírt, standard vérátáramlás SPECT technikával. A betegek vizsgálata minden esetben video-EEG, szoros klinikai megfigyelés alatt történt. Provokált ictalis vizsgálat során, 6mg/kg Pentetrazolum intravénás beadását követően, a roham megjelenésének (EEG, klinikai megjelenés, a beteg jelzése alapján)

lehető legkorábbi pillanatában, 740 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO bejuttatására került sor. A SPECT begyűjtést 20 perc elteltével végeztük (58, 81, 86).

### **Beszédaktivációs SPECT térképek**

Ingerszegény környezetben, letakart szemmel, félig ülő helyzetben van a beteg. Sztereo Transcranialis Doppler (TCD) monitorizálás esetében a TCD vizsgálatot végző orvos (Dr. Balogh Attila) két ultrahangos fejet helyezett a betegek fejére. A neuropszichológussal vagy vizsgáló orvossal (Donauer Nándor, Dr. Borbély Katalin) történt előkészítésnek megfelelően a beteg elkezd beszélni. A beszédnek egy általunk meghatározott pillanatában elkezdődik a szimultán TCD mintavételezés mindkét oldali artéria cerebri médiában. A spontán beszéd 20. másodpercében (mp) a SPECT vizsgálathoz választott 740 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO radiofarmakont intravénásan a betegbe juttatjuk. A beszéd további 3 percen át folyamatosan tart, amit 15 perces pihenő követ. A TCD regisztráció a beszéd megkezdésétől számított 180 mp-ig folyik. A pihenő (nyugalmi) időt követően megtörténik a beteg SPECT vizsgálata.

**Sztereo TCD** monitorizálás esetében meghatároztuk a beszédközpont oldaliságát és az eredményt összehasonlítottuk az rCBF SPECT módszerrel regisztrált perfúziós mintázat adataival.

### **Posztzinaptikus dopamin D<sub>2</sub> receptor SPECT térképek**

A tézisekben tárgyalásra kerülő vizsgálatokhoz 185 MBq  $^{123}\text{I}$ -IBZM ( $^{123}\text{I}$ -3-jodo-6-metoxibenzamid) trészert injektáltunk intravénásan, a pajzsmirigy 1,2 g káliumperkloráttal történő blokkolását követően. A vizsgálatokat SPECT kamerával, alacsony energiájú, LEHR kollimátorral végeztük. Az adatgyűjtést 10, 75, 120 perccel (n=2), illetve 10, 120, 360 perccel (n=3) végeztük a trészert beadását követően. Az adatgyűjtés 3,9 mm szeletvastagságú nyers képek esetén 64 frame/50sec/projekció volt. A „nyers” képek előállítása 64x64x16-os matrix mérettel, „low 25,4 cm square” detektor-maszkkal, 64 projekcióval, 180 fok elfordulással történt. Az agyi receptor SPECT képek egymáshoz forgatása az orbitomeatalis vonalban történt speciális reorientációs program segítségével. Gyengítési korrekciót minden esetben végeztünk, gyengítési együttható:  $0,12\text{ cm}^{-1}$  és pixelkalibrációs faktor: 0,58 mm/pixel értékek felhasználásával. Az adatok rekonstruálása Gaussian filterrel történt (cut off: 38,0, order: 20,0) 3,9 mm szeletvastagsággal.

### **Liquortéri SPECT térképek**

A *liquortéri SPECT* mérés a liquor tér vizsgálatára kidolgozott szcintigráfias módszer, amikor a liquor térbe juttatott, a liquorral egyenletesen elkeveredett radiofarmakon (rfa) áramlását és felszívódását sorozatban készített planáris és SPECT felvételekkel követjük és jelenítjük meg.

Az általunk kidolgozott orvos-technikai paramétereknek megfelelően a rutin 6 és 24 órás SPECT felvételeket 1 és 3 órában is, szükség esetén (gyerekek, liquorsipoly, kismértékű vagy középvonali eltérések) más időpontok szerint vagy gyakrabban készítjük.

A liquor tér egészének, valamint a liquorfelszívódás ütemének megítélése céljából teljes test SPECT kompartment méréseket is végeztünk.

A trészert ciszternálisan, lumbalisan, esetenként intraventricularisan vagy a cisztába juttattuk be, a vizsgálati céltól függően. Vizsgálatainkhoz (70 kg testsúlyra) 100-200 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA (dietilén-triamin-pentaacetát), ritkán 20-40 MBq  $^{111}\text{In}$ -DTPA trészert fiziológias konyhasó oldatát 2 ml össztérfogatban adtuk be, bejuttatás közben a liquorral keverve.

### **Direkt shuntvezetési SPECT térképek**

alkalmával 20-40 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechetátot juttattunk a shunt-be, annak szelepébe vagy csövébe. Beadás után azonnal mérjük a trészert áramlási ütemét, megjelenését a shuntrendszerben. Ezzel egyidőben regisztráljuk a radiofarmakon megjelenését vagy hiányát a kamrarendszerben, a craniospinalis átmenetben, a spinalis régiókban. A liquordinamikai viszonyok felmérése mellett a teljes test SPECT vizsgálatok során értékeljük az intracranialis és spinalis liquor téri mintázat jellegét és döntünk a későbbi felvételsorozatok szükségességéről, gyakoriságáról.

A *liquor áramlás* ütemének meghatározásához és a rezorpció viszonyok meghatározásához kontroll felvételsorozatokból teljes test liquor téri kompartment számításokat végeztünk.

## **2.2.2. PET vizsgálatok**

### **$^{18}\text{F}$ -FDG PET térképek**

A  $^{18}\text{F}$ -fluordezoxiglükóz ( $^{18}\text{F}$ -FDG) PET vizsgálatához alkalmazott  $^{18}\text{F}$ -FDG jelzőanyagot (radioaktív izotóppal jelölt szőlőcukor molekulát) intravénásan juttatjuk a betegbe. Ingerszegény környezetben minimum 30 percig vár a beteg és ezt követően kezdődik a PET mérés, illetve

PET/CT vizsgálat. A vizsgálat teljes időtartama (PET) 45-120 percről, (PET/CT) 10-20 percre csökkent.

*Dinamikus gyűjtés:* A trésszer beadását követően 30 perc elteltével vérmintavételezés történik a glükóz metabolikus ráta kvantitatív meghatározására.

A vizsgálatot megelőzően 4-6 órával a vizsgálatra kerülő személy nem étkezhet, bőségesen fogyaszt cukormentes folyadékot (ásványvíz, keserű tea, stb.). Vizsgálatot követően a beteg étkezhet, és továbbra is bőségesen fogyaszt folyadékot. Inszulinkezelés esetében a napi étkezési rend, inzulin adagolás nem változik.

A vizsgálatot megelőzően tisztázandó a vércukorszint és a terhesség esetleges fennállása. A magas vércukor befolyásolja a glükóz-metabolikus-térképet. Fizikai megterheléssel járó tevékenység (fizikai munka, testedzés, stb.) a vizsgálatot megelőzően 48 órával kerülendő.

A sugárterhelés 370MBq (10mCi) FDG injektálása esetén 7-10mSv.

A vizsgálatok kiértékelése vizuálisan, szemikvantitatív és kvantitatív módszerekkel történt (46, 114, 366).

### **<sup>11</sup>C-Metionin PET térképek**

A <sup>11</sup>C-Metionin (<sup>11</sup>C-Met) PET vizsgálatához alkalmazott <sup>11</sup>C-Metionin jelzőanyagot (radioaktív izotóppal jelölt aminosav molekulát) intravénásan juttatjuk a betegbe. Beadást követően 20-25 perccel kezdődik a PET mérés, illetve PET/CT vizsgálat. Az adatgyűjtés teljes időtartama, PET esetében 60-120 percről, PET/CT esetében 15-20 percre csökkent.

A vizsgálatot megelőzően 4 órával a vizsgálatra kerülő személy nem étkezhet, bőségesen fogyaszt folyadékot (ásványvíz, keserű tea, stb.). Vizsgálatot követően étkezhet a beteg és továbbra is bőségesen fogyaszt folyadékot. Inszulinkezelés esetén a napi étkezési rend és az inzulin adagolás nem változik.

A sugárterhelés 740MBq (20mCi) metionin injektálása esetében 12-15mSv.

A vizsgálatok kiértékelése vizuálisan és szemikvantitatív módszerekkel történt (114).

### **<sup>11</sup>C-N-Metilsziperon PET térképek**

A <sup>11</sup>C-NMSP (<sup>11</sup>C-N-Metilsziperon) PET vizsgálatokat „On”-Dopa és „Off”-Dopa állapotokban végeztük. Trésszerkinetikai feldolgozás céljából a dinamikus begyűjtéshez vérminta vételezés történt. Az „Off”-Dopa vizsgálatot megelőzően gyógyszerelésben nem részesült a beteg, majd

„On”-Dopa vizsgálat során visszakarta a gyógyszer, egyénre szabott gyógyszerelés szerint (2. táblázat).

**2. táblázat** "On"-Dopa és "Off"-Dopa NMSP vizsgálatok körülményei

| Nap         | Gyógyszerelés     | H&Y | PET  |
|-------------|-------------------|-----|------|
| <b>DOPA</b> |                   |     |      |
| 1           | leállítva 6-7/nap | II  |      |
| 4           |                   | III |      |
| 4,5         |                   | IV  | NMSP |
| 5           |                   | IV  | FDG  |
| 6           | újrakezdve 3/nap  | IV  |      |
| 8           | adagnövelés 6/nap | III |      |
| 11          |                   | II  |      |
| 11,5        |                   | III | NMSP |
| 13          |                   | II  |      |

7,4 mCi 80µg NMSP (1,4µg/kg) trészert kapott a beteg „Off”-Dopa és 9,3 mCi 80µg NMSP-t az „On”-Dopa vizsgálat alkalmával.

A vizsgálat 1 perc elteltével kezdődött trészereadást követően, frémként 1-2 millió teljes szignálszámmal. A sugárterhelés 7-8 mSv-t jelentett a beteg számára.

A vizsgálat kiértékelése vizuálisan, szemikvantitatív és kvantitatív módszerrel történt (68).

A PET és SPECT vizsgálatok feldolgozását, a megválaszolható célok függvényében alkalmazott speciális ROI technikákkal trészerekinetikai modell alkalmazásával végeztük és az alkalmazási területeknél részletezzük.

## 2.3. ALKALMAZÁSI TERÜLETEK

### 2.3.1. Intracranialis tumorok

#### Kutatási kérdés felvetésének indoklása

##### Craniális és spinalis schwannomák

A schwannomák az agydaganatok 8-9%-át teszik ki (321). Ezeknek a tumoroknak az előfordulása sporadikus vagy neurofibromatosis 2-vel (NF2) asszociált. A schwannomák többnyire

benignusak, de a betegség mutathat agresszív lefolyást, recidiválhatnak (335), fatális kimenetelűek lehetnek (321).

Problémát jelenthet a tumorszövetnek a hegszövettől, az oedemás területtől való elkülönítése, terápiás (műtét, sugárterápia, stb.) beavatkozást követően. Jól ismert tény, hogy a kontrasztanyag halmozású területeket a vér-agy gát károsodásával járó tumor részekkel asszociálják, ami más típusú laesiokban (pl. sugárnekrózis) is előfordulhat.

A  $^{18}\text{F}$ -FDG PET (glükóz metabolizmus) térkép szoros párhuzamban áll a szövetek energiafelhasználásával, ezért lehetőséget nyújthat a schwannomák eltérő növekedési ütemének, recidíva készségének, terápiás válaszánaak a felmérésében.

## **Gliomák**

Az elsődleges intracraniális tumorok a halálokok 1,2 %-át jelentik, amelynek több mint 50%-át a gliomák teszik ki (321). Felnőtt korban a gliomák több mint 70%-a malignus (334). A primer malignus formák műtétet követően fél és egy év között recidiválnak, de a totálisan eltávolított benignus formák is kiújulhatnak. A kiújulás ideje elsősorban a malignitás fokától, a sebészi radikalitástól függ. Az alkalmazott sebészi, sugár és kemoterápia ellenére is, a gliómás betegek túlélése elkeserítő, és ezen az elmúlt évtizedek alap és klinikai kutatási eredményei jelentősen nem változtattak (365).

Jól ismert, hogy a gliómák diagnosztikájában rutinszerűen alkalmazott CT, MR vizsgálatok során megfigyelhető kontrasztanyag halmozás háttérében tumoros és nem tumoros eredet egyaránt állhat. Fontos kérdés, a tumorhatárok pontos megjelenítése, amiben a PET által nyújtott metabolikus mérési lehetőségek felülmúlhatják a korábban alkalmazott rutin technikákat (107, 114, 367).

A napjainkban alkalmazott MR mérések, a traktográfia, DWI (Diffusion Weighted Imaging), MRS (MR Spektroszkópia), fMR (funkcionális MR) számos kérdés megválaszolásában fontosak és ígéretesek, és megbízhatóságuk mérése a biológiai viselkedés megítélésében, a tumorhatárok megjelenítésében, az élő tumorszövet és a nekrosis elkülönítésében a PET-tel szemben, evidencián alapuló adatok szempontjából még folyamatban van.

A PET lehetőséget nyújt a gliómák metabolizmusának feltérképezésére és ez által lehetőséget nyújt az eltérő terápiás választ mutató, különböző prognózisú elváltozások elkülönítésére. Kb. 80 éve született az a felismerés, amely szerint a daganatok anaerob glikolízise a malignitásuk függvényében fokozódik (363). Ezen a hipotézisen alapult Di Chiro (148) úttörő értékű munkája,

amikor elsőként igazolta, hogy a low grade és high grade gliómák cukoranyagcsere szintje eltérő. A különböző PET munkacsoportok véleményei megoszlottak a tumorok trészervelvételi jellegzetességeit illetően, és akadtak szerzők, akik nem tartották megbízhatónak és megfelelően szenzitívnek a  $^{18}\text{F}$ -FDG PET trészer a méréseikben. A vizsgálat szenzitivitását gliómákban 40 és 99% közöttinek véleményezik (110). Ezért napjainkban is számos munkacsoport tanulmányozza az  $^{18}\text{F}$ -FDG és nem-FDG trészerek, mint L-metil- $^{11}\text{C}$ -metionin ( $^{11}\text{C}$ -Met), (O-(2-[ $^{18}\text{F}$ ])-fluor-etil-l-tirozin ( $^{18}\text{F}$ -Fluor-etil-tirozin,  $^{18}\text{F}$ -FET)  $^{18}\text{F}$ -fluor-timidin ( $^{18}\text{F}$ -FLT),  $^{18}\text{F}$ -fluor-metil-kolin ( $^{18}\text{F}$ -kolin) és egyéb ligandok felhasználhatóságát a tumorok diagnosztikájában (23, 56, 62, 63, 72, 74, 79, 83, 84, 105, 107, 110, 114, 118, 120, 121, 145, 163, 185, 196, 214, 215, 235, 237, 243, 299, 300, 360, 364).

A glükóz felhasználási térkép kiértékelése során a munkacsoportok zöme a teljes tumor régió metabolizmusát hasonlítja az ellenoldali ép szövetekhez, vagy átlag tumor glükózfelhasználási értékekkel számolnak. Felmerül a kérdés, hogy a különböző szerzők által alkalmazott különböző mérések vezethetnek-e azonos eredményre, valamint, hogy a munkáik során megfelelő módszert alkalmaztak-e, a megfelelő diagnosztikai indikátort. A kvantitatív PET mérést bonyolultnak és időigényesnek tartják, viszont előfordulnak mérési területek, tudományos értékű feldolgozások, ahol ezekre az egyedülálló információt nyújtó adatokra szükség van és nem megkerülhetők.

A kvantitatív PET vizsgálatok lehetőséget nyújtanak a szövetek eltérő metabolizmusának, receptoraktivitásának különböző biokémiai folyamatainak pontos meghatározására, ami a módszer megfelelő standardizálását követően a klinikai gyakorlatban jól alkalmazható. Az utóbbi időben az egyszerű kivitelezhetőségének köszönhetően, egyetértés van a standard uptake value (SUV) használatát illetően, amit számos onkológiai betegségben, különböző trészerek alkalmazásával végzett vizsgálatokban széleskörűen alkalmaznak. A low grade és high grade gliómák elkülönítésében ma sincs egyetértés a gyorsan és megbízhatóan alkalmazható, diagnosztikai index tekintetében.

Ezért fontosnak találtuk olyan speciális diagnosztikai indikátor kidolgozását a magas és alacsony grádusú gliómák elkülönítésében, amely gyors, megbízható és a mindennapi rutinban jól alkalmazható. A tumorok biológiai aktivitásának mérése mellett fontosnak tartottuk a sebészi vagy sugárterápiás alkalmazások tervezéséhez alkalmazható módszer(ek) tesztelését a tumorhatárok megbízható feltérképezésében vizualizálásában és az eloquens áréakhoz való viszonyának megítélésében.

## **Betegek**

### **Craniális és spinalis schwannomák**

<sup>18</sup>F-FDG PET vizsgálatok. Neuroimaging Center, NIH, Bethesda PET Centrumában schwannomával diagnosztizált csoportból kiemeltünk 7 beteget (4 férfi, 3 nőbeteg; átlagéletkor: 50,1 év; 18 és 72 év között), akiknek az utánkövetése minimum 5 éves (5-8 év) volt. A betegek teljes pre-PET és poszt-PET klinikai és vizsgálati adatai rendelkezésünkre álltak (46). 3 beteg műtétet megelőzően, 4 beteg műtétet követően került PET vizsgálatra, reziduális vagy recidív tumor tisztázása céljából.

### **Gliomák**

<sup>18</sup>F-FDG PET vizsgálatok. A Karolinska Institutet, Stockholm és az OITI-ban kezelt betegeinkből (PET vizsgálatok: DOTE PET Centrum, hazánk akkoriban egyetlen PET vizsgálati lehetőséget nyújtó központja, OEP finanszírozásban részesült betegek) 35-35 intracranialis gliomában szenvedő beteg adatait dolgoztuk fel. A betegek az etikai követelményeknek megfelelően, az Intézetek engedélyével kerültek vizsgálatra, feldolgozásra és közlésre. Csak azok a betegek (n=59) kerültek tudományos feldolgozásra, akiknek a teljes vizsgálati adatai (egységes feldolgozás céljából), a teljes pre-PET és poszt-PET klinikai dokumentációja, biopszia és/vagy műtési eredményei rendelkezésünkre álltak (114). Az OITI betegek PET vizsgálatainak teljes nyersanyagához, tudományos feldolgozás céljára, a DOTE PET Centrum akkori igazgatójától (Prof. Dr. Trón Lajos) szóbeli és írásbeli egyeztetést követően kaptunk hozzáférést. A DOTE PET Centrum Igazgatója és munkatársa a vizsgálatok végzéséért, és a PET képek egy részének (9 beteg) az analízisben nyújtott asszisztálásáért köszönetnyilvánításban részesült (114).

Betegeink nem szerinti megoszlása: 35 férfi- és 24 nőbeteg; átlagéletkor: 40,4 év; 16 és 69 év között. A 34 primer és 25 recidív tumoros betegben <sup>11</sup>C-Met (n=50) és/vagy <sup>18</sup>F-FDG (n=33) PET vizsgálat került feldolgozásra. 24 betegben mindkét trésszerrel történt vizsgálat. A hisztológiai diagnózist a stereotaxiás biopszia (n=30) vagy a műtési eredmény (n=29) biztosította. A stereotaxiás biopszia és a műtési beavatkozás a PET vizsgálatot követő 3 héten belül történt.

<sup>11</sup>C-Metionin PET vizsgálatok. A Karolinska Institutet, Stockholm és az OITI beteganyagából (részletesen lásd <sup>18</sup>F-FDG PET vizsgálatoknál) csak azok a betegek kerültek tudományos feldolgozásra, akiknek a teljes vizsgálati anyaga (egységes feldolgozás céljából) a teljes pre-PET

és poszt-PET dokumentációja, szövettani, anamnesztikus adatai rendelkezésünkre álltak. A betegek az etikai követelményeknek megfelelően, az Intézetek engedélyével kerültek vizsgálatra, feldolgozásra és közlésre.

Az OITI betegek PET vizsgálatainak teljes nyersanyagához, tudományos feldolgozás céljára, a DOTE PET Centrum akkori igazgatójától (Prof. Dr. Trón Lajos) szóbeli és írásbeli egyeztetést követően kaptunk hozzáférést. A DOTE PET Centrum Igazgatója és munkatársa a vizsgálatok végzéséért, és a PET képek egy részének (9 beteg) az analízisben nyújtott asszisztálásáért köszönetnyilvánításban részesült (114).

## **Módszer – alkalmazott kiértékelési technikák**

### **Craniális és spinalis schwannomák**

<sup>18</sup>F-FDG PET térképek. A <sup>18</sup>F-FDG PET képek vizuális, szemikvantitatív és kvantitatív értékelésénél a tumor-régió FDG tréserfelvételi mintázatát a fehérállományi, az ellenoldali régiók és a cerebelláris FDG felvételi értékekhez viszonyítottuk.

*ROI kijelölés:* 8 mm átmérőjű ROI-kat helyeztünk a tumor legaktívabb részére. MR/CT felvételek segítették az anatómiai lokalizálást. 8 mm-es ROI-kat helyeztünk továbbá a cerebellaris cortexre és 6 mm átmérőjű ROI-kat a temporalis régió fehérállományi részére. Minden ROI értéket a beteg saját adataihoz normalizálva kaptunk és a továbbiakban a normalizált értékekkel számoltunk. Ezt követően meghatározásra kerültek a referencia régiókhoz történő arányszámítás. A kapott adatokat, PET eredményeket összevetettük a klinikai és morfológiai adatokkal (46).

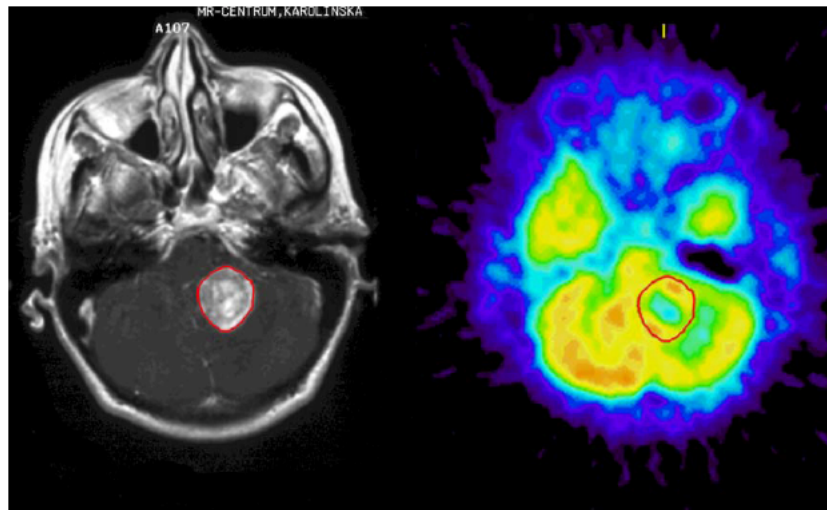
### **Gliomák**

<sup>18</sup>F-FDG PET térképek. A <sup>18</sup>F-FDG PET vizsgálatok vizuális, szemikvantitatív és kvantitatív értékelésénél különböző viszonyításokat, indexeket számoltunk. A tumor-régió maximális FDG halmozási értékét viszonyítottuk a centrum semiovale glükóz felhasználási szintjéhez, az átlagos tumor halmozási értékeket az ellenoldali tükörrégióhoz és osztottuk a fehérállomány FDG felvételi szintjével (114). A ROI kijelölést és feldolgozást standard program szerint végeztük minden betegben, ld. <sup>11</sup>C-Metionin vizsgálatoknál.

<sup>11</sup>C-Metionin PET térképek. <sup>11</sup>C-Metionin PET vizsgálatok vizuális, szemikvantitatív és kvantitatív értékelésénél a tumor-régió tréserfelvételi mintázatát az ellenoldali nem-tumorális szöveti

mintázattal viszonyítottuk, mértünk és számítottunk maximális és átlagos tumor trészer felvételi értékeket, amelyeket az agy választott referencia régióhoz viszonyítottunk (114).

*ROI kijelölés.*  $^{18}\text{F}$ -FDG és  $^{11}\text{C}$ -Met vizsgálatok esetében, a tumor ROI-kat a T1 súlyozott, kontrasztanyag MR szeleteken jelöltük meg, majd illesztettük a  $^{11}\text{C}$ -Met és  $^{18}\text{F}$ -FDG PET képekre (1. ábra).



**1. ábra** ROI kijelölés a T1 súlyozott kontrasztanyag MR és  $^{18}\text{F}$ -FDG PET transzverzális metszetképeken

A tumor kiterjedése minden esetben elérte a 3 cm átmérőt. A ROI-k tartalmazták a tumorszövet kiterjedésének megfelelően halmozó régiót és nem tartalmaztak normális felvételt mutató agyi részleteket.  $^{11}\text{C}$ -Met képeken a tumor ROI-t az ellenoldali tükrö régióba tükröztük. Ezt követték a fehérállományi ROI meghatározások. A tumor ROI kijelölés mindig a legaktívabb  $^{18}\text{F}$ -FDG és  $^{11}\text{C}$ -Met felvétellel regisztrált régióra (tumor-halmozási csúcspont) történt. A fehérállományi ROI (1 cm) minden esetben a tumorról ellenoldali régióba került. A kiértékelés során, minden esetben, a tumor-, fehérállomány-, és tükröregió-ROI-kat a beteg saját adataihoz normalizálva kaptuk és számoltuk. Ezt követően meghatározásra került a tumor ROI, fehérállomány ROI, tükröregió ROI, illetve a referencia ROI régió közötti arányszámítás.

A következő  $^{11}\text{C}$ -Met és  $^{18}\text{F}$ -FDG felvételi hányadosokat számoltuk: a) tumor/fehérállomány – az átlagos tumor trészerfelvételi érték osztva a fehérállomány trészerfelvételi értékével; b) tumor\_max/fehérállomány – a tumor maximális aktivitásértéke osztva a fehérállomány trészerfelvételi értékével; c) tumor/tükröregió – átlagos tumor trészerfelvételi érték osztva a tükröregió átlagos trészerfelvételi értékével.

A folytonos prognosztikai változók, biopszia segítségével meghatározott szövettani grádushoz viszonyított diagnosztikai teljesítményének vizsgálatához ROC (receiver operating characteristics) görbét készítettünk (empirikus ROC görbék, a szomszédos pontokat egyenes szakaszok kötik össze) (191). A görbe alatti területeket (the areas under the ROC curves, AUC) és azok 95%-os konfidencia intervallumát (CI) Hanley és McNeil módszere segítségével számítottuk (191). A fenti számításokat a SAS® 8.2 programcsomag segítségével végeztük (323).

### **2.3.2. Epilepszia**

#### **Kutatási kérdés felvetésének indoklása**

Az epilepszia gyakori megbetegedés, ~1% körüli előfordulással és ~50 beteg/100 ezer lakos/év új esetszámmal (162, 197).

Az epilepszia diagnosztikája és klasszifikációja a klinikai történetre, az anamnézisre, az epilepsziás történet lefolyására és az elektromos EEG-jelek mintázatára épül (155, 276, 309, 362).

Fokális epilepsziában szenvedő betegek kb. 25%-a gyógyszerrezisztens. Ebben a betegcsoportban az epileptogén fókusz megszüntetése céljából, az epilepszia sebészeti, mint alternatív, egyetlen ígéretes terápiás megoldás jön szóba (8, 9, 85, 86, 187, 303).

A sebészi kezelés eredménye a betegség hátterében álló epileptogén fókusz tisztázásának és megbízható lokalizálásának egyértelmű függvénye. A funkcionális képalkotásnak ebben a betegcsoportban alapvetően fontos a szerepe (47, 48, 54, 92, 350, 367).

Az epilepszia preoperatív kivizsgálásban, a hazánkban is befogadott agyi glükózmétabolikus PET és az ictalis/periictalis/interictalis perfúziós SPECT vizsgálatok jól használható információval bírnak (63, 69, 74, 81, 86, 92, 99, 103, 104, 110, 275). Ismert morfológiai laesio esetén fontos annak az igazolása, hogy a kóros agyi tevékenységért felelős terület azonos-e az MR-rel kimutatott morfológiai elváltozással. Amennyiben morfológiai elváltozás nem igazolható, úgy különösen hasznosak a funkcionális képalkotó eljárások (8, 9, 47, 48, 52-54, 58, 92).

Ezek az eljárások fontos szerephez jutottak a féltekei dominancia nem-invazív meghatározásában, ismert eloquens área környéki morfológiai elváltozások okozta működészavarok és az eloquens áréával való viszonyának feltérképezésében (64, 65, 77, 82, 100-102, 106, 110, 111).

A napjainkban alkalmazható funkcionális és morfológiai képalkotó eljárások (CT, MR, fMR, fTCD, DWI) nagyfokú szenzitivitása és specifitása ellenére is felmerülnek diagnosztikai problémák, ellentmondásos vélemények, amelyekben a radionuklid technikáknak helye lehet.

Ezért vizsgálatainkban tanulmányoztuk az ictalis (ictalis/periictalis/provokált ictalis) és aktivációs vizsgálatok funkcionális mintázatát és teszteltük a perfúziós térképek alkalmazhatóságát és megbízhatóságát a terápiarezisztens fokális epilepsziában szenvedő betegek preoperatív kivizsgálásában. Tanulmányoztuk a gyógyszeresen provokált ictalis vizsgálatok kivitelezhetőségét és teszteltük a megbízhatóságát.

### **Betegek**

Preoperatív kivizsgálásban részesült betegeink közül kiemeltük 29 betegünk anyagát, akiknek az ictalis SPECT eredménye korrelált a klinikai adatokkal, beleértve a műtéti és követési eredményeket. 3 betegünkben nem volt kimutatható MR elváltozás. A hagyományos preoperatív vizsgálati eredmények 7 esetben ellentmondásosak vagy bizonytalanok voltak. Minden betegben történt interictalis  $^{18}\text{F}$ -FDG PET vizsgálat. 12 betegben provokált ictalis vizsgálatot végeztünk 6mg/kg Pentetrazolum (Metrazol) intravénás (iv) bejuttatásával, EEG és videó monitorozás mellett.

### **Módszer – alkalmazott kiértékelési technikák**

Provokált ictalis/ictalis SPECT térkép. A vizuális és kvantitatív értékelések során a nyugalmi és ictalis vizsgálatok perfúziómegoszlását vizsgáltuk. A nyugalmi állapotnak megfelelő mintázat szolgált alapul minden betegben az ictalis vizsgálatokhoz. Az elváltozások trésszerfelvételi mintázatát a nyugalmi cerebellaris regionális trésszerfelvételhez viszonyítottuk. Vizuális kiértékelés során meghatároztuk a "magas" (hiper-) aktivitású és "alacsony" (hipo-) aktivitású területek megoszlását, kiterjedését, különös tekintettel a valószínűsíthető fókusz, a perifokális és a fókusztól távolabb eső területekre vonatkozóan.

A ROI kiértékelést erre a célra kidolgozott speciális szoftverprogram segítségével végeztük, amelyet a vizsgálatot vezető és minden esetben értékelő orvos (Dr. Borbély Katalin) és a SPECT kameragyártók szakemberei közösen dolgoztak ki. Automatikus teljes agykontúr (Whole Brain, WB) kijelölés (lehetőség manuális igazításra, újrarajzolásra) után a kapott szeletek átlagolásával WB átlag számítás történt. Kör alakú (12 mm) ROI-kat helyeztünk a cerebellumra (CE), basalis ganglionokra (BG), a frontalis (FC), temporalis (TC), parietalis (PC) és occipitalis cortexre (OC).

Valamennyi ROI tükrözése az ellenoldalra (lehetőség manuális igazításra) automatikusan történt. Minden ROI normalizálása a WB átlaghoz történt. Minden egyes betegnél a különböző statisztikai számítások alapját az ictalis/periictalis és nyugalmi vizsgálatok adatainak a különbsége és az rCBF oldaldifferencia értéke képezte  $((BAL-JOBB)/JOBB \times 100\%)$ .

Az interictalis  $^{18}\text{F}$ -FDG PET vizsgálat kiértékelése vizuálisan történt (hozott képek alapján). A hipometabolikus területek kifejezettségét 3 csoportba soroltuk: szignifikáns oldalkülönbség, nincs eltérés és bizonytalan oldaliság.

### **2.3.3. Neuronális aktiváció**

#### **Kutatási kérdés felvetésének indoklása**

##### **Féltekei dominancia**

A féltekei dominancia meghatározására az epilepsziasebészetben Wada-tesztet alkalmaznak (361), ami invazív eljárás, és 5% körüli morbiditással jár (247). A kiértékelés során nehézséget jelenthet az amobarbitalnak a figyelemre, illetve a beszédközpontra kifejtett hatása miatt kialakuló deficit elkülönítése. Az eredményt befolyásolhatja az injektált amobarbital átjutása a Willis-körön az ellenoldali hemisphaeriumba (200). Az fMR napjaink egyik fontos, jól alkalmazható technikája (146, 218). A korábbiakban felmerült technikai problémák egyre inkább megoldást nyernek, de előfordul, hogy a betegek egy részében a vizsgálat nem végezhető vagy nem minden esetben vezet megbízható eredményhez (28, 110, 146, 182).

A féltekei dominancia nem invazív meghatározásában hasznos az fTCD módszer (64, 194, 221, 222), amely lateralizál, meghatározza a domináns féltekét, de nem vizualizálja a beszédközpontot, amire a terápia megtervezésében szükség lehet.

A kognitív aktivitás és az energia metabolismus közötti szoros összefüggés miatt (371) a PET megbízhatósága és értéke jelentős az eloquens areák feltérképezésének tanulmányozásában, beleértve a különböző beszédaktivációs vizsgálatokat (110, 144, 165, 260, 296).

Érdekes módon, a véráramlási viszonyokat megbízhatóan mérő  $^{133}\text{Xe}$ -inhalációs mérések a regionális véráramlásban, (rCBF, regional cerebral blood flow), nagy egyéni variációt (0-30%) mutattak organikus demenciák és pszichés megbetegedések miatt vizsgált betegekben, de az aktivált régióban szignifikáns értékű véráramlás fokozódást nem tudtak igazolni (315). Szöveg és képanalízis vizsgálatokban a legmagasabb interhemisphaerális rCBF különbség 5% körüli volt.

*Mára bizonyított, hogy az aktivációs vizsgálatok eredményessége a megfelelően alkalmazott és kidolgozott aktivációs feladatok szoros függvénye. Ezért feltételeztük, hogy megfelelő aktivációs feladatok kidolgozásával tesztelhetjük az agyi vérátáramlás SPECT vizsgálatok alkalmazhatóságát a Broca és a Wernicke areák megjelenítésében. A  $^{99}\text{Tc}$ -HMPAO trészert kb. 80%-a kötődik az agyszövetben a beadástól számított első két percben, így mintegy pillanatfelvétel készíthető az aktivált corticalis areáról.*

### **Agyi plaszticitás**

A különböző agyi laesiók okozta működészavarok és az agyi plaszticitás tanulmányozása Broca-tól a napjainkig tart. A neuronális funkciómintázatokat kezdetben PET-tel majd fMR technikákkal tanulmányozták és vizsgálták (110, 218, 270).

A metabolizmus és áramlás közötti szoros korreláció lehetőséget nyújtott perfúziós mérésekre.

A korábbi perfúziómérések eredménytelenségétől eltekintve a beszédaktivációs SPECT módszer alkalmazhatóságát teszteltük, megfelelő aktiválási feladat kidolgozásával, illetve annak felhasználásával eloquens area, illetve környéki laesiós betegeinkben.

### **Betegek**

Epilepszia (n=31), daganat (n=23), arteriovenosus malformáció (AVM, n=12), stroke (n=8) miatt preoperatív kivizsgálásban részesült betegeinkben és normális kontroll személyekben (n=10) aktivációs perfúziós SPECT méréseket végeztünk a fiziológiás és patológias neuronális aktivációs mintázatterképek tanulmányozása és a megfelelő aktivációs feladatok kidolgozása és tesztelése céljából. Az aktivációs térképek eredményét minden esetben összehasonlítottuk a betegek teljes klinikai anyagával, a kivizsgálás során nyert más vizsgálati eljárások eredményével és a követés alkalmával kapott adatokkal.

### **Módszer – alkalmazott kiértékelési technikák**

#### **Féltekei dominancia**

Nyugalmi és beszédaktivációs SPECT – térképek. Az adatok feldolgozását vizuálisan és speciális ROI technikával végeztük, amelyet a vizsgálatot vezető, ill. kiértékelő orvos (Dr. Borbély Katalin) és a SPECT kameragyártók szakemberei közösen dolgoztak ki. Automatikus teljes agykontúr (Whole Brain, WB) kijelölés (lehetőség manuális igazításra, újrarajzolásra) után a

kapott szeletek átlagolásával WB átlag számítás történt. Kör alakú (12 mm) ROI-kat helyeztünk a cerebellumra (CE), basalis ganglionokra (BG), a frontalis (FC), temporalis (TC), parietalis (PC) és occipitalis cortexre (OC). Valamennyi ROI tükrözése az ellenoldalra (lehetőség manuális igazításra) automatikusan történt. Minden ROI normalizálása a WB átlaghoz történt. A statisztikai számításaink alapját a beszédaktivációs és nyugalmi vizsgálatok során nyert perfúziós adatok különbsége, az rCBF oldaldifferencia értéke képezte  $(BAL-JOBB)/[(BAL+JOBB)/2] \times 100$  (101).

Megjegyzés: Az első 20 beszédaktivációs SPECT vizsgálatot fTCD módszerrel kombinálva, párhuzamosan végeztük. Az aktivációs (folyamatos verbális, beszédmegértés) vizsgálatainkhoz pszichológus (Donauer Nándor) és a vizsgálatokat irányító, többnyire végző és értékelő orvos (Dr. Borbély Katalin) segítségével aktivációs feladatokat dolgoztunk ki, a célzott agyi funkciók (eloquens áréák) megjelenítésére (64, 101).

### **Agyi plaszticitás**

A Broca vagy Wernicke áréát involváló vagy közvetlen környezetében lévő tumorok esetében az előzőekben leírt speciális ROI technikával és statisztikai számítással végeztük a nyugalmi és aktivációs vizsgálatok kiértékelését és feldolgozását (111).

## **2.3.4. Mozgászavarok**

### **Kutatási kérdés felvetésének indoklása**

A Parkinson-kór előfordulási lehetősége 13,4 beteg/100000 lakos. A nemek szerinti megoszlás 19 férfi és 9,9 nőbeteg/100000 lakos. A betegség előfordulása 60 év felett jelentősen fokozódik és az etnikai csoportok között változó. A latin etnikai csoportban az előfordulás 16,6, a nem-latin fehér bőrűekben 13,6, az ázsiaiakban 11,3 és a színes bőrűekben 10,2 beteg/100000 lakos (154).

A klinikai tünetek alapján Parkinson-kórral diagnosztizált betegek 20-25%-a nem Parkinson-kórban, hanem egyéb neuropatológiai megbetegedésben szenved, beleértve a multisztémás atrophíát (MSA), progresszív szupranukleáris bénulást (PSB) és az egyéb basalis ganglion (BG) betegséget (207). Ez az arány a betegség korai stádiumában magasabb is lehet. A megfelelő terápiás stratégia megválasztásához és a prognózis megítéléséhez fontos a Parkinson-kór és a Parkinson-szindróma elkülönítése. Az apomorphin-teszt gyors és veszélytelen előrejelzője a dopaminerg hatás mérésének, alátámasztja a diagnózist, de nem igazolja a Parkinson-kórt (202). A teszt megbízhatóságát 90%-osnak véleményezik.

A CT és MR a morfológiai elváltozások kizárásában segítik a klinikust, de a mozgászavarok elkülönítésében, különösen a korai stádiumban, jelentősebb differenciális diagnosztikai súllyal nem rendelkeznek (5). Ezek a képalkotó eljárások nem alkalmasak a funkcionális jellemzők, biokémiai folyamatok, receptor rendszerek aktivitásának megítélésére, ami a basalis ganglion megbetegedések differenciáldiagnosztikájában az elsődleges lépésnek számít.

### **Dopaminerg rendszer és $^{18}\text{F}$ -FDG PET glükózfelhasználási térkép**

A neuronális aktivitás mérésére jól alkalmazható a  $^{18}\text{F}$ -FDG ( $^{18}\text{F}$ -fluordezoxiglükóz, cukor anyagcsere feltérképezés),  $^{15}\text{O}$ ,  $^{15}\text{O}$ -nel jelölt víz (véráramlás feltérképezés) stb. PET vizsgálatok (63, 72, 74, 85, 89, 90, 99, 104, 110).

Azokban a Parkinson-kór betegekben, akiknél a tünetek csak az egyik oldalra lokalizálódnak vagy aszimmetrikusak a PET glükóz anyagcsere térkép hipermetabolizmust mutat a klinikai tünetekkel ellenoldali nucleus lenticularisban (67), illetve a globus pallidusban (230, 256, 319, 368), és csökkent  $^{18}\text{F}$ -fluorodopa felvételt (preszinaptikus receptor sűrűség) a striatumban, amelynek kifejezettsége a betegség előrehaladtával fokozódik (238).

Vizsgálatainkban feltételeztük és teszteltük azt a hipotézist, hogy mivel a dopaminerg sejtek csökkenése Parkinson-kórban és MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin) okozta parkinsonizmusban dopaminerg diszfunkciót eredményeznek, így a Parkinson-kórban fellépő funkcionális elváltozások már a betegség korai stádiumában mérhető glükózfelhasználási térképek alapján,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET vizsgálattal (59, 67, 90).

### **Dopaminerg rendszer és $^{11}\text{C}$ -NMSP PET poszt-szinaptikus receptor térkép**

Parkinson-kórban és MPTP okozta parkinsonizmusban a dopaminerg sejtek csökkenése bizonyított. MPTP-vel kezelt majmokban és MPTP okozta parkinsonizmusban aszimptómás dopaminerg deficitet regisztráltak (134).

A dopamin transzporter, preszinaptikus  $\text{D}_2$  dopamin receptor marker  $^{18}\text{F}$ -fluorodopa trészerral végzett PET vizsgálatokban Parkinson-kór korai stádiumában csökkent receptor aktivitást igazoltak a striatumban, kifejezettebben a putamenben (90, 110, 125, 174). A striatalis dopaminerg receptor-mintázat térkép segít elkülöníteni a Parkinson-kórt a parkinsonizmus egyéb formáitól, például PSB-től, ahol a  $^{18}\text{F}$ -fluorodopa felvétel diffúz csökkenése a jellemző. A  $^{18}\text{F}$ -fluorodopa receptorkötés csökkenés mértéke és a motoros teljesítmény között párhuzamot találtak, de nem igazoltak összefüggést a rigiditással. Aszimmetrikus, vagy egyoldali tünetekkel kísért Parkinson-

kór betegekben, a klinikai tünetekkel ellenoldali striatumban emelkedett  $^{11}\text{C}$ -racloprid aktivitást mértek. Krónikus Dopa-kezelésben részesült betegekben, a motoros teljesítmény súlyos fluktuációjával, a striatalis racloprid kötés alacsony volt (110).

A parkinsonizmus patofiziológiájának és kezelésének tanulmányozásában MPTP-vel kezelt állatmodelleket alkalmaznak, mivel az MPTP szelektíven károsítja a substantia nigra (SN) pars compacta sejtjeit (130). A majmokban végzett  $^{18}\text{F}$ -fluorodopa vizsgálatokban trézerfelvétel csökkenést mértek a striatumban, ami párhuzamot mutatott az idegsejtek számának csökkenésével (SN-ban) (135, 293). Az aktivitás csökkenés mértéke párhuzamban állt a motoros teljesítménnyel, de nem állt arányban a szer okozta csökkent kognitív funkcióval. Az eredmények alapján feltételezték, hogy a poszt-szinaptikus elemek nem károsulnak és a dopamin receptorok képesek kompenzálni a dopaminerg deficitet (295).

A Dopa medikáció célja a motoros funkciók javítása azáltal, hogy fokozza a dopamin receptorkötést. Bizonyított, hogy nigrostrialis érintettség esetében, a dopamin receptorok radioligand kötését az L-dopa akut vagy krónikus adása nem csökkenti (203, 281). Utóbbi feltételezi, hogy a magas receptor radioligand kötés háttérben nem csupán a dopamin receptorok alacsony endogén dopamin kötése állhat.

A fenti elváltozásokban a szerotoninergerg neurotranszmisszió is involvált, bizonyított, hogy az MPTP irreverzibilisen károsítja a szerotoninergerg neuronokat (320).

A pre- és poszt-szinaptikus receptor trézerrel végzett PET vizsgálataink kivitelezése során nem tapasztaltunk klinikai változást a betegeinkben vagy önkénteseinkben, kivéve egy MPTP okozta Parkinson-kór betegünket. A képek vizuális értékelése nem adott magyarázatot a klinikai állapotromlásra, ezért feltételeztük és teszteltük, hogy a háttérben zajló folyamatokra vonatkozó választ a dinamikus receptor-PET, illetve a trézerkinetikai modellek alkalmazásával nyert információk alapján kaphatunk. (68).

### **Dopaminerg rendszer és $^{123}\text{I}$ -IBZM SPECT poszt-szinaptikus receptor térkép**

A klinikai tünetek alapján Parkinson-kórral diagnosztizált betegek 75-80%-ában a patológiai vizsgálatok substantia nigra (pars compacta), ventralis segmentalis área dopaminerg sejtjeinek degenerációját és agytörzsi Lewy-testek jelenlétét mutatták ki (207). A PET és a neuropatológiai vizsgálatok alapján bizonyították, hogy a poszt-szinaptikus receptorsűrűség, illetve potenciál Parkinson-kórban fokozott vagy normális (236). Azok a betegek, akik nem Parkinson-kórban, hanem más basalis ganglion betegségben szenvednek, csökkent dopamin  $\text{D}_2$  receptor sűrűséget

mutatnak (14, 297). MSA betegekben  $^{123}\text{I}$ -IBZM SPECT vizsgálattal is igazolták az elváltozást (129, 326).

Számos tanulmány hívta fel a figyelmet arra, hogy az L-Dopa terápia hatásfokát a posztzinaptikus receptorok állapota befolyásolja (126, 314). A betegeknek normális  $\text{D}_2$  dopamin receptor sűrűséggel kell rendelkezniük ahhoz, hogy a dopamimetikus szerekre pozitívan reagáljanak (216).

A  $^{123}\text{I}$ -IBZM radiofarmakon a  $^{11}\text{C}$ -racloprid PET vegyület közeli analógja, specifikus  $\text{D}_2$  dopamin antagonistá aktivitással, magas kötési affinitással és alacsony nem specifikus kötéssel (232). Ezért, Parkinson-kór és nem Parkinson-kór betegeinkben, fluktuáló terápiás hatással teszteltük a  $^{123}\text{I}$ -IBZM SPECT vizsgálatok alkalmazhatóságát a receptorkötési potenciál megítélésében.

## **Betegek**

### **Dopaminerg rendszer és $^{18}\text{F}$ -FDG PET glükózfelhasználási térkép**

22 Parkinson-kórral (13 bal oldali, 9 jobb oldali, unilateralis vagy aszimmetrikus klinikai tünetek) diagnosztizált beteget (19 férfi, 3 nő; átlagéletkor: 59,4 év; 36 és 76 év között) vizsgáltunk  $^{18}\text{F}$ -FDG PET módszerrel. A betegek a PET vizsgálat idejében Hoehn és Yahr (H-Y) skála I. (n=9), II. (n=11) és III. (n=3) stádiumba tartoztak. Demencia, depresszió vagy más tünet nem volt a klinikumban. A vizsgálat idejében 9 beteg még nem, és 13 beteg Dopa terápiában részesült. A PET vizsgálatot megelőzően átlag 23 órával (15 és 72 óra között) a betegek nem kaptak gyógyszert. A „kor- és nem szerinti” kontroll csoport 13 egészséges felnőtt személyből (7 férfi és 6 nő; átlagéletkor: 65 év; 50 és 71 év között) állt (67).

### **Dopaminerg rendszer és $^{11}\text{C}$ -NMSP PET posztzinaptikus receptor térkép**

Dopamin  $\text{D}_2$  receptor trészerekkel végzett vizsgálati anyagból kiemeltük egy 37 éves MPTP okozta Parkinson-kór betegünk anyagát, akinek 28 éves korában kezdődött a betegsége.  $^{11}\text{C}$ -NMSP radioliganaddal végzett „On”- és „Off”-Dopa PET vizsgálatok alapján teszteltük azt a hipotézist, hogy az L-Dopa-terápia hatására csökken a dopamin  $\text{D}_2$  receptorokhoz az N-metil-spiperon kötés. A betegünk szakmájából kifolyólagosan nagy dózisu (kilogrammok) MPTP-t szintetizált, amikor az anyag toxicitása még nem volt kellően ismert. A beteg klinikumában a bal láb, mindkét oldali kéz tremor, nehezített írás, járás, markáns rigiditás, jellegzetes testtartás, profúz szaliváció és mimikaszegénység szerepelt. A vizsgálat alkalmával H-Y II. stádiumban volt. A morfológiai képzőanyagok nem mutattak eltérést.

PET vizsgálatot megelőzően 4 nappal, a kezelés abbamaradt és az „Off”-Dopa periódus 5. napján a beteg klinikai állapota IV. stádiumnak felelt meg. A beteg Dopa terápiában részesült ismét és II. stádiumú állapotba került (1. táblázat). A 2.  $^{11}\text{C}$ -NMSP vizsgálatra a terápia újraadását követő 5. napon került sor és ismételtén 80  $\mu\text{g}$  NMSP, 9,3 mCi dózisban került beadásra. A vizsgálat ideje alatt a betegben tremor jelentkezett és az injektlást követően kb. 2 órával a beteg állapotában jelentős klinikai romlás mutatkozott. A beteg klinikailag III. stádiumnak felelt meg. A motoros tünetek kb. 24 órán át fennálltak, és 36 órával később ismét II. stádiumba került a betegünk (68).

### **Dopaminerg rendszer és $^{123}\text{I}$ -IBZM SPECT poszt-szinaptikus receptor térkép**

Öt beteget vizsgáltunk *Parkinson-szindróma* klinikai diagnózisával  $^{123}\text{I}$ -IBZM SPECT módszerrel. Betegeinkben ( $n=4$ ) a mozgászavaron kívül egyéb tünet nem szerepelt a klinikumban, kivéve egy beteget enyhe mértékű demenciával. A klinikai diagnózis azon alapult, hogy a betegség alaptünetei (tremor, bradykinesia, rigor) közül legalább két fő tünet jelen volt. Egy beteg (B1) a vizsgálat idején H-Y I. stádiumban volt, antiparkinson gyógyszerelésben nem részesült. Két beteget (B2 és B3) H-Y III., és másik két beteget (B4 és B5) súlyosfokú mozgászavarral, H-Y IV. stádiumban vizsgáltunk. Az utóbbi négy beteg hosszú éveken át L-Dopa terápiában részesült. Két beteg (B2 és B3) az alkalmazott L-Dopa terápiára reagált ugyan, de az ajánlott gyógyszerelést nem tartották be. Egy beteg (B4) szegényes terápiás reakciót mutatott, egy beteg (B5) egyáltalán nem reagált L-Dopa terápiára. A receptor-SPECT vizsgálatot megelőzően egyik beteg sem kapott olyan gyógyszert, amely a dopamin receptorok állapotát befolyásolta volna. Minden betegben történt CT és MR vizsgálat a morfológiai eltérések tisztázása céljából, negatív eredménnyel (75).

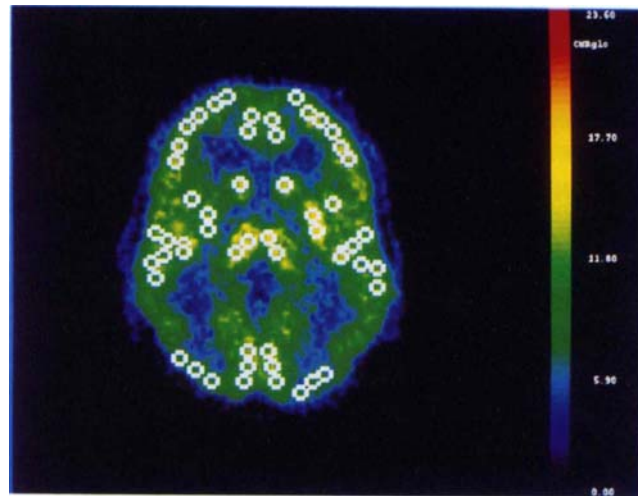
### **Módszer – alkalmazott kiértékelési technikák**

#### **Dopaminerg rendszer és $^{18}\text{F}$ -FDG PET glükózfelhasználási térkép**

A glükóz metabolizmus kiértékelése vizuális feldolgozással, speciális ROI programmal, kvantitatív  $^{18}\text{F}$ -FDG PET módszerrel történt és az eredményeket normális kontrollcsoport adataival hasonlítottuk össze és elemeztük.

Az adatok kiértékelése a National Institutes of Health-ben kifejlesztett, MIRAGE képanalízis szoftverprogrammal történt. A regionalis metabolikus ráta feltérképezését, a ROI template-k felhelyezését, egyik kollégánk (PJ) végezte, aki nem ismerte a betegek kórtörténetét és klinikai

adatait. 8 mm átmérőjű, 242 darab kör alakú ROI-kat tartalmazó template-eket helyeztünk a transzverzális szeletekre (2. ábra).



2. ábra ROI template-szelet

Az átlag teljes agykontúr meghatározását követően történt a normalizálás, a teljes agyi átlagértékkel. A metabolikus aszimmetria index (AI) számítása minden egyes régióra vonatkozóan történt. Az ipszilaterális (nem érintett) adatot/értéket kivontuk az ellenoldali (érintett) terület adatából és osztottuk az ipszilaterális értékkel ( $AI = \frac{Bal - Jobb}{Jobb} \times 100\%$ ). A pozitív aszimmetria azt jelentette, hogy az ellenoldali metabolikus aktivitás magasabb az ipszilaterális cukorfelhasználási értéknél. A kontrollcsoport személyek esetében a jobb oldalt választottuk referencia régióknak, és így számoltuk a százalékos aszimmetria indexet.

A statisztikai számításokhoz Student  $t$  tesztet alkalmaztunk, Bonferroni korrekcióval négy régióra kiterjesztve (nucleus lenticularis, nucleus caudatus, thalamus és cortex). Az aszimmetria indexet, illetve a normalizált metabolikus rátákat korreláltuk a klinikai adatokkal (kor, betegség, időtartam, Hoehn-Yahr stádium, tremor, rigiditás és bradikinézia pontértékeihez) (67, 127).

### Dopaminerg rendszer és $^{11}\text{C}$ -NMSP PET poszt-szinaptikus receptor térkép

A  $^{11}\text{C}$ -NMSP PET adatok kiértékelése vizuális, szemikvantitatív és kvantitatív módszerrel történt. A kvantitatív feldolgozás az alábbi trészterkinetikai modell alkalmazásával készült. Az „On”- és „Off”-Dopa periódusban készült  $^{11}\text{C}$ -NMSP poszt-szinaptikus receptor PET vizsgálatok adatait normális kontrollszemély adataihoz viszonyítottuk (68).

$$\begin{aligned}
(1) \quad E &= s \frac{B_{\max} \chi_{DA}}{1 + \chi_{DA} + \chi_{NMSP}}; & (2) \quad k_2 &= k'_{on} \frac{B_{\max}}{1 + \chi_{DA} + \chi_{NMSP}}; & (3) \quad E &= e^{-0.8H}; \\
(4) \quad M^* &= r_1 N^* + \left[ k_2 + \frac{r_1 k_2}{1 + P_B} \right] \int_v^T N^* dt + \left[ \frac{k_2 k_3}{1 + P_B} \right] \int_v^T \left[ \int_v^u N^* dt \right] du - \left[ \frac{k_2 + k_3}{1 + P_B} \right] \int_v^T M^* dt; \\
(5) \quad N(T) &= \frac{N^*(T)}{A}; & (6) \quad B_{NMSP_{total}}(T) &= r_B N(T); & (7) \quad B_{NMSP_{sz}}(T) &= P_B N(T); \\
(8) \quad B_{NMSP_{Dz}}(T) &= (r_B - P_B) N(T); & (9) \quad \chi_{DA} &= \frac{k'_{on} E_{during}}{s k_2}; \\
(10) \quad \chi_{NMSP} &\approx (1 + \chi_{DA}) \left[ \frac{E_{before}}{E_{during}} - 1 \right]; \\
(11) \quad B_{\max} &= \frac{E_{before}}{s} \left( \frac{1 + \chi_{DA}}{\chi_{DA}} \right); & (12) \quad B_{DA} &= \frac{B_{\max} \chi_{DA}}{1 + \chi_{DA} + \chi_{NMSP}}; & (13) \quad B_{NMSP} &\approx \frac{B_{\max} \chi_{NMSP}}{1 + \chi_{DA} \chi_{NMSP}} \\
(14) \quad K_t V_d &\approx \frac{N(T)}{\chi_{NMSP}}; & (15) \quad k'_{on} &= \frac{k_{on}}{V_d} = \frac{f_1 k_{on}}{V_e}; & (16) \quad s &= \frac{k'_{on} E_{during}}{k_2 \chi_{DA}}.
\end{aligned}$$

### Dopaminerg rendszer és <sup>123</sup>I-IBZM SPECT poszt-szinaptikus receptor térkép

A receptorkötés kapacitás mérésére a vizsgálatokat vezető és értékelő szakember (Dr. Borbély Katalin) és a gyártók programkészítői által közösen kidolgozott speciális ROI programmal dolgoztunk. Az adatok normalizálását követően teljes agy 4 metszetből generált szeleten, kör alakú ROI-kat (12 mm) helyeztünk a striátumra, frontális cortexre, cerebellumra és tükröztük az ellenoldali anatómiai struktúrákra. „Nem specifikus” referencia régióként a frontális cortexet és a cerebellumot használtuk, az eredményeket basalis ganglion/frontális cortex (BG/FC) és basalis ganglion/cerebellum (BG/CE) arányban fejeztük ki. Minden esetben összehasonlítottuk a SPECT receptorkötés eredményeket a betegek klinikumával és az L-Dopa terápia hatásfokával. Kiszámú beteganyagunk ellenére statisztikai számításokat is végeztünk. Normál csoportot generáltunk a de novo Parkinson-kór betegünk adatából, és ehhez viszonyítottuk betegeink receptorkötés-SPECT adatait (75).

### 2.3.5. Demenciák

#### Kutatási kérdés felvetésének indoklása

Feledékenységhoz számos központi idegrendszeri megbetegedés vezethet, de a feledékenységh nem egyenlő a demenciával. Napjainkban a leggyakrabban vizsgált demencia típusok az

Alzheimer-kór, frontotemporalis demencia, vascularis demenciák, hydrocephalus, Parkinson-kór és -szindrómák (61, 63, 87-90, 96, 286). A kognitív funkciók hanyatlása szociális vagy munkahelyi funkciózavarokat eredményezhet (B kritérium), amikor jól körülhatárolható funkcióromlás lép fel a betegek korábbi teljesítményéhez képest. A funkciózavarok jellege és kifejezettsége változó, gyakran szociális és kulturális környezeti hatások befolyásolják (87, 88).

A demencia kezdeti klinikai jeleinek hátterében, a betegek körülbelül harmadában reverzibilis folyamat igazolódik. Érdemesen fontos, hogy a demenciát minél korábban és minél pontosabban olyan klinikai szindrómaként határozzuk meg, amely az intellektus károsodásával és a mentális aktivitás (memória, beszéd, emóció, személyiség és cognitio) különböző területeinek zavarával jár. Demencia fiatalabb korban is jelentkezhet és a klinikai állapotromlás ilyenkor, többnyire igen gyors.

Amíg viták állnak fenn azzal kapcsolatban, hogy a normális életkor határa 85, 95 vagy 100 év lesz, addig nincsenek kétségek afelől sem, hogy az idős populáció számbeli növekedésével a demencia előfordulásában is drámai növekedés következik majd be. A 64 év felettiek 1-3%-ánál, a 75 év felettieknek pedig 10%-ánál tapasztalható demenciának megfelelő kognitív deficit.

A demencia gyakori kísérője a mozgászavaroknak, a *Parkinson-kór* betegek kb. 40%-nál jelentkezik. A glükózmétabolizmus csökkenése arányban van a bradykinesia és a demencia mértékével (67, 87-90, 110). A vascularis komponens tisztázásához acetazolamiddal végzett terheléses SPECT vizsgálatok végzése hasznos, segíti a demencia formák elkülönítését (87, 88, 104, 110, 294). Hasonló véráramlási és anyagcsere térkép mintázattal találkozunk a PET vizsgálatok során is (87, 88, 110).

Demencia betegekben a PET és a SPECT karakterisztikus mintázatot mutatnak, amelyek szignifikánsan különböznek az egészséges kontrollcsoportok adataitól. Ezek a kóros mintázatok párhuzamban állnak a kognitív károsodások mértékével és a kognitív funkciók felmérésében etalonnak számító neuropszichológiai tesztekkel, ezért többé-kevésbé specifikusnak tűnnek a demencia különböző formáiban (286).

Egyértelmű, hogy a demenciák diagnosztizálása korai stádiumban a legfontosabb és a legnehezebb, amikor a memória károsodásnak még csak a kezdeti jelei mutatkoznak. A korai felismerés segítheti a megfelelő gyógyszeres terápiát, amely esetleg megállíthatja, vagy csökkentheti a demencia progresszióját.

Különös figyelmet érdemelnek a reverzibilis demenciatípusok, amelyek korai felismerése fokozhatja a reverzibilitás lehetőségét (43, 44, 51, 70, 76, 78, 80, 87-89, 93, 108, 227, 261, 327).

Az 1970-es évektől egyre több adattal rendelkezünk a reverzibilis demenciákról, előfordulási gyakoriságukat 20-30% között véleményezik (261). A reverzibilis demencia tankönyvi példaként említik az 1965-ben Adams és mtsai által leírt *normotenzív hydrocephalust* (normal pressure hydrocephalus, NPH), amelynek klinikumában demencia, járászavar és vizeleti inkontinencia triászát tartják kórjelző értékűnek. A szimptomás forma megelőző, jól meghatározható cerebrális betegség után bontakozik ki, míg az ún. idiopátiás forma kórelőzményében ilyen nyilvánvaló ok nem deríthető fel, így a diagnózis felállítása is nehezebb. A NPH előfordulási gyakoriságát nagyszámú demenciacsoportok feldolgozása alapján 2 és 7% között adják meg (261).

A NPH kórélettani lényegét Benson a liquor elfolyási akadályával jellemzett kommunikáló vagy okkult hydrocephalusként határozza meg, amelynek legismertebb és leggyakoribb okaként a subarachnoideális vérzést (összes ismert okú NPH 33%-a) jelölik meg. Ritkább okok a koponyatrauma utáni állapot, gyulladás, agytumor. Az ún. idiopátiás formáknál arra a lehetőségre, hogy az ok cerebrovasculáris betegségben kereshető, már viszonylag korai vizsgálatok is felhívták a figyelmet. A NPH kialakulásának egyik nyilvánvaló lehetséges oka az extracerebrális liquor-elfolyási akadály. A másik patogenetikai elképzelés, főleg idiopátiás formakör esetében, a periventricularis ischaemiás fehérállományi károsodást, az intracraniális compliance-csökkenést, illetve az ennek következtében kialakuló kamrafal pulzáció változást tartja lényegesnek. A klinikai triász létrejöttét a corona radiata rostokra kifejtett tangenciális nyíróerő hatására vezetik vissza. Mindig mérlegelendő terápia a shuntműtét, amelynek lényege a liquor elfolyás biztosítása, pl. ventriculoperitoneális shunt révén (227, 261).

Az ún. idiopátiás formák esetében, egybehangzóan az irodalmi adatokkal, tapasztalataink alapján is a cerebrovasculáris elváltozások kóroki szerepét lehet valószínűsíteni. Hazánk közismerten, igen súlyos cardio-cerebrovasculáris morbiditási adatainak ismeretében nem lenne meglepő, ha ezek a kórformák nagyobb gyakorisággal fordulnának elő itthon, mint más egészségügyi mutatókkal rendelkező országokban (110, 261).

A demenciák diagnosztikájában retrospektív feldolgozásban teszteltük a vérátáramlás, -receptor-térképek és a liquortéri SPECT vizsgálatok klinikai jelentőségét külön-külön és kombinációkban.

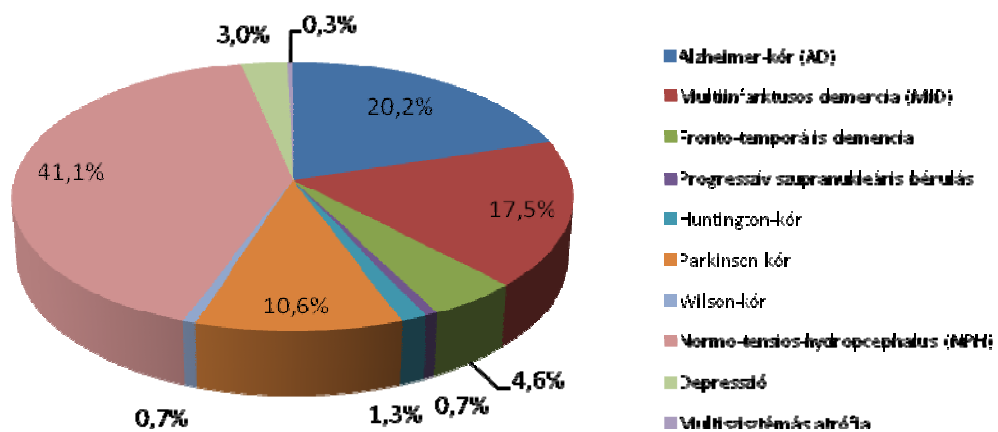
### **Betegek**

Demencia miatt vizsgált betegeinkből kiemeltük azokat a betegeket, akikről egy-két éves intervallumban részletes visszajelzést kaptunk, vagy ismételt vizsgáltuk.

A különböző etiológiájú demencia szindróma miatt vizsgált betegeink számszerű megoszlását az 1. diagram szemlélteti.

#### Demencia miatt vizsgált betegeink számszerű megoszlása

|                                     |                |
|-------------------------------------|----------------|
| Alzheimer-kór                       | 61 beteg       |
| Multiinfarktusos demencia           | 53 beteg       |
| Fronto-temporális demencia          | 14 beteg       |
| Progresszív szupranukleáris bénulás | 2 beteg        |
| Huntington-kór                      | 4 beteg        |
| Parkinson-kór                       | 32 beteg       |
| Multiszisztémás atrófia             | 1 beteg        |
| Wilson-kór                          | 2 beteg        |
| Normo-tensios hydrocephalus (NPH)   | 124 beteg      |
| <u>Depresszió</u>                   | <u>9 beteg</u> |
| Összesen:                           | 302 beteg      |



1. diagram Demencia miatt vizsgált betegeink kórformák szerinti megoszlása

Betegeink nem szerinti megoszlása 131 férfi és 171 nőbeteg; átlagéletkor: 57,5 év; 51 és 79 év között.

### **Módszer – alkalmazott kiértékelési technikák**

Betegeink nyugalmi és terheléses agyi vérátáramlás SPECT vizsgálatait vizuális és szemikvantitatív módon értékeltük. Minden betegünk eredményét összehasonlítottuk a klinikai, MR és a rendelkezésre álló vizsgálati adatokkal. Parkinson-szindróma miatt vizsgált betegeinkből kiemeltük azt a betegcsoportot, akikben posztzinaptikus D2 dopamin receptoraktivitást is mértünk. A vérátáramlás (nyugalmi és terheléses) adatokat a receptor SPECT térképpel kombináltan értékeltük.

Liquortéri patológia fennállása esetében a liquortéri SPECT (korábbiakban részletezett módon) és vérátáramlás SPECT vizsgálatok adatait kombináltan értékeltük.

### ***2.3.6. Cerebrovaszkuláris folyamatok***

#### **Kutatási kérdés felvetésének indoklása**

A körülbelül 200-250 beteg/100000 lakos/év előfordulási aránnyal, a cerebrovascularis megbetegedés a leggyakoribb neurológiai megbetegedés. A legtöbb országban ez a harmadik leggyakoribb halálok, csak a szív és rákos megbetegedések előzik meg. Hazánkban ~5000 új esettel számolhatunk évente. Hangsúlyozandó, hogy bizonyos körülmények arra utalnak, hogy a hazai megbetegedések minőségileg súlyosabb betegségcsoportot jelentenek, mint a fejlett országok analóg beteganyaga. Az agyi ischaemia patofiziológiájának megértésében a funkcionális képalkotó technikáknak, de ezen belül is különösen a PET technikának köszönhetünk sokat (57, 61, 76, 97, 110, 112, 271, 366, 367).

Akut stroke-ban a szövet irreverzibilis károsodásának valószínűsége az ischaemia mértékétől és időtartamától függ (15, 172, 208, 231). Minél kifejezettebb a perfúziócsökkenés, annál gyorsabb az irreverzibilis károsodás kialakulása és annál rövidebb idő áll rendelkezésre a lehetséges terápiás intervenciók alkalmazására. Az érintett régióban a perfúzió heterogén és a szövetek, különösen a penumbra régióban, potenciálisan menthetők. Bizonyos, „időablakon” belül a perfúzió helyreállítása vagy a collateralis keringés javítása megmentheti a szöveteket, de ezt követően a terápia nemcsak hogy ineffektív, de akár káros is lehet (124). Széleskörűen bizonyított, hogy a másodlagos agyi folyamatok kaszkádja az ischaemiás károsodás kialakulásában alapvető fontosságú (329).

A betegek terápiás vezetésében hazánkban is hasznos információval szolgáltak a perfúziós SPECT mérések, a haemodinamikai viszonyok, a marginális részek perfúziójának, a steal

mechanizmus jelenlétének vagy a cerebrovascularis rezervkapacitás mértékének a detektálásában (51, 61, 70, 87, 88, 96, 97, 104, 110, 116, 366).

A  $^{18}\text{F}$ -FDG PET módszer magas szenzitivitása, a terápiás hatások mérésében nyújtott funkcionális ismeretek új szemléletet jelentettek a betegvezetésben (110, 116, 366).

Az AVM betegek kezelésében, az idegsebészeti beavatkozások éráját követően, egyre szélesebb körű alkalmazást nyertek az új terápiás lehetőségek, a sugárterápia, az intervenciós radiológiában az embolizációs megoldások. A glükózfelhasználási  $^{18}\text{F}$ -FDG PET mintázat alapján lehetőség nyílik a neuronális deficitfunkciók detektálására, az esetlegesen veszélyeztetett vagy rizikó áréát jelentő területek tanulmányozására, amelyek segíthetik az optimális terápiaválasztást.

$^{18}\text{F}$ -FDG PET vizsgálatainkban teszteltük a neuronális aktivitással szoros párhuzamot mutató glükózfelhasználási térképek szenzitivitását intracraniális AVM és duralis fisztulában szenvedő betegekben, az embolizációs hatás mérésében, a Zürichi Egyetem multidiszciplináris munkacsoportjával.

## **Betegek**

### **Vérátáramlás SPECT térképek**

Vascularis eredetű kórképek miatt vizsgált betegeinkből kiemeltük 150 betegünk (46 férfi és 104 nő; átlagéletkor: 57,7 év, 18 és 78 év között) anyagát, akikben, acetazolamiddal végzett terheléses vizsgálatot is végeztünk a cerebrovascularis rezervkapacitás megítélése céljából, és akiknek a pre-SPECT és post-SPECT teljes klinikai és vizsgálati dokumentációja rendelkezésre állt.

### **$^{18}\text{F}$ -FDG PET metabolikus térképek**

Vascularis malformációk miatt vizsgált beteganyagunkból kiemeltünk 18 beteget (arteriovenosus malformatio, AVM, n=16; duralis arteriovenosus fistula, DAF, n=2) ahol a pre-, illetve posztembolizációs  $^{18}\text{F}$ -FDG PET vizsgálatok azonos körülmények között történtek és a teljes klinikai és követési adatok rendelkezésünkre álltak. A betegek nem szerinti megoszlása 11 nőbeteg és 7 férfibeteg, átlagéletkor: 41,3 év, 23 és 72 év között. 6 betegben a műtét előtti PET vizsgálatot kiegészítettük embolizációt követő vizsgálattal 3 napon belül. A malformáció embolizációs megoldása 8 betegben részleges, közel teljes 9 betegben és teljes 1 betegben volt (57).

## **Módszer – alkalmazott kiértékelési technikák**

### **Vérátáramlás SPECT térképek**

Vascularis eredetű kórképek miatt végzett SPECT vizsgálataink feldolgozása vizuális és szemikvantitatív módszerrel történt, az erre a célra kidolgozott speciális szoftver program segítségével. Minden esetben kivonási térképet készítettünk a korábban részletezett módszereink szerint.

### **<sup>18</sup>F-FDG PET metabolikus térképek**

A PET és MR fúziós térképeken a globális glükózmétabolikus értékek mellett a nidus-régió, a perifokális és az AVM-től távolabb eső területek glükóz métabolizmusát határoztuk meg. A kiértékelés speciális ROI-technikával, 10 mm átmérőjű ROI-k felhelyezésével, a regionális metabolikus szintek normalizálásával és az eredmények statisztikai feldolgozásával történtek. A statisztikai számításokhoz Student *t* tesztet, Bonferroni korrekcióval alkalmaztunk, és a  $P \leq 0.05$  értéket fogadtuk el szignifikánsnak (57).

## **2.3.7. Liquortéri patológiák**

### **Kutatási kérdés felvetésének indoklása**

#### **Hydrocephalusok**

A liquordinamikai vizsgálatok évtizedek óta, számos, idegsebészeti/idegyógyászati kórkép esetén nyújtottak fontos információt, a különböző hydrocephalusok differenciáldiagnosztikája mellett, a terápiát jelentő shuntműtét, vagy endoszkópos fenesztráció szükségességének megítélésében (36, 40-44, 80, 327, 330).

A hagyományos, radionuklid ciszterno-mielográfia hasznos volt a műtétet követően fellépő problémák tisztázásában, és nagy szenzitivitással bírt a liquorcsorgások és liquorciszták diagnosztikájában (37-39, 41, 43, 327, 331). A SPECT kamerák megjelenése tovább finomította az eljárást, különösen a lokalizációs megbízhatóságot (55, 78, 108, 110).

Napjainkban, a különböző MR technikák alkalmazása számos kérdés megválaszolásában megoldást jelenthet és a módszer széleskörűen hozzáférhető. Azokban az esetekben amikor az MR által nyújtott liquortéri információ nem elegendő vagy nem egyértelmű, hasznos lehet a SPECT technika.

A *hydrocephalusok* klasszifikációjában megkülönböztetik az intraventricularis (obstruktív) és extraventricularis (kommunikáló obstruktív) típusokat. Extraventricularis hydrocephalusokban a liquor abszorpcióban funkcionális blokk igazolható. Az okok közé sorolhatók a subarachnoidalis adhéziók, neoplasiák és diffúz meningealis gyulladások. A háttérben állhat fokozott liquortermelés a plexus chorioideus daganatok következményeként, amelyek lehetnek benignus (papilloma) vagy malignus (carcinoma) eredetűek.

*Kommunikáló hydrocephalus.* Az NPH az extraventricularis eredetű hydrocephalusokhoz tartozik és a reverzibilis demenciák kapcsán részletesen tárgyaltuk (87, 88, 108, 261). A shunt beültetéseket követő kezdeti jó tapasztalatok, jelentősen felélénkítették a specifikus diagnosztikus tesztek kidolgozására irányuló kutatást, de érdekesképpen ma, az igen széleskörű tapasztalatok birtokában sem egybehangzó a shunt műtétek indikációja (56, 76, 80, 104, 108, 110, 112, 227, 261). Az irodalomban a tanulmányok zöme a klinikai és diagnosztikai kritériumok javításával foglalkozik a shuntműtétek indikációját illetően, mivel megfelelő szelekció esetén az NPH betegek drámai javulást mutatnak műtétet követően. A kivizsgálás során alkalmazható vizsgálatok széleskörűek. Az NPH korai stádiumának elkülönítése a fiziológiás öregedéstől, az Alzheimer-kórtól és az egyéb degeneratív demenciáktól nem egyszerű. A 2000-es évek elejétől egyre jobban körvonalazódott és nagyszámú beteganyagon bizonyított az rCBF SPECT és a metabolizmus PET vizsgálatok jelentősége, a különböző típusú demenciák korai diagnosztikájában. A véráramlás (nyugalmi és terheléses) és metabolizmus térképek alkalmazása gyorsan terjedt a hydrocephalusok, beleértve az NPH kivizsgálásában és követésében (219, 220, 284).

Agyi biopsziával kontrollált tanulmányban a klinikai és radiológiai kritériumok alapján idiopátiás NPH gyanús betegek esetében, ha Alzheimer-kór igazolódott, a sikeres shunt műtétnak csak 43%-os volt az esélye. 74%-os eséllyel azok a betegek javultak, akiknek a szövettani anyagában az Alzheimer-kórra jellemző plakkok és hálók nem fordultak elő, noha 63%-uk hipertenziós volt (254).

*Krónikus hydrocephalusban*, a liquordinamikai zavarok felmérése, a kompenzációs mechanizmus tisztázása fontos lehet. *Obstruktív hydrocephalusban*, intracranialis nyomásfokozódás jeleivel shunt műtét végzése indokolt.

Shunt beültetéseket követően felléphetnek *shuntvezetési zavarok*. Gyerekeknél, tekintettel a növekedésükre különösen fontos a betegek követése, az esetleges shuntvezetési zavarok megbízható tisztázása.

*Liquorcsorgás* az orrból és fülből egyaránt történhet. Eredete lehet traumás, nem traumás, tumoros, fejlődési rendellenesség, de okozhatja fokozott intracranialis nyomás is (41, 147, 280). A liquorcsorgás tényének igazolása, illetve a fistula kimutatása fontos, mivel a betegek egy negyedében meningitis alakulhat ki.

A liquorcsorgások kimutatására alkalmazható CT cisztornográfia is. Összehasonlító tanulmányok alapján, intermittáló liquorrhoeák kimutatásában, a kontrasztos CT cisztornográfia (különösen gyermekekben), kevésbé bizonyult szenzitívnek, mint a radionuklid cisztornográfia. Hátránya, hogy csak akkor detektálható a fistula, ha az injekálás ideje alatt a liquorcsorgás klinikailag aktív (255). Fontos továbbá, hogy a liquortéri SPECT vizsgálatok sugárterhelése jelentősen alacsonyabb, egyszerűbben kivitelezhető, és sorozatmérésekre alkalmas.

*Liquorciszták.* A liquortérben előforduló liquorgyülemek a liquortér különböző részeivel különböző mértékben kommunikálnak. Az intracranialis arachnoidalis ciszták liquortéri kommunikációjának preoperatív megítélése fontos lehet, mivel jó kommunikáció esetében a fenesztráció nem jelenti a multifaktoriális tényezők csökkenését. A liquorcisztáknak a liquortérrel történő kommunikációjában, a SPECT méréseknek köszönhetően, új ismeretekre tettünk szert (41, 45, 108, 110).

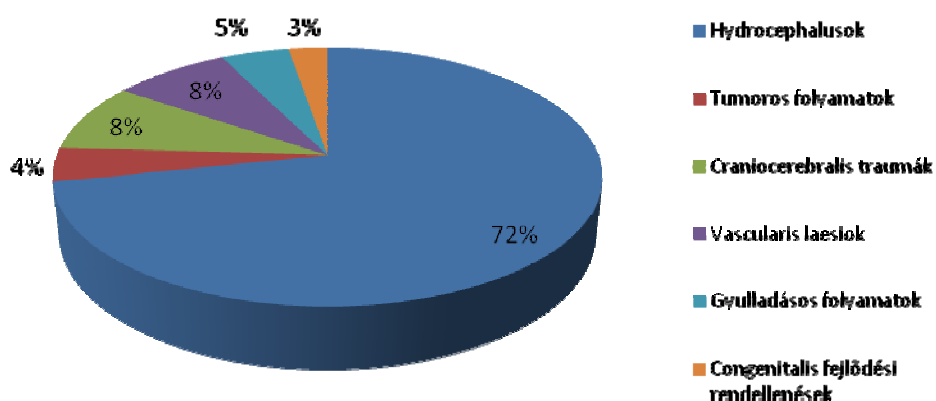
Liquortéri SPECT vizsgálatainkban teszteltük a módszer felhasználhatóságát különböző liquortéri patológiák esetében. Teszteltük a liquortéri mintázatok vérátáramlás térképpel történő kombinálását, egyes neurológiai deficittel társuló betegségekben az esetlegesen fellépő liquordinamikai és/vagy perifokális áramlási zavarok felmérésében.

## **Betegek**

A klinikai anyag az idegsebészetben nagy gyakorisággal előforduló kórformák nosologiai sorát tartalmazza: craniocerebrális trauma, tumoros és gyulladásos folyamatok, vascularis laesiok, fejlődési rendellenességek. Közös jellemzőjük a *liquortéri SPECT vizsgálat* indikációját is szolgáló liquortéri elváltozások kialakulása volt: hydrocephalusok különböző típusa, arachnoidalis ciszták, liquorrhoeák, és liquordinamikai zavar kialakulásának lehetősége. A klinikai anyagunkból 458 beteg anyagát választottuk ki azon szempontok alapján, ahol az eredményeink más típusú vizsgálati eljárással, klinikai műtéti adatokkal, és követés során nyert adatokkal egyeztethetőek voltak. A betegek számszerű megoszlását a klinikai diagnózis szerint a 2. diagram szemlélteti:

### Betegeink számszerű megoszlása

|                                                |                 |
|------------------------------------------------|-----------------|
| Hydrocephalusok                                | 320 beteg       |
| Tumoros folyamatok                             | 19 beteg        |
| Craniocerebrális traumák                       | 38 beteg        |
| Vascularis laesiok                             | 36 beteg        |
| Gyulladásos folyamatok                         | 21 beteg        |
| <u>Congenitalis fejlődési rendellenességek</u> | <u>12 beteg</u> |
| Összesen                                       | 446 beteg       |



### 2. diagram

Klinikai kérdés szerinti megoszlás

Betegeink nem szerinti megoszlása 211 férfi és 235 nőbeteg; átlagéletkor: 38,7 év; 5 és 79 év között.

Betegeinkben ventriculo-atriális (VA), ventriculo-peritoneális (VP) és lumbo-peritoneális (LP) shuntök vezetési zavarának tisztázása céljából is történtek vizsgálatok. Ebben a betegcsoportban a SPECT vizsgálat indikációját képező *shunt vezetési zavar* mellett szekunder szövődmények lehetősége is felmerült.

*Shuntvezetési zavar* miatt vizsgált betegeinkből kiemeltük 133 betegünk anyagát, akiknek a klinikai, műtéti és/vagy betegkövetési adatai rendelkezésre álltak. Betegeink klinikai anyagának a megoszlását a 3. táblázat szemlélteti.

*Liquorcsorgás* klinikai gyanújával történt vizsgálatainkból kiemeltünk 45 beteget (31 férfi és 14 nő; átlagéletkor: 27,1 év; 18 és 73 év között), akiknek a klinikai, műtéti és követési dokumentációja rendelkezésre állt.

**3. táblázat** Shunt-passage vizsgálatok megoszlása shunt-típus szerint (133 beteg-151 vizsgálat)

| Shunt típus     | Betegek száma | Vizsgálat összesen |
|-----------------|---------------|--------------------|
| VA              | 9             | 9                  |
| VP              | 116           | 134                |
| LP              | 8             | 8                  |
| <b>ÖSSZESEN</b> | <b>133</b>    | <b>151</b>         |

A *cisztás folyamatok* liquortérrel való kommunikációjának megítélése miatt vizsgált anyagunkból retropsektív feldolgozásra került 12 beteg (3 férfi és 9 nő; átlagéletkor: 29,8 év; 18 és 67 év között), akiknek a klinikai adatai, műtéti és követési eredményeik rendelkezésre álltak.

### **Módszer – alkalmazott kiértékelési technikák**

#### **Liquortéri SPECT térképek**

Az adatok feldolgozását vizuálisan és szemikvantitatív módszerrel értékeltük. A speciális ROI programot végeztük, a vizsgálatokat vezető vagy értékelő orvos (Dr. Borbély Katalin) és a SPECT kameragyártók szakemberei közösen dolgozták ki. Automatikus teljes koponyakontúr, liquorkontúr kijelölés után a kapott szeletek átlagolásával történik a számítás. ROI-k helyezhetők a különböző liquorcompartmentekre, vizsgálati céltól függően a különböző referencia régiókra. Valamennyi ROI tükrözése az ellenoldalra (lehetőség manuális igazításra) automatikusan történik.

A liquordinamikai eltéréseket kifejezettségük alapján 3 csoportba soroltuk: kis-, közepes- és súlyosfokú elváltozások, illetve zavarok. A kiértékelés normális liquordinamikai viszonyoknak véleményezett kontrollcsoport adattal történő összehasonlítással készült.

### **2.3.8. Pszichiátria**

#### **Kutatási kérdés felvetésének indoklása**

Pszichiátriai megbetegedésekben az agy fiziológiai és biokémiai folyamatainak mérése és követése segíthetné a homogénebb betegcsoportok létrehozását és közelebb vinne ezen

megbetegedések megértéséhez. A biokémiai adatok ismerete nagy valószínűséggel hatékonyabb farmakológiai és pszichológiai kezelést eredményezhetne.

### **Kényszerbetegség**

A kényszerbetegség (Obsessive-compulsive disorder, OCD) kialakulásában genetikai, biológiai és pszichológiai tényezőknek egyaránt szerepe van. A betegek első fokú rokonainak ~20%-ában fordulhat elő kényszerbetegség (337).

A morfológiai képalkotó eljárások jelentősebb szereppel nem bírnak. PET vizsgálatokkal az "orbitofrontális cortex - nucleus caudatus - pallidum - thalamus hurok" működészavarát igazolták. A pszichoterápia biológiai hatását tanulmányozva kimutatták, hogy ezek az eltérések gyógyszeres vagy pszichoterápiás kezelés hatására normalizálódnak (19, 109, 110).

A kényszerbetegség tüneteinek hátterében feltételezték az orbitofrontális subcorticalis pályák érintettségén felül a direkt és indirekt striato-pallidális pályák közötti egyensúlyzavart (324), amit számos munkacsoport megerősített (18, 19, 20, 95, 109, 110, 131, 192, 253, 273, 306, 324, 338). A terápiára mutatott hatásfok és a jobb oldali orbitofrontális cortex metabolizmusának csökkenése között szignifikáns párhuzamot találtak (19, 20, 109, 110, 192, 272, 338). A betegség patomechanizmusában számos kérdés tisztázatlan maradt, ami a terápiaválasztást jelentősen segíthetné (324).

A szerotonin reuptake gátlókra (serotonergic reuptake inhibitor, SRI) mutatott terápiás hatás és az orbitofrontális cortex glükóz metabolizmusa között inverz korrelációt találtak. A cingularis posterior cortex glükóz felhasználása párhuzamban állt a cingulotomiás beavatkozások eredményével. OCD betegek fluvoxamin (SRI) terápiát megelőző aktivációs (tünet provokációs paradigma szerint) PET vizsgálatainak multivariációs analízise szignifikáns korrelációt mutatott több agyi régióban is a pre- és posztterápiás véráramlás értékek között. Az eredményekből arra következtettek, hogy a korábbi hipotézisekkel megegyezően, az alacsony orbitofrontális és a fokozott cingularis posterior véráramlási értékek jobb terápiás hatást jeleznek.

Gyógyszer rezisztens OCD betegekben felmerültek a pszichosebészeti kezelés lehetőségei egyetlen ígéretes megoldásként (272, 305, 322).

Tekintettel a CT, MR vizsgálatok eredménytelenségére, terápiarezisztens kényszerbetegeink preoperatív és posztoperatív <sup>18</sup>F-FDG PET és véráramlás SPECT vizsgálataiban célunk volt tanulmányozni a metabolikus és véráramlás térképek mintázatát, műtétet követő változását, a vizsgálatok alkalmazhatóságát a betegek (első 5 beteg esetében hazánkban) optimális szelekciójában. Célunk volt továbbá tesztelni a vizsgálatok lehetséges prognosztikai értékét és a terápiás hatásban nyújtott szerepét.

## **Tourette szindróma**

Tourette szindrómára a krónikus vocalis és motoros tick jellemző, általában gyermekkorban kezdődik, 4-5/10000 lakos előfordulási rátával. Igen gyakori a más típusú pszichiátriai betegségekkel történő társulás (például OCD-vel, affektív megbetegedésekkel) és ezért a Tourette szindróma különösen színes és széleskörű tünettannal rendelkezik (311). A betegek vezetésében nincs egységes diagnosztikai és terápiás algoritmus. A morfológiai képalkotó eljárások eltérést nem igazolnak. A radionuklid vizsgálatok irodalma relative széleskörű, ahol a betegség patofiziológiájával, terápiás követésével foglalkoznak és a betegséget a cortico-striato-pallido-thalamo-corticalis pálya különböző típusú és mértékű funkcionális elváltozásaival hozzák összefüggésbe (149, 206, 306, 311, 332).

Nem gyógyszerezett Tourette szindrómás betegek PET glükózmétabolikus vizsgálatai alapján a cortico-striato-pallido-thalamo-corticalis pálya, a motoros és lateralis orbito-frontalis régiók funkcionális kapcsolatára hívták fel a figyelmet és megerősítették azt a hipotézist, amelynek értelmében a betegség patofiziológiájában a kóros limbicus-motoros interakciók fontos szerepet játszanak (206).

Tekintettel a véráramlás és glükózfelhasználás közötti szoros korrelációra, a széleskörű tünettannal rendelkező Tourette szindrómás betegeinkben teszteltük a vérátáramlás SPECT vizsgálat alkalmazhatóságát, tanulmányoztuk a perfúziós mintázatok és a klinikum közötti párhuzamot, és teszteltük a vizsgálat felhasználhatóságát terápiamonitorozás céljával.

## **Betegek**

Pszichiátriai vonatkozású kórképek miatt vizsgált betegeinkből 2 csoportot emeltünk ki.

## **Kényszerbetegség**

Pre- és posztoperatív  $^{18}\text{F}$ -FDG PET és véráramlás SPECT vizsgálatokat végeztünk az első 5 pszichochirurgiai kezelésben részesült terápiarezisztens betegünkben. A betegek klinikai adatait a 4. táblázatban mutatjuk be.

## **Tourette szindróma**

Vérátáramlás SPECT vizsgálatokat végeztünk 20 Tourette szindrómás betegünkben (7 férfi és 13 nő; átlagéletkor: 19,7 év; 18 és 24 év között). Az adatok vizuális feldolgozását és egységesítését követően 12 beteg került, ROI technikával történő elemzésre.

4. táblázat A betegek klinikai és demográfiai jellemzői

|                     | B1            | B2                                                                        | B3                                                                           | B4                            | B5                         |
|---------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Nem                 | Nő            | Férfi                                                                     | Férfi                                                                        | Nő                            | Férfi                      |
| Életkor (év)        | 37            | 24                                                                        | 26                                                                           | 38                            | 31                         |
| Betegségkezdet (év) | 16            | 17                                                                        | 17                                                                           | 18                            | 15                         |
| Komorbiditás        | M. depresszió | M. depresszió<br>Kevert személyiségzavar (skizoid és impulzív vonásokkal) | M. depresszió<br>Kevert személyiségzavar (kényszeres és impulzív vonásokkal) | Hisztionikus személyiségzavar | Dependens személyiségzavar |

### Módszer – alkalmazott kiértékelési technikák

#### **Kényszerbetegség**

A kiértékelést vizuális és speciális ROI technikával végeztük. A műtéti beavatkozást megelőző és követő funkcióterképeket normális kontrollcsoporttal hasonlítottuk össze.

Agyi vérátáramlás térkép. A kiértékelést speciális ROI programmal (a vizsgálatokat vezető orvos: Dr. Borbély Katalin és a kameragyártóval közösen kidolgozott szoftverprogram alapján) végeztük. Kör alakú (12 mm) ROI-kat helyeztünk a fronto-basalis (FR1, első két szelet), középső frontális (FR2, második két szelet), magas frontális (FR3, harmadik két szelet), cinguláris (CIN) régiókra, a gyrus rectus posterior régiójának megfelelően (g.rectus); a temporális lebeny mediális (mTMP), elülső (eTMP), középső (kTMP), hátsó (hTMP) régiókra basalisán ("1", első két szelet) és a magasabb szeletekben ("2", második két szelet); a nucleus caudatusokra (CAU), thalamusokra (THAL), putamenekre (PUT); a precentralis (PRC) és posztcentrális (POC) régiókra, valamint az occipitális (OCP) és parietális (PRT) cortexre, és a cerebellumra (CER). A ROI-kat automatikusan tükröztük az ellenoldalra, szükség esetén manuális igazítással, a kapott értékeket a teljes agy átlagához normalizáltuk. A preoperatív és posztoperatív értékeket a kontrollcsoport adataihoz viszonyítottuk [(kontroll - preop) különbséget és (kontroll – poszttop) különbséget], és posztoperatív-preoperatív érték különbségeket [(poszttop - preop) különbség] képeztünk.

<sup>18</sup>F-FDG PET térkép. A <sup>18</sup>F-FDG PET mintázattérképeket vizuálisan elemeztük a hozott képek alapján. A véráramlás és a glükózfelhasználási vizsgálatok eredményét minden betegben összehasonlítottuk a klinikummal. Elemeztük a preoperatív funkciómintázatokat, a klinikai adatok, illetve a posztoperatív változások függvényében, teszteltük az alkalmazható térképmintázatokat.

A preoperatív és posztoperatív adatok változásai alapján, a kialakult klinikai tünetekkel összehasonlítva, elemeztük a pszichosebészeti kezelés hatékonyságára vonatkozatható funkció, illetve jelmintázatokat.

### **Tourette szindróma**

Agyi vérátáramlás térkép: A vérátáramlás SPECT funkciótérképek tanulmányozása során minden esetben normális kontrollcsoporttal történt összehasonlítás. A feldolgozás vizuális és speciális ROI technika kiértékeléssel történt.

A vizuális kiértékelés mellett, a klinikum alapján történő csoportosítás alapján 20 Tourette szindrómás betegünkől, 12 betegben végeztünk speciális ROI programmal történő feldolgozást. A speciális feldolgozási technika az OCD betegeinkben alkalmazott módszer szerint történt. A statisztikai analízis során Student  $t$  tesztet alkalmaztunk. Szignifikánsnak a  $P < 0.05$  értéket tekintettük (94).

### **2.3.9. Statisztikai analízisek, szoftverprogram-könyvtárak, adatbázisok**

#### **Kutatási kérdés felvetésének indoklása**

Az utóbbi években széleskörű konszenzus alakult ki a neurodegeneratív és pszichiatriai megbetegedések tanulmányozását célzó agyi vizsgálatok fontosságát illetően. A fejlett jóléti országokban egyre inkább a korral összefüggő neurodegeneratív megbetegedésekre fókuszálnak, amelyek fokozódó szociális és gazdasági problémát jelentenek. Tekintettel az Alzheimer-kór vagy Parkinson-kór incidenciájára, amely a korral jelentősen fokozódik, egyértelműen következtethető, hogy a neuropszichiátriai megbetegedések korai diagnosztikája és a fiziológiás öregedés során fellépő regionális vérátáramlás elváltozás elkülönítése fontos.

A neurológiai és pszichiátriai megbetegedések diagnosztikájában különböző típusú funkcionális és morfológiai technikákat dolgoznak ki, illetve alkalmaznak a szenzitivitás, specificitás és megbízhatóság javításának céljából. Az agyi megbetegedések vizsgálatában egyre szélesebb körű alkalmazást nyertek a különböző típusú radionuklid technikák, ahol a diagnózis felállítását egyszerűsítheti azon régiók kimutatása, amelyekben a CBF vagy a metabolizmus szignifikánsan eltér a normálistól, összehasonlítva egy referencia adatbázissal.

Tekintettel a kvantitatív PET vizsgálatok relatív időigényességére, bonyolultságára, a mindennapi alkalmazásban (a tudományos ismeretekre alapozva) olyan kiértékelési módszerek kidolgozása

szükséges, amelyek a mindennapi rutinnak megfelelőek, gyorsak, egyszerűek, rugalmasak és a kiértékelés során szignifikáns mértékű információvesztés nem történik.

A vérátáramlás vagy egyéb agyi funkcióterképek (SPECT vagy PET) kiértékelése főként vizuális feldolgozással történik (110, 152, 199, 248, 285, 286). A ROI programokat manuális vagy szemiautomatikus módszer kijelöléssel, illetve feldolgozással széleskörűen alkalmazzák (46, 57, 64, 67, 68, 75, 114, 173, 241, 272, 286), ahol az adatok feldolgozását referencia régiók összehasonlítása alapján végzik.

Az SPM (statisztikai parametrikus mapping, statisztikai parametrikus feltérképezés) egyre szélesebb körben terjed és voxel-alapú standardizációs szoftvert alkalmaz inter- és intraindividuális CBF összehasonlítással (110, 167, 286).

Számos helyen folyamatos fejlesztés alatt állnak az olyan neurológiai és biomedikai képanalízist segítő szoftver-könyvtárak, amelyek neuronális aktivációs vizsgálatokat, 3-D projekciós, SPECT-MR/PET koregisztrációs adatokat foglalnak magukban.

A különböző neuropszichiátriai megbetegedések vizsgálatában, a jelentősen javult nukleáris medicina eszköztár igényli az igen nagyméretű információk megfelelő tárolását, szükség szerinti mozgatását, gyors feldolgozását, fúzióját, illesztését, továbbítását.

A képi adatok gyors, pontos és megbízható feldolgozásához megjelentek a state-of-the-art szoftverprogramok az agyi képalkotók standardizálásában és a szofisztikált multivariáns analízisek felhasználásában. A hazai képalkotó parkok fejlődése lehetőséget nyújtott bizonyos mértékű felzárkózásra, amelynek egyik fontos részeként a kiértékelő programok fejlesztését, naprakészen tartását, honosítását céloztuk meg.

## **Betegek**

- hazai vizsgálatok
- külföldi Intézetek, PET centrumok beteganyagai (Karolinska Hospital, Stockholm; Institute of Cognitive Sciences and Technologies, Róma; National Institutes of Health, Bethesda).

## **Módszer – alkalmazott kiértékelési technikák**

### **Kiértékelő szoftverprogramok**

SPECT vizsgálatokhoz (vérátáramlás, liquortér, receptorszcintigráfia, csontszcintigráfia) a kameragyártóval közösen olyan specifikus kiértékelő szoftverprogramok fejlesztésén dolgoztunk,

amelyek során ugyanazon beteg kettő, három, négy, de akár több vizsgálatát (terheléses vizsgálat: nyugalmi és terheléses; aktivációs vizsgálat: nyugalmi és aktivációs; kontroll vizsgálatok, terápiás hatás mérése: terápiát megelőző és követő mérés, vagy multitrészer technika alkalmazása) lehet szimultán, azonos körülmények (összemetszés, normalizálás) között elemezni. A szempontok között minden esetben szerepelt a gyors és megbízható kiértékelés.

A kiértékelő programokat, a különböző speciális ROI programokat (áramlásterkép, receptortérkép stb.), minden részletre kiterjedően tanulmányoztuk, feldolgoztuk és a lehetséges leggyakoribb multifaktoriális szempontokból teszteltük.

### **Speciális mérési indexek**

Számos paraméter (pl. maximális tumor trészerfelvételi érték aránya a fehérállomány trészerfelvételi értékéhez) felhasználásával tanulmányoztuk a  $^{18}\text{F}$ -FDG és  $^{11}\text{C}$ -metionin PET vizsgálatok kiértékelési lehetőségeit, összevetettük, a klinikai, patológiai és más vizsgálati eredményekkel. A malignitás és tumorkiterjedés meghatározásának céljából kidolgozott speciális diagnosztikai indexeket a klinikai adatok, műtéti, szövettani eredményekkel összevetve teszteltük.

### **Statisztikai analízisek-szoftverprogram-könyvtárak, adatbázisok létrehozása, tesztelése**

Neuronális aktivációs vizsgálatok, 3-D projekciós, SPECT-MR-PET koregisztrációs adatokat fejlesztettünk és teszteltük neurológiai és biomedikai képanalízist segítő szoftver-könyvtárak létrehozása céljából. A képi adatok gyors, pontos és megbízható feldolgozásához speciális szoftverprogramokat teszteltünk és bővítettünk, amelyek az agyi képalkotók standardizálásában és a szofisztikált multivariáns analízisek felhasználásában jól segítik a mindennapi munkát, javítják a szenzitivitást, a megbízhatóságot (286).

## **2.3.10. A PET diagnosztika és kutatás applikációjának szükséges eszközei**

### **Kutatási kérdés felvetésének indoklása**

A PET a különböző funkciók, benignus és malignus elváltozások széles variációjának biokémiai, molekuláris feltérképezését nyújtja. A technika lehetőséget ad az alkalmazott radioligandnak a négy-dimenziós (térbeli és időbeli disztribúció) feltérképezésére, in vivo méri és kvantifikálja a szervezetben zajló biokémiai folyamatokat, a regionális és globális véráramlást, a metabolizmust,

a protein szintézist, gén expressziót, szöveti hypoxiát, az abnormalis proteinek jelenlétét (például, neurofibrillaris plakkok), receptorrendszerek aktivitását. A strukturális viszonyok megjelenítésében a *PET* elmarad a morfológiai képalkotó eljárásoktól, míg a *CT* a tumorok részletes képi - anatómiai megjelenítését nyújtja és alkalmatlan azok metabolikus, molekuláris jellemzésére, ami számos onkológiai kérdés megválaszolásában alapvető.

A *PET/CT* mindkét modalitást, a magas minőségű *PET* és *CT* technológiát kombináltan alkalmazza és szimultán ad strukturális és funkcionális (metabolikus, molekuláris, stb.) információt, csaknem azonos körülményben, az adatokat hardveres koregisztrációval egymásba vetítve.

A *PET/CT* alkalmazása számos klinikai területen egyértelmű, gyakran pótolhatatlan értékű. A *PET* és *CT* eljárások használata régi keletű. Hazánkban is tradíciója van mindkét alaptchnikának és remélhetőleg, a kombinált technikai alkalmazás mielőbb a betegvezetés meghatározó részévé válhat és a megfelelő helyére kerül.

A *PET* költséghatékonyságának megítélése nem egységes, vannak, akik nem azonosulnak azzal az állítással, hogy a „*PET* életévekben mérhető egészségnyereséget biztosítana” a relatíve magas költségigénye miatt. Másrészt viszont határozottan fogalmazódik meg az az állítás, miszerint a *PET* vizsgálatokkal nyerhető többletinformáció a terápiás stratégia felállításában más eljárással nehezen, sőt számos alapkérdésben egyáltalán nem pótolható. A *PET* alkalmazása a beteget felesleges további vizsgálat(ok)tól, invazív beavatkozás(ok)tól kímél(het) meg és az időben felfedezett kóros elváltozásnak a hatásos kezelésével meghosszabbít(hat)ja a beteg életét és/vagy javít(hat) az életminőségén. A megfelelő költséghatékonysági számítások alapján a *PET/CT* vizsgálatok alkalmazása nagy valószínűséggel csökkenti majd az „egy beteg összköltségét”.

A költségelemzések heterogének, a költséghatékonysági mutatók és ráfordítások országonként jelentősen változóak és nehezen összevethetőek. Mindezek mellett, vagy a negatív mérlegek ellenére, a *PET/CT* berendezések gombamód szaporodnak az egész világon. A módszer költség-haszon kiértékelése több kérdés megválaszolásában a jövő feladata ugyan, de a szakemberek egybehangzó véleménye szerint ez a technika ma nélkülözhetetlen a minőségi ellátásban.

A nemzetközi gyakorlat alapján a *PET/CT* alkalmazások legnagyobb indikációs területe az onkológia. A leggyakoribb, a  $^{18}\text{F}$ -FDG-vel történő *PET/CT* vizsgálatok 80-85%-a daganatos betegség során felmerülő kérdések miatt történik. *A PET vizsgálat az életképes daganatszövet megjelenítésével olyan komplex információt szolgáltat, amelyre gyakran a többi, nem invazív vizsgálati módszer (labor, endoszkópia, röntgen, UH, CT, MR, SPECT) egyike sem képes.*

A PET alkalmas arra, hogy - szemben a hagyományos képalkotó eljárásokkal - egyetlen vizsgálattal mutassa ki a primer tumort, a regionális daganatos nyirokcsomó(ka)t és a távoli áttéteket („staging”). A PET/CT komoly segítséget, megbízható támpontot nyújt a *szöveti mintavétel helyének megjelölésében, a műtéti beavatkozások, sugárkezelések tervezésében.*

A PET/CT bizonyítottan fontos az *onkoterápia hatásosságának mérésében, a reziduális vagy recidív daganatok felismerésében, kizárásában*, akkor is, ha az egyéb vizsgáló módszerek eredményei bizonytalanok. A PET technika a tumorszövet anyagcsere-aktivitásának meghatározásával lehetőséget teremt a *daganatok növekedési ütemének „nem invazív”* becslésére.

A PET specifikus, gyakran pótolhatatlan információt nyújt a neuropszichiátriai, idegsebészeti, neuroonkológiai megbetegedések számos esetében. Valószínűsíti a CT és MR képeken látható morfológiai elváltozások biológiai viselkedését, megbízhatóan különíti el a recidív tumort a sugárnekrózistól, informál a különböző típusú receptorrendszerek aktivitásáról, telítettségi állapotától terápiás hatás alatt megjelöli a gyógyszerkötődés helyét, stb.

A PET segítséget nyújt a stereotaxias biopszia műtétekhez magas szenzitivitással bír a daganatszövet heterogenitásának feltérképezésében, a legmalignusabb terület kimutatásában. Fontos, olykor más eljárással nem helyettesíthető módon különíti el a posztterápiás elváltozást a recidív/reziduális tumortól.

Terápiarezisztens epilepszia betegek preoperatív kivizsgálásában segíti a kóros agyi tevékenységért felelős, epilepsziát okozó agyi régiók azonosítását.

Parkinson-kór és Parkinson-szindróma betegségekben fontos információval szolgálnak a különböző trészerekkel végezhető receptor PET/SPECT vizsgálatok.

A PET a demencia betegek korai diagnosztikájában és a terápiás megoldások követésében fontos és magas szenzitivitással bír.

Pszichiátriai kórképek esetében a PET segíti a pszichosebészeti beavatkozások tervezését, a betegek szelekcióját és követését.

A kardiológiai PET-vizsgálatok indikációja a szívsebészeti beavatkozással menthető életképes szívizom igazolására irányul, ahol a módszer szenzitivitása 95-98%, a specificitása 95-100% körüli.

A hazai Debreceni PET Centrum első volt az Elbától keletre és működtetése úttörő jellegűnek bizonyult, mivel - eltérően a nyugati példától - a társadalombiztosítás a PET vizsgálatokat finanszírozásra azonnal befogadta, jelezve, hogy helyet kapott a klinikai diagnosztikai eljárások

között (63). A PET vizsgálatokat az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) támogatta, 1997-től a Népjóléti Minisztérium kötelékébe került (74) és 2004. január 1.-től az OEP által befogadott vizsgálatok (1350 PET vizsgálat/2005, 3300 PET vizsgálat/2006 és évente emelkedő számban 12 000 PET vizsgálat/2012) száma évente növekszik (120, 121).

1994-ben, a PET vizsgálatok indításakor, a Népjóléti Minisztérium létrehozta a PET Vizsgálatok Koordinációját Végző Szakmaközi Bizottságot, később (2007) a Várólista Bizottságokat, amelyek szakmai elvek alapján azóta is biztosítják, hogy azonos szakmai szempontokat figyelembe véve kerüljenek elbírálásra az ország egész területéről beérkező kérések és a betegek minél előbb vizsgálatra kerüljenek (121).

### **Betegek**

- hazai elvégzett vizsgálatok
- külföldi Intézetek, PET centrumok tapasztalatai (National Institutes of Health, Bethesda; University Hospital, Zürich; Landeskrankenhaus, Klagenfurt; Karolinska Institutet, Stockholm; University Hospital, Aarhus; Hopital Tenon, Párizs).

### **Módszer – alkalmazott kiértékelési technikák**

#### **Hazai és külföldi tapasztalatgyűjtés**

A hazai és külföldi tapasztalatok gyűjtése és feldolgozása alapján vizsgáltuk a PET és PET/CT diagnosztika alkalmazási területeit (indikációs listák) és terápiás konzekvenciáit (63, 74, 120, 121).

#### **Adatfeldolgozás és az eredmény analízise az alkalmazott vizsgálati indikációk tükrében**

Számos betegcsoport (neurológiai és onkológiai) diagnosztikájában és terápiájában vizsgáltuk a PET és PET/CT vizsgálatok klinikai jelentőségét. Az eredmények az irodalmi adatokkal egybehangzóan a vizsgálat magas specifitását és megbízhatóságát igazolták (117, 118, 121-123, 137-139, 176-178, 201, 240, 244, 245, 249-251, 262-264, 267, 289, 304, 308, 373-376).

#### **Az indikációs lista elkészítése és szakmai konszenzus elé vitele**

A Népjóléti Minisztérium felkérésére, 1994-ben, a külföldi tapasztalatok alapján, elkészítettük a Magyarországon applikálható első PET indikációs listát (OITI).

1998-ban elsőként illesztettük diagnosztikai algoritmusba, a PET vizsgálatokat és az elkészített, bővített PET indikációs lista (magában foglalta a legtöbb onkológiai szakterületet) a társszakmák szakmai kollégiumai által hitelesítve lett (OITI) (63).

Felkérésre, 1999-ben ismételten feldolgoztuk és megjelenítettük a bővített PET indikációs listát és a PET diagnosztikai algoritmust (OITI) (74).

2005-ben a hazai PET/CT kapacitás megjelenése kapcsán szükségessé vált az alkalmazott indikációs lista szakmai szempontból történő áttekintése és az alkalmazási területek szélesítése. Kidolgoztunk két új indikációs listát, amely széleskörű szakmai vitára és konszenzus konferenciára lett bocsátva és annak, az *onkológiai megbetegedésekkel* foglalkozó része a szakma képviselői által, konszenzussal lett véglegesítve (OOI) (121).

2008. április 10-én beszámoltunk az Országos PET/CT Konszenzus Konferencia eredményéről, amely munkában az ország minden aktív kórháza, intézménye és egyeteme részt vett. Kb. 500-600 orvos bevonásával minden egyes szakterület kidolgozta és jóváhagyta a PET indikációk besorolását, amit az összes érintett szakma szakmai kollégiuma egyhangúan jóváhagyott (OOI) (120, 121).

### **A PET/CT alkalmazása és az indikációs listák tudatosítása**

- Szűk szakmai körökben történő oktatás (onkológia, neurológia, idegsebészet, nőgyógyászat, tüdő, gasztro-enterológia, urológia, pszichiátria, stb.).
- Önkéntes továbbképzések szervezése.
- Kötelező orvosi továbbképzéseken történő oktatás.
- Hazai kongresszusokon, szemináriumokon, tudományos üléseken az eddigi eredményekről előadás.
- Graduális képzéseken való oktatás.
- Különböző szakterületek szakirodalmához a PET/CT fejezetek elkészítése (onkológia, tüdő, neurológia, aneszteziológia stb.).
- Tankönyvhöz részletes fejezet elkészítése az alapoktól a kutatási eredményeken át a klinikai felhasználásig.
- Összefoglalók, nukleáris medicina szakkönyv, illetve fejezetek megírása.

### **PET Szakmaközi Bizottság**

Elnöki minőségem révén 1994-től nagyszámú klinikust vontam be folyamatosan a vizsgálati kérelmek bírálatára és az indikációs lista helyes tolmácsolására.

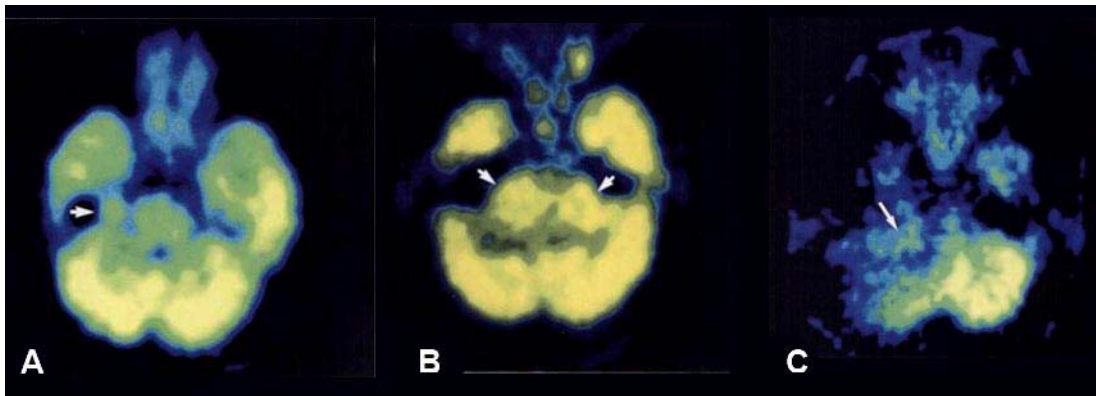
### 3. EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

#### 3.1.1. Intracranialis tumorok

##### Eredmények

##### **Craniális és spinalis schwannomák**

$^{18}\text{F}$ -FDG PET vizsgálat. A vizsgálatok kiértékelése vizuális és kvantitatív módszerekkel történt. A schwannomák vizuális értékelését szinte egyedülállóvá tette az extracerebrális elhelyezkedésük, mivel „forró” göbként emelkedtek ki a „hideg”, FDG deficités környezetből (3. ábra).



**3. ábra**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET transzverzális metszetképek (A, B, C). 72 éves nőbeteg. 1x0,9 cm átmérőjű jobb oldali pontocerebellaris tumor. Szövettan: schwannoma. A tumor területében a fehérállománnyal azonos mértékű glükózmetabolizmus (nyíl). 5 éves követés során a tumor mérete nem változott (A). 18 éves nőbeteg. Kétoldali, 3,5x4 cm és 3x3,5 cm átmérőjű pontocerebellaris tumor. Szövettan: neurofibromatosis II. Bal oldali túlsúlytal (kisebb kiterjedésű tumor) mindkét oldalon intenzív FDG felvétel (nyilak), gyorsabb proliferációs tevékenységre utalóan a bal oldali tumorban (B). 38 éves nőbeteg. IX-es agyidegtumor miatt műtét. Szövettan: schwannoma. Diszkrét, heterogén glükóz metabolizmus a reziduális szövetben. A legmagasabb aktivitásszint a fehérállománnyal azonos mértékű, alacsony proliferatív aktivitásra utalóan (C).

Az eredmények kvantitatív feldolgozása szignifikánsan eltérő glükózfelhasználási értékeket mutatott (5. táblázat). A kapott eredmények szorosan korreláltak a klinikai, műtéti és szövettani adatokkal. A tumor FDG felvételi ráta szoros párhuzamot mutatott a schwannomák növekedési ütemével és recidíva készségével.

##### Megbeszélés

Az agyi  $^{18}\text{F}$ -FDG PET metabolikus vizsgálatok klinikai értékéről, szenzitivitásáról megoszlanak a vélemények az irodalomban. A tapasztalatok alapján a high grade tumorok glükóz felhasználási szintje magas és akár elérheti vagy magasabb a normális szürkeállománynál (107, 110, 148). A

magas grádusú tumorok mintegy kiemelkednek a környező régiókból, amíg az alacsony grádusú daganatok detektálása és vizuális értékelése nehezített (49, 50, 148).

5. táblázat Normalizált regionális glükózmolekulás értékek

| Tumor | Lokalizáció | Tumor/Cerebellum | Tumor/Fehérállomány | Posztoperatív követés                  |
|-------|-------------|------------------|---------------------|----------------------------------------|
| Tu1   | jobb        | 0.65             | 1.44                | műtét nem történt, méret változatlan   |
| Tu2   | bal         | 0.65             | 1.45                | nincs recidiva                         |
| Tu3   | bal         | 0.93             | 2.18                | recidiva                               |
| Tu4   | jobb        | 0.98             | 2.23                | recidiva                               |
| Tu5   | jobb        | 0.63             | 1.32                | nincs recidiva                         |
| Tu6   | bal         | 0.51             | 1.26                | reziduális tumor, méretnövekedés nincs |
| Tu7   | jobb        | 0.49             | 1.21                | reziduális tumor, méretnövekedés nincs |
| Tu8   | bal         | 0.51             | 1.43                | nincs recidiva                         |
| Tu9   | bal         | 0.43             | 1.40                | nincs recidiva                         |

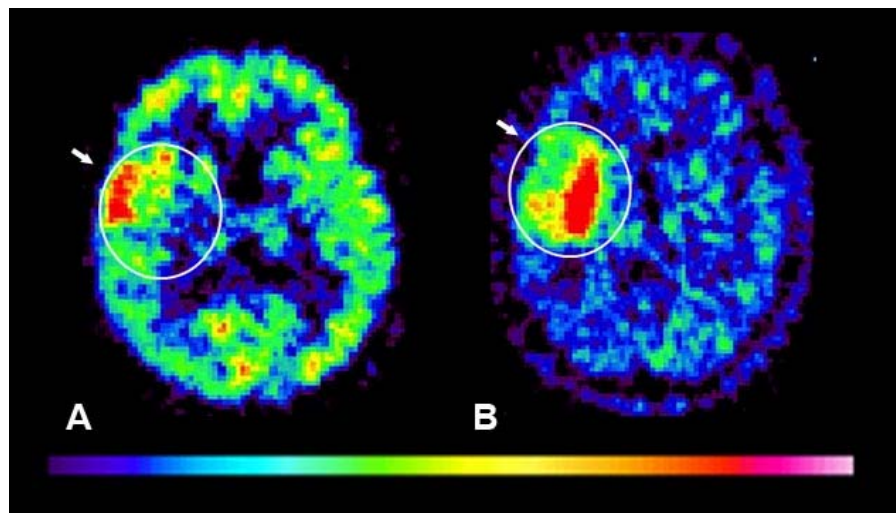
A tumor anatómiai vizualizálása morfológiai képalkotó eljárásokkal kitűnő. A PET térképek jelentősége ezeknek a tumoroknak a biológiai viselkedésében, a tumorok agresszivitásának megítélésében van.

A schwannomák esetében, tanulmányunkban, a fentiektől eltérő molekulás mintázattal találkoztunk, az anatómiai jellegzetességek jelentősen megkönnyítették és egyértelművé tették a glükózmolekulás térképek vizuális feldolgozását. A tumorok, a vizuális feldolgozás során jól elkülönültek, tekintettel az extracerebrális elhelyezkedésükre (335), ahol normális esetben nincs tréserfelvétel, vagy csak igen alacsony FDG felvétel detektálható az agyi PET vizsgálatok során. Jól ismert tény, hogy ezek a tumorok eltérő biológiai viselkedéssel asszociálhatók (335). Az adataink kvantitatív értékelése során, a tumorok szignifikánsan eltérő cukorfelhasználási szintjei, megerősítették a tumorok eltérő biológiai tulajdonságait (46). A tumorok glükózmolekulizmusa és a malignitásuk, illetve agresszivitásra utaló hajlamuk között szoros korrelációt tapasztaltunk. Az eredményeinket a szövettani, illetve patológiai eredmények minden esetben igazolták (461).

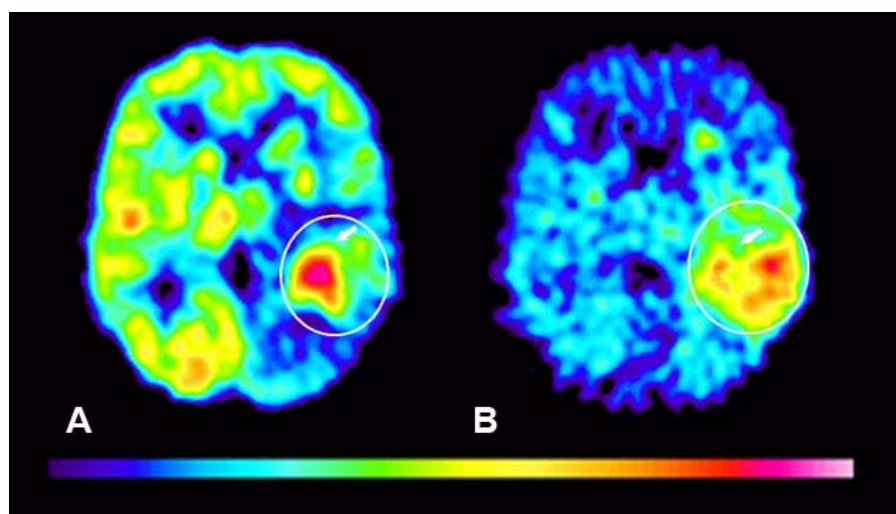
A glükózmolekulizmus térkép alapján megbízhatóan különítettük el a recidív tumort vagy a reziduális tumorszövetet a posztirradiációs nekrozistól. A tumorok biológiai jellegének megítélésében, különösen műteti és/vagy sugárterápiát követően a <sup>18</sup>F-FDG PET mérés pótolhatatlan információval bír.

## Gliomák

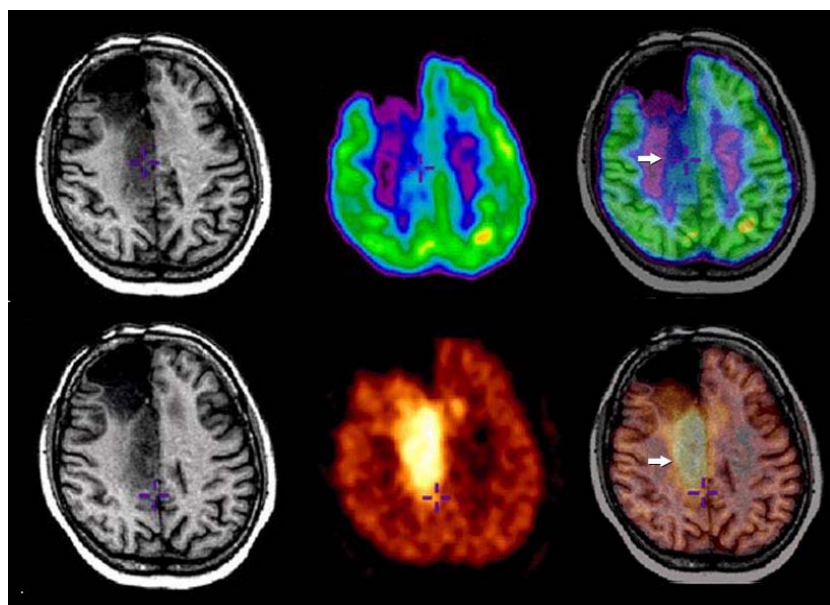
$^{18}\text{F}$ -FDG PET vizsgálat. A vizsgálatok kiértékelését vizuális és ROI technikával végeztük. A tumorokban különböző intenzitású és heterogenitásában is kifejezetten eltérő glükózm metabolikus mintázatot tapasztaltunk (4-6. ábrák).



**4. ábra**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET (A) és  $^{11}\text{C}$ -Met (B) PET transzverzális metszetképek. A metionin felvétellel jól körülhatárolt jobb oldali frontotemporalis tumor mediális részében magas a  $^{11}\text{C}$ -Met felvétel (B), míg a tumor laterális részében alacsony (nyíl, B) de magas a glükózm metabolizmus (nyíl, A), magas proliferációra utalóan. Szövettanilag high grade glioma.



**5. ábra**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET (A) és  $^{11}\text{C}$ -Met (B) PET transzverzális metszetképek. A metionin felvétellel jól körülhatárolt bal oldali temporalis tumor mediális részében kismértékű a  $^{11}\text{C}$ -Met felvétel (nyíl, B), de magas a glükózfelhasználás (nyíl, A), magas sejtproliferációra utalóan. Szövettanilag high grade glioma.



**6. ábra** MR,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET és MR/PET fúziós transzverzális metszetképek (felső sor). Jobb oldali low-grade frontális glioma miatt műtött beteg. A műteti üregtől dorsalisán elhelyezkedő tumorrecidívában heterogén, de zömében alacsony a glükózmétabolizmus, lassú proliferációra utalóan. MR,  $^{11}\text{C}$ -Metionin és MR/PET fúziós transzverzális metszetképek (alsó sor). Körülírt, intenzív, egyenletes  $^{11}\text{C}$ -Met felvétel a tumorrecidívában. Szövettanilag alacsony és magas sejtproliferációt mutató tumorrészek.

A regionális glükózfelhasználási szintek mérése megerősítette a kapott eredményeket, hangsúlyozta a szignifikánsan eltérő különbségeket. A glükózmétabolikus adatok eredményei szoros párhuzamot mutattak a klinikai, műteti és szövettani adatokkal (6. táblázat).

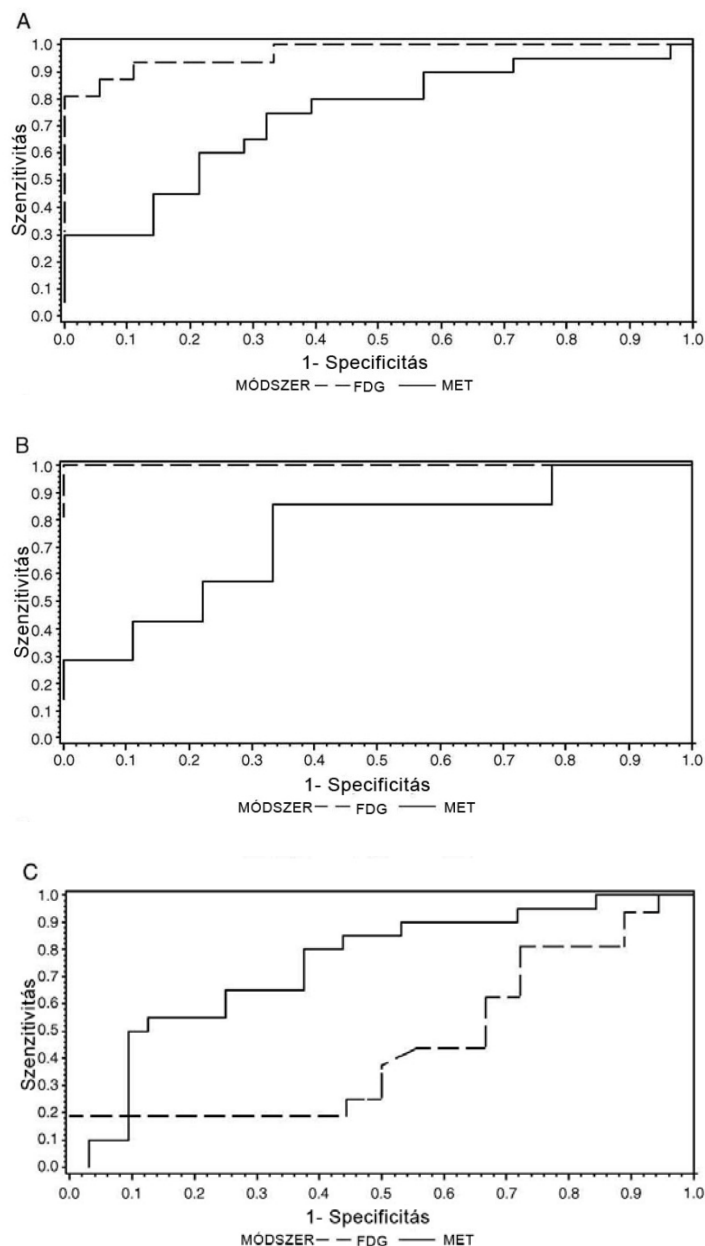
**6. táblázat** Regionális glükózhalmozási értékek szövettani grádus szerint csoportosítva

| Grade/típus | Tumor/fehérállomány |           | Tumor_max/fehérállomány |           | Tumor/tükörrégió |           |
|-------------|---------------------|-----------|-------------------------|-----------|------------------|-----------|
|             | FDG                 | MET       | FDG                     | MET       | FDG              | MET       |
| LG-primer   | 0.82±0.34           | 2.36±0.80 | 1.22±0.40               | 2.95±0.71 | 0.69±0.26        | 1.83±0.64 |
| LG-recidíva | 0.97±0.16           | 2.42±0.96 | 1.32±0.27               | 2.95±0.58 | 1.17±0.87        | 2.13±1.46 |
| HG-primer   | 1.80±0.42           | 3.15±1.27 | 2.86±0.80               | 3.71±0.61 | 0.86±0.16        | 2.59±0.97 |
| HG-recidíva | 1.96±0.78           | 3.57±1.46 | 3.59±1.91               | 4.45±2.29 | 1.14±0.40        | 2.34±0.49 |

LG=low-grade, HG=high grade

A tumorok malignitásának (high grade versus low grade) elkülönítésében a glükózmétabolikus térképek kiértékelésekor (3. A, B, C. diagram), a legjobb diagnosztikai paramétert, (a legnagyobb AUC érték) a „tumorszövet\_maximális-fdg-felvételi értékének a fehérállomány\_felvételi érték”-éhez történő viszonyítása, illetve aránya mutatta, ahol a ROC görbe alatti terület erősen

megközelítette az 1-et (az elméletileg elérhető maximális értéket) (AUC=0.975, [0.915,1]) (3. B. diagram).



**2. diagram** A) a tumor átlagos tréserfelvételi értékének aránya a fehérállományi értékhez; B) a maximális tumorfelvételi érték aránya a fehérállományi értékhez; C) a tumorfelvételi érték aránya a tükörrégió tréserfelvételi értékéhez.

**<sup>11</sup>C-Metionin PET vizsgálat.** A vizsgálatok vizuális és speciális ROI technikával végzett kiértékelése során, a tumormalignitás tisztázásában a <sup>11</sup>C-Metionin PET vizsgálatok szenzitivitása és prognosztikai értéke elmaradt a <sup>18</sup>F-FDG PET vizsgálatoktól, amit a statisztikai analízisek is megerősítettek (3. diagram). A vizsgálatok szemikvantitatív és vizuális analízise alapján egyaránt, a „tumorszövet\_met-felvételének az ellenoldali homológ agyi régió\_met-

felvételéhez történő viszonyítás"-a bizonyult a legmegbízhatóbb mutatónak. Az eredmények szoros párhuzamban álltak a műtéti, illetve szövettani adatokkal.

A tumorhatárok megjelenítésében a  $^{11}\text{C}$ -Metionin PET térkép bizonyult a legmegbízhatóbb vizsgálati módszernek (4-6. ábrák), beleértve a kontrasztanyaggal végzett MR-t is.

## **Megbeszélés**

A legújabb technológiai vívmányok a CT és MR területén újabb és újabb lehetőséget nyújtanak az élő szervezet normális és abnormális működésének megismerésében. Mindezek ellenére, napjainkban, a mindennapi gyakorlatban továbbra is problémát jelenthet a daganatos megbetegedésekben, pl. gliómában szenvedő betegek vezetése. Ezeknek a tumoroknak a sokszínűsége és eltérő biológiai tulajdonságai jól ismertek (321). A leggyakrabban előforduló kérdések a daganatok malignitása, pontos kiterjedése, terápiát követően pedig a posztoperatív elváltozásoktól való differenciálás feladata. A malignitási fok pontos meghatározása szövettanilag sem mindig egyszerű vagy lehetséges, tekintettel a szövetmintavétel variabilitására (nem biztos, hogy a tumor legmalignusabb részéből származik).

A különböző munkacsoportok véleménye a  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{11}\text{C}$ -Met és más tumor trészerek alkalmazásáról meglehetősen eltérő és ellentmondásos (22, 23, 62, 69, 72, 110, 145, 148, 242, 243, 266, 366), ezért ma is intenzív kutatások folynak a legoptimálisabb trészer kifejlesztése és alkalmazása céljával (163, 185, 196, 214, 215, 235, 237, 299, 300).

Relative nagy és homogén glioma betegcsoportban végzett  $^{18}\text{F}$ -FDG és  $^{11}\text{C}$ -Metionin PET vizsgálatokban különböző stratégiákat alkalmaztunk a szemikvantitatív elemzésekben, ahol teszteltük a választott diagnosztikai indexek megbízhatóságát. Eredményeink alapján a gliomák malignitásának mérésében optimális trészer a  $^{18}\text{F}$ -FDG és a kiértékelésben a legmegbízhatóbb indikátor a tumor glükózfelhasználási értékének legmagasabb szintje és a fehérállományi trészer felvétele közötti arány. Utóbbi eredményt a vizsgálatainkban alkalmazott statisztikai analízisek is megerősítettek. Tapasztalataink alapján a glükózfelhasználási szintek elemzése, ezeknek a diagnosztikai indexeknek az alkalmazásával, megbízható indikátora a low grade és high grade gliomák elkülönítésének és a tumor legmalignusabb részének megjelölésében (114). Az elemzések során szignifikáns különbséget találtunk Kernohan III. és IV. stádiumok között is. A  $^{18}\text{F}$ -FDG PET prognosztikai értékkel bír a betegek követésében tapasztalt eredményeink alapján. Megbízható eredményhez jutunk a posztoperatív elváltozásoktól történő differenciálásban (49, 50, 110, 114).

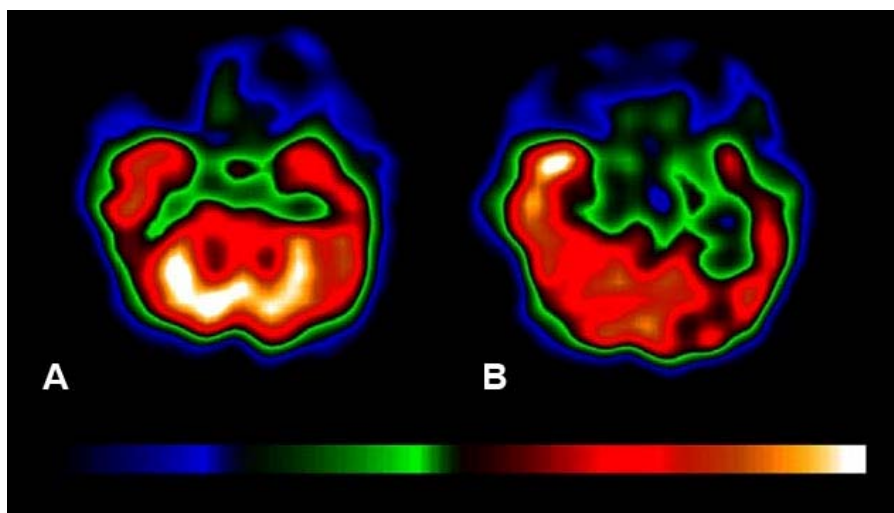
A tumorok malignitásának tisztázásában a  $^{11}\text{C}$ -Metionin PET vizsgálatok szenzitivitása elmaradt a  $^{18}\text{F}$ -FDG PET érzékenységétől és prognosztikai értékétől, de a tumorok körülhatárolásában a  $^{11}\text{C}$ -Metionin PET bizonyult a legmegbízhatóbb képalkotó eljárásnak, beleértve a kontrasztanyagot is (114).

Napjainkban az FDG és Metionin térképek kombinálása nyújtja az arany standardot a gliomás betegek diagnosztikájában (185).

### 3.1.2. Epilepszia

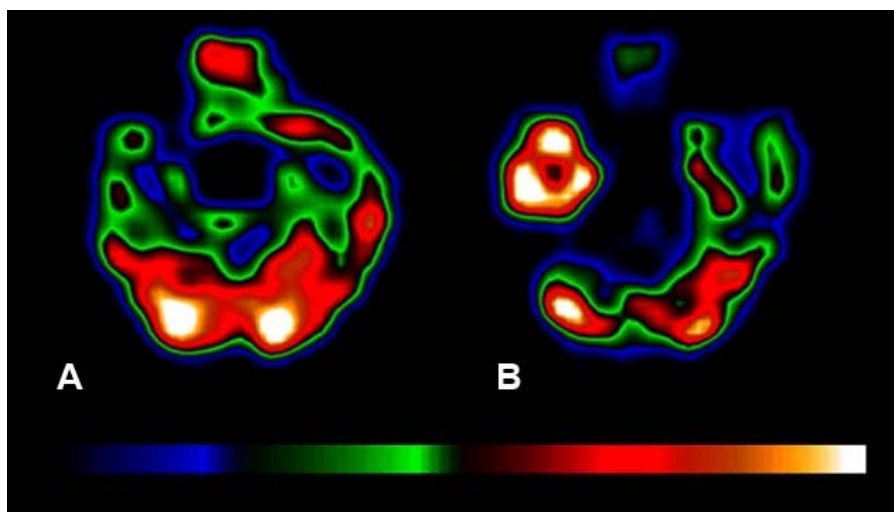
#### Eredmények

29 betegünkben a preoperatív kivizsgálás részeként végzett glükózmétabolikus PET vizsgálatok eredménye, az irodalmi adatokhoz hasonlóan, 82,3%-os szenzitivitást mutatott. Az *ictalis* vérátáramlás SPECT térképen a körülírt hiperperfúzió mellett alacsony inhomogén cerebellaris aktivitást detektáltunk minden betegben (7-10. ábra).



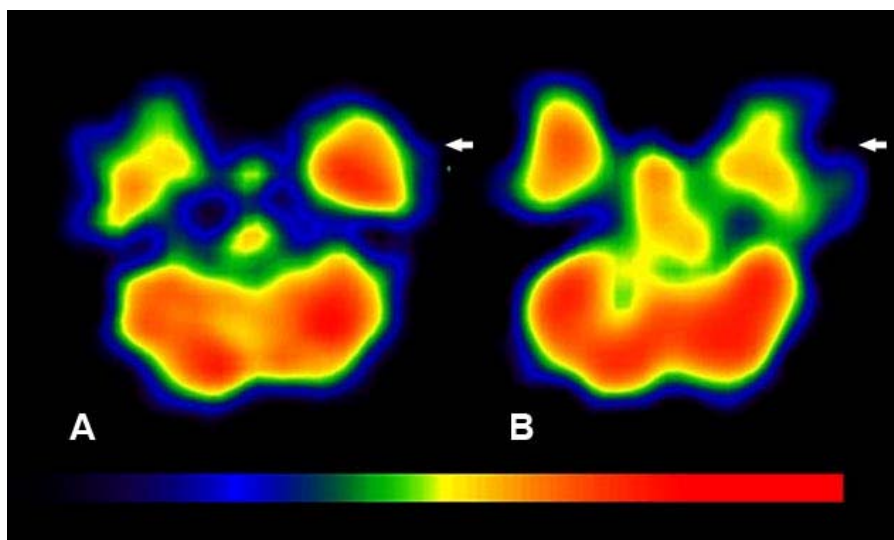
**7. ábra** Interictalis (A), ictalis (B) vérátáramlás SPECT transzverzális metszetképek. Magas cerebellaris tréserfektvétel; diszkrét hipoperfúzió bal oldali túlsúllyal mindkét oldalon. temporalisan (A). Alacsony cerebellaris tréserfektvétel; hiperperfúzió jobb oldalon temporalisan az epileptogén areának megfelelően (B).

A *periictális* SPECT (19 beteg) közepesen intenzív, inhomogén cerebellaris aktivitás mellett bilateralis eltérést mutatott 5 betegben, nem lokalizálható, diffúz inhomogén tréserfektvételt 3 betegben és közepesen intenzív perfúziófokozódást 11 betegünkben detektáltunk, az epileptogén areának megfelelően, multifokális supratentorialis közepes szintű tréser eloszlással.



**8. ábra** Interictalis (A), ictalis (B) vérátáramlás SPECT transzverzális metszetképek. Magas, kissé egyenetlen cerebelláris trészserfelvétel; hipoperfúzió jobb oldali túlsúllyal mko. temporalisan (A). Alacsony, egyenetlen cerebelláris trészserfelvétel; hiperperfúzió jobb oldalon temporalisan az epileptogén areának megfelelően (B).

*Pentetrazolum* lassú intravénás bejuttatásával (EEG-vel regisztrált), végzett *provokációk*, (2 beteg) generalizált rohamokhoz vezettek míg a gyors bejuttatás habituális rohamokat eredményezett. A *provokált vizsgálatok (habituális rohamok)* során *fokális hipoperfúziót* regisztráltunk az epileptogén áréában, ellentétben a spontán rohamok kapcsán nyert perfúziós mintázattal (9. ábra). A *cerebellaris aktivitás* minden esetben *magas* volt.



**9. ábra** Korai ictalis (A) és gyógyszerrel provokált ictalis (B) vérátáramlás SPECT transzverzális metszetképek. Mérsékeltfokú, egyenetlen cerebelláris trészserfelvétel és hiperperfúzió bal oldalon temporalisan az epileptogén areának megfelelően (nyíl, A). Magas, egyenetlen cerebelláris trészserfelvétel és hipoperfúzió bal oldalon temporalisan az epileptogén áréának megfelelően (nyíl, B).

*A spontán és a gyógyszeresen provokált rohamok során kapott perfúziós térképek szignifikánsan eltérő mintázatot mutattak. A betegek posztoperatív követése megerősítette az ictális, illetve provokált ictális vizsgálatok eredményét.*

## **Megbeszélés**

Terápiarezisztens fokális epilepsziában szenvedő betegekben, az epileptogén zóna kimutatására és a műtét várható kimenetelének (epilepsziás roham gyakoriság, memóriafunkció változás) előrejelzésére, a preoperatív kivizsgálás részeként, morfológiai és funkcionális vizsgálatokat végeznek meghatározott algoritmus szerint (8, 9, 28, 53, 54, 86, 92, 136, 155, 165, 187, 188, 110, 197, 198, 200, 205, 209, 247, 275, 294, 302, 303, 361, 362, 367). Azokban az esetekben, amikor az MR nem igazol elváltozást vagy az elvégzett vizsgálatok eredményei ellentmondásosak vagy bizonytalanok, a PET és SPECT vizsgálatok alkalmazása fontos lehet az invazív diagnosztikai vagy terápiás beavatkozások eldöntésében és megtervezésében. Az agyi metabolizmus és/vagy vérátáramlási zavar kimutatása befolyásolhatja a további diagnosztikai algoritmust, úgy az invazív mélyelektroda beültetést, illetve tervezését. A habituális rohamtípusokkal, ictalis video EEG-vel egyező vérátáramlás/metabolikus vizsgálatok eredménye kiválthatja az invazív (corticalis vagy mélyelektrodák behelyezése) vizsgálatokat.

Az interictalis agyi vérátáramlás SPECT vizsgálat érzékenysége betegeinkben 58% volt, hasonlóan az irodalmi adatokhoz, ahol 50 és 70% közöttinek véleményezik (86, 110). <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-val végzett ictalis vizsgálatok esetén ez az érték a 97%-ot is meghaladhatja, irodalmi adatok alapján, és jól használható az epilepsziás és „nem-epilepsziás” eredetű rohamok elkülönítésében (110, 294).

Az ictalis vizsgálat kivitelezése nagy szervezettséget igényel, úgy a betegek, a hozzátartozók, mint az egészségügyi dolgozók részéről, és a költséghatékonysági szempontok sem elhanyagolhatóak. A beteg rohamára várva, a nukleáris medicinában jártas szakember, a beteg és a beteget, illetve a beteg habituális rohamtípusát jól ismerő egészségügyi dolgozó, esetleg a beteg hozzátartozója egy helyiségben tartózkodnak. A beteg folyamatos EEG és video monitorozás alatt van, branülált vénával. A <sup>99m</sup>Tc-HMPAO trészert alkalmazása esetén 30 percenként új inaktív ampulla felhasználásával szükséges a radiofarmakont preparálni. Ritka rohamelőfordulás esetén, az eljárás különösen idő- és költségigényes lehet. Az irodalomban egyes munkacsoportok favorizálják a gyorsított preparálást igénylő készítménnyel történő postictalis vizsgálatokat, amelyeknek az érzékenysége nagyobb az interictalis SPECT adatoknál, de a megbízhatósága megkérdőjelezhető a rohamtípusok függvényében (81, 86, 110). Az

eredmények a roham kezdettől eltelt idővel arányosan romlanak (86, 103, 104, 110). A  $^{99m}\text{Tc}$ -vel jelölt ECD előnye a 8 órát is meghaladó nagy in-vitro stabilitás. A készítményből elég naponta egy ampulla radiofarmakont preparálni a vizsgálatokhoz (294). A  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD és a  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO agyi retenciós görbéje hasonló és gyerekek esetében fontos a mérlegelése.

Osztályunkon, a betegeink ictalis vizsgálatait bizonyos időközönként (5-6 havonta), egymást követő napok felhasználásával oldottuk meg. Egy héten át minden nap készen álltunk (szervezettség, preparált készítmény, video EEG lehetőség), az ictalis vizsgálatok elvégzésére (kezelőorvossal, hozzátartozóval, a betegeinkkel részletesen átbeszélve a szükséges feladatokat és előkészületeket). A betegeink branülált véna előkészítésben részesültek és video EEG alatt vártuk a roham kezdetét. A beteg, a hozzátartozó vagy a kezelőorvos jelzése és/vagy az EEG alapján döntöttünk a lehető legoptimálisabb beadási időpontról, a roham kezdetének lehető legkorábbi idejében.

Az interictalis  $^{18}\text{F}$ -FDG PET vizsgálat érzékenysége jelentősen meghaladja az interictalis SPECT vizsgálatét, de az interictalis SPECT vizsgálat elvégzése fontos az ictalis vizsgálat megfelelő értékeléséhez.

Az ictalis vizsgálatokban a vérátáramlás jelentős növekedése markáns mintázattal jelöli a roham ictalis jellegét és vizualizálható góc esetében az epileptogén áréát.

Provokált ictális vizsgálataink eredménye (gyors gyógyszerbejuttatást követően) hipoperfúziót eredményezett az epileptogén áranak megfelelő területben, és a mintázat ellentétes volt a provokálás nélkül végzett ictalis vizsgálatok során detektált perfúzióváltozásokkal (48, 53, 54, 58). Ezeknek a vizsgálatoknak a végzését hasznosnak találjuk azokban a betegekben, amikor nem sikerül ictalis vizsgálatot végezni.

### **3.1.3. Neuronális aktiváció**

#### **Eredmények**

##### **Féltekei dominancia meghatározása**

*A nyugalmi és beszédaktivációs rCBF SPECT adatok vizuális és speciális ROI technikával végzett kiértékelése és az adatok statisztikai analízise során, szignifikánsan magasabb rCBF értékeket regisztráltunk a beszédközpont területének megfelelően és a cerebellumban (7., 8. táblázatok, 10-11. ábrák).*

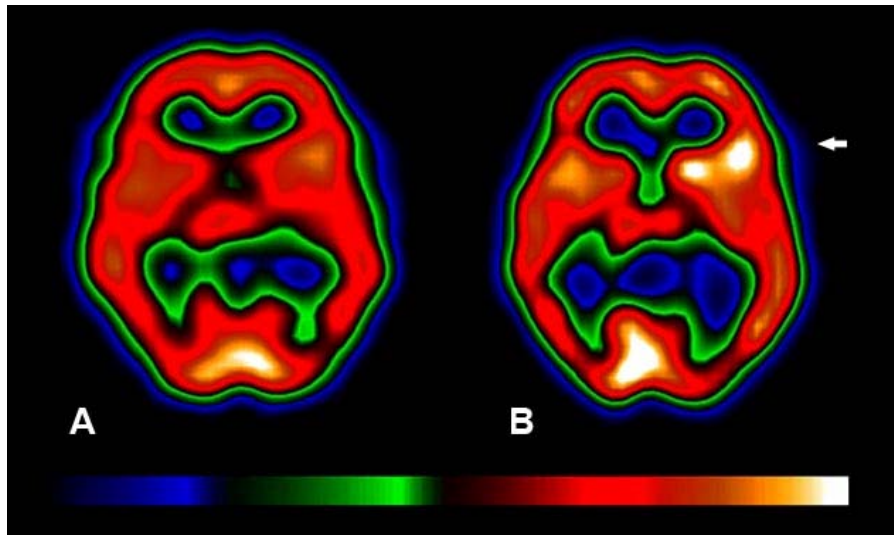
7. táblázat A beteganyag és a vizsgálati eredmény megoszlása

| Betegek | kor (év) | Kezesség (Annett) | Betegség   | Nem | fTCD dominancia | SPECT dominancia | Nyugalmi (Al <sub>act</sub> -Al <sub>base</sub> )* |
|---------|----------|-------------------|------------|-----|-----------------|------------------|----------------------------------------------------|
| B1      | 49       | jobb              | epilepszia | ffi | bal             | bal              | 6.51                                               |
| B2      | 22       | jobb              | AVM        | nő  | bal             | bal              | 5.94                                               |
| B3      | 28       | jobb              | epilepszia | ffi | bal             | bal              | 26.93                                              |
| B4      | 21       | jobb              | epilepszia | nő  | bal             | bal              | 17.47                                              |
| B5      | 14       | jobb              | epilepszia | nő  | bal             | bal              | 19.42                                              |
| B6      | 45       | jobb              | epilepszia | nő  | bal             | bal              | 15.49                                              |
| B7      | 54       | jobb              | epilepszia | ffi | bal             | bal              | 17.86                                              |
| B8      | 39       | jobb              | epilepszia | nő  | bal             | bal              | 5.66                                               |
| B9      | 32       | bal               | AVM        | nő  | jobb            | jobb             | -3.31                                              |
| B10     | 38       | jobb              | epilepszia | ffi | bal             | bal              | 6.58                                               |
| B11     | 62       | jobb              | epilepszia | ffi | bal             | bal              | 7.55                                               |
| B12     | 20       | jobb              | AVM        | nő  | bal             | bal              | 9.80                                               |
| B13     | 25       | jobb              | epilepszia | ffi | bal             | bal              | 14.37                                              |
| B14     | 37       | jobb              | epilepszia | ffi | bal             | bal              | 7.98                                               |
| B15     | 23       | bal               | epilepszia | nő  | jobb            | jobb             | -12.1                                              |
| B16     | 64       | jobb              | epilepszia | nő  | bal             | bal              | 14.76                                              |
| B17     | 37       | jobb              | epilepszia | nő  | bal             | bal              | 20.12                                              |

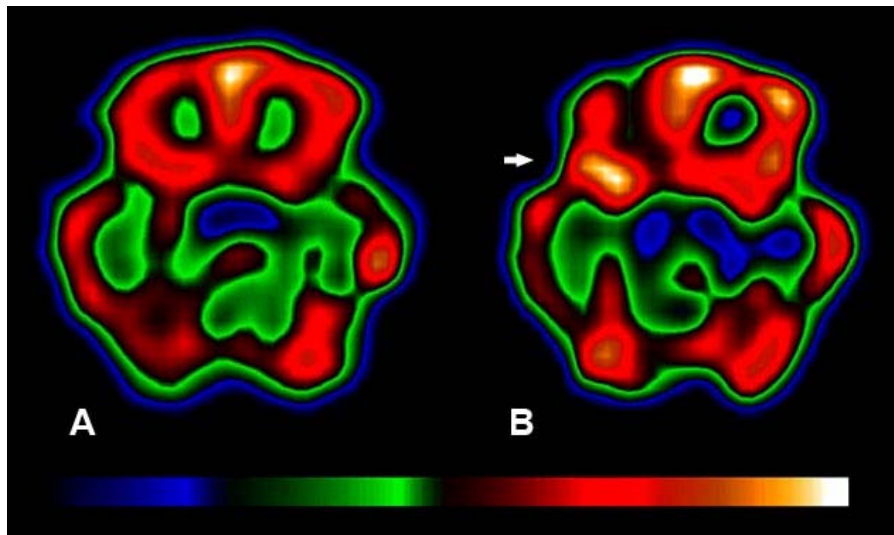
\*Al=(L-R)/[(L+R)/2]x100, ahol L=bal oldali rCBF érték, R=jobb oldali rCBF érték

8. táblázat Féltekei dominancia szerint csoportosított betegek

|                    | Frontalis-posterior-inferior cortex |      | Frontalis cortex fennmaradó áréak |      | Temporális cortex |      | Occipitális cortex |      | Parietális cortex |      | Cerebelláris cortex |      |
|--------------------|-------------------------------------|------|-----------------------------------|------|-------------------|------|--------------------|------|-------------------|------|---------------------|------|
|                    | BAL                                 | JOBB | BAL                               | JOBB | BAL               | JOBB | BAL                | JOBB | BAL               | JOBB | BAL                 | JOBB |
| Bal dom. (n=15)    |                                     |      |                                   |      |                   |      |                    |      |                   |      |                     |      |
| Nyugalmi           |                                     |      |                                   |      |                   |      |                    |      |                   |      |                     |      |
| Átlag              | 1.24                                | 1.32 | 1.21                              | 1.23 | 1.64              | 1.22 | 1.27               | 1.34 | 1.35              | 1.39 | 7.00                | 6.86 |
| S.D.               | 0.17                                | 0.18 | 0.11                              | 0.12 | 0.10              | 0.09 | 0.15               | 0.17 | 0.15              | 0.12 | 1.97                | 1.94 |
| Beszédkétektiváció |                                     |      |                                   |      |                   |      |                    |      |                   |      |                     |      |
| Átlag              | 1.40                                | 1.30 | 1.22                              | 1.24 | 1.18              | 1.22 | 1.26               | 1.33 | 1.31              | 1.34 | 7.05                | 7.14 |
| S.D.               | 0.14                                | 0.16 | 0.13                              | 0.12 | 0.13              | 0.11 | 0.13               | 0.15 | 0.14              | 0.13 | 1.97                | 2.06 |
| Jobb dom. (n=2)    |                                     |      |                                   |      |                   |      |                    |      |                   |      |                     |      |
| Nyugalmi           |                                     |      |                                   |      |                   |      |                    |      |                   |      |                     |      |
| Átlag              | 1.38                                | 1.43 | 1.34                              | 1.33 | 1.29              | 1.27 | 1.21               | 1.23 | 1.35              | 1.33 | 6.32                | 6.41 |
| S.D.               | 0.18                                | 0.17 | 0.22                              | 0.23 | 0.06              | 0.08 | 0.03               | 0.03 | 0.09              | 0.04 | 2.69                | 2.60 |
| Beszédkétektiváció |                                     |      |                                   |      |                   |      |                    |      |                   |      |                     |      |
| Átlag              | 1.38                                | 1.54 | 1.33                              | 1.28 | 1.19              | 1.16 | 1.12               | 1.17 | 1.26              | 1.24 | 6.25                | 6.32 |
| S.D.               | 0.24                                | 0.16 | 0.20                              | 0.24 | 0.13              | 0.15 | 0.03               | 0.03 | 0.06              | 0.01 | 2.88                | 2.88 |



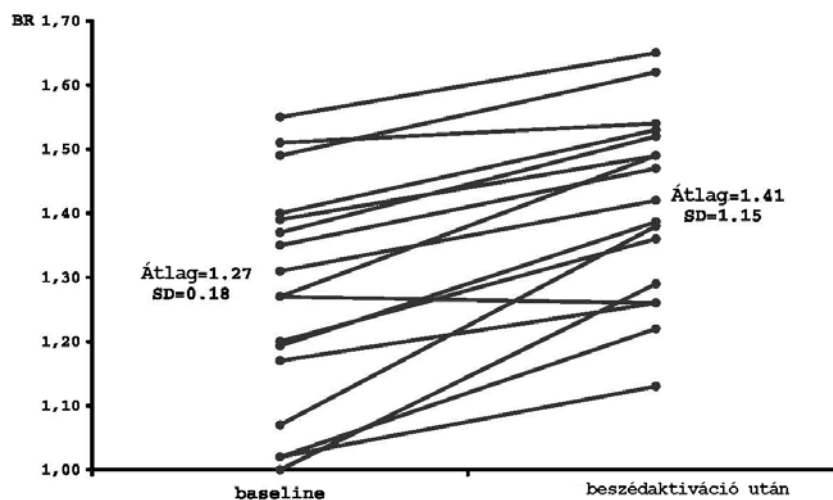
**10. ábra** Nyugalmi (A) és beszédaktivációs (B) SPECT transzverzális metszetképek. Jobbkezes kontroll személy. Baloldali féltekei dominancia mintázata, hiperperfúzió a bal oldali frontális posterior inferior régióban (nyíl, B).



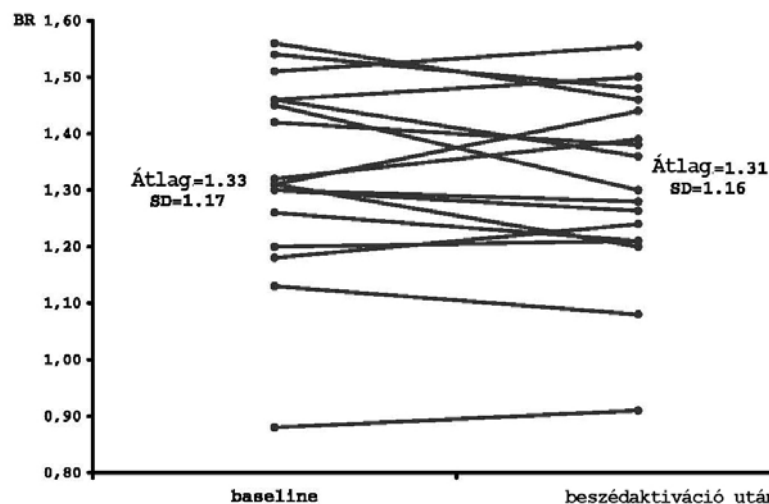
**11. ábra** Nyugalmi (A) és beszédaktivációs (B) SPECT transzverzális metszetképek. Balkezes kontroll személy. Jobboldali féltekei dominancia mintázata, hiperperfúzió a jobb oldali frontális posterior inferior régióban (nyíl, B).

*Az aktiváció céljából kidolgozott és tesztelt aktivációs feladatok minden egyes személyben szignifikáns aktivációs válasszal társultak (4. diagram). A vizsgálatok során nyert aktivációs válaszintenzitások erőssége jelentősen meghaladta az irodalmi adatokban szereplő aktivációs vizsgálatok során nyert adatokat, beleértve a PET eredményeket is.*

A frontális posterior inferior régiónak megfelelően (a domináns és nem-domináns féltekében) a vizsgálatok kiértékelése alapján széles egyéni variációt tapasztaltunk (4., 5. diagramok).



3. diagram Domináns féltekei aktivációs rCBF változások



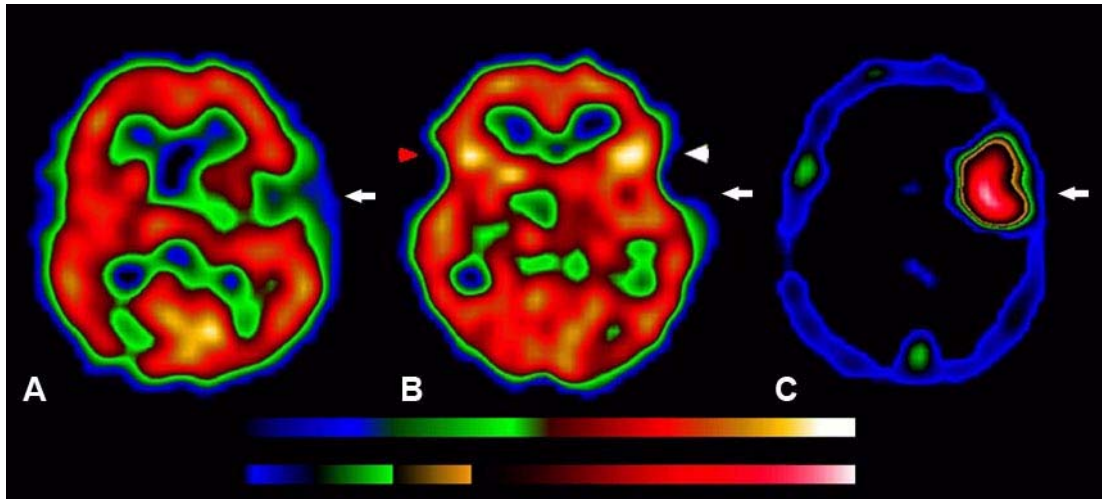
4. diagram Nem-domináns féltekei aktivációs rCBF változások

Féltekei dominancia szerint csoportosítva is, az aszimmetria index szignifikáns különbségét ( $P=0.0031$ ) tapasztaltuk a két csoport között.

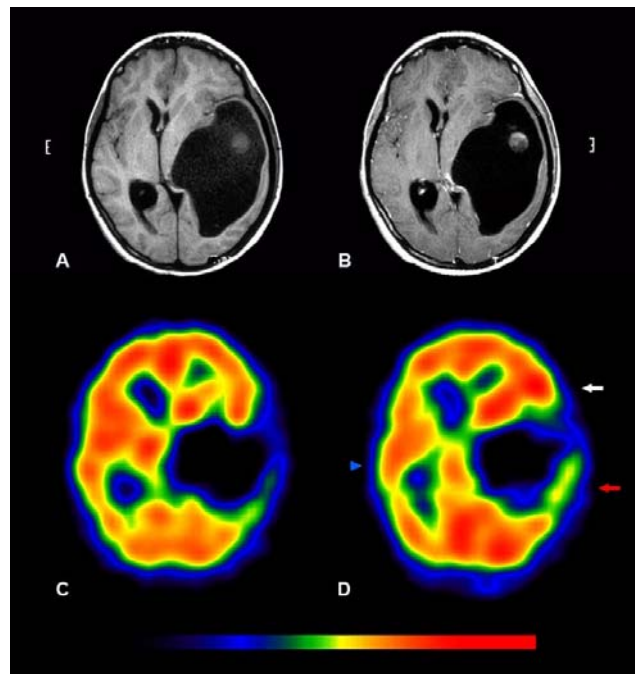
### Agyi plaszticitás feltérképezése

A nyugalmi és beszédaktivációs rCBF SPECT adatok vizuális és speciális ROI kiértékeléssel végzett feldolgozása során szignifikánsan magas aktivációs vérátáramlás választ regisztráltunk a beszédközpont területének megfelelően, minden betegünkben. Eredményeinket a statisztikai feldolgozás megerősítette, amely során egyénenként változó mintázatot, de szignifikánsan

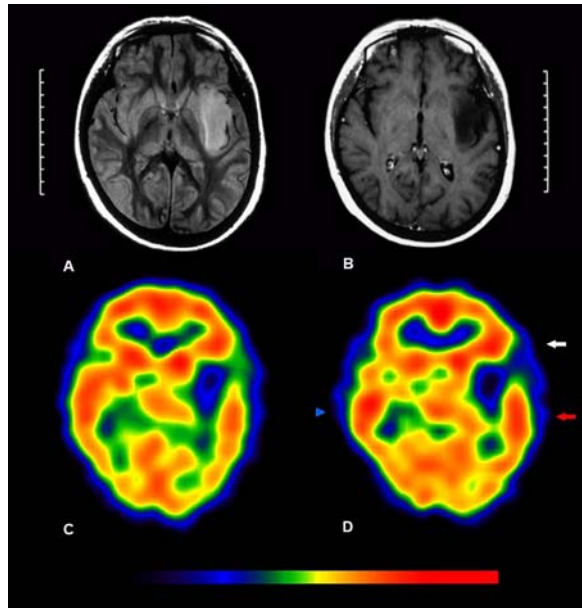
magasabb  $rCBF$  értékeket kaptunk a beszédközpont területének megfelelően és a cerebellumban ( $p < 0.0003$ ) (12-14. ábrák).



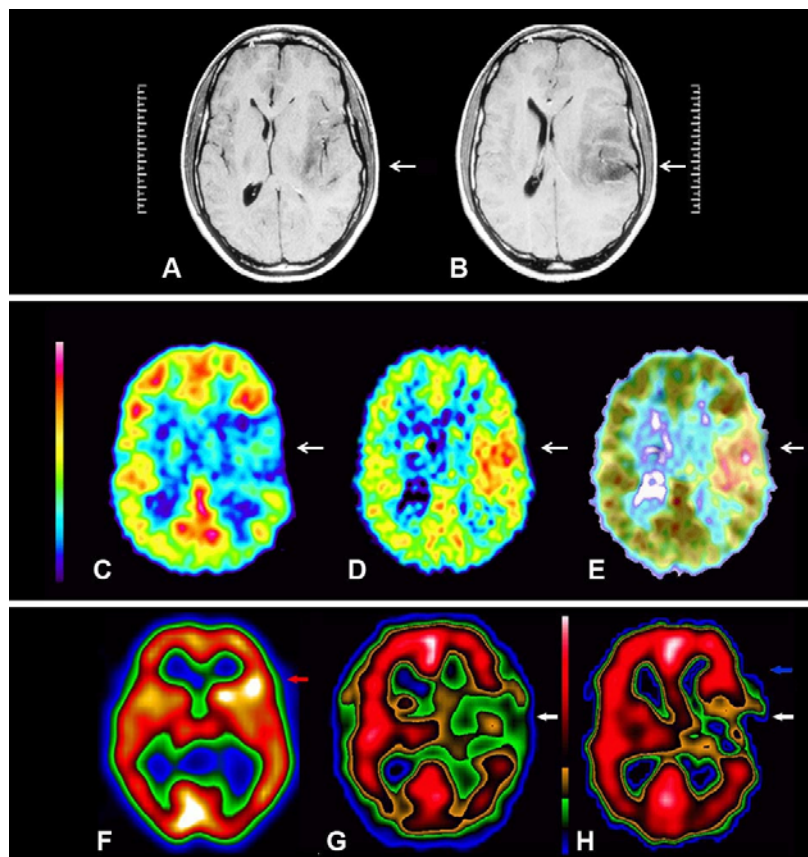
**12. ábra** Nyugalmi (A), beszédaktivációs (B) és  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA (vér-agy gát károsodás) (C) SPECT transzverzális metszetképek. Latens balkezes beteg. Nyugalmi metszetképen körülírt perfúziókiesésként (fehér nyíl, A, B),  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA metszetképen körülírt intenzív tréserfelvételtként (fehér nyíl, C) ábrázolódik a frontotemporalis meningeoma. Bal oldali túlsúlyú féltekei dominancia mintázata (fehér nyílhegy, B), ellenoldali reprezentációval (piros nyílhegy).



**13. ábra** MR (A, B, C, D), nyugalmi (C) és beszédaktivációs (D) SPECT transzverzális metszetképek. Bal oldali frontotemporalis kiterjedt tumor, jobbkezes beteg. Hiperperfúzió regisztrálható baloldalon, a tumort orálisan határoló régióban (fehér nyíl, D). Fokozott a perfúzió az ipsilateralis temporalis régióban (piros nyíl, D) és részben az ellenoldali temporalis régióban (fehér nyílhegy, D). Bal oldali féltekei dominancia aktivációs mintázata (C,D).



**14. ábra** MR (A, B), nyugalmi (C) és beszédaktivációs (D) SPECT transzverzális metszetképek. Bal oldali frontotemporalis tumor, jobbkezes beteg. Hiperperfúzió regisztrálható baloldalon, a tumort orálsan határoló régióban (fehér nyíl, D), fokozott a perfúzió az ipsilateralis temporalis régióban (piros nyíl, D) és részben az ellenoldali temporalis régióban (kék nyílhegy, D). Bal oldali féltekei dominancia aktivációs mintázata (C, D).



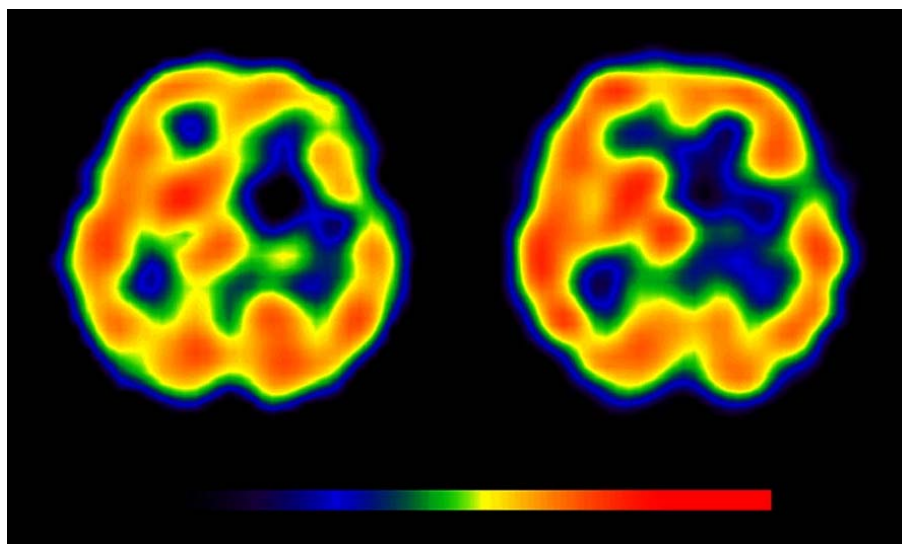
**15. ábra** MR (A, B),  $^{18}\text{F}$ -FDG PET (C),  $^{11}\text{C}$ -Met PET (D), FDG-Met fúziós (E), beszédaktivációs perfúziós SPECT (jobb kezes kontroll személyben) (F), nyugalmi (G) és beszédaktivációs SPECT (H) transzverzális metszetképek. Bal oldali frontotemporalis kiterjedt tumor (fehér nyíl A-E, G-H), jobbkezes beteg. A  $^{11}\text{C}$ -Met PET jól körülhatárolja a bal oldali frontotemporalis kiterjedt tumort (D). Heterogén, kis- és közepes mértékű glükózmétabolizmus a tumor területében (C). Szövettanilag A II-III. Szignifikáns mértékű perfúziófokozódás bal oldalon, a tumor oralis harmadában (kék nyíl, H).

Eloquens área területi, illetve környéki laesiókban a különböző (funkciókat megjelenítő) trészerekkel kapott térképeket párhuzamosan értékeltük és dolgoztuk fel. A klinikai kérdés függvényében,  $^{18}\text{F}$ -FDG térképen értékeltük a malignitást,  $^{11}\text{C}$ -Metionin térképen megjelöltük a tumorhatárokat, ami jelentős segítséget nyújtott a neuronális aktiváció (vérátáramlás SPECT) térképekhez a laesio és az eloquens área viszonyának tanulmányozásában.

A kontroll csoportban szignifikáns mértékű rCBF aktivációs válasz a Brodmann 44 és 45 áréakban mutatkozott, az ellenoldali cerebellumban, a temporalis superior és temporalis posterior gyrusokban. Az eloquens, vagy környéki áréát involváló laesios betegek 75%-ában aktivitásfokozódás mutatkozott az ellenoldali frontális, 31%-ban az ellenoldali temporalis régiókban és 94%-ban az azonosoldali temporalis régiókban.

A mérési eredmények a betegek 80%-ában bal féltekei, 13%-ban jobb féltekei dominanciát mutattak és a betegek 7%-ában kétoldali reprezentáció volt jelen.

Stroke betegekben a Broca vagy Wernicke mező érintettségével, az agyi plaszticitás tanulmányozása céljából végzett beszédaktivációs rCBF SPECT térképeink vizuális és speciális ROI technikával végzett kiértékelése során szignifikáns aktivációs rCBF választ a beszédközpont területének megfelelően regisztráltunk. Szignifikáns perfúziófokozódást mértünk 3 betegben, a kontralaterális régióban ( $p < 0.003$ ) és a cerebellumban ( $p < 0.002$ ) (16. ábra). Különböző mértékű, aktivitásfokozódást a betegek 91%-ában a temporalis régiókban is mértünk. Az aszimmetria index számítások és a statisztikai adatok elemzése megerősítették az eredményeinket.



**16. ábra** Nyugalmi (A) és beszédaktivációs (B) vérátáramlás SPECT transzverzális metszetképek. Jobbkezes beteg. Bal ACM területi stroke következményeként súlyos fokú perfúziózavar, kiterjedt perfúziókieséssel (A). Beszédaktiváció során fokozódik a perfúzió az infarctusos terület marginális részén frontálisan, temporálisan és hangsúlyozottan az ellenoldali régióban. Megjelenítve az aktivációs feladatban résztvevő áréákat. A hemisphaerialis áttolódás (B) a beszédfunkció csökkent mértékű felépülésére utal.

## **Megbeszélés**

Ismereteink szerint *elsőként számoltunk be az irodalomban a beszédközpont feltérképezése és a féltekei dominancia meghatározása céljából végzett, szignifikáns mértékű aktivációs válaszal társuló beszédaktivációs rCBF SPECT eredményekről (101, 111)*. Megfelelő aktivációs feladat kidolgozásával, illetve alkalmazásával szignifikáns jelfokozódást mutattunk ki az aktivált régióban a SPECT vizsgálatok során.

A  $^{99m}\text{Tc}$ -vel jelölhető HMPAO és ECD agyi vérátáramlás trészerek kémiai mikroszféraként viselkedő vegyületek, amelyek a beadástól számított rövid időn belül csapdába kerülnek és mintegy "befagyasztják" az adott perfúziós viszonyokat és ez által „pillanatfelvétel” készítésére adnak lehetőséget. A trészerek nemcsak ictális, hanem aktivációs vizsgálatok végzésére is ideálisak, rögzítik a trésszerbeadás idejében kialakult agyi vérátáramlást.

Ismert tény, hogy az rCBF és a metabolizmus fokozódik a kognitív aktivitás során (315, 371). Ez a szoros összefüggés teszi lehetővé, hogy a kognitív funkció területét a perfúziós mérések során a hiperperfúzió mintázatának megjelenítésével láthatóvá tegyük.

A PET és fMRI megbízható módszerei az aktivált agy vizsgálatának (28, 110, 144, 146, 218, 270). Az fMRI kitűnő anatómiai felbontással és megbízhatóan mutatja az aktivációk során fellépő változásokat, de vannak korlátai (klausztofóbia, fémimplantátumok stb.). A módszer érzékeny a mozgási műtermékekre, és csak jól kooperáló betegek vizsgálhatók (182).

A fTCD nem invazív, gyors, megbízható eljárás a betegek preoperatív kivizsgálásában és bőséges irodalmi adat igazolja kimagasló értékét az aktivációs vizsgálatokban (110, 194, 218, 221, 222). Az fTCD-vel mért adatok teljes mértékben korrelálnak az fMRI és Wada-teszt eredményekkel és vizsgálati kontraindikáció, vagy az előbbi módszereknél említett korlátozó tényezők nem szerepelnek. Az fTCD korlátozó tényezői a temporalis csontablak hiánya, okkluzív agyi érbetegség fennállása.

Vizsgálatainkban a legszignifikánsabb véráramlás változást minden esetben a frontális posterior inferior cortexben és az ellenoldali cerebellumban mértük (101). Bár a beszédaktivációs feladat minden betegen szignifikáns változást eredményezett, az aktivitásfokozódás intenzitása és kiterjedése a frontális posterior inferior régióban meglehetősen széles variációt mutatott. Az ellenoldali cerebellaris aktivitás fokozódás (cerebellaris diaschisis) anatómiai szubsztrátuma a jól ismert fronto-ponto-dento-cerebellaris traktus.

A hemisphaerialis dominancia preoperatív mérése fontos az epilepszia sebészetben, de csakúgy az eloquens área környéki laesios betegek kivizsgálásában, beleértve a tumorokat,

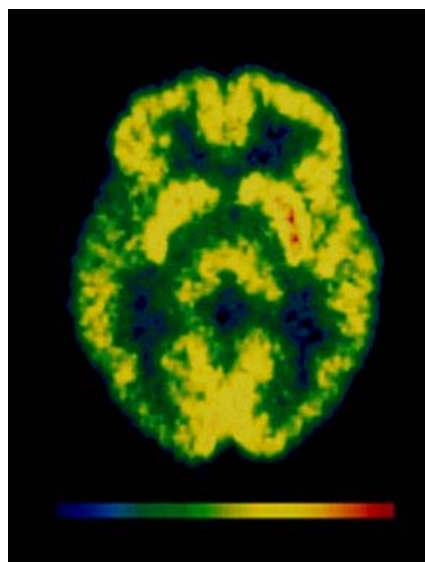
arteriovenosus malformációkat (101, 110, 111). Vizsgálatainkban, az agyi plaszticitás tanulmányozása során a beszédrégióval ellentétes areákban is detektáltunk véráramlás fokozódást. Ezeket a jelenségeket a korábbi PET vizsgálatokban részben kompenzációs jelként, részben ellenoldali reprezentációként magyarázták (110, 144). A mérési adataink feldolgozása, az aszimmetria index számítása és a statisztikai számítások a beszédaktivációs SPECT vizsgálat jó alkalmazhatóságát mutatták.

### 3.1.4. Mozgászavarok

#### Eredmények

##### **Dopaminerg rendszer és $^{18}\text{F}$ -FDG PET glükózfelhasználási térkép**

Vizsgálataink vizuális feldolgozása és kvantitatív kiértékelése során jellegzetes mintázattérképet kaptunk a Parkinson-kór korai stádiumában vizsgált betegeinkben. A glükózmétabolizmus feltérképezésének eredményeként, az anyagcserezavar covariációján belül a glükózmétabolizmus fokozódását detektáltuk a tünetekkel ellenoldali putamenben, a globus pallidusban és mindkét thalamusban (17. ábra, 9. táblázat).



17. ábra  $^{18}\text{F}$ -FDG PET transzverzális metszetkép. Parkinson-kór. Hipermetabolizmus a bal oldali putamenben

A legszignifikánsabb aszimmetria értéket (7,8%,  $P < 0.0005$ ) a putamenben mértük. A thalamusok aszimmetria indexe nem mutatott eltérést, de a kontrollcsoporthoz történő viszonyítás alapján a glükózfelhasználás bilaterális fokozódását tapasztaltuk, 13%-kal ( $P < 0.005$ ) magasabb értéket

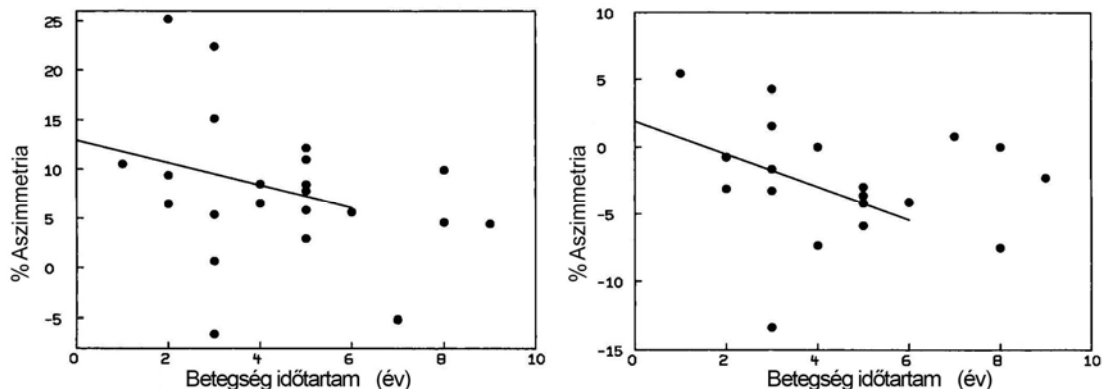
mértünk, mint a kontrollcsoportban. A corticalis régiók jelzett negatív aszimmetriát (-1,3%,  $P<0.02$ ) mutattak.

**9. táblázat** Normalizált metabolikus és aszimmetria értékek

| Régió            | Kontrollcsoport (n=13) |                 | Parkinson-kór (n=22) |             |             |
|------------------|------------------------|-----------------|----------------------|-------------|-------------|
|                  | L-R<br>Átlag           | Aszimmetria (%) | Ipsilateralis        | Ellenoldali | Aszimmetria |
| Putamen          | 1.53 (0.11)            | 0.7 (2.5)       | 1.59 (0.17)          | 1.71 (0.15) | 7.8 (7.2)   |
| Thalamus         | 1.39 (0.14)            | 0.1 (6.2)       | 1.57 (0.10)          | 1.57 (0.12) | 0.6 (8.1)   |
| Nucleus caudatus | 1.49 (0.10)            | 3.4 (4.5)       | 1.55 (0.12)          | 1.56 (0.13) | 1.1 (4.7)   |
| Cortex           | 1.19 (1.6)             | 0.9 (3.0)       | 1.33 (0.05)          | 1.31 (0.04) | -1.3 (3.3)  |

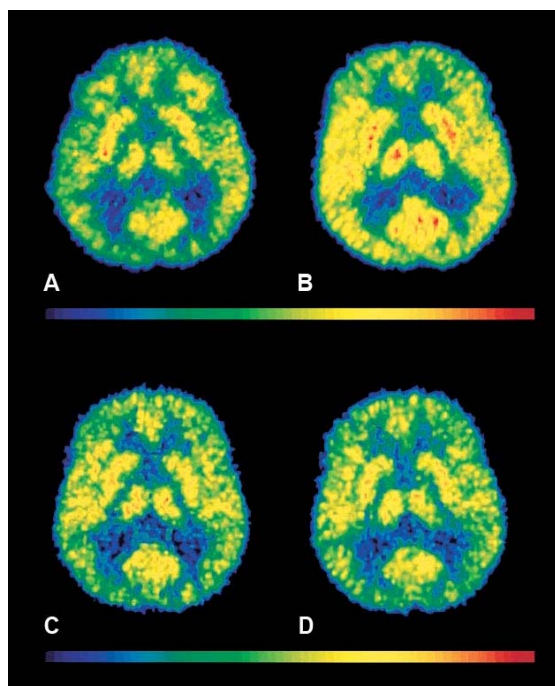
Ipsilateralis=nem érintett oldal, ellenoldali=érintett oldal

A regionális glükózm metabolikus szintek mérésében, minimális hangsúlyozottsággal a tünetekkel ellenoldali frontális régiókban, alacsonyabb glükóz metabolikus értéket kaptunk, ami a betegség időtartamának arányában további csökkenő tendenciát mutatott (6. diagram).



**5. diagram** Metabolikus aszimmetria és a betegség lefolyás közötti összefüggés. Az egyenes vonal a nucleus lenticularis (A) és az occipitalis régió (B) lineáris regresszióját reprezentálja a betegség első 6 évében.

Dopa terápia adását követően az anyagcserezavar covariációjának szignifikáns változását mértük minden betegünkben. A glükózfelhasználási szint az agy különböző régióiban, Dopa-kezelés előtt és azt követően szignifikánsan változott: normalizálódott a basalis ganglionokban és csökkent mindkét oldalon frontálisan. A glükózfelhasználási szint párhuzamot mutatott a klinikai tünetekkel (18. ábra).

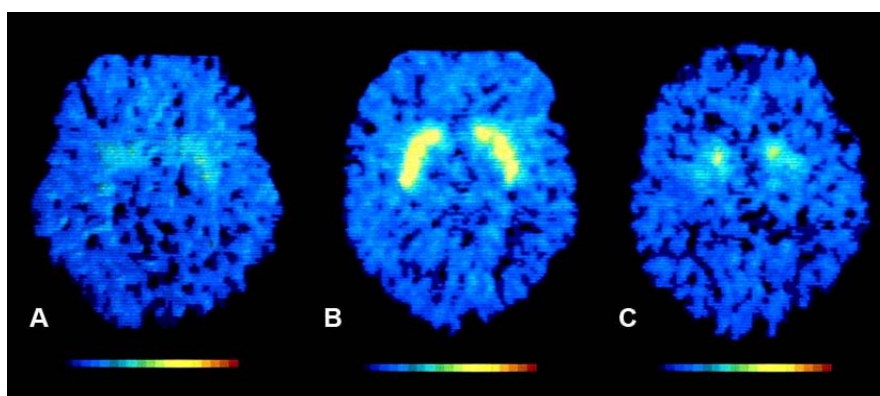


**18. ábra**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET egymást követő transzverzális metszetképek (A, B). Klinikailag Parkinson-kór, jobb oldali túlsúlyú parkinson-tünetek (levodopa terápia előtt). Aszimmetrikus, bal oldali túlsúlyú hipermetabolizmus a putamenekben (A, B) és jobb oldali túlsúllyal a thalamusokban (B). Mindkét oldalon frontálisan és részben temporalisan kismértékű hipometabolizmus (A, B).

$^{18}\text{F}$ -FDG PET egymást követő transzverzális metszetképek levodopa terápiát követően (C, D). A striatumok és thalamusok területében normalizálódott metabolikus mintázat. Mindkét oldalon frontálisan és temporalisan kifejezettebb mértékű a glükózmétabolizmus-csökkenés (C, D).

### Dopaminerg rendszer és $^{11}\text{C}$ -NMSP PET posztszinaptikus receptor térkép

A vizsgálatot követő tüneti romlást a Dopa terápia nem csökkentette, ellenkezőleg. Az „On”-Dopa és „Off”-Dopa PET képek vizuális és szemikvanitatív értékelése szignifikáns eltérést nem mutatott, a trészert a basalis ganglionokban akkumulálódott jó aktivitással és egyenletes eloszlással (19. ábra).



**19. ábra**  $^{11}\text{C}$ -NMSP PET transzverzális metszetképek. Normális striatalis posztszinaptikus  $\text{D}_2$ -dopamin receptorkötés.

## Dopamin receptorrendszer kötési paraméterek

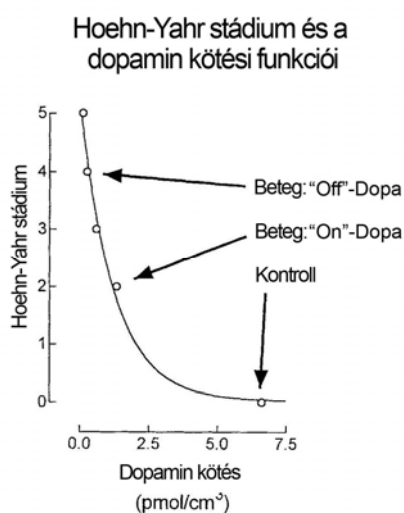
A trészerekinetikai modellen alapuló kvantitatív kiértékelés szignifikáns eltérést mutatott a receptorkötési szint változásokban, az endogén-exogén dopaminért történő versenyben, ami összhangban van a klinikai képpel. A  $^{11}\text{C}$ -NMSP trészerkötés szintje a dopamin receptorokhoz magasabb volt „On”-Dopa állapotban, összehasonlítva az „Off”-Dopa állapottal (10. táblázat és 7., 8. diagramok).

10. táblázat– DILBERT referencia régió regressziós analízisének eredményei

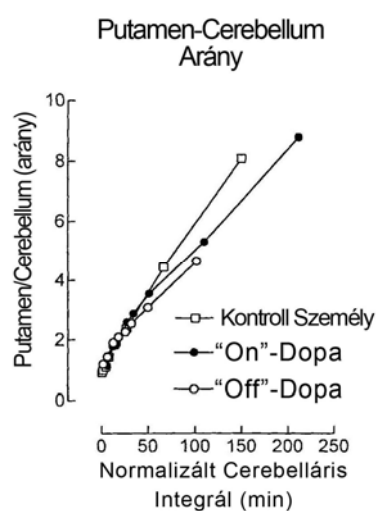
| Gyógyszerezés | $r_1$ arány | $k_2 \text{ min}^{-1}$ | $k_3 \text{ min}^{-1}$ | $p_B$ arány |
|---------------|-------------|------------------------|------------------------|-------------|
| Kontroll      | 1.16        | 0.07                   | 0.065                  | 2.44        |
| „Off”         | 1.02        | 0.22                   | 0.036                  | 0.86        |
| SD            | $\pm 0.08$  | $\pm 0.07$             | $\pm 0.001$            | $\pm 0.18$  |
| „On”          | 0.83        | 0.12                   | 0.042                  | 1.85        |
| SD            | $\pm 0.12$  | $\pm 0.04$             | $\pm 0.003$            | $\pm 0.74$  |

DILBERT = Determination of Irreversible Ligand Binding Estimates by Reference-Region Tomography

A kontroll személyek putamen régiójában a dopamin-receptorok kötési arány konstansa ( $k_{\text{min}^{-1}}$ )  $0,077 \pm 0,003$ , a szerotonin receptoroké ( $p_B$ )  $2,5 \pm 1,0$  volt.

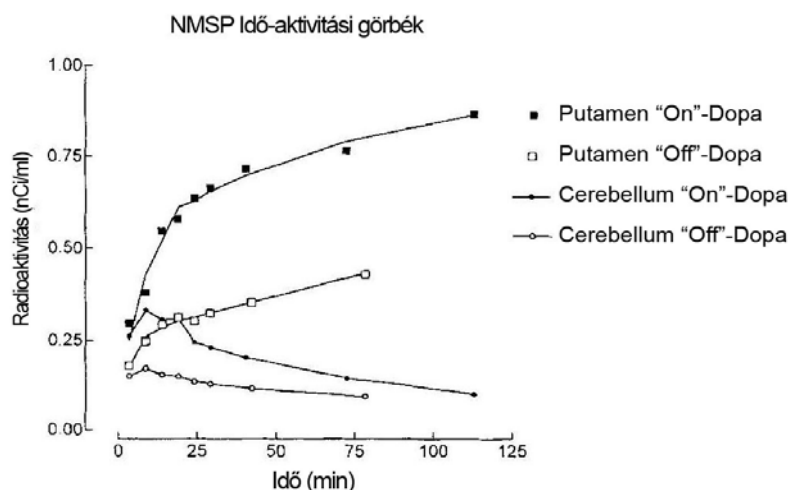


6. diagram Hoehn-Yahr stádium és dopamin kötési funkciói



7. diagram Putamen-cerebellum arányok, normalizált idő-aktivitás koncentrációk a beteg és egészséges önkéntes személy referencia régiójában (cerebellum).

A 9. diagram szemlélteti a PET vizsgálatok idejében az NMSP kötési változásokat.



8. diagram Cerebellum és putamen idő-aktivitási görbék

A tréserkötésszint fokozódásának mértéke összhangban volt a magasabb receptor denzitás mértékével dopa terápia adását követően (11. táblázat, 7-9. diagramok) (369).

11. táblázat Dopamin és NMSP kötődési szint a dopamin receptorokhoz

| Gyógyszerek    | Állapot      | $\chi_{DA}$ | $\chi_{NMSP}$ | $B_{max}$               | $B_{DA}$ | $B_{NMSPD2}$ | $K_i V_a$               |
|----------------|--------------|-------------|---------------|-------------------------|----------|--------------|-------------------------|
|                |              | [arány]     |               | [pmol/cm <sup>3</sup> ] |          |              | [pmol/cm <sup>3</sup> ] |
| ---            | Kontroll     | 0.33        |               | 26.4                    | 6.6      |              |                         |
| MPTP           | „Off”        | 0.029       |               | 21.4                    | 0.60     |              |                         |
| MPTP+DOPA      | „On”         | 0.055       |               | 25.6                    | 1.33     |              |                         |
| NMSP           | Kontroll+PET | 0.33        | 0.23          | 26.4                    | 5.6      | 4.0          | 2.0                     |
| MPTP+NMSP      | „Off”+PET    | 0.029       | 1.25          | 21.4                    | 0.27     | 11.7         | 1.8                     |
| MPTP+DOPA+NMSP | „On”+PET     | 0.055       | 1.29          | 25.6                    | 0.60     | 14.0         | 2.2                     |

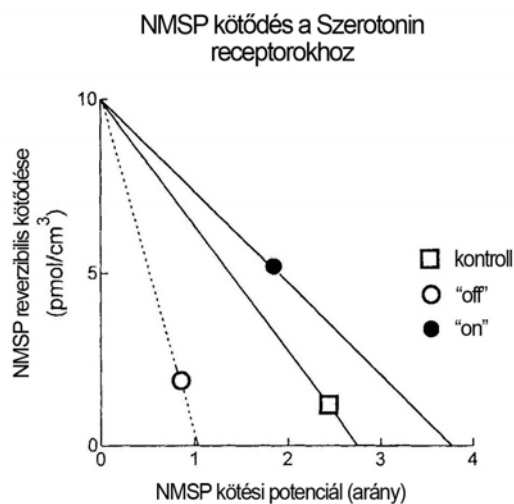
### Szerotonin receptorrendszer kötési paraméterek

Az NMSP kötési potenciál, a szerotonin receptorokhoz szignifikánsan magasabb volt „On”-Dopa állapotban, az endogén szerotonin-telítettség csökkenésére utalva (12. táblázat, 10. diagram).

„Off”-Dopa állapotban az extracelluláris szerotonin koncentráció többszörös emelkedése miatt szignifikánsan csökken az affinitás.

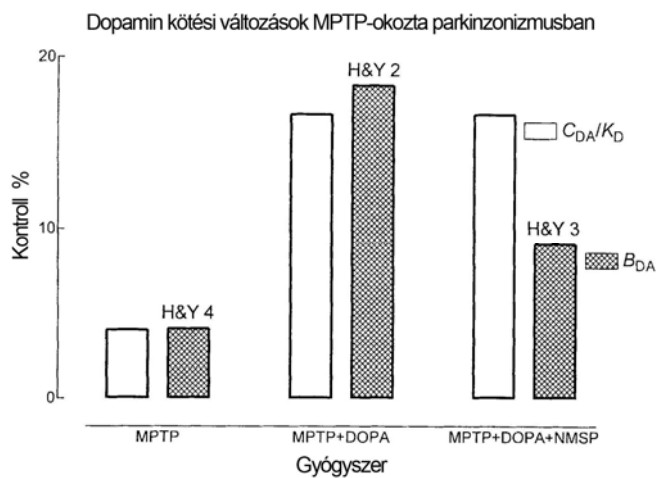
12. táblázat NMSP kötődés a szerotonin receptorokhoz

| Gyógyszerek    | Állapot  | Cerebellum:<br>$N(T)$   | Striatum:<br>$M(T)$ | $r_B(T)$<br>[ráta] | $B_{NMSPtotal}$         | $B_{NMSPD2}$ | $B_{NMSPS2}$ |
|----------------|----------|-------------------------|---------------------|--------------------|-------------------------|--------------|--------------|
|                |          | [pmol/cm <sup>3</sup> ] |                     |                    | [pmol/cm <sup>3</sup> ] |              |              |
| 0+NMSP         | kontroll | 0.5                     | 2.6                 | 4.2                | 2.1                     | 0.9          | 1.2          |
| MPTP+NMSP      | „Off”    | 2.2                     | 10.2                | 3.7                | 8.0                     | 6.1          | 1.9          |
| MPTP+DOPA+NMSP | „On”     | 2.8                     | 14.8                | 4.3                | 12.0                    | 6.8          | 5.2          |



9. diagram Az egyenes vonalak a kontroll adatokat és „On”-Dopa állapotban a maximális szerotonin 5HT<sub>2A</sub> receptor denzitást reprezentálják 10 pmol cm<sup>-3</sup> receptorsűrűség esetén. A szaggatott vonal az „Off”-Dopa állapotot reprezentálja.

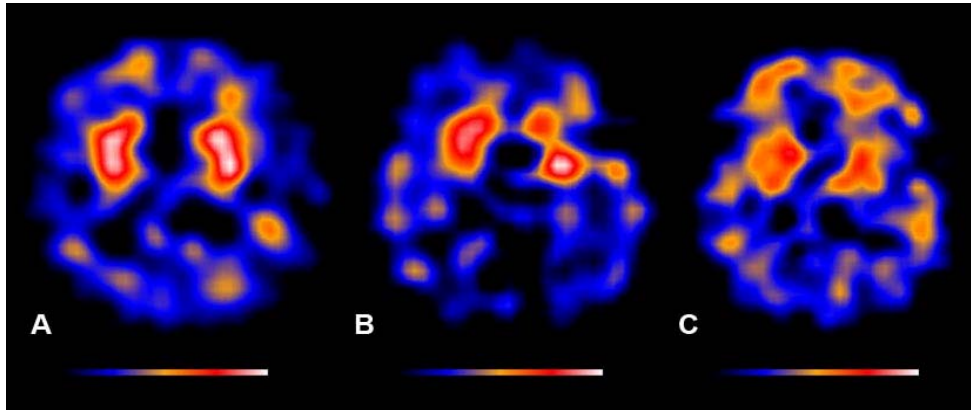
A regressziós analízisek eredményeit a 11. diagram szemlélteti.



10. diagram Dopamin koncentráció és dopamin D2 receptorkötési változások Hoehn és Yahr IV. stádiumban „Off”-Dopa és H-Y III. stádiumban „On”-Dopa állapotban

## Dopaminerg rendszer és $^{123}\text{I}$ -IBZM SPECT posztoszínaptikus receptor térkép

A betegeink posztoszínaptikus  $\text{D}_2$  dopamin receptor  $^{123}\text{I}$ -IBZM SPECT vizsgálatainak vizuális és ROI kiértékelése során heterogén eredményt kaptunk. Betegeink adatait, a klinikai képnek megfelelően, jól reagáló, szegényesen reagáló és nem reagáló csoportok szerint hasonlítottuk. A jól reagáló csoport trésszerfelvételi mintázata már a vizuális értékelés során szignifikánsan eltért a szegényesen, illetve a nem reagáló betegek adataitól (20. ábra).



**20. ábra** Striatalis posztoszínaptikus  $\text{D}_2$ -dopamin receptor-aktivitás  $^{123}\text{I}$ -IBZM SPECT metszetképek (A-C). Parkinson-kór kezdeti szakasza (A), L-dopa fluktuáló terápiás hatás (B) és multisisztémás atrófia (C). Jó posztoszínaptikus  $\text{D}_2$ -dopamin receptorkötési aktivitás (A), mérsékelten csökkent IBZM kötés (B). Magas IBZM felvétel extrastriálisan és kifejezetten csökkent posztoszínaptikus  $\text{D}_2$ -dopamin receptorkötési aktivitás (C).

Az antiparkinson gyógyszerelésben nem részesült, H-Y I. stádiumú Parkinson-betegünk  $^{123}\text{I}$ -IBZM SPECT adatait normálisnak tekintettük az irodalmi és saját (külföldi) tapasztalatok alapján. A betegeinkben alkalmazott speciális ROI technika során a kiértékelés egyszerű, gyors, a kontrollcsoporttal történő összevetésre is lehetőséget adott, ami a kiértékelést megbízhatóvá tette.

A basalis ganglion/frontális cortex arány a szimptómás oldallal kontralateralisan  $1,81 \pm 0,07$  volt, míg ipsilateralisan  $1,79 \pm 0,05$  értéket mutatott. Csökkent, de a szignifikanciát el nem érő  $^{123}\text{I}$ -IBZM kötetést detektáltunk B2 és B3 betegeinkben, fluktuáló L-Dopa terápiás hatással a klinikumban. Ezek a trésszerfelvételi értékek szignifikánsan eltértek ( $p < 0,0015$ ) az L-Dopa terápiára szegényesen vagy nem reagáló betegeink adataitól. Két betegünk  $^{123}\text{I}$ -IBZM SPECT vizsgálati eredményeiben szignifikánsan csökkent receptorkötési aktivitást mértünk. A szegényes orális L-Dopa terápiás hatás miatt vizsgált B4 betegünkben a trésszerfelvétel szignifikáns mértékben csökkent ( $1,39 \pm 0,06$ ). A legkifejezettebb csökkenést a negatív orális L-Dopa hatás miatt vizsgált B5 betegünkben ( $0,89 \pm 0,07$ ) mértük.

## **Megbeszélés**

A Parkinson-szindróma hátterében zömében Parkinson-kór áll. A neuropatológiai vizsgálatok a Parkinson-kórral diagnosztizált betegek 75-80%-ában karakterisztikus morfológiai elváltozást mutatnak (207). A megfelelő terápiás stratégia megválasztásához és a prognózis megítéléséhez fontos a Parkinson-kór és a Parkinson-szindróma elkülönítése.

A Parkinson tünetegyüttes, a nyugalmi tremor, rigiditás, hypokinesia, járászavar, poszturális instabilitás, bármilyen kombinációban előfordulhatnak és számos neurodegeneratív megbetegedés elsődleges jeleként észlelhetők (348). A tünetek megjelenhetnek fejtraumát követően, különböző toxinok hatásaként (126, 348). A Parkinson-szindrómákkal járó kórképeknek nehéz az elkülönítése, aminek a kezelés megválasztása és a prognózis eldöntése szempontjából nagy a jelentősége. Irodalmi adatok alapján számos tanulmány foglalkozik a Parkinson-szindróma betegek differenciális diagnosztikájával. A legfontosabb lépés ezeknek a betegeknek a terápiás vezetésében is a korai detektálás.

A morfológiai képalkotó eljárások (CT, MR) jelentősége a Parkinson-szindrómával járó kórképek differenciáldiagnosztikájában korlátozott (126). Tekintettel a receptor rendszerekben, a különböző neurokémiai folyamatokban jelentős szerepet játszó PET és SPECT technikai lehetőségekre, vizsgálatainkban a dopaminerg rendszer funkcióváltozásait, "biokémiai egyensúlyi állapotát" tanulmányoztuk, és teszteltük a cukoranyagcseretérkép PET, a posztzinaptikus dopamin D<sub>2</sub> receptor PET és a posztzinaptikus dopamin D<sub>2</sub> receptor SPECT térképek alkalmazhatóságát, felhasználási lehetőségeit.

### **Dopaminerg rendszer és <sup>18</sup>F-FDG PET glükózfelhasználási térkép**

Parkinson-kórban a primer degeneratív elváltozás a substantia nigrában található, a nigrostriatalis projekciókban, amivel egybehangzóak a glükózmétabolikus vizsgálatok eredményei. A nem gyógyszerezett betegeinkben, a tünetekkel ellentétes oldalon hipermetabolizmust detektáltunk (59). A nucleus lenticularisban mért aszimmetria kifejezettebb volt a korábbi vizsgálatok adataihoz képest (174, 230). A klinikai tünetekkel kontralaterális hipermetabolizmus jelensége nagy valószínűséggel a dopaminerg rendszer inhibitoros funkciócsökkenésével magyarázható, a striatalis interneuronok és cortico-striatalis afferens pályák fokozott aktivitásának következményeként.

A thalamusok bilaterális métabolikus fokozódásáról ismereteink szerint elsőként számoltunk be, bár küszöbérték szintű, nem szignifikáns mértékű tréserfelvételtől tettek említést korábban (319). A frontális régiókban regisztrált glükózfelhasználási szint csökkenés a betegség előrehaladtával

fokozódott. Dopa-terápiát követően, a striatumok, thalamusok hipermetabolizmusa csökkent és megközelítette vagy azonos volt a normális kontrollcsoport glükózfelhasználási szintjének értékeivel (59).

A betegség covariációs mintázatának a betegség lefolyás időtartamával való korrelációja (59) (ugyancsak nem ismertett adat korábban), segít megmagyarázni a betegség késői stádiumában tapasztalható glükózmétabolikus elváltozásokat (230).

### **Dopaminerg rendszer és <sup>11</sup>C-NMSP PET poszt-szinaptikus receptor térkép**

Az MPTP szelektíven károsítja a substantia nigra pars compacta sejtjeit (130, 134). MPTP-t alkalmaznak állatmodellek létrehozására a parkinsonizmus patofiziológiájának és kezelésének tanulmányozására. A vegyület hatására csökken a <sup>18</sup>F-fluorodopa felvétel a striatumban. A majmokban végzett vizsgálatok alapján, a nyomjelző kötésének mértéke arányban van az idegsejtek számának csökkenésével a substantia nigrában (130). A poszt-szinaptikus elemek nem károsulnak és a dopamin receptorok képesek kompenzálni a dopaminerg deficitet (134, 369).

Az NMSP hatás összefüggésben van a magas trézer felvétellel a putamenben, ami konzisztens a csökkent kötési konstans rátával ( $k_3$ ), ami a kinetikus analízisekből kerül meghatározásra. A megfelelő fiziológiás dopamin koncentráció hiánya miatt az NMSP akkumuláció elegendő volt a dopamin receptorok jelentős fokú telítettségéhez. Azokban a betegekben, akiknek a dopaminerg rendszerében funkcióromlás van jelen, a gyógyszerek farmakológiai hatása nem meglepő (134, 135, 369). A Hoehn-Yahr stádium és a dopamin kötés fordított arányát a D<sub>2</sub> típusú receptorokhoz, jól szemlélteti a 7. diagram, ahol a kölcsönhatás illusztrálja a kötött dopamin exponenciális csökkenését. A kötött NMSP a dopamin receptorokhoz elegendő volt ahhoz, hogy jelentős mértékben telítse az elérhető dopamin receptorokat, ellentétben az egészséges személyekkel (314, 320, 369). Az eredmények azt mutatták, hogy a kötött NMSP telít más receptorokat is (5HT<sub>2A</sub>) mint azokat, amelyekhez irreverzibilisen kötődik (130). Az NMSP kötési potenciál a szerotonin receptorokhoz, szignifikánsan fokozódott "On"-Dopa állapotban arra utalva, hogy az endogén szerotonin telítettség csökken, viszont "Off" -Dopa állapotban vagy a szerotonin szint fokozódik markánsan vagy a szerotonin receptor denzitás csökken. Ez az eredmény arra utal, hogy a Dopa kezelés alacsony szerotonin szintet eredményezhet. A relatíve magas szerotonin szintek jelensége, amelyekre az "Off"-Dopa tesztek eredményei utaltak, összhangban van a korábbi állatkísérletek eredményeivel (320).

Receptor-PET vizsgálatainkban a receptor telítettségi állapotokról, a basalis ganglionok trézer koncentrációjáról, sem a vizuális sem a szemikvantitatív kiértékelés nem informált megbízhatóan.

A trészerekinetikai modellen alapuló számításaink megbízható adatokkal szolgáltak a receptortelítettségi állapotváltozásokról.

A glükózmateriolikus és receptor PET vizsgálatainkban szemléltettük a vizsgálatok magas szenzitivitását, megbízhatóságát és fontos információtartalmát a mozgászavarokban szenvedő betegekben. Receptor PET vizsgálatainkban felhívtuk a figyelmet a trészerekinetikai modellek alkalmazásának szükségességére az objektív mérésekben, pl. receptor telítettségi vizsgálatokban.

### **Dopaminerg rendszer és <sup>123</sup>I-IBZM SPECT posztzinaptikus receptor térkép**

Már a kezdeti PET vizsgálatokban megerősítették a preszinaptikus receptor aktivitás és a neurotranszmitter transzport károsodását <sup>18</sup>F-Dopa trészerek alkalmazásával (90, 125). A posztzinaptikus receptorok intaktak, túlműködnek. Más jellegű működészavar, abnormális kötési potenciál regisztrálható nem-Parkinson-kór betegekben, a posztzinaptikus receptor rendszerben, amelyhez preszinaptikus funkciózavar is társulhat. A dopaminerg rendszer különböző szintjének mérése alapján, a Parkinson-szindrómában szenvedő betegek egy részében differenciálható SPECT és PET mintázatok detektálhatók (75, 89, 90, 110, 125, 126, 294).

Vizsgálatainkban a receptorkötés-mérési SPECT eredmények párhuzamban álltak a betegekben észlelt Dopa terápia hatásfokával, a klinikai adatokkal. A jól reagáló csoport trészerekfelvétele szignifikánsan eltért a szegényesen, illetve nem reagáló betegek <sup>123</sup>I-IBZM SPECT mintázatától (75). Nem találtunk korrelációt a CT/MR képek és az IBZM-SPECT vizsgálatok között.

A posztzinaptikus striatalis dopamin receptorok szerepéről, változásairól a posztmortem és in vivo PET vizsgálatok eltérő eredményeket írnak le (159, 189, 207, 314, 320). A striatalis dopamin receptor változások mind a mai napig nem tisztázottak. Az L-Dopa vagy más dopaminetikus terápiára adott pozitív válasz a Parkinson-kór fontos klinikai megkülönböztetőjéül szolgál (202). Nem kezelt Parkinson-kór betegekben normális vagy diszkrétan fokozott striatalis D<sub>2</sub> receptor kötési kapacitást találtak (126), ami ellentétben van azzal az eredménnyel, hogy a D<sub>2</sub> dopamin receptor sűrűségben semminemű változás nem mutatkozik sem a betegség előrehaladtával, sem a terápia időbeni elhúzóóóásával (207).

Tanulmányokkal igazolt, hogy a krónikus L-Dopa terápia a striatalis dopamin receptorok csökkent aktivitását okozhatja (128, 129). Kísérleti vizsgálatok is azt igazolták, hogy a krónikus L-Dopa vagy

dopamin agonista terápia a D<sub>2</sub> receptorok aktivitásának csökkenését eredményezheti, ami összefüggésben áll azokkal a PET vizsgálatokkal, amelyek csökkent D<sub>2</sub> dopamin receptor sűrűséget igazoltak a kezelt Parkinson-kórban szenvedő betegek striátumában (89, 90, 126). <sup>18</sup>F-fluoro-L-Dopa vizsgálatok azt mutatták, hogy a receptoraktivitás szignifikánsan csökkent azokban a Parkinson-kór betegekben, akiknek az L-Dopa kezelése szegényes terápiás hatásfokot mutatott és a striatalis receptor aktivitás csökkenés mértéke a későbbiekben még tovább fokozódott (238). Rinne patológiai vizsgálataiban azok a betegek, akik L-Dopa terápiára jól reagáltak, normális striatalis <sup>3</sup>H-spiperon kötést mutattak, míg ellenkezőleg, a D<sub>2</sub> dopamin receptor sűrűség csökkent a fluktuáló hatást mutató csoportban (314). Brooks <sup>11</sup>C-racloprid PET vizsgálatai során több mint 40%-os striatum/cerebellum felvételi arány csökkenést talált a fluktuáló terápiás hatást mutató Parkinson-kórban szenvedő betegekben (126). Hasonló megfigyeléseket tapasztaltak <sup>123</sup>I-IBZM SPECT vizsgálatokban is (129). Ebből az következik, hogy a striatumban a receptor denzitás csökkenése ahhoz vezet, hogy a Parkinson-kórban szenvedő betegek L-Dopa terápiára kevésbé reagálnak.

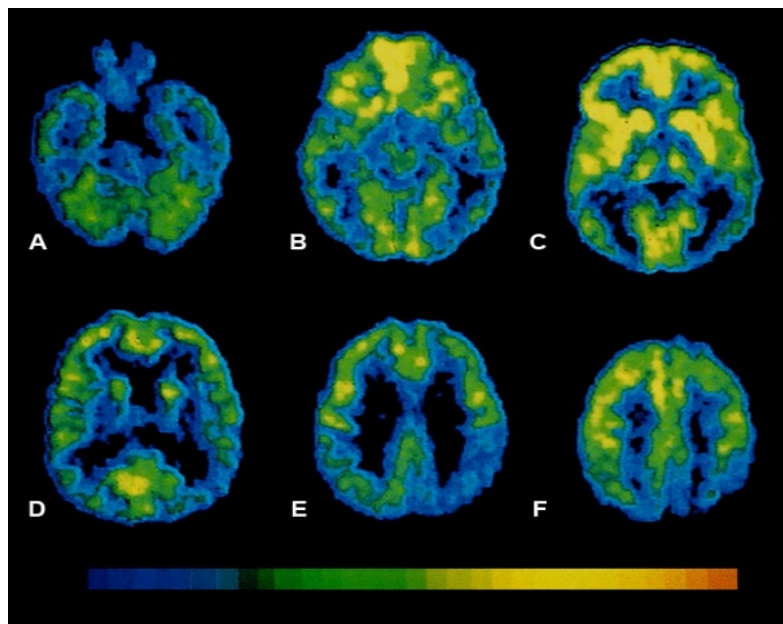
A vizsgálati anyagunkban szereplő klinikai és SPECT adatok, csakúgy a terápiás hatásfok mértékének párhuzama megerősíti a receptoraktivitás mérésének hasznosságát. A dopamin receptorok megjelenítése segít elkülöníteni az L-Dopára reagáló parkinsonismust (valószínűleg Lewy-test típusú) az L-Dopára nem reagáló parkinsonismustól (nagy valószínűséggel egyéb basalis ganglion eredetű megbetegedés). Az IBZM-SPECT módszer segítheti a dopaminetikus szerek hatékonyságának előrejelzését.

A dopamin receptorok PET és SPECT vizsgálata széleskörűen elterjedt a világban (63, 74, 75, 89, 90, 110). Remélhetőleg, ezek a vizsgálatok hazánkban is, hamarosan elnyerik megfelelő helyüket a diagnosztikai és terápiás protokollokban.

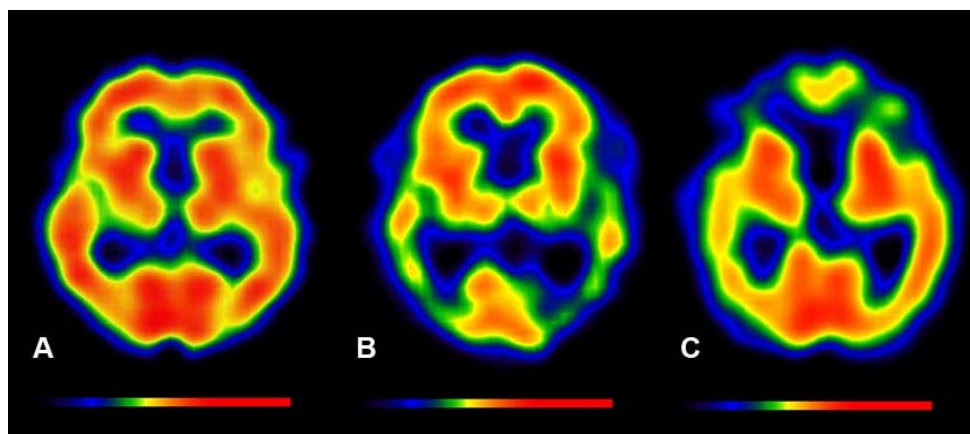
### **3.1.5. Demenciák**

#### **Eredmények**

A perfúziós és metabolikus vizsgálataink során nyert eredmények az irodalmi adatokhoz hasonlóan, a SPECT és PET technika 89-91%, illetve 95-96%-os szenzitivitását mutatták. Alzheimer-kór betegeinkben a temporo-parietalis régiók véráramlás/metabolizmus csökkenése mellett (21. ábra) a későbbiekben a frontális régiók érintettségére utaló funkcióelváltozást mértünk, ellentétben az elsősorban frontális területeket involváló fronto-temporalis demenciával, ahol már korai stádiumban regisztráltuk a frontális, illetve fronto-temporalis érintettséget (22. ábra). A funkcióértékek mintázata párhuzamban állt a klinikummal, a tünetek súlyosságával.



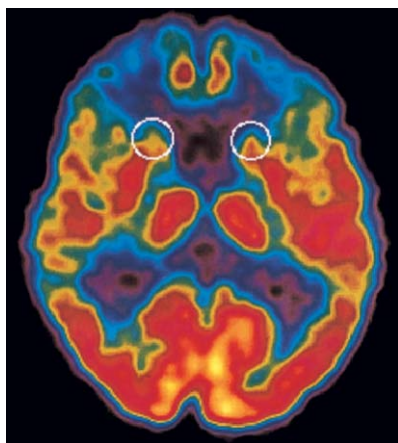
**21. ábra**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET egymást követő transzverzális metszetképek (A-F). Klinikailag Alzheimer-kór kezdeti stádiuma. Cingularis, precuneus, kétoldali temporális és parietális posterior metabolizmuscsökkenés. A betegkövetés során készített felvételeken a metabolizmuscsökkenés temporalisan és parietalisan kifejezettebb és frontálisan is regisztrálható. A striatalis, occipitalis régiók és a motoros kéreg metabolizmusa megtartott.



**22. ábra** Nyugalmi vérátáramlás SPECT transzverzális metszetképek (A-C). Normális variáción belüli áramlásmegoszlás (A). Alzheimer-kór perfúziós mintázata (B). Klinikailag Pick-atrófia. Kifejezett bifrontális és diszkrét jobb temporális hipoperfúzió (C).

Ezek a térképek szignifikánsan eltértek a vascularis, mozgászavarok vagy liquortéri patológia miatt vizsgált betegeink funkció-mintázatától.

*Huntington-kór* korai stádiumában nucleus caudatus túlsúllyal, striatalis hipometabolizmust mérünk még a morfológiai eltérések megjelenése előtt, amelyhez a későbbiekben a frontális régió érintettsége is társult (23. ábra).



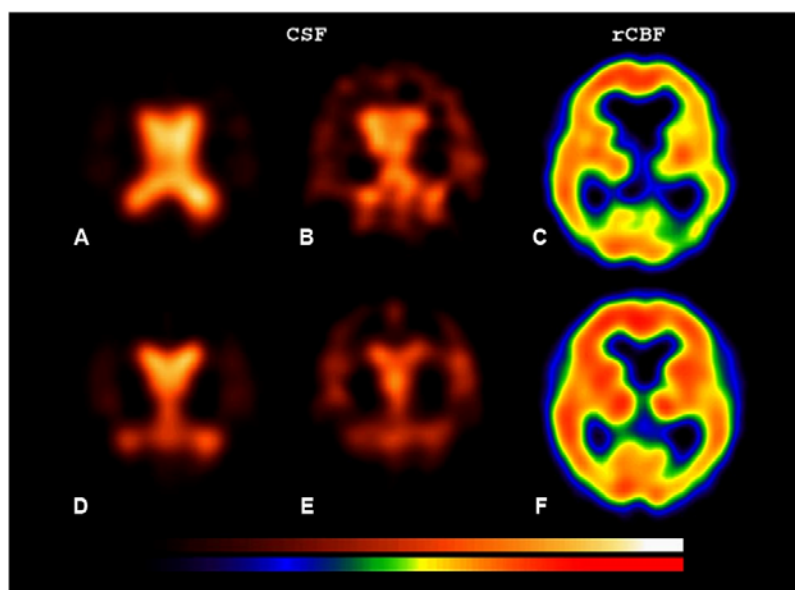
**23. ábra**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET transzverzális metszetkép. Huntington-kór. Mindkét oldalon nucleus caudatus túlsúllyal a striatumokban, mindkét oldalon frontálisan és kismértékben jobb oldalon temporálisan csökkent glükózmétabolizmus.

*Parkinson-kórban* (Dopa-terápiát megelőzően), a betegség korai stádiumában, hipermetabolizmust mértünk a tünetekkel ellenoldali putamenben, globus pallidusban, mindkét thalamusban és jelzetten csökkent metabolizmust a frontális régiókban. Gyógyszerszedést követően a frontális perfúzió és a metabolizmus csökkenése kifejezettebbé vált, és a striatumokban is csökkent a perfúzió/metabolizmus szint. Demenciával társuló Parkinson-kórban az elváltozások az AD-hoz hasonlóan, a temporo-perietális régióban mutatkoztak.

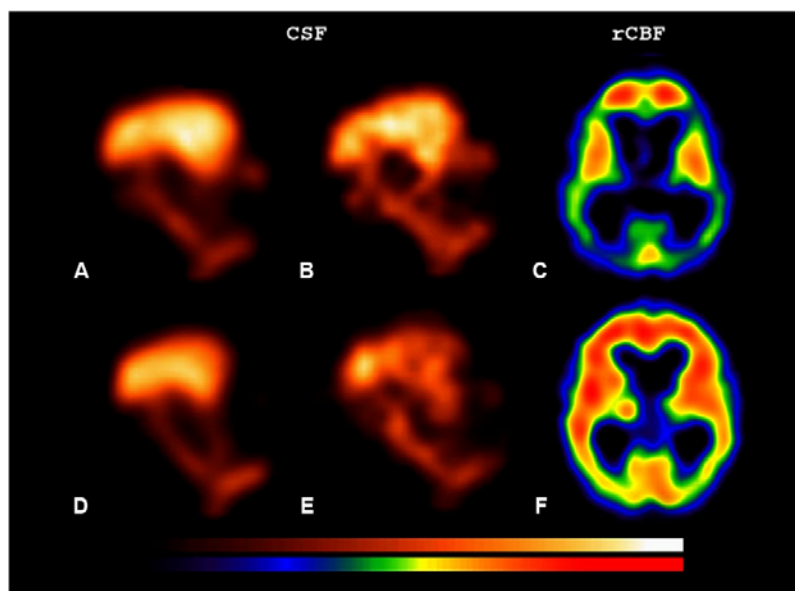
Minden *NPH* betegünkben történt vérátáramlás SPECT vizsgálat a vascularis tényezők és egyéb demencia típusok tisztázása céljából. A vérátáramlási SPECT térképek jól kiegészítették a liquortéri SPECT adatokat (24-26. ábrák).

*NPH* betegeinkben a véráramlás SPECT vizsgálatainkban markáns, körülírt, kiszélesedett centralis fotondeficiens terület (a tágult oldalkamrák indirekt rajzolata) mellett törzsdúci és periventricularis hipoperfúziót regisztráltunk, amelyhez a későbbiekben temporális és részleges frontális perfúziócsökkenés is társult. Shunt műtétet követően, a klinikailag javuló esetekben, a corticalis tréserfelvétel fokozódását mértük. Jó terápiás shunthatás esetében markánsan javult perfúziós viszonyokat detektáltunk a globális véráramlás értékekben és számos corticalis, subcorticalis régióban, hangsúlyozottan a frontotemporalis áréákban, a basalis ganglionokban.

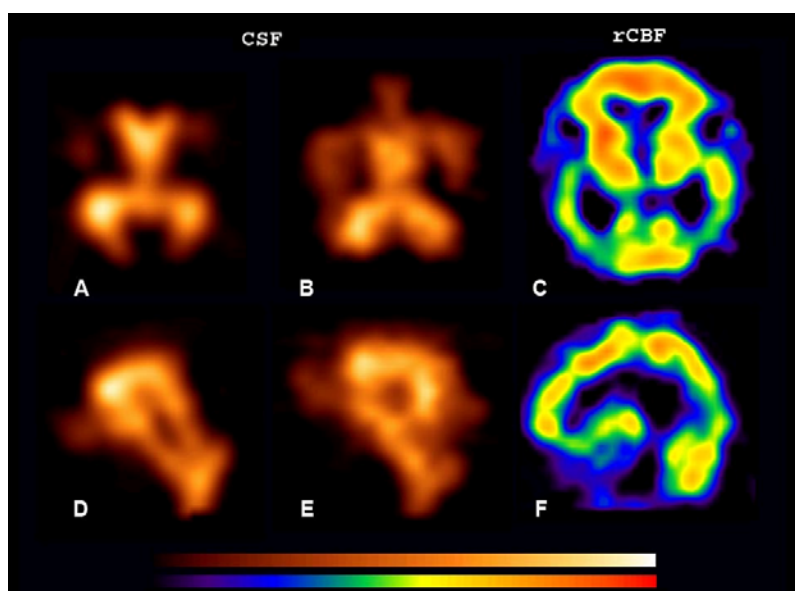
Az eredmények párhuzamban álltak a sebészi beavatkozások eredményességével, terápiás hatásával.



**24. ábra** Preoperatív 6 és 24 órás liquortéri (CSF, A, B), vérátáramlás (rCBF, C) és posztoperatív 6 és 24 órás liquortéri (D, E) vérátáramlás (F) SPECT transzverzális metszetképek. Normális nyomású hydrocephalus (NPH) mintázata, csökkent kompenzációs viszonyok, tartós kamrai reflux, mérsékelt fokú trészterdepozíció, mérsékelt fokú subarachnoidealis blokk (A, B). Shuntműtétet követően a kamraméret és a trészterdepozíció mértéke jelentősen csökken (D, E). Nagymértékben tágult oldalkamrák rajzolata, kifejezett perfúziózavar a striatumok, a thalamusok, a periventricularis fehérállomány területében és diszkrét bal oldali túlsúlyú perfúzió csökkenés frontotemporalisan (C). Shunt műtétet követően a kamratágulat mértéke jelentősen csökken, szignifikánsan javult perfúziós viszonyok (F). Klinikailag jelentős javulás.



**25. ábra** Preoperatív 6 és 24 órás liquortéri (CSF, A, B), vérátáramlás (rCBF, C) és posztoperatív 6 és 24 órás liquortéri (D, E) vérátáramlás (F) SPECT transzverzális metszetképek. NPH mintázata, csökkent kompenzációs viszonyok, tartós kamrai reflux, kifejezett trészterdepozíció, teljes subarachnoidealis blokk (A, B). Shunt műtétet követően a kamraméret és a trészterdepozíció mértéke jelentősen csökken (D, E). Jelentősen tágult oldalkamrák rajzolata, a striatumok, a thalamusok és a periventricularis fehérállomány területében nagymértékben; temporalis túlsúllyal, frontotemporalisan kisebb mértékben csökkent perfúzió (C). Shunt műtétet követően a kamratágulat mértéke jelentősen csökken, szignifikánsan javult perfúziós viszonyok (F). Klinikailag jelentős javulás.



**26. ábra** 6 és 24 órás liquortéri (CSF, A, B), vérátáramlás (rCBF, C) SPECT transzverzális és 6 és 24 órás liquortéri (D, E), vérátáramlás (F) SPECT sagittális metszetképek. Kismértékben tágult oldalkamrák, pangás a basalis ciszternákban, a tágult fissura interhaemisphaericában és a Sylvius-árkokban (A, B, D, E). AD-ra jellemző perfúziós mintázat (C, F).

A betegeink műtéti javallatánál jól alkalmazhatónak találtuk a liquortéri SPECT triászt. A kritériumok a következők voltak: a) kamrai reflux, kamrai liquorpangás; b) subarachnoideális blokk és c) liquorfelszívódási zavar.

### Megbeszélés

A demenciák korai detektálása és megbízható elkülönítése fontos, mivel a két leggyakoribb formában, Alzheimer-kórban és vascularis demenciában szenvedő betegek kezelése, prognózisa, hosszú távú gondozása jelentősen különbözik. A perfúziós/metabolikus agyi SPECT/PET vizsgálatok jelentősen segítik az Alzheimer-típusú és a vascularis demenciák korai felismerését (71, 76, 93, 96, 97, 110, 294), bár az Alzheimer-típusú demenciában előforduló jellegzetes mintázat vascularis demenciában vagy NPH-ban is előfordulhat.

A terheléses agyi vérátáramlás vizsgálatok segítik a differenciáldiagnózist, jól alkalmazhatók a reverzibilis demenciabetegek felismerésében (51, 70, 76, 80, 87, 88, 96, 108, 110, 116, 294). Az acetazolamid terheléssel kombinált vérátáramlás SPECT vizsgálatokat elsősorban a cerebrovascularis betegségek kivizsgálásában alkalmazták a vascularis érintettség tisztázása céljából (96, 97, 110, 112).

Liquortéri patológia gyanújával *normo-tensios hydrocephalus* miatt vizsgált betegeinkben különös fontosságúak voltak a funkcionális tartalmú eredményeink, tekintettel a reverzibilis demencia

típusra. A shunt műtétek indikációjában a liquortéri és perfúziós/véráramlás térképek ismerete, azok kombinált alkalmazása nagy jelentőséggel bír. A liquortéri elváltozások és perfúziós viszonyok ismerete segítette a terápiaválasztást. Tapasztalataink alapján a preoperatív kivizsgálásban a terheléses vérátáramlás vizsgálatok jól használható információt nyújtottak az egyéb demencia típustól történő elkülönítésben, elsősorban az Alzheimer-típusú demencia csoporttól és fontos támpontot jelentettek a vascularis tényezők detektálásában. A liquortéri SPECT vizsgálat hasznos lehet az egyéb liquortéri patológiáktól történő differenciálásban és a kompenzációs viszonyok felmérésében.

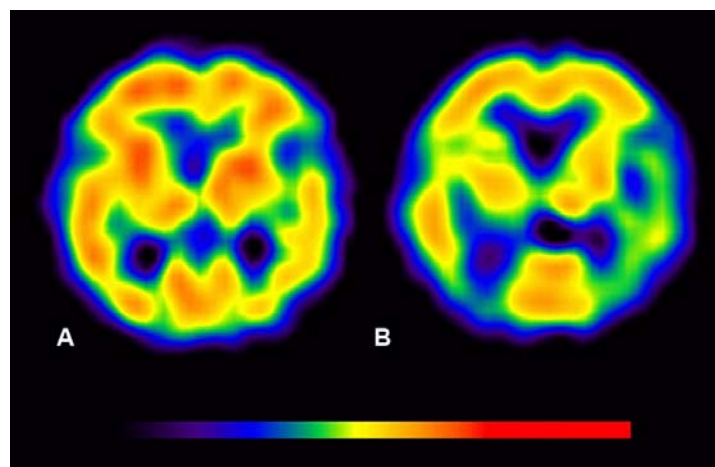
A módszerek együttes alkalmazása, hasznos kombinálása a legszenzitívebb adatokkal szolgált az NPH, mint reverzibilis demencia forma korai felismerésében (55, 78, 108, 110, 227, 261). A kombinált SPECT vizsgálatok multifaktoriális megközelítést tettek lehetővé az adott patológiás folyamatnak, ami jelentősen segítette a terápiaválasztást, a terápiás beavatkozás időzítését.

### 3.1.6. Cerebrovaszkuláris folyamatok

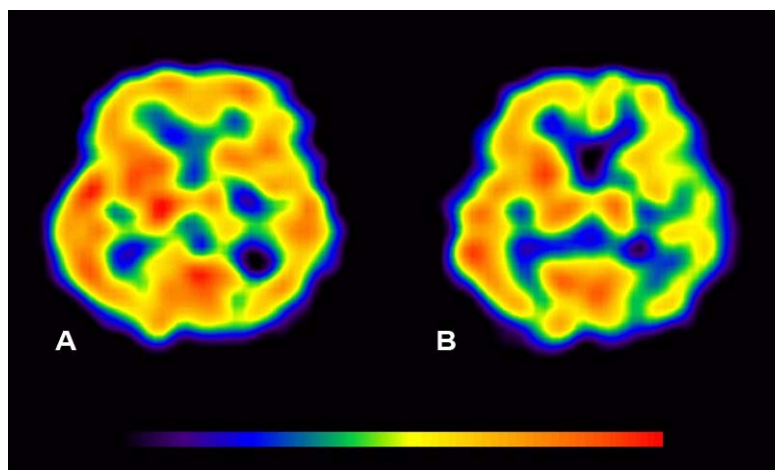
#### Eredmények

#### **Vérátáramlás SPECT térképek**

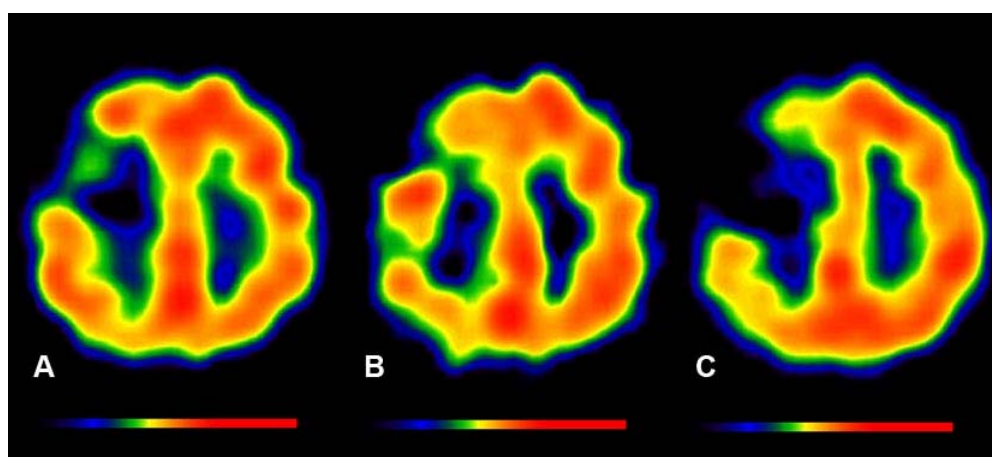
A vérátáramlás SPECT vizsgálataink során nyert eredmények, az irodalmi adatokhoz hasonlóan a vizsgálat magas, 98%-os szenzitivitását igazolták. A SPECT perfúziós eltérések szoros párhuzamban álltak a klinikai tünetekkel és prognosztikai értékkel bírtak (27-30. ábrák).



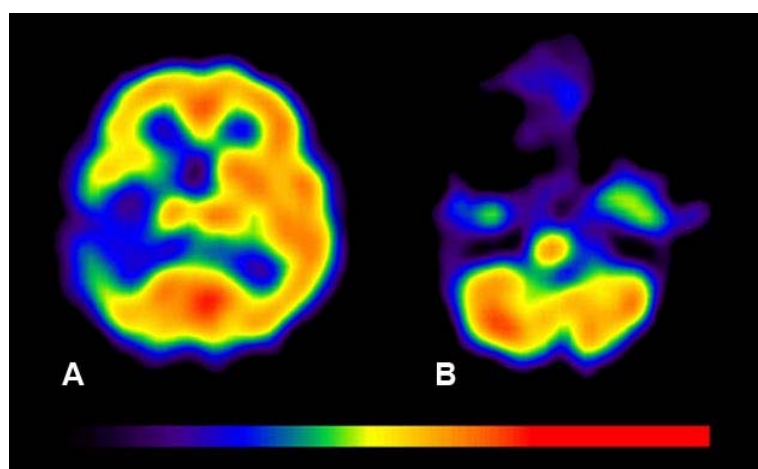
**27. ábra** Nyugalmi (A) és terheléses (B) vérátáramlás SPECT metszetképek. Anamnézisben TIA. Bal oldalon temporálisan diszkréten csökkent perfúzió (A), ami terhelésre szignifikánsan fokozódik. Csökkent, illetve kiesett cerebrovaszkuláris rezervkapacitás mindkét oldalon (B).



**28. ábra** Nyugalmi vérátáramlás SPECT transzverzális metszetképek (A, B). Stroke, akut stádium: a bal oldali thalamus csaknem teljes területében csökkent perfúzió, kismértékű frontotemporalis hipoperfúzióval (A). Szubakut stádium: magas tréserfektétel a bal oldali thalamus teljes területében, kiterjedt frontotemporalis perfúzió csökkenéssel (ipszilateralis diaschisis) (B).



**29. ábra** Nyugalmi vérátáramlás SPECT transzverzális, azonos magasságú metszetképek (A, B, C). Stroke, akut stádium: súlyos fokú perfúziócsökkenés jobb oldalon frontocentralisan (A), szubakut stádium: intenzív tréserfektétel (B), krónikus stádium: perfúziókiesés (irreverzibilis károsodás), környéki perfúziócsökkenéssel (reverzibilis elváltozás) (C).



**30. ábra** Nyugalmi vérátáramlás SPECT transzverzális metszetképek (A, B). Stroke, krónikus stádium: részleges jobb ACM területi kiterjedt perfúziócsökkenés, részben kiesés (irreverzibilis károsodás) (A), keresztezett cerebellaris diaschisis (B).

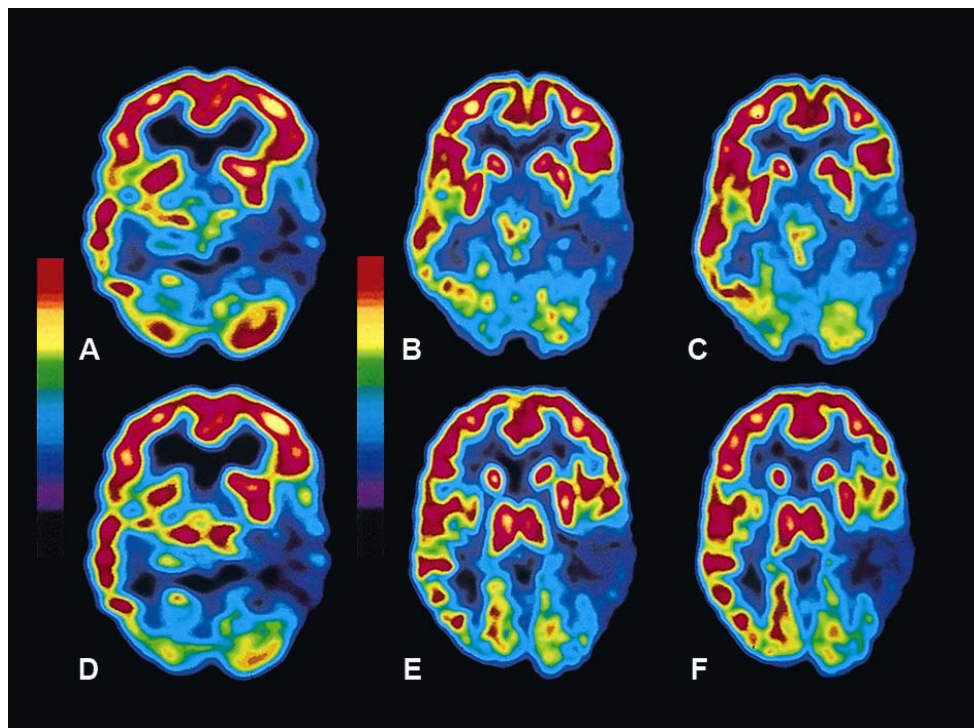
Akut szakban az áramlási deficitnek megfelelően hipoperfundált területeket regisztráltunk és csaknem minden esetben jelen voltak különböző mértékű ipsi-és/vagy keresztezett cerebellaris diaschisis mintázatok, a neuronális érintettség jeleként (27-29. ábrák).

Szubakut szakban az áramlási deficit különböző intenzitással és kiterjedéssel ábrázolódtott. A betegeink 27%-ában hiperaktivitást detektáltunk a laesio területében vagy a környéki részében (28-29. ábrák).

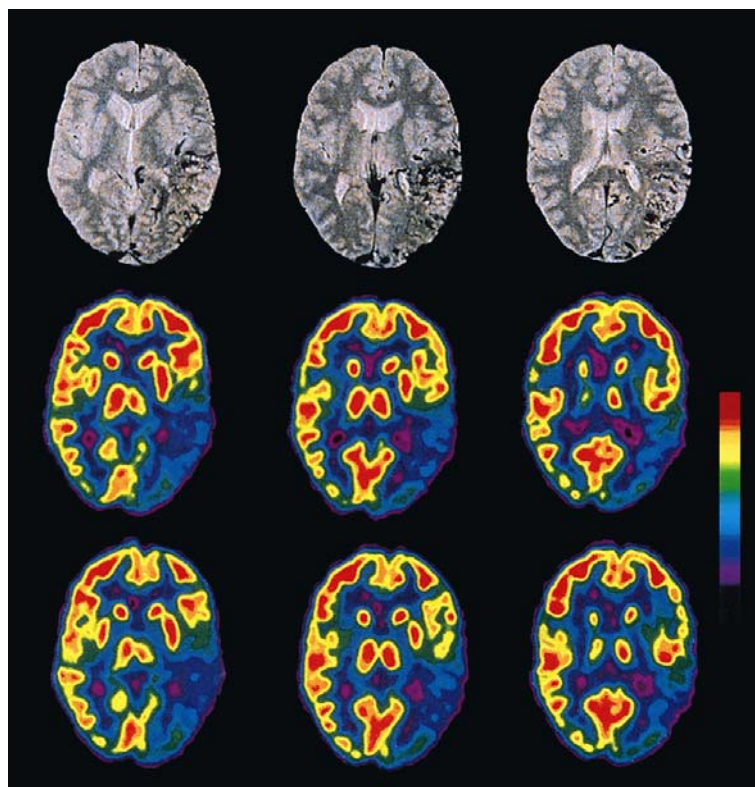
Krónikus szakban többnyire maradandó perfúziós zavart regisztráltunk, szignifikáns perfúzió különbséggel a homológ régiók között. A reverzibilis jellegű területek mérése terápiás konzekvenciával bírt (29-30. ábrák).

### **<sup>18</sup>F-FDG PET metabolikus mintázatok – Vascularis malformációk**

Az arteriovenosus malformációk jól körülhatárolt, súlyos fokú hipoperfúziós/hipometabolikus területként részben perfúziós/metabolikus deficitként ábrázolódtak (31-32. ábrák).

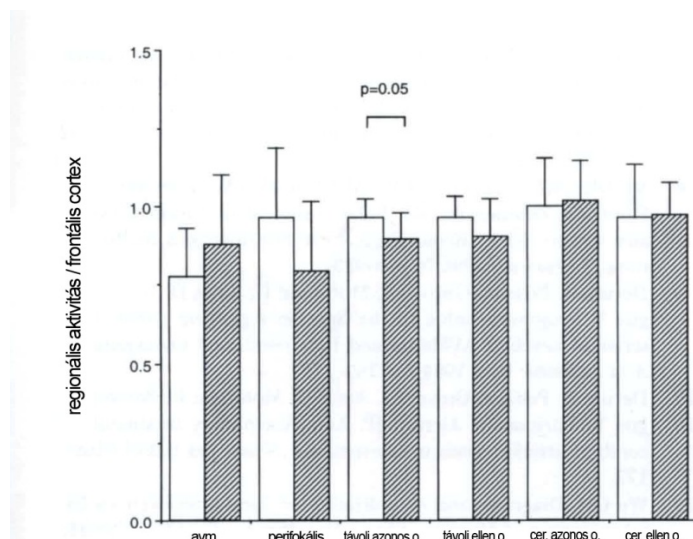


**31. ábra** Preembolizációs vérátáramlás SPECT (A), <sup>18</sup>F-FDG PET (B, C) és posztembolizációs vérátáramlás SPECT (D), <sup>18</sup>F-FDG PET (E, F) transzverzális metszetképek. 24 éves nőbeteg. Bal oldali temporalis AVM. A vérátáramlási (D) és glükózmétabolikus zavar (E, F) a nidus területében szignifikánsan, a környéki régiókban kismértékben fokozódik. Novumként az ellenoldalon is mérhető perfúzió-, ill. glükózmétabolikus zavar (D, E, F).



**32. ábra** Posztembolizációs protondenzitású MR (felső sor), preembolizációs (középső sor) és posztembolizációs (alsó sor)  $^{18}\text{F}$ -FDG PET transzverzális metszetképek. 48 éves nőbeteg. Epilepsziát okozó bal oldali kiterjedt temporális AVM. A nidus területében metabolikus defektus, kifejezett perifokális hipometabolizmussal. A hipometabolikus áreák kiterjedése embolizációt követően szignifikánsan nem változik (alsó sor).

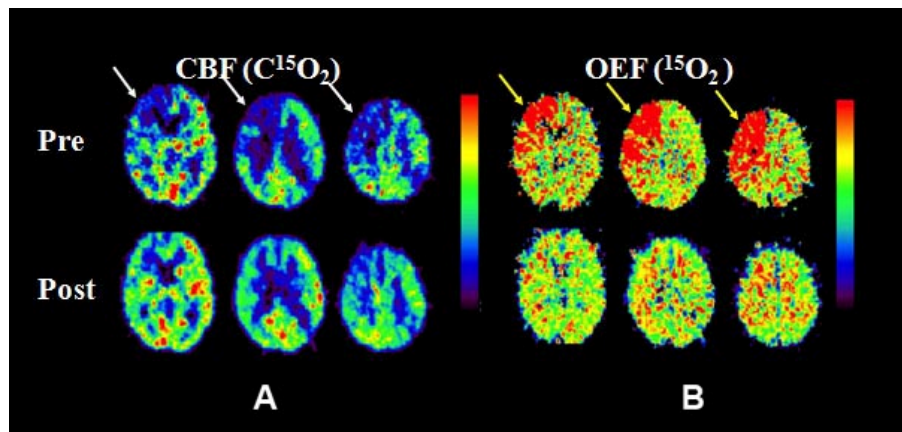
A perifokális, és/vagy a malformációtól távol eső területekben a glükózfelhasználási szint különböző kiterjedésű területeken és kifejezettséggel csökkent (12. diagram).



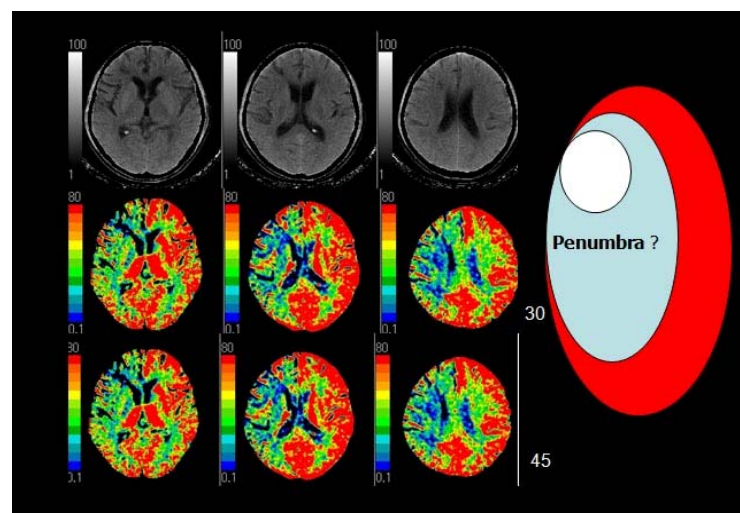
**11. diagram** Arteriovenosus malformációk embolizációjának hatása a regionális metabolikus aktivitásra. Normalizált regionális glükózmétabolikus aktivitás embolizációt megelőzően (fehér oszlop), és követően (fekete oszlop).

Embolizációt követően, a nidus területében, a metabolikus zavar kiterjedtsége a terápiás hatás függvényében változott. A perifokális és távoleső területek metabolikus depressziója is változó mintázatként jelentkezett: csökkent, változatlan maradt, vagy fokozódott.

A korai posztembolizációs PET mintázatnak megfelelően detektált távoleső területek glükózfelvétel csökkenése párhuzamban állt a betegek klinikumában „embolizációt követően” novumként szereplő, tranziens neurológiai tünetekkel. A kontrasztanyaggal végzett MR vizsgálatok ezekben a területekben nem mutattak eltérést.



**33. ábra** Agyi véráramlás (Cerebral Blood Flow, CBF) (A) és oxigén extrakciós frakciós (OEF) (B) pre- (felső sor) és posztoperatív (alsó sor) PET transzverzális metszetképek. 40 éves nőbeteg. Moya-moya betegség miatt jobb oldali bypass műtét. Jobb oldalon frontálisan kifejezetten csökkent CBF (fehér nyílak) és fokozott OEF (sárga nyílak). Posztoperatív képeken jelentősen javult CBF és OEF értékek.

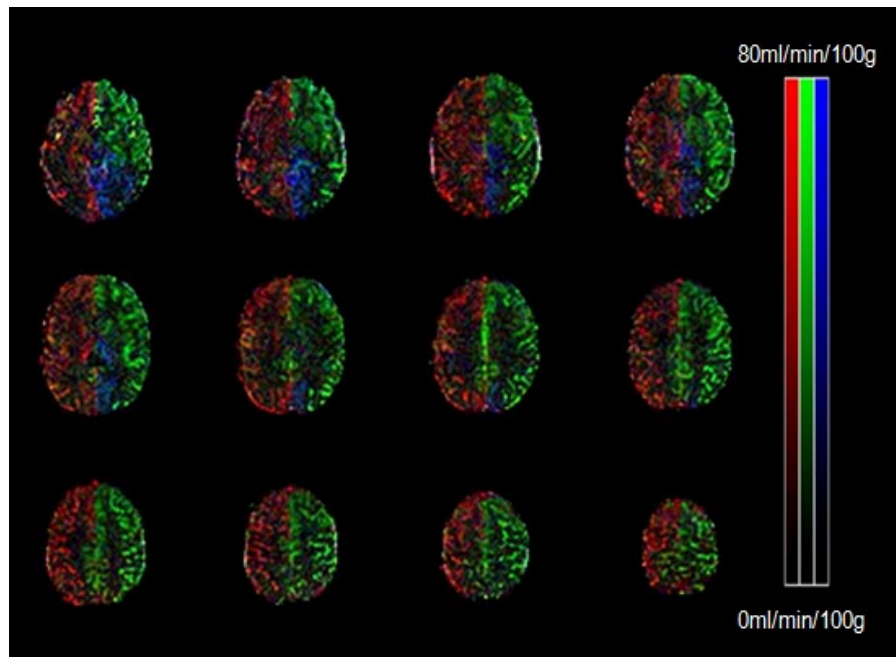


**34. ábra** MR és Diamox-terheléssel végzett véráramlás (CBF) mérés. Penumbra régió cerebrovascularis rezervkapacitás (CVR), irreverzibilis és reverzibilis régiók feltérképezése.

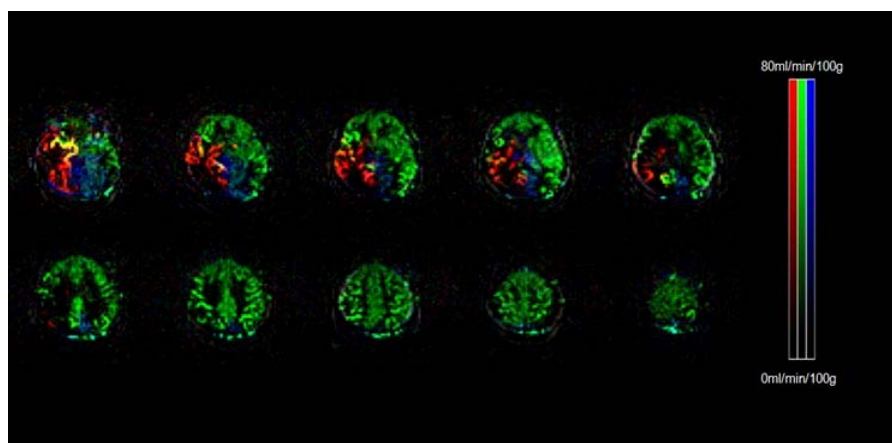
## Megbeszélés

### Vérátáramlás SPECT térképek

Napjaink MR technikái számos kérdés megválaszolásában gyors és megbízható információt nyújtanak és remélhetően, a betegek optimális terápiás vezetésében, hazánkban is mielőbb, a mindennapi rutin részeivé válnak (35-36. ábrák).



35. ábra PULSAR (PULsed STAR Labeling of Arterial Regions) perfúziós 3.0T MR mérés egészséges kontroll személyben.



36. ábra PULSAR (PULsed STAR Labeling of Arterial Regions) 3.0T MR mérés jobb oldali ACM (arteria cerebri media) területi keringészavarban.

A nyugalmi és terheléses SPECT vizsgálatokhoz alkalmazott vegyületek eloszlása, stabilitása, és leképezés számára a  $^{99m}\text{Tc}$ -mal történő jelölés ideális feltételeket nyújtott a hazánkban is széles körben elérhető SPECT mérésekhez.

A nyugalmi és a terheléses  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT vizsgálatok együtt kerültek feldolgozásra (hasonlóan az ictalis vagy aktivációs vizsgálatokhoz), ahol a képek kiértékelése szubtrakciós eljárással, speciális kiértékelő szoftverprogramokkal történik (93, 96, 103, 104, 110, 116). Az eljárások lehetőséget biztosítottak a nyugalmi és a terheléses hemodinamikai viszonyokat reprezentáló, egymással identikus anatómiai lokalizációjú képek rekonstruálására, kivonására, összehasonlítására, normális adatbázissal történő összehasonlításra (96, 110, 285, 286). Mivel az agy trézerfelvételét a vegyület lipofil komplex tartalma és az extracerebrális aktivitás fokozódás jelentősen befolyásolja, ezért a vizsgálatok kiértékelésében számos munkacsoport a kisagyi radiofarmakon felvételhez történő normalizálást alkalmazza. Tekintettel a véráramlás és neuronális aktivitás jól ismert és bizonyítottan szoros korrelációjára, a jól ismert diaschisis jelenségekre (cortico-ponto-dento-cerebellaris vagy cortico-subcorticalis) bármilyen referencia régió választása, illetve az ahhoz történő viszonyítás téves eredményhez vezet(het). Fontos szempont továbbá a kornak megfelelő fiziológiás perfúzió változások figyelembe vétele. Ezért, a vizsgálataink kiértékelését segítő speciális kiértékelő szoftverprogramokat fejlesztettünk ki (Dr. Borbély Katalin és a gyártó). Ezek a programok lehetőséget adnak minden régióknak a beteg saját adataihoz, a teljes agy átlagához történő normalizálásra, aminek köszönhetően a mérések objektíven tükrözik a adott haemodinamikai viszonyokat.

### **$^{18}\text{F}$ -FDG PET metabolikus mintázatok – Vascularis malformációk**

$^{18}\text{F}$ -FDG PET vizsgálataink célja volt a glukózetabolizmus feltérképezése agyi vascularis malformációkban és a metabolikus elváltozások tanulmányozása embolizációt követően. A preembolizációs  $^{18}\text{F}$ -FDG PET adatok a glükózanyagcsere zavar széles variációjára utaltak. A glükóz felhasználási szint csökkenése, illetve hiánya a nidus régióban, az agyszövet hiányaként metabolikus defektusként ábrázolódott. A nidus környéki metabolikus zavar a perifokális gliosisal társult degeneratív elváltozásokkal, illetve a nidus környéki perfúziós zavarokkal hozható összefüggésbe. Vizsgálataink során a legfigyelemreméltóbb elváltozást, hipometabolikus area formájában, a laesioktól távolosó területekben ipsi- és kontralaterálisan egyaránt regisztráltuk. Hasonló jelenségekkel találkozhatunk más laesiok PET vizsgálataiban is, amelyeknek a mechanizmusa nem tisztázott.

A glükózm metabolikus mérési eredmények különböző jellegű funkcionális károsodásra utaltak, de nem engedtek egyértelmű következtetéseket azzal kapcsolatosan, hogy ezeknek a zavaroknak mi lehet a természete. Egy elfogadható hipotézis lehet, hogy az AVM környéki hipometabolikus areák direkt összefüggésben állnak a malformáció környéki csökkent perfúzióval. Így, alternatív módon a hipometabolizmus tárgyalható, mint akut ischaemiás folyamat a perifokális szöveti régiókban. Egy másik lehetőség lehet a primer neuronális károsodás. A csökkent glükózfelhasználási szint a távoleső területekben lehet steal effektus vagy diaschisis jelenség. Ismert tény, hogy a nagy kiterjedésű vascularis malformációk progresszív tünetegyüttest eredményezhetnek a lokális artériás steal mechanizmus kapcsán. PET tanulmányokban tárgyalták, hogy a perifokális régiókban a funkcióváltozás subnormális lehet, anélkül, hogy a véráramlászavarok ismertek lennének.

A vizsgálatainkat megelőző néhány korábbi PET tanulmány eredményei leíró és kvalitatív jellegűek voltak, nem kvantitatívak. A vizsgálatainkban, a klinikai tünetekkel fennálló korreláció a perfúziós abnormalitásokkal, további irányt azért nem mutatott, mert a tünetek egy része a fennálló, vascularis malformáció jellegével is magyarázható volt. A neurológiai tesztek korrelációjának tanulmányozása a struktúrában normális, de metabolikusan csökkent funkciójú területekben, további vizsgálatok tárgyát képezheti.

A pre- és postembolizációs PET vizsgálatok közötti elváltozásokat egyszerűbb értékelni. A posztembolizációs FDG felvétel fokozódott vagy azonos volt az AVM nidusának területében, míg a perifokális áréakban és a távoleső ipszi- és kontralaterális áréakban (változatlan vagy csökkent mértékű volt). A távoli areák metabolikus depressziójának tisztázása ugyancsak további vizsgálatok tárgya lehet akár perfúziós mérésekkel kombinálva. Mint tudjuk, a véráramlás mérés önmagában nem kielégítő indikátora a cerebrális perfúziós igényeknek. A távoleső áréakban fellépő glükózm metabolikus depresszió jelenségének egy lehetséges hipotézise lehet az újraeloszlás a véráramlásban, embolizációt követően. Az, hogy a posztembolizációs metabolikus depresszió a környéki areákban és/vagy a távoleső agyi szövetekben transziens vagy permanens eredményhez vezet embolizációt követően, hosszú szoros követési teszteket igényel. Összességében, a vizsgálatainkban csökkent glükózm metabolizmust detektáltunk az AVM nidusban, és a környéki perifokális szövetekben. Csökkent glükózm felhasználási szintet detektáltunk továbbá az ipsilateralis és/vagy a kontralaterális hemisphaeriumban (az AVM bilaterális ellátása esetén). Embolizációt követően a metabolikus defektus kifejezettsége a nidusban csökkent. A metabolikus zavar a környéki régiókban vagy a távoleső szövetekben változatlan maradt, vagy kifejezettebbé vált. Az embolizációt követő transziens neurológiai tünetek korreláltak a távoleső áréakban detektált metabolikus zavarral.

A funkcionális képalkotó technikák, beleértve az áramlási metabolikus méréseket, objektív és megbízható adatokkal szolgálnak az AVM-ek, duralis fistulák, Moya-Moya betegség okozta haemodinamikai viszonyok, metabolikus elváltozások, steal mechanizmus jelenlétének, a laesio eloquens áréához való viszonyának, az autoregulációs rezervkapacitás mértékének a megítélésében (57, 61, 76, 77, 93, 96, 97, 10, 110-112, 116, 366).

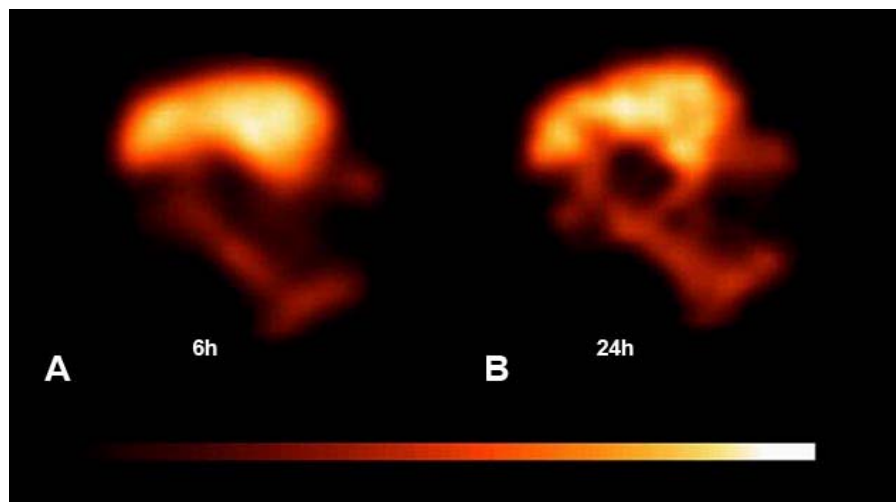
### 3.1.7. Liquortéri patológia

#### Eredmények

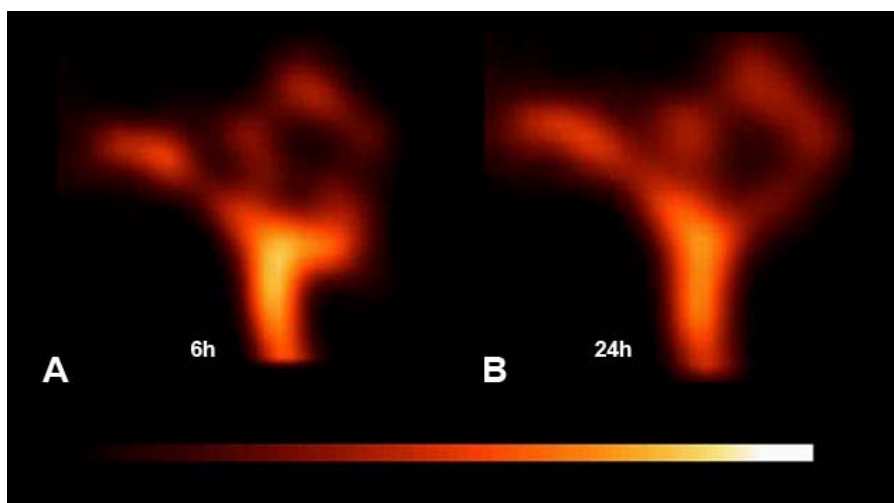
##### **Hydrocephalusok**

A liquortéri SPECT mintázat elemzése a SPECT és a teljestest felvételek adatainak együttes feldolgozásán alapult. A kapott eredményeket a klinikai és műtéti adatok ismeretében értékeltük.

A hydrocephalusok diagnosztikájában a vérátáramlás és liquortéri SPECT vizsgálatok kombinált eredményei jól alkalmazható adatokkal szolgáltak. A SPECT vizsgálatok megbízhatósága szignifikánsan meghaladta a planaris kamerák által nyújtott információtartalmat, javította a szenzitivitást és specificitást (37-38. ábrák).



**37. ábra**  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA liquortéri SPECT 6 (A) és 24 (B) órás sagittális metszetképek. NPH beteg. Tartós kamrai trészerteldepózió SPECT mintázata.



**38. ábra**  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA liquortéri SPECT 6 (A) és 24 (B) órás sagittális metszetképek. Obstruktív hydrocephalus internus liquortéri SPECT mintázatának jellegzetes tényezői.

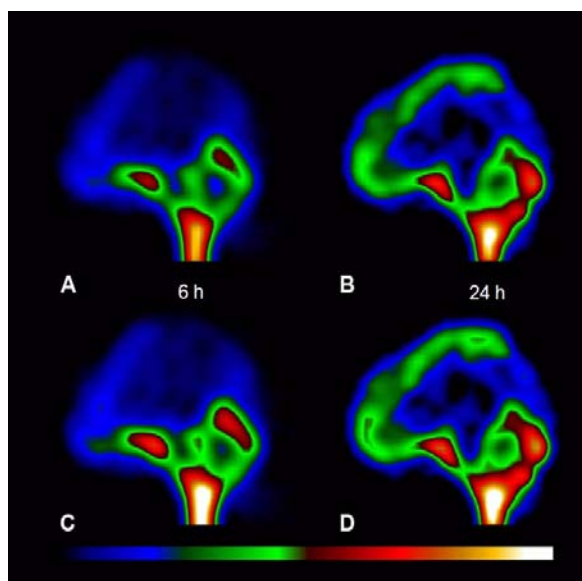
A *kommunikáló hydrocephalus internus* SPECT radionuklid mintázata széles variációt mutatott: a trészer különböző aktivitással jelent meg az oldalkamrákban, ahol különböző időtartammal stagnált (tartós kamrai reflux, trészer depozíció) (37. ábra). A radiofarmakon különböző mértékű áramlását mértük a basalis ciszternákban. A trészert részlegesen vagy egyáltalán nem detektáltuk a Sylvius-árkokban, a subarachnoidalis liquortérben (részleges vagy teljes block). A liquor megjelenését regisztrálhattuk extracranialisan is basalis liquorrhoea utalva. A trészer eltérő megjelenési idővel ábrázolódott a kiválasztó szervekben. A liquorrezorpció mértéke kezdetben mérsékelt fokú volt, majd csökkenő tendenciát mutatott.

A liquortéri elváltozások *NPH*-ban leírt SPECT mintázatát subarachnoidealis vérzésben, craniocerebrális sérülésben és gyulladásos eredetű folyamatokban észleltük.

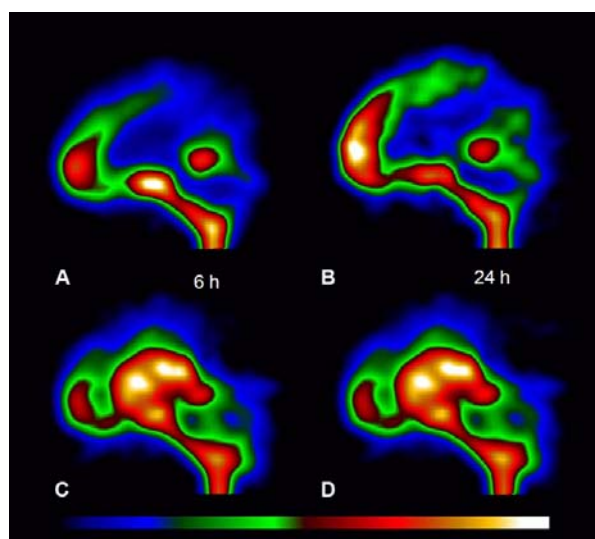
Az *obstruktív hydrocephalusok* SPECT mintázatát jellemezte a trészer magas aktivitása a spinalis liquorkompartmentben. A radiofarmakon nem jelent meg az oldalkamrákban. A trészer mindig stagnált a cisterna magna, basalis ciszterna területén. A radiofarmakon késői megjelenésével, de akár 24 órás SPECT képeken is a teljes hiányával találkoztunk a parasagittális régiókban (38. ábra). Fokozott liquorrezorpcióra utaló impulzusszám változást mértünk kezdetben, ami a betegség későbbi szakaszában csökkent.

A liquortéri elváltozások SPECT mintázatának fenti jeleit traumás, gyulladásos, tumoros eredetű folyamatokban regisztráltuk.

A vizsgálat jól alkalmazható volt a *terápiás hatás megítélésében*. III. kamra fenesztráció eredményességének jeleként a radiofarmakon megjelent az oldalkamrákban és ellenkezőleg (39-40. ábra).

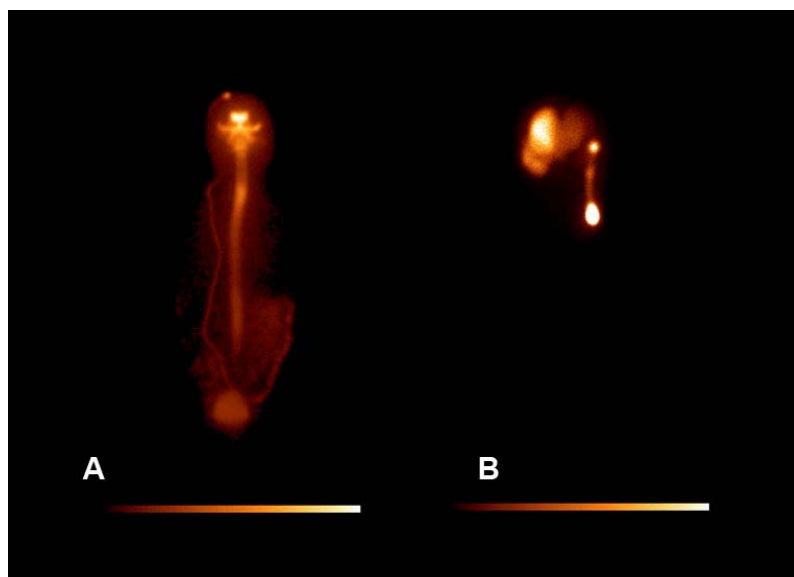


**39. ábra**  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA liquoric SPECT pre- (A,B) és posztoperatív (C,D) (III. kamra fenesztráció) 6 és 24 órás sagittális metszetképek. Obstruktív hydrocephalus internus. III. kamra fenesztrációt követően változatlan liquoric mintázat (C, D). Insufficiens fenesztráció.



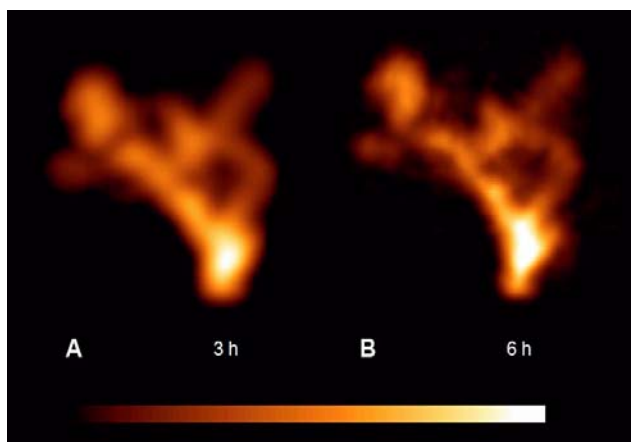
**40. ábra**  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA liquoric SPECT pre- (A,B) és posztoperatív (C,D) (III. kamra fenesztráció) 6 és 24 órás sagittális metszetképek. Obstruktív hydrocephalus internus. III. kamra fenesztrációt követően a radiofarmakon magas aktivitással regisztrálható az oldalkamrákban (C, D), "elszívja" a parasagittális régióban preoperatív detektálható radiofarmakont. Eredményes műtéti beavatkozás.

*Shuntvezetés.* A liquoric SPECT, teljes test és a direkt shuntvezetési vizsgálatok eredményei szorosan korreláltak a klinikai, műtéti és követéses adatokkal (41. ábra).

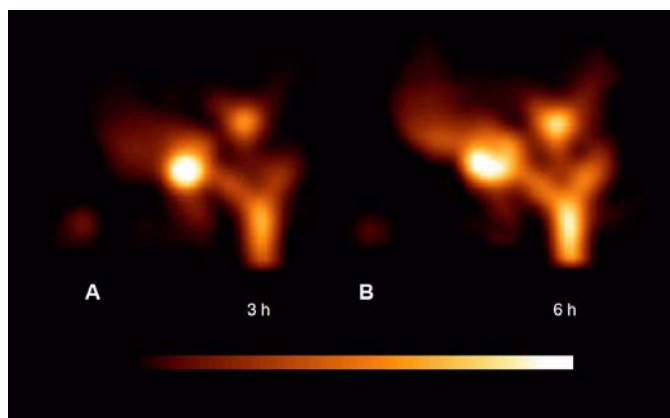


**41. ábra**  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA teljes test liquortéri vizsgálatok (A, B). Jól vezető jobb oldali ventriculo-peritoneális shunt (A). Nem vezető ventriculo-peritoneális shunt (B). Pumpálást követően a mintázat változatlan. Az elakadás helye a bal oldali clavícula magasságában.

*Liquorcsorgások.* A SPECT vizsgálat szenzitivitása beteganyagunkban elérte a 98%-ot. Klinikailag észlelhető liquorcsorgás esetében minden betegben detektáltuk a liquor kilépésének helyét (42-43. ábrák). Ugyanezt tapasztaltuk intermittáló liquorcsorgás esetében is. Azokban a betegekben, akiknél nem volt detektálható a liquor extracraniális megjelenése, 5 éves követés alatt sem tapasztaltunk erre utaló, illetve ezzel összefüggésbe hozható adatot. Minden liquorcsorgással vizsgált betegünkben multiplex liquordinamikai zavart regisztráltunk, változó mértékű rezorpcióval.



**42. ábra**  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA liquortéri SPECT 3 (A) és 6 órás (B) bal oldali sagittális metszetsorok. Klinikailag *jobb oldali*, liquorcsorgás. A radiofarmakon extracranialisan, *bal oldalon* detektálható a lamina cribrosa középső harmadában (A, B). Műtétileg igazolt.

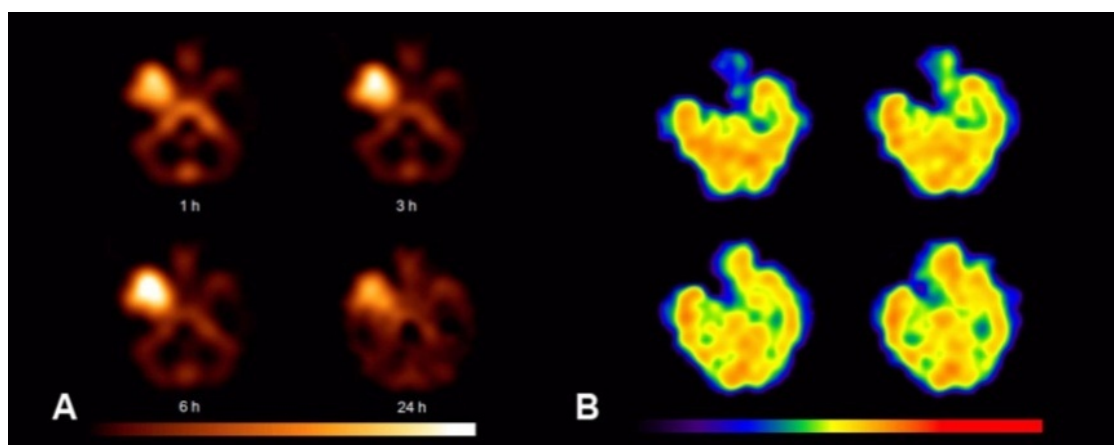


**43. ábra**  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA liquortéri SPECT 3 (A) és 6 órás (B) jobb oldali sagittális metszetsorok. Jobb oldali nasalis liquorrhoea. Kettős sipoly: a radiofarmakon extracranialisán a sinus sphenoidalisban és a lamina cribrosa hátsó zugában regisztrálható (A, B). Műtétileg igazolt.

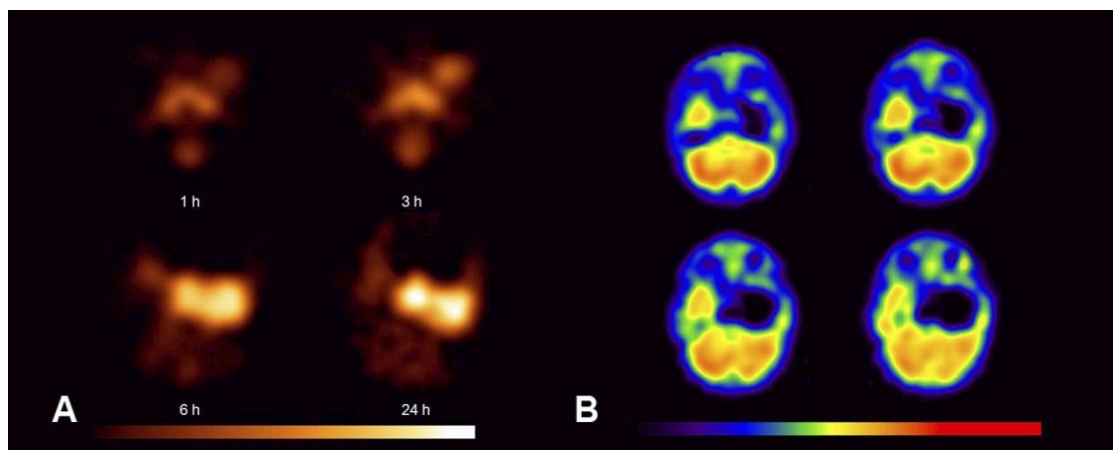
Az *arachnoidealis ciszták* liquortéri SPECT mintázatát a lokalizáció, a liquortéri kommunikáció mértéke és a liquoráramlási tulajdonságok szempontjából értékeltük. A kommunikáció fennállásáról vagy hiányáról a trésszer megjelenésének ideje alapján döntöttünk: korai (1-3. óra) vagy késői (6. és 24. óra) megjelenés, elhúzódó trésszer-kimosódás.

A nem kommunikáló liquorciszta minden esetben műtéti beavatkozás indikációját jelentették. Részleges kommunikáció esetében a beteg klinikuma, egyéb képalkotó eredménye, vagy a szoros követés alapján született döntés.

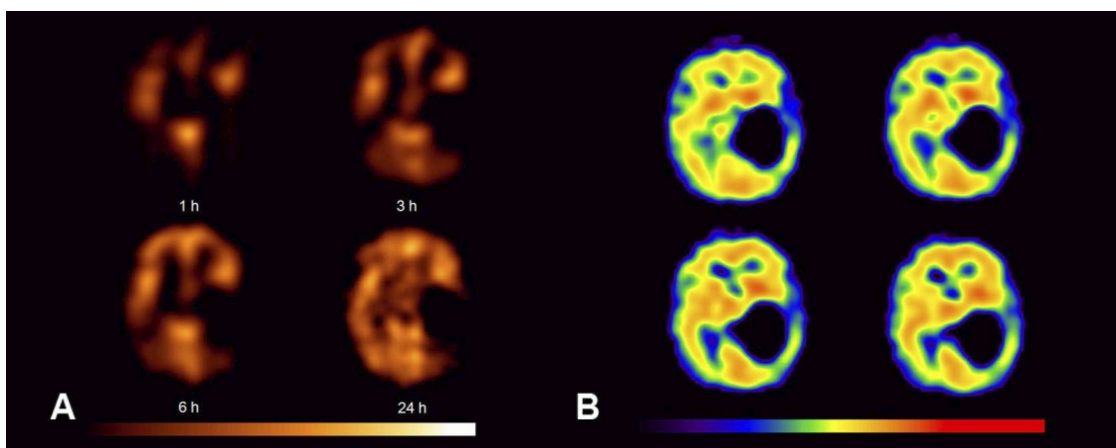
A perifokális vérátáramlás megítélésére vérátáramlás SPECT-tel egészítettük ki a vizsgálatainkat (44-46. ábrák).



**44. ábra**  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA liquortéri SPECT 1, 3, 6 és 24 órás (A) és nyugalmi agyi vérátáramlás SPECT egymást követő (B) transzverzális metszetképek. A jobb oldali temporalis arachnoidealis ciszta a subarachnoidealis liquortérrel jól kommunikál (A). A ciszta területében körülírt perfúziókiesés, szignifikáns környéki perfúziózavar nélkül (B).



**45. ábra**  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA liquortéri SPECT 1, 3, 6 és 24 órás (A) és nyugalmi agyi vérátáramlás SPECT egymást követő (B) transzverzális metszetképek. A kiterjedt bal oldali temporális arachnoidealis ciszta hiányos liquortéri kommunikációt mutat (A). A ciszta területében perfúzió kiesés, nagymértékű környéki perfúziócsökkenéssel (B).



**46. ábra**  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA liquortéri SPECT 1, 3, 6 és 24 órás (A) és nyugalmi agyi vérátáramlás SPECT egymást követő (B) transzverzális metszetképek. A kiterjedt bal oldali temporooccipitális arachnoidealis ciszta a liquortérrel nem kommunikál (A). A ciszta területében perfúzió kiesés, kiterjedt környéki perfúziózavarral és középvonali diszlokációval (B).

A fenti eltéréseket traumás, gyulladásos, tumoros eredetű folyamatokban és congenitális fejlődési rendellenességekben tapasztaltuk.

## Megbeszélés

### **Hydrocephalusok**

*Hydrocephalus.* Amikor a liquortermelőzés meghaladja a liquorfelszívódás mértékét, akkor ez a liquor térfogatának progresszív fokozódásához vezethet és hydrocephalust eredményezhet. Jól ismert tény, hogy a legtöbb betegnél liquorfelszívódási zavar áll fenn.

*Normális nyomású hydrocephalus.* A normális nyomású hydrocephalus az extraventricularis eredetű hydrocephalusokhoz tartozik.

A CT-vizsgálatok relatíve szimmetrikusan tágult oldalkamrákat mutatnak és a periventricularis beivódás a liquor transependymalis felszívódására utal (108, 227). A kéregállomány általában normális, a morfológiai képző eljárások esetleg minimális atrophiat mutatnak, ami nincs arányban a klinikai kép súlyosságával. A lumbálpunkció során mért liquornyomás többnyire normális.

Hosszú évtizedek óta folynak viták a shuntműtetre reagáló betegek klinikai és diagnosztikai kritériumainak felállításában. Megfelelő szelekció esetén a normális nyomású hydrocephalusos betegek állapota drámai javulást mutat műtétet követően. Számos tanulmány foglalkozott a shuntműtétek indikációival, de mind a mai napig nem sikerült szigorú és egybehangzó kritériumokat felállítani.

A klinikai triászt, a CT-vel kimutatott tágult oldalkamrák együttes előfordulásával, a periventricularisan tapasztalható denzitás jelével a sikeres shuntműtét jó indikátorának tartják (227, 261).

A CT-cisztornográfia a pontosabb anatómiai megjelenítés miatt esetenként jól hasznosítható információkat nyújt. A liquortéri SPECT jelentősége a megbízható, többtényezős, funkcionális információtartalmában, alacsony sugárterhelésében van.

Fontos az NPH elkülönítése a normális öregedéstől, az Alzheimer-kórtól vagy más típusú demenciaformáktól, amelyek hasonló klinikai tünetekkel és megnagyobbodott kamrarendszerrel asszociálhatók. Az utóbbi években egyre jobban körvonalazódott és nagyszámú betegeken bizonyított az rCBF- és a metabolizmus vizsgálatok jelentősége, nagy szenzitivitása a különböző típusú demenciák korai diagnosztikájában (219, 220, 284).

Normális nyomású hydrocephalus liquortéri SPECT jellemzői, a körülírt, intenzív aktivitással ábrázolódó kamrarendszer, a különböző mértékű, kifejezett trászterdepozíció. A radiofarmakon áramlása a basalis cisztornákban és a convexitáson meglassult. A liquor felszívódása különböző mértékben csökkent és csökken a kompenzációs mechanizmus. Előbbi paraméterek együttes előfordulása shuntműtét indikációját képezi.

NPH-ban a liquortéri SPECT és vérátáramlás SPECT kombinált alkalmazásában multifaktoriális tényezők fennállására ad objektív választ (55, 88, 108, 110, 227, 261).

A liquoráramlás MR-vizsgálatok fontosak, és remélhetőleg a shuntműtétek indikációjában rövidesen sikerül egyértelmű kritériumokat felállítani.

*Obstruktív hydrocephalus.* Obstruktív hydrocephalusban – intracranialis nyomásfokozódás jeleivel – shuntműtét indokolt a liquordinamikai viszonyok felmérése nélkül. Krónikus hydrocephalusban a liquordinamikai zavarok felmérése segíti a kompenzációs viszonyok tisztázását.

*Liquorshuntök.* Shunt-beültetéseket követően jól ismert problémák az esetlegesen kialakuló shuntvezetési zavarok. A shunt distalis részének a funkcióvizsgálatára, a direkt shuntvezetés megfelelő vizsgálatnak bizonyult. A liquordinamikai viszonyok felmérésére a radiofarmakon intrathecalis bejuttatása szükséges, ami invazív vizsgálat. A radionuklid-technikák, beleértve a direkt shuntvezetési vizsgálatokat, megbízhatóak a shuntvezetési funkciók megítélésében, kimutatják és lokalizálják a shunt esetleges szakadását, megtöretését, nagy szenzitivitással detektálják a hasi adhaesiók okozta zavarokat (108, 110).

*Liquorcsorgások.* Eredményeink alapján a liquortéri SPECT vizsgálat a liquorcsorgás kimutatásának a legérzékenyebb módszere. A liquor extracranialis megjelenése kirajzolja és jelöli a liquorsipoly helyét (108, 110).

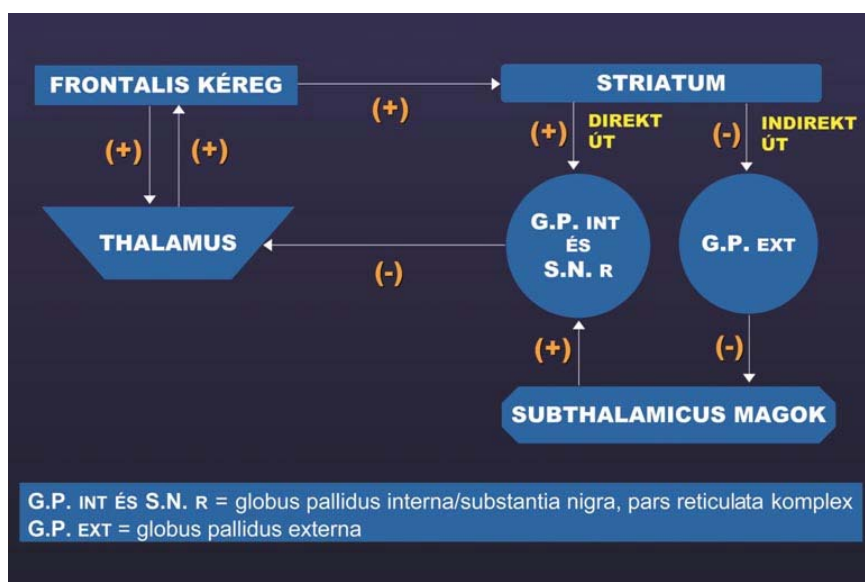
*Liquorciszták.* Gyermekek és felnőttek esetében egyaránt jól használható a liquortéri SPECT vizsgálat. A liquortéri kommunikáció megítélésében a hagyományos radionuklid technikát a SPECT pontosabbá és megbízhatóbbá tette (108, 110). A hydrocephalusok és liquorciszták kivizsgálásában az agyi vérátáramlás SPECT feltérképezése megelőzi az liquortéri SPECT vizsgálatot. A képalkotó eljárások fejlődése új lehetőségeket hozhat a vizsgálatok invazivitásának kiszűrésében és ezzel új diagnosztikai algoritmusok bevezetésében.

### **3.1.8. Pszichiátriai megbetegedések**

#### **Eredmények**

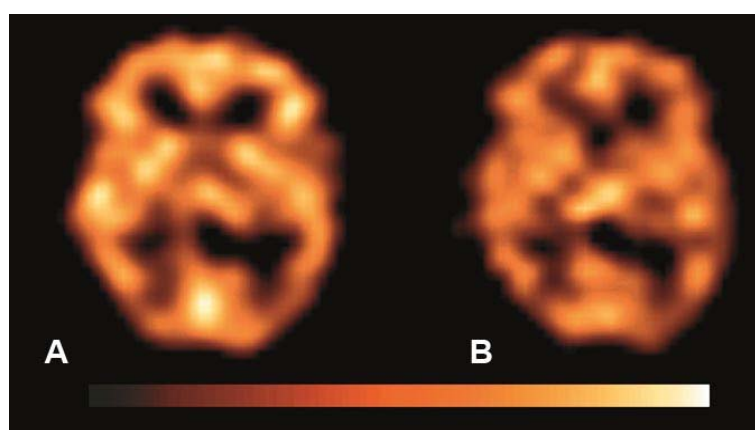
##### **Kényszerbetegség**

Pszichiátriai vonatkozású kórképek miatt vizsgált pszichosebészeti kezelésben részesült terápiarezisztens OCD betegeink preoperatív és posztoperatív perfúziós SPECT és glükózmétabolikus PET vizsgálatainak eredményei hazánkban elsőként és az irodalmi adatokban az elsők között demonstrálták és hangsúlyozták a basalis ganglionok direkt és indirekt összeköttetéseinek szerepét a betegség patomechanizmusában (47. ábra).

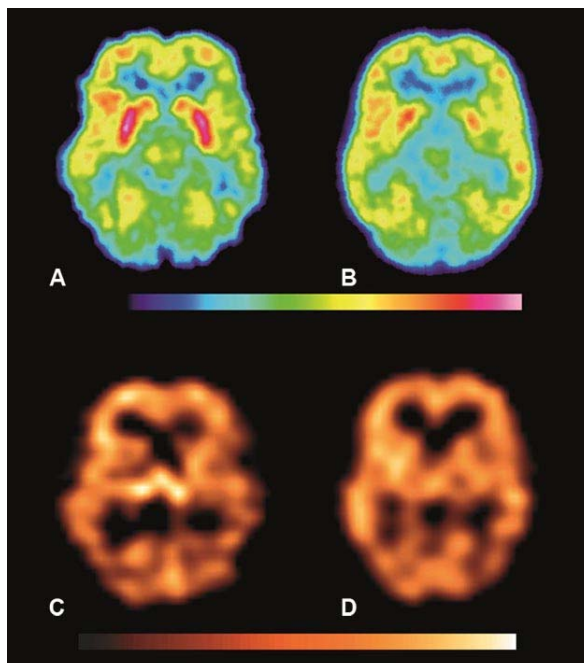


47. ábra A basalis ganglionok direkt és indirekt összeköttetései.

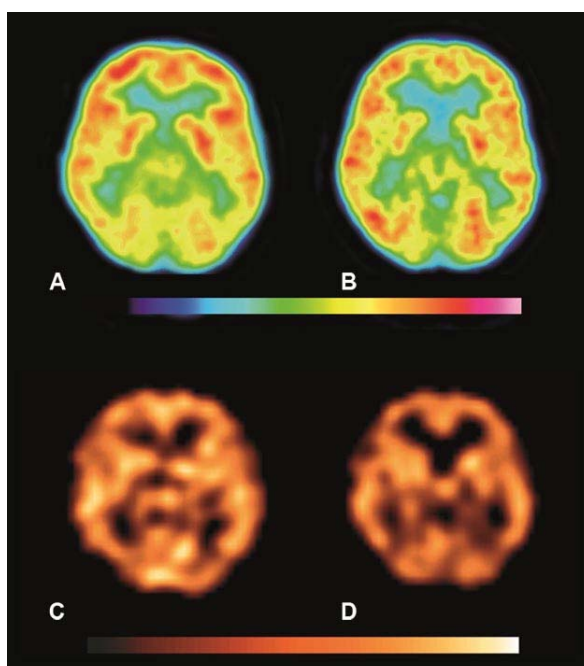
A véráramlás és metabolikus térképek vizuális és ROI technika értékelése során az orbitofrontalis subcorticalis, striato-pallidalis pályák, cingularis posterior régiók érintettségével összefüggő covariációs mintázatot regisztráltunk. A SPECT és PET során mért hipermetabolizmus, vagy ellenkezőleg, csökkent funkciómintázat kifejezettsége és megoszlása, a preoperatív és posztoperatív képeken széles egyéni variációt mutatott (48-50. ábrák, 13-14. diagramok). A betegeink pre- és posztoperatív SPECT és PET mintázata párhuzamot mutatott a betegeinkben fennálló műtét előtti és utáni klinikai tünetekkel, azok változásával (15. diagram, 13. táblázat).



48. ábra Nyugalmi agyi vérátáramlás SPECT transzverzális metszetképek (A,B). Terápiarezisztens kényszerbeteg. Preoperatív felvételen a nucleus caudatusokban aszimmetrikus perfúzió, jobb oldali túlsúllyal a striatumokban, bal oldali túlsúllyal a thalamusokban, a cingularis és mindkét oldali frontális régióban intenzív, egyenetlen perfúziófokozódás (A). Posztoperatív felvételen szignifikánsan rendeződött perfúziós viszonyok (B), ami párhuzamban állt a klinikai javulással.

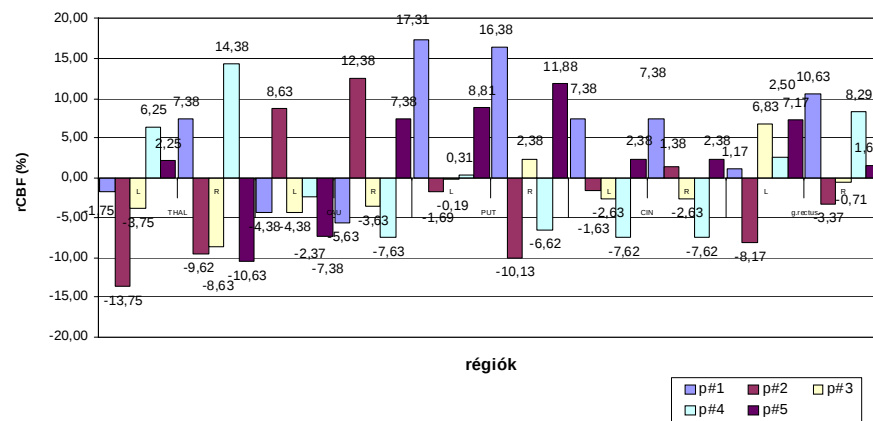


**49. ábra** Preoperatív  $^{18}\text{F}$ -FDG PET (A) és posztoperatív (B) és preoperatív agyi vérátáramlás SPECT (C) és posztoperatív (D) transzverzális metszetképek. Terápiarezisztens kényszerbeteg. Striatalis és bifrontalis hipermetabolizmus (A). A frontális régióban és a törzsdúcokban jelentősen csökkent metabolizmus (B), ami jól korrelált a klinikai javulással. Aszimmetrikus nucleus caudatus perfúzió, jobb oldalon a frontális régióban intenzív, egyenetlen perfúziófokozódás, bal oldalon kismértékben csökkent tréserfelvétel (C). Egyenletes perfúzió megoszlás (D), ami korrelált a klinikai javulással.



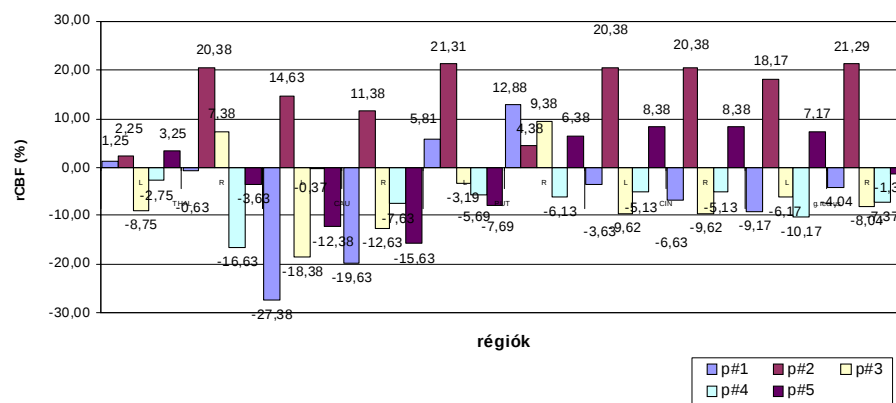
**50. ábra** Preoperatív  $^{18}\text{F}$ -FDG PET (A) és posztoperatív (B) agyi vérátáramlás SPECT preoperatív (C) és posztoperatív (D) transzverzális metszetképek. Terápiarezisztens kényszerbeteg. A striatumokban és mindkét oldalon frontálisan hipermetabolizmus (A). A törzsdúcok és frontális régiók metabolizmusa csökkent, a metabolizmus regionális megoszlása egyenletessé vált (B). Jobb oldali túlsúlyú frontális, részben temporális és thalamicus hiperperfúzió (C). Nagymértékben rendeződött perfúziós viszonyok (D), ami korrelált a klinikai javulással.

## 12. diagram Preoperatív vérátáramlás SPECT adatok, kényszerbetegek vs. kontrollcsoport



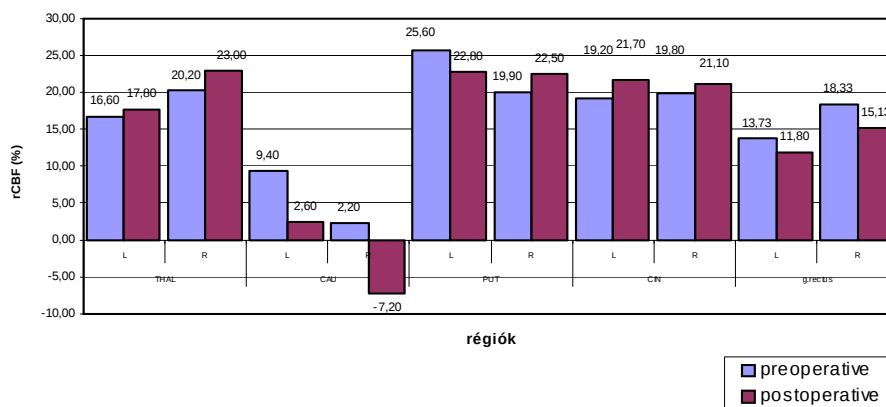
thal: thalamus, cau: nucleus caudatus, put: putamen, cin: cingularis régió, g.rectus: gyrus rectus

## 13. diagram Posztoperatív vérátáramlás SPECT adatok, kényszerbetegek vs. kontroll csoport



thal: thalamus, cau: nucleus caudatus, put: putamen, cin: cingularis régió, g.rectus: gyrus rectus

## 14. diagram Kényszerbetegeink preoperatív és posztoperatív rCBF SPECT adatainak összehasonlítása



thal: thalamus, cau: nucleus caudatus, put: putamen, cin: cingularis régió, g.rectus: gyrus rectus

13. táblázat A klinikai állapot változásai

|                             | B1 | B2 | B3 | B4 | B5 |
|-----------------------------|----|----|----|----|----|
| Y-BOCS-0                    | 40 | 36 | 37 | 38 | 40 |
| Y-BOCS-3                    | 22 | 24 | 25 | 20 | 30 |
| Y-BOCS-6                    | 28 | 13 | 20 | 9  | 30 |
| Y-BOCS-12                   | 24 | 11 | 18 | 13 | 32 |
|                             |    |    |    |    |    |
| HAM-D-0                     | 42 | 21 | 30 | 11 | 9  |
| HAM-D-3                     | 17 | 7  | 17 | 6  | 6  |
| HAM-D-6                     | 12 | 4  | 7  | 2  | 11 |
| HAM-D-12                    | 15 | 3  | 13 | 3  | 9  |
|                             |    |    |    |    |    |
| HAM-A-0                     | 31 | 21 | 25 | 13 | 16 |
| HAM-A-3                     | 15 | 7  | 19 | 2  | 12 |
| HAM-A-6                     | 14 | 7  | 7  | 1  | 7  |
| HAM-A-12                    | 12 | 10 | 12 | 1  | 11 |
|                             |    |    |    |    |    |
| Clin. Global Impression-0   | 7  | 7  | 7  | 7  | 7  |
| Clin. Global Impression-3   | 6  | 5  | 5  | 4  | 5  |
| Clin. Global Impression-6   | 5  | 4  | 5  | 3  | 6  |
| Clin. Global Impression-12  | 5  | 3  | 4  | 3  | 6  |
|                             |    |    |    |    |    |
| Clin. Global Improvement-3  | 2  | 2  | 2  | 1  | 2  |
| Clin. Global Improvement-6  | 2  | 1  | 2  | 1  | 3  |
| Clin. Global Improvement-12 | 2  | 1  | 2  | 1  | 3  |
|                             |    |    |    |    |    |
| Pippard-skála               | B  | B  | B  | B  | C  |

A klinikai állapotot felmérő pszichometriai skálák pontértékei a műtét előtt (-0), a műtét után 3 hónappal (-3), 6 hónappal (-6) és 12 hónappal, valamint a műtét eredményességének értékelése a Pippard-skála alapján (A=tünetmentes, B=jelentősen javult, C=mérsékelten javult, D=változatlan, E=rosszabbodott).

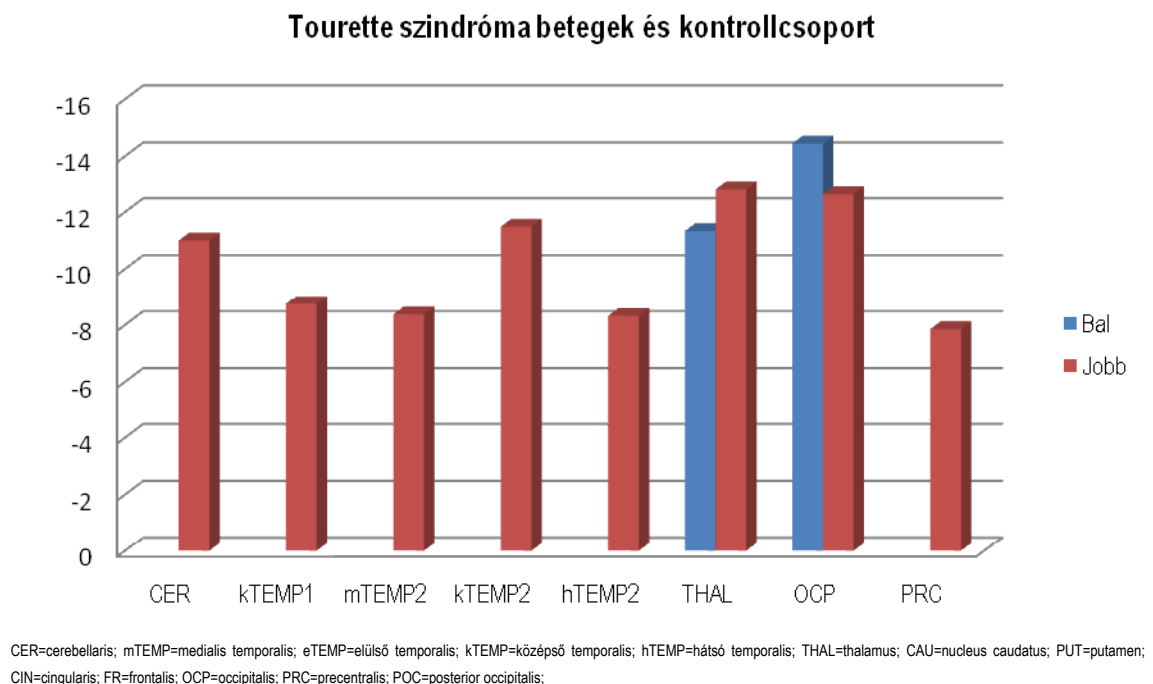
A rCBF változások eredménye és a klinikai állapot párhuzama alapján a vizsgálat jól alkalmazható a betegek optimális kiválasztásában, a terápiás hatás mérésében és a terápiás beavatkozások követésében (13. táblázat, 15. diagram).

Műtétet követően, a neuronális funkciómintázatok egyénenként változó, különböző mértékű átrendeződését regisztráltuk. Ezek a változások a cortico-striato-thalamicus, thalamo-corticalis körökben jellegzetes covariációs mintázatként ábrázolódtak (49-50. ábrák).

## Tourette szindróma

Terápiarezisztens Tourette szindrómás betegeinkben a perfúziós mintázat nagy egyéni variációt mutatott, megerősítve a klinikai kép sokrétűségét (16-18. diagramok, 51. ábra).

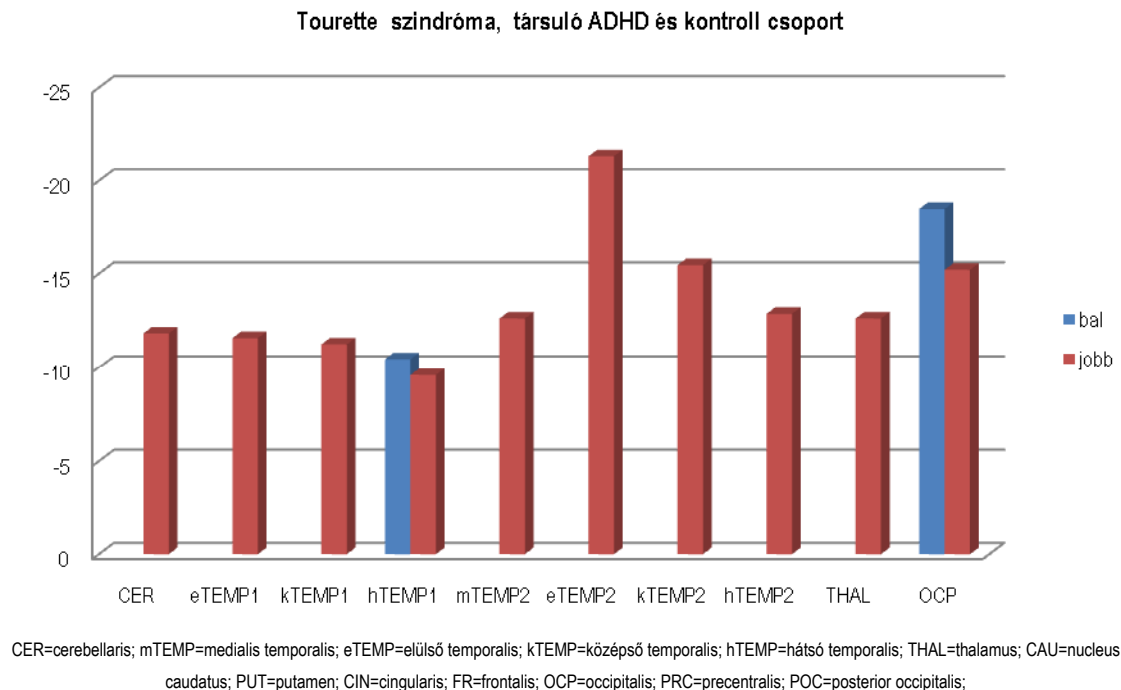
15. diagram Vérátáramlási SPECT adatok regionális megoszlása



*Tourette szindróma betegeinkben* szignifikáns perfúziócsökkenést regisztráltunk a kontrollcsoporthoz viszonyítva a cerebellaris régióban, jobb oldalon (-11%), a középső temporális régióban, jobb oldalon basalisán (-8.75%) és a magasabb szeletekben (-11.49%), a mediális temporális régióban, magasabb szeletekben jobb oldalon (-8.375%), a hátsó temporális régióban,

magasabb szeletekben jobb oldalon (-8.319 %); a jobb (-11.33%) és bal oldali thalamus (-12.79%) területében, az occipitális cortexben, bal (-14.44%) és jobb (-12.36%) oldalon, illetve a precentrális régióban, jobb oldalon (-7.854%).

16. diagram Vérátáramlási SPECT adatok regionális megoszlása

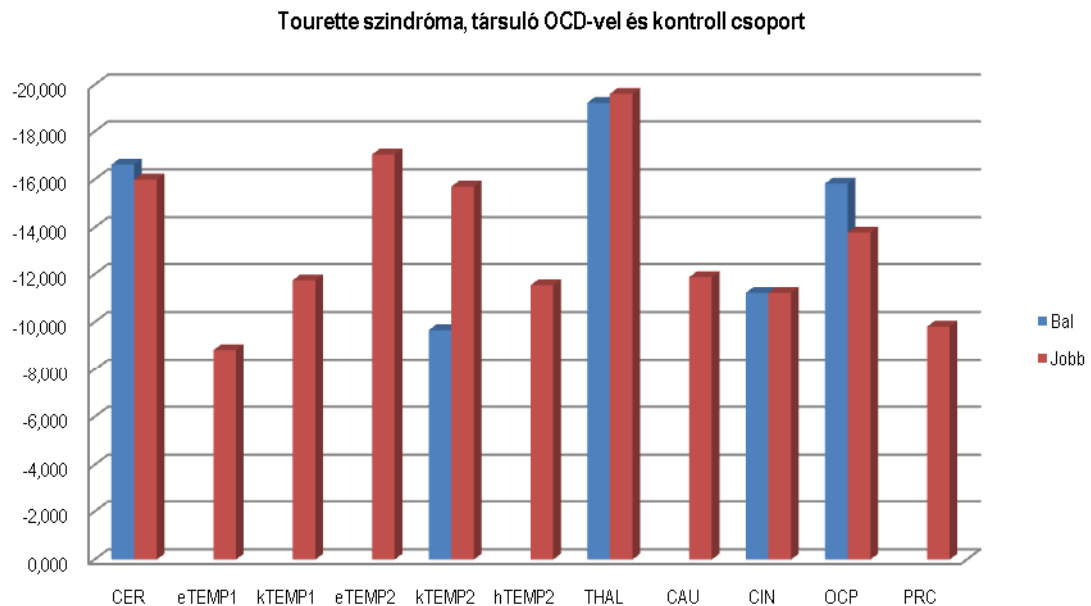


*Tourette szindróma, társuló ADHD-vel betegek és a kontrollcsoport regionális adatainak összehasonlítása során szignifikáns perfúziócsökkenést találtunk a kontrollcsoporthoz viszonyítva a cerebelláris régióban, jobb oldalon (-11.83%), az elülső temporális régióban, jobb oldalon basálsan (-11.58%) és a magasabb szeletekben (-21.29%), a középső temporális régióban, jobb oldalon basálsan (-11.25%) és a magasabb szeletekben (-15.46%), a hátsó temporális régióban, jobb oldalon basálsan (-9.583%) és a magasabb szeletekben (-12.88%), bal oldalon basálsan (-10.46%), a mediális temporális régióban, magasabb szeletekben jobb oldalon (-12.63%), a jobb thalamus (-12.63%) területében, az occipitális cortexben, jobb (-15.21%) és bal (-18.5%) oldalon.*

*SPECT perfúziós lateralitási eredmények.* Az elemzésre került mintákban (12 beteg), a bal oldali és jobb oldali régiók vérátáramlási adatait, összetartozó mintákon végzett t-próbával hasonlítottuk össze. A temporalis (MTEMP1, ETEMP2) a nucleus caudatus (CAU) és a putamen (PUT)

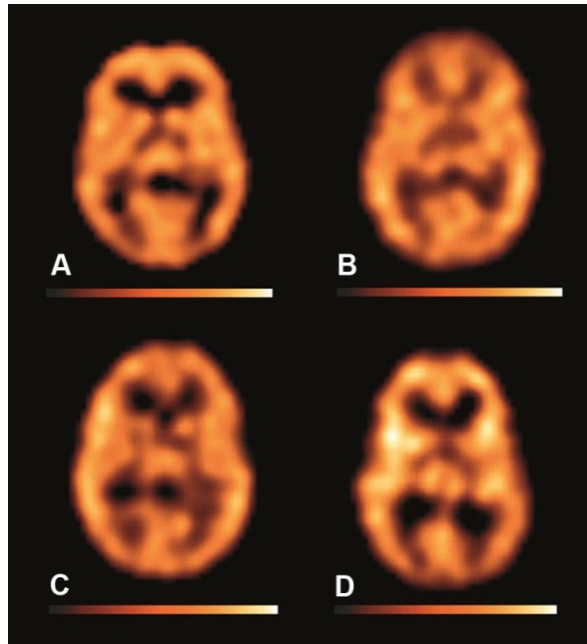
régiókban a baloldali véráramlás értékek szignifikánsan magasabbak voltak, míg az occipitalis régióban (OCP) a jobb oldalon mértünk magasabb értéket.

17. diagram Vérátáramlási SPECT adatok regionális megoszlása



CER=cerebellaris; mTEMP=medialis temporalis; eTEMP=elülső temporalis; kTEMP=középső temporalis; hTEMP=hátsó temporalis; THAL=thalamus; CAU=nucleus caudatus; PUT=putamen; CIN=cingularis; FR=frontalis; OCP=occipitalis; PRC=precentralis; POC=posterior occipitalis;

*Tourette szindróma társuló OCD-vel és a kontrollcsoport vérátáramlási adatainak megoszlása* szignifikáns perfúziócsökkenést mutatott a kontrollcsoporthoz viszonyítva a cerebelláris régióban, jobb (-16%) és bal (-16.63%) oldalon, az elülső temporális régióban, jobb oldalon basalisan (-8.833%) és a magasabb szeletekben (-17.04%), a középső temporális régióban, jobb oldalon basalisan (-11.75%) és a magasabb szeletekben (-15.71%) bal oldalon, a magasabb szeletekben (-9.667%), a hátsó temporális régióban, jobb oldalon a magasabb szeletekben (-11.54); a jobb (-19.63%) és a bal thalamus (-19.25%) területén, a jobb oldali nucleus caudatusban (-11.88%); a cingulumban (-11.13%); az occipitális cortexben, jobb (-13.79%) és bal (-15.83%) oldalon, továbbá a precentrális régióban, jobb oldalon (-9.813%).



**51. ábra** Nyugalmi agyi vérátáramlás SPECT transzverzális metszetképek (A-D). Klinikailag Tourette szindróma (TS). Aszimmetrikus striatalis, kismértékben fokozott thalamicus, cingularis és frontális perfúzió (A). Klinikailag Tourette szindróma társuló kényszerbetegséggel. Bal oldali túlsúlyú nucleus caudatus hipoperfúzió. Nagymértékben fokozott cingularis, frontális és temporalis vérátáramlás (D). Klinikailag Tourette szindróma. Nucleus caudatus túlsúllyal csökkent striatalis és thalamicus, fokozott temporalis és aszimmetrikus frontális vérátáramlás (C). Klinikailag Tourette szindróma. Aszimmetrikus nucleus caudatus, mérsékelt fokú thalamicus, jobb oldali túlsúllyal fokozott frontotemporalis vérátáramlás (B).

## Megbeszélés

### **Kényszerbetegség**

Az elmúlt 25 évben a funkcionális agyi képalkotás jelentős előrehaladást ért el a pszichiátriai megbetegedések biológiai alapjainak megismerésében, és ez által a célzottabb terápia kialakításában.

Kényszerbetegségben a tünetek hátterében az orbito-frontális subcorticalis pályák érintettségét jelölik meg, feltehetőleg a direkt és indirekt striatopallidális pályák közötti egyensúlyzavar következményeként (324). Számos tanulmány foglalkozik a basalis ganglionok és a frontális corticalis régiók szerepével a kényszerbetegség patofiziológiájában és terápiájában.

Mind a lokalizációt, mind a változás irányát tekintve, eltérő metabolikus és áramlás változásokat tapasztaltak a fronto-subcorticalis neuronális hálózat területén a korai és késői indulású kényszerbetegségben szenvedő csoportok között. Ez felveti, hogy a kényszerbetegség patomechanizmusa a tünetek jelentkezési idejétől függően eltérő lehet (131, 192, 305, 324). Az  $^{18}\text{F}$ -FDG PET vizsgálatok eredményei alapján kényszerbetegségben a tünetek kifejezettsége az orbito-fronto-subcorticalis körök funkciójának függvénye. Ezen pályák specifikus szubrégioi

valószínűleg különböző módon érintettek a betegség patofiziológiájában és/vagy a gyógyszeres terápiára adott válaszban (324).

Az agyi glukózmétabolizmust tanulmányozták kényszerbetegségben major depresszió és a két betegség együttes előfordulása esetében. A depresszió és a kényszerbetegség együttes előfordulása során szignifikánsan alacsonyabb glukózmétabolizmust mértek a thalamusban, nucleus caudatusban és a hippocampusban, mint kizárólag kényszerbeteg tünetes betegekben (324). A bal hippocampalis métabolizmus szignifikánsan alacsonyabb volt major depresszióban, valamint kényszerbetegség és major depresszió együttes előfordulásában, mint a kényszerbetegekben és az egészséges kontrollcsoportban, amiből arra következtettek, hogy kényszerbetegekben a depresszív epizódok előfordulása más típusú basalis ganglion-thalamicus elváltozással hozható összefüggésbe, mint primer major depresszióban (324).

A kényszerbetegség terápiájában az utóbbi 30 év során jelentős fejlődés történt. A potens szerotonerg antidepresszívumoknak és/vagy a kongnitív-behavior terápiának köszönhetően a betegek 60-80%-a jelentősen javul vagy gyógyul, ugyanakkor egyötödük nem reagál a kezelésre (272, 273). A terápiarezisztensek között olyan súlyos betegek is vannak, akiknek egész napját kitöltik a kényszerek, így nemcsak munkaképtelenek, hanem folyamatos gondozásra szorulnak. A betegek a kilátástalan helyzetüket reálisan felmérve, könnyen krízisállapot szélére sodródhatnak. Ezekben az esetekben egyetlen terápiás lehetőség az idegsebészeti beavatkozás. A műtét lényege, hogy csökkenteni lehet a betegség neurokémiai alapját jelentő orbitofronto-striato-pallido-talamikus hurok túlaktivált működését. A hurkon belül a csomópontok dominanciája eltérő, és a hiperfunkció több ponton is megszakítható (272).

A hazai gyakorlatban első alkalommal öt kényszerbetegünkben került sztereotaxiás műtétre, akikben termolézióval végzett anterior capsulotomiás beavatkozás történt. Betegeink minden szempont alapján az extrém súlyos kényszerbetegség kategóriába tartoztak. A műtét kivitelezhetetlensége esetén a betegre egy adott idő múlva elmeszociális otthoni elhelyezés várt volna. Műtétet követően minden betegünk javult, a Pippard-skálán négyen kerültek a B (jelentősen javult), egy beteg a C (minimálisan javult) csoportba, és senkinek sem rosszabbodott az állapota. Egy éves követés során, a műtét következményeként kialakult kongnitív deficitet nem tapasztaltunk. A funkcionális vizsgálatok eredményeinek szoros korrelációja a klinikummal, segítheti a betegek optimális szelekcióját hasonló esetekben, illetve a műtėti beavatkozások preoperatív részeként. A megfelelő időben, megfelelő javallat esetén végzett műtét jelentős esélyt adhat az egyéb terápiákra nem reagáló kényszerbetegek számára.

## **Tourette-szindróma**

Tourette-szindróma (TS) miatt végzett radionuklid vizsgálatokról szóló tanulmányok nagy számban jelennek meg az utóbbi időben, amelyek a betegség patofiziológiájával, terápiás követésével foglalkoznak (149, 206, 306, 311, 332). Az MR, PET és SPECT adatokra támaszkodva, a betegség elsősorban a cortico-striato-pallido-thalamo-corticalis pálya funkcionális elváltozásaival hozható összefüggésbe. A Tourette-szindróma patofiziológiájában, ezen a rendszeren belül, fontos jelentőséget tulajdonítanak a dopaminerg neurotranszmisszióknak.

A perfúziós mintázatok Tourette-szindrómás betegeinkben, hasonlóan a korábbi adatokhoz, meglehetősen nagy variációt mutattak és, a klinikai képpel jól párhuzamba hozhatók (94, 149). Nem gyógyszerezett Tourette-szindrómás betegek PET glukózmétabolizmus vizsgálatai alapján a cortico-striato-pallido-thalamo-corticalis pálya, a motoros és laterális orbitofrontalis régiók funkcionális kapcsolatára hívták fel a figyelmet, és megerősítették azt a hipotézist, amelynek értelmében a betegség patofiziológiájában a kóros limbicus-motoros interakciók fontos szerepet játszanak (206). Vértáramlás SPECT vizsgálataink eredményei megerősítették a klinikai kép sokrétűségét és szoros párhuzamban álltak a korábbi PET metabolikus vizsgálatok eredményeivel, ami feltételezi, hogy a perfúziós adatoknak helye lehet a Tourette-szindrómás betegek diagnosztikájában és a terápiás hatás mérésében.

### **3.1.9. Statisztikai analízisek, szoftverprogram-könyvtárak, adatbázisok**

#### **Eredmények**

##### **Kiértékelő SPECT szoftverprogramok**

A SPECT vizsgálatok (vértáramlás, liquortér, receptorszintigráfia, csontszintigráfia) tudományos és rutin feldolgozására a kameragyártóval közösen kidolgozott specifikus szoftverprogramok segítségével két vagy több vizsgálat (terheléses, aktivációs, követéses, multitrészer technikai alkalmazás) más betegek adataival vagy, kontrollcsoport adatokkal történő összehasonlításra nyílt gyors, rugalmas, megbízható lehetőség. A programok lehetőséget nyújtottak a szimultán, azonos körülmények közötti elemzésre, nagy mennyiségű adatok kezelésére, a képek összemetszésére, normalizálására stb. A speciális szoftver programmal történő ROI vagy egyéb kiértékelések is gyorsnak, megbízhatónak és könnyen kezelhetőnek bizonyultak. A program leegyszerűsítette és nagymértékben lerövidítette a feldolgozás folyamatát. Az analízisek megbízhatósága javította a mérések pontosságát. A megfelelő standardok alkalmazása fontos a minőségi munkában.

A speciális kiértékelő programok, ROI technikák alkalmazása egységesítette a feldolgozást, a kiértékelést és segítette a más kórházakkal, intézményekkel történő együttműködést, lehetővé téve a közös, egységes alapokon történő munkát. Ezek a lehetőségek az oktatásban, a társszakmákkal történő együttműködésben is hasznosnak bizonyultak.

### **Speciális mérési indexek**

<sup>18</sup>F-FDG PET térképek. A különböző paraméterek, indikátorok kidolgozása és azok felhasználásának tanulmányozása során az eredményeinket összehasonlítottuk a betegek klinikai, patológiai és diagnosztikai vizsgálati adataival. <sup>18</sup>F-FDG PET vizsgálatokban a legjobb diagnosztikai indikátornak a tumor maximális FDG felvételének a fehérállomány felvételéhez viszonyított arányát találtuk. Ez az arány a legmagasabb szenzitivitást és megbízhatóságot eredményezte. A „tumor maximális FDG felvételének és a fehérállomány tréserfelvételi szintjének aránya” szorosan korrelált a szövettani vizsgálattal, a műtéti és klinikai adatokkal.

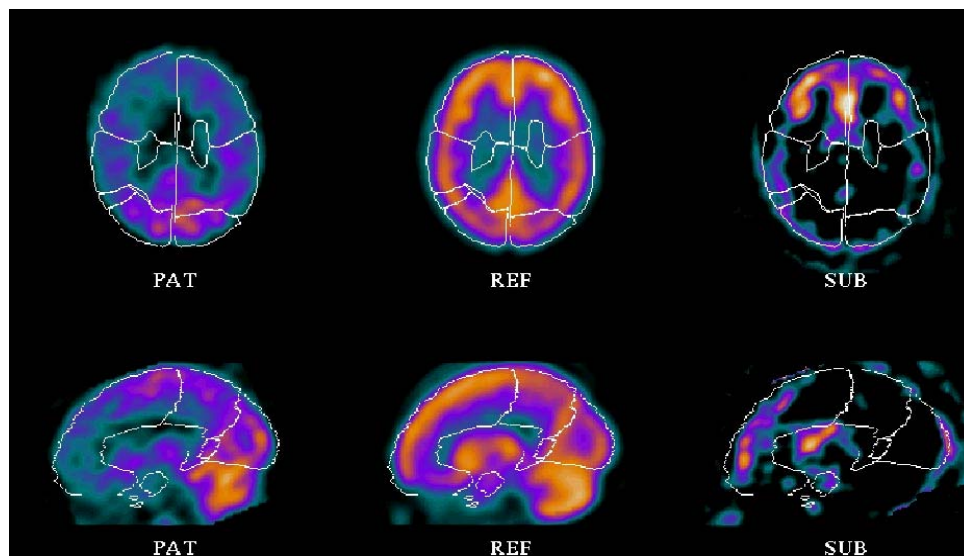
<sup>11</sup>C-Metionin PET térképek. <sup>11</sup>C-Metionin PET vizsgálatokban a vizuális és szemikvantitatív kiértékelés alapján a tumorszövet halmozási mintázatának az ellenoldali homológ régióhoz történő viszonyítása nyújtotta a legmegbízhatóbb eredményt.

### **Statisztikai analízisek-szoftverprogram-könyvtárak, adatbázisok létrehozása, tesztelése**

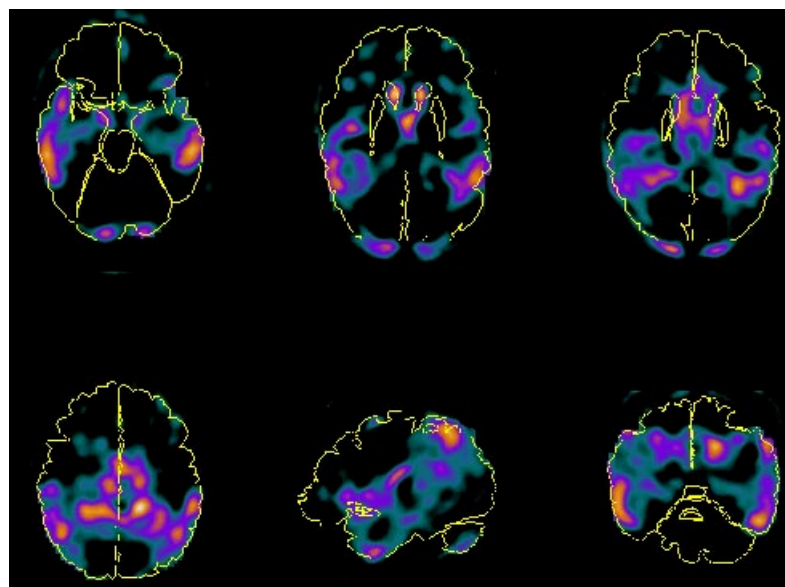
A neurodegeneratív megbetegedésekben alkalmazott statisztikai módszerek, szoftverprogram-könyvtárak a külföldi gyakorlatban rövidebb-hosszabb ideje már szélesebb körben elterjedtek. A programok alkalmazása megbízhatóvá teszi a kiértékelést, jelentősen javítja és lerövidíti a képi anyagok kezelését (52-54. ábrák). A normális kontrollcsoport adatbázissal történő összehasonlítás jelentős segítséget nyújtott a feldolgozásban, a ROI kiértékelésben, de csakúgy egyes problémát jelentő diagnosztikai kérdés megválaszolásában, különös tekintettel a covariációs mintázattal társuló megbetegedésekre, a nem szignifikáns, kérdéses eltérések tisztázására.

Az atlaszok nagy előnye, hogy csaknem teljesen automatizált, így jelentősen csökkentette a kiértékelési időt és standardizálta a betegek vizsgálatait. A VOIs (Volume of Interests, térfogat-

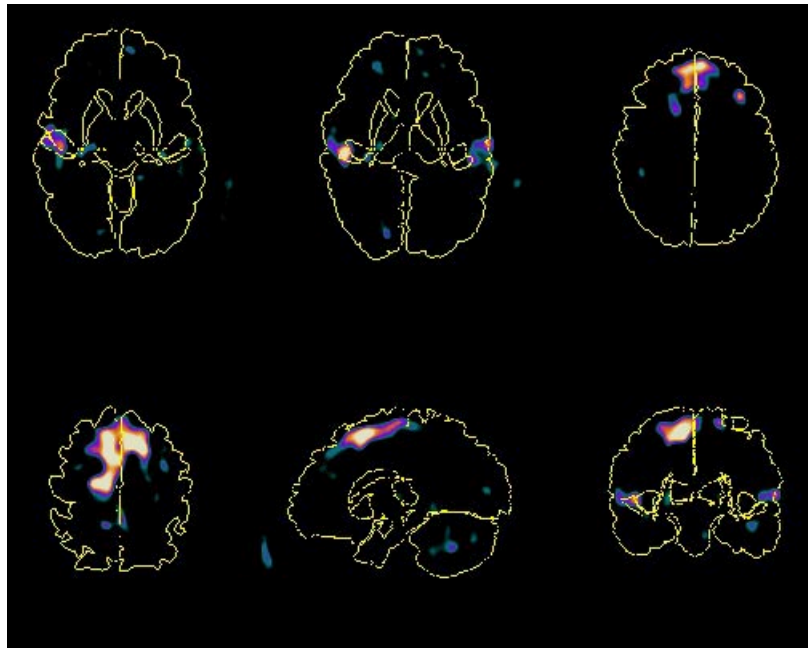
régiók) programok alkalmazása csökkentette a kiértékelési variabilitást és multivariációs elemzést tett lehetővé (55-58. ábrák).



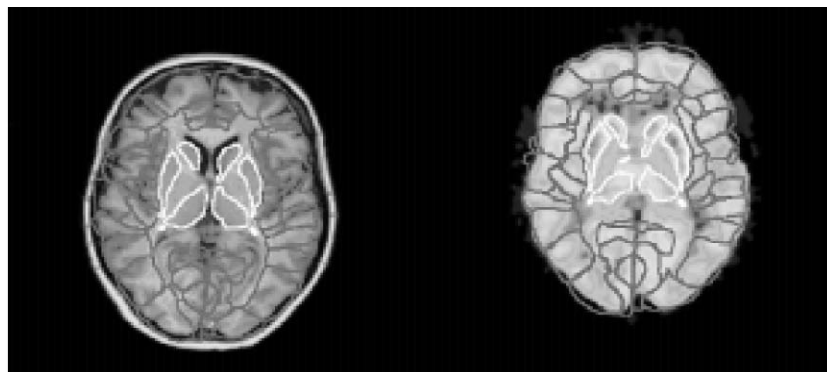
**52. ábra** Perfúziós SPECT transzverzális és szagittális metszetképek. Beteg (PAT) és normális kontroll csoport (REF) adatainak, azonos magasságú szeletképeinek összehasonlítása és kivonása (SUB). 76 éves férfibeteg. Demenciára utaló panaszok és tünetek. Frontális lebeny demencia jellegzetes SPECT mintázata (SUB). A beteg adatait, illetve a patológiás (PAT) adatokat kivonjuk a referencia (REF) képekből ( $REF - PAT = SUB$ ).



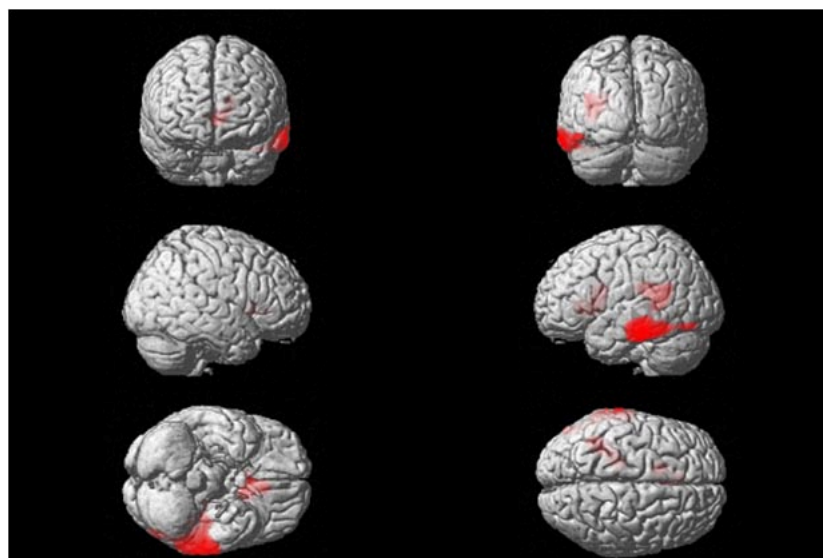
**53. ábra** Perfúziós SPECT transzverzális, szagittális és koronális metszetképek. Alzheimer-kórra jellemző panaszok és tünetek miatt vizsgált beteg SPECT mintázatának összehasonlítása és kivonása normális kontroll csoport ( $n=19$ ) SPECT mintázatból. A mintázat hangsúlyozza a temporo-parietális perfúzió csökkenést bilaterálisan.



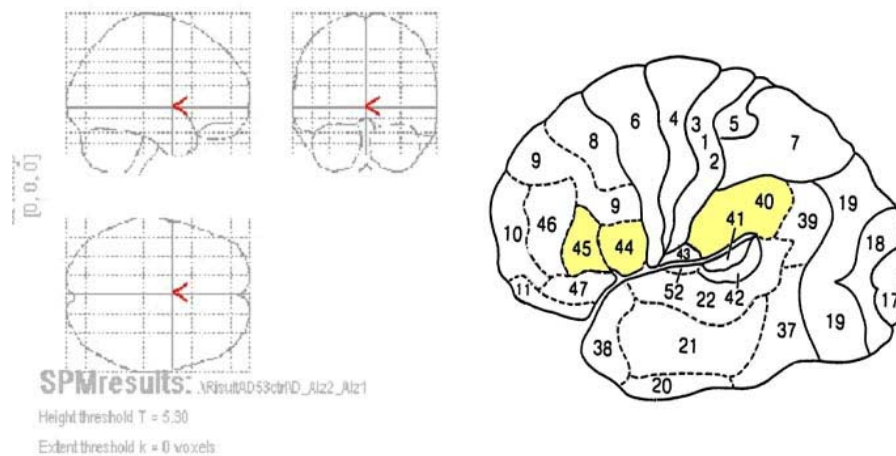
**54. ábra** Szubtrakciós aktivációs SPECT metszetképek. Szimptomás poszttraumás stressz megbetegedésben fokozottabb az rCBF válasz összehasonlítva a nem szimptomás személyekkel.



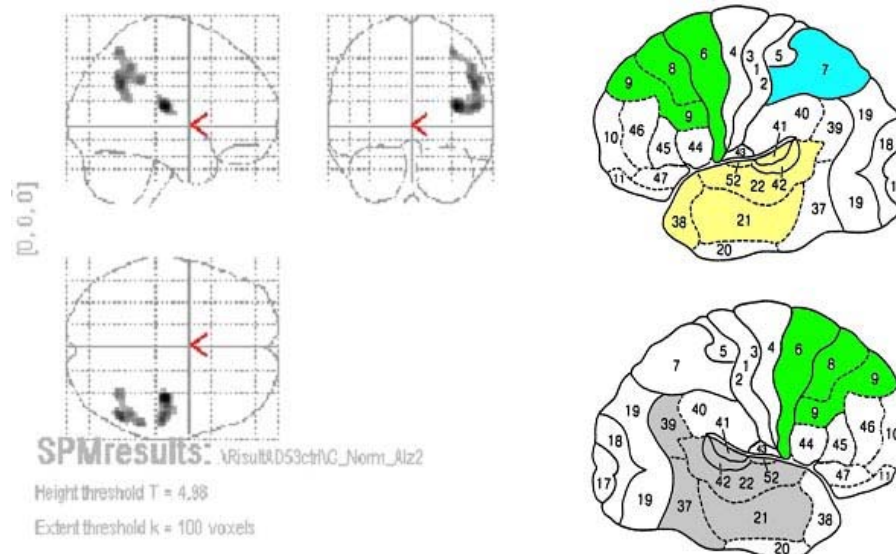
**55. ábra** Agyi atlasz templétek MR (bal oldal) és SPECT (jobb oldal) vizsgálatokhoz. Az összes corticalis Brodmann areák, a középvonalai struktúrák reprezentáltak az atlaszokban.



**56. ábra** SPM analízis, AD korai stádiuma



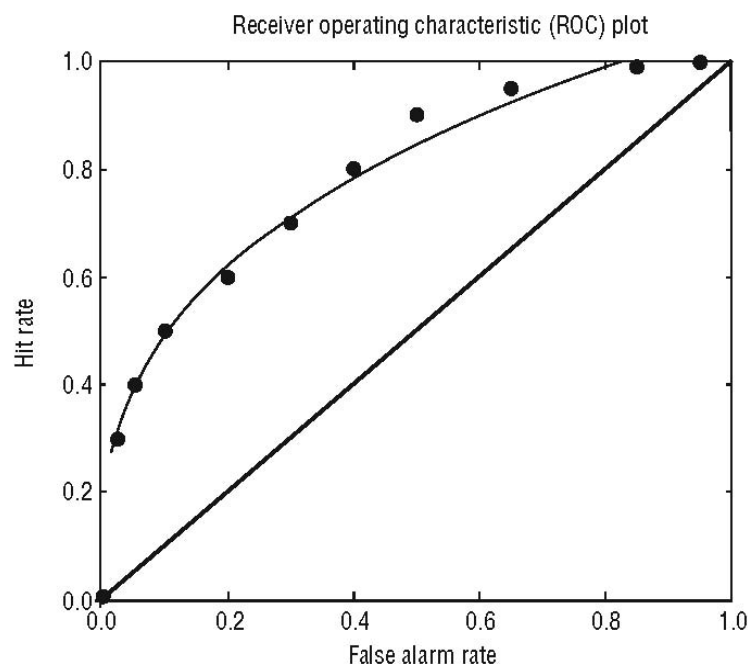
**57. ábra** SPM analízis korai stádiumú AD betegekben. A bal oldali kép az SPM statisztikai eredményképet mutatja. A jobb oldali regionális megoszlás a Brodmann régiók szerinti statisztikai (principal component analysis) összegzését tükrözi.



**58. ábra** Szignifikáns CBF különbségek a kontroll csoport és a korai stádiumú AD betegek között. A bal oldali kép az SPM statisztikai eredménytérképet mutatja. A jobb oldali regionális megoszlás a Brodmann régiók szerinti statisztikai (principal component analysis) összegzését tükrözi.

A statisztikai kiértékeléshez a SAS/STAT (1992) által javasolt analízisek tesztelése megbízható eredmény-értékeket biztosított és vizsgálatainkban ezért preferáltan alkalmaztuk (19. diagram) (323).

18. diagram ROC (Receiver Operating Characteristic) görbe statisztikai számítás.



Szenzitivitás/specifititás pároknak megfelelő ROC értékek különböző küszöbértékek szerint, a teszt pontosságára utalóan.

### **Megbeszélés**

A véráramlás és metabolizmus SPECT és PET adatok kiértékelése, a későbbiekben a receptor SPECT vizsgálatok is, főként vizuális feldolgozással történtek, vagy olyan ROI programokkal, ahol a rajzolás manuálisan vagy szemiautomatikus módon történt. Ezek a feldolgozások kifejezetten időigényesek, operátor-dependensek és széleskörű inter- és intra-subject variációt hordoznak magukban. A normalizáció, az anatómiai strukturális háttéradatok hiánya nagyfokú inhomogenitásra adnak lehetőséget a vizsgált alanyok között.

Az utóbbi időben a legtöbb neuro-képalkotással foglalkozó kutatócsoport a szemiautomatikus megközelítést preferálja az agyi régiók identifikálásában. A funkcionális elváltozások adott személyben összehasonlíthatók más betegek adataival és/vagy normális kontroll csoporttal. Az adatok 3D koordináta rendszerbe történő transzformálása, Voxel-alapú feldolgozása standardizálást tesz lehetővé. A standardizált adatok összehasonlítása kor és nem szerint egyező normális kontroll adatbázissal lehetőséget nyújt a kivont képek és/vagy statisztikai összehasonlításokra, amely során precízen identifikálható bármilyen régió, amelyet abnormálisnak gondolunk. Ezek a lehetőségek új érat jelentenek a tudományban és a mindennapjainkban, könnyebb és megbízhatóbb feldolgozás és diagnózis felállítására. A 3D

analízisek összehasonlítva a konvencionális 2D adatokkal kevésbé hibafüggőek és csökkentik a variációs tényezőket a statisztikai számításokban.

A klinikai rutinban lehetőség nyílik egyetlen beteg adatának összehasonlítására normális kontroll adatbázis alapján a normális vagy abnormális funkciók mérésében. A kontroll csoportok zömében kor szerint, de speciális vizsgálatokban nem szerint is válogatott csoportot képeznek, ahol a térfogatok standardizáltak és normalizáltak és lehetőséget adnak referencia képek előállítására. A lehetséges patológiás mintázat megítélésében a beteg képi adatait kivonjuk a referencia adatból. Az utóbbi időben a 3D digitalizált térbeli standardizálás (ld. szoftverek) egyre szélesebb körben alkalmazott úgy a tudományban, mint a klinikai felhasználásban (285, 286). Fő vonalaiban, azonos elvek alapján működnek és két csoportba sorolhatók: voxel alapú (SPM, NEUROSTAT és BRASS) és neuroanatómiai alapú (CBA).

A statisztikai parametrikus mapping (SPM) a világban a legszéleskörűbben alkalmazott voxel alapú standardizált szoftverprogram az agyi képalkotásban, a funkcionális adatok összehasonlítására (285, 286).

A NEUROSTAT szoftverkönyvtár a neurológiai és biomedikai képi analízisekhez nyújt segítséget, beleértve az agyi aktivációs vizsgálatokat, SPECT-MR-PET korregisztrációkat. A regionális különbségek meghatározása az individuális scan és a standard agyi atlaszok között automatikusan történnek (285, 286).

BRASS standardizált szoftverprogram normális agyi működésű adatokkal, történő összehasonlításra ad lehetőséget. A BRASS különböző típusú trészerekkel végzett térképeket elemez, beleértve  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO-t,  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD-t,  $^{123}\text{I}$ -IBZM dopamin receptor,  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET vagy  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT (DAT) képeket (151, 286).

A standardizált szoftverek és a normális kontroll csoportok létrehozása szignifikánsan javította a funkcionális agyi képalkotó eljárások diagnosztikai értékét. A multivariációs statisztikai analízisek alkalmazása kvantitatív kiértékelését nyújtja a biokémiai folyamatok széles körű megjelenítésének. Ezeknek a szoftverprogramoknak, normális adatbázisoknak az alkalmazása a vizuális és semikvantitatív kiértékelés megbízhatóságát nagymértékben felülmúlja és lehetőséget ad objektív mérésekre, amelyek a tudományos feldolgozásban és a mindennapi rutinban fontosak. Ezek a programok anatómo-funkcionális állapotok megbízható értékelését nyújtják, akár egy betegben vagy betegcsoportokra vonatkoztatva.

### **3.1.10. A PET diagnosztika és kutatás applikációjának szükséges eszközei**

#### **Eredmények**

A PET vizsgálatok klinikai alkalmazása céljából tartott előadások, magyar nyelvű irodalmi ismertetőkön keresztül, publikációk, cikkek, könyv és könyvfejezetek alapján, egyre szélesebb körben eredményezte a PET technika által nyújtott lehetőségek alkalmazását.

Évi 24-30 előadás minimum 10 fő számára, összesen 250-300 fő.

Szűk szakmai körökben történő ismertetések, konzultációk (2005-2006: becsült szám és alkalom: 200 fő, 100 alkalom).

Graduális és posztgraduális képzések (2005-2006 becsült szám: összesen 280 fő).

Hazai kongresszusok (2005-2006: becsült szám és alkalom, 300-400 fő 20 előadás).

Semináriumok alkalmával történő ismertetések (2005-2006: becsült szám 800 fő).

Szakterületek szakirodalmához készített (PET) PET/CT fejezetek (10 fejezet).

Ismeretterjesztő nukleáris medicina szakkönyv megírása és kiadásának is köszönhetően (1 db, Medicina kiadó, 2005: 431 oldal), valamint az elnöki minőségem révén, a kérelmek bírálatába és az indikációs lista helyes tolmácsolásába történő nagyszámú klinikus bevonása, hozzásegítette a PET/CT megfelelő klinikai alkalmazásának a terjedését hazánkban.

A terápia szakmai és gazdasági eredményeinek, konzekvenciáinak mérése – az adatvédelmi törvényre való hivatkozás miatt – itthon gyakorlatilag nem történik.

A vizsgálatkérő adminisztratív munka meggyorsítását célzóan, elnökként javasoltam a PET vizsgálatok szükségességet megítélő Bizottságok kiterjesztését, aminek eredményeként regionális Bizottságokat hoztak létre minden egyetemi régió területének megfelelően. A budapesti régiónak 40 vezető szakorvos a tagja. Minden szakmából 3-4 szakember állandó tagként szerepel a bizottsági üléseken felváltva vagy azonos szakmából többen is részt vesznek és vannak meghívott vendégek. A tagok összetétele évente cserélődik, egy bizonyos interdiszciplináris „szakmai mag” folyamatos részvételével.

A klinikai PET adatok gyűjtése a felhalmozódott tapasztalatok alapján, majd a hazai PET/CT kapacitás megjelenése kapcsán (2005-ben) szükségessé tette az alkalmazott indikációs területek megvitatását szakmai szempontból. A kidolgozott, onkológiai és a PET alkalmazást illető minden

szakterületre vonatkozó, új indikációs listát széleskörű szakmai vita alapján a szakma képviselői által, konszenzussal véglegesítettük 2008. április 10-én.

### **Megbeszélés**

A Minisztérium felkérésére összeállított, hazánkban applikálható PET indikációs lista mérföldkő volt a hazai PET felhasználásban, ami alapján bevezettük és végeztük a hazai PET diagnosztikát (63). A PET vizsgálatok ismertetésének céljából tartott ismeretterjesztő és továbbképző előadások, magyar nyelvű irodalmi ismertetők, publikációk, cikkek, könyvfejezetek egyre szélesebb körben tették ismertté a PET, PET/CT technika által nyújtott alkalmazási lehetőségeket és előnyöket (25, 46, 49-51, 56, 57, 59-63, 67-69, 72, 74, 76, 79, 83-90, 95, 97, 99, 104, 105, 107, 109, 110, 112-123, 137-139, 176-179, 185, 210, 212, 240, 244-246, 249-251, 262-264, 267, 272, 289, 303, 3, 4, 3, 8, 358, 366, 367, 373-377). A limitált befogadásokra való tekintettel, a vizsgálatra javasolt betegek kiválasztása érdekében létrehozott PET Szakmaközi Bizottság elnökeként a kérelmek bírálataba és az indikációs lista helyes tolmácsolásába a nagyszámú klinikusok bevonása jelentősen hozzásegítette a PET/CT megfelelő klinikai alkalmazásának a terjedését hazánkban és jelentősen nőtt a PET vizsgálatokat megfelelő indikáció alapján alkalmazók tábora (74, 84, 104, 120). Az 1998-ban a társszakmák szakmai kollégiumával megerősített és azóta is érvényben lévő, hazánk első diagnosztikai algoritmusai és a bővített PET indikációs lista magában foglalta a legtöbb onkológiai szakterületet, a neuropszichiátriai és kardiológiai indikációkat, amit 1998-ban és felkérésre, 1999-ben megjelentettünk (63, 74). A bővített PET indikációs listának, illetve a diagnosztikai algoritmusok alkalmazásának és betartásának eredményeként a PET befogadások száma jelentősen megugrott. (117, 121) A PET Szakmaközi Bizottság kiterjesztése és a regionális Bizottságok létrehozása még nagyobb számú vizsgálatkérést generált (121). A hazai PET/CT kapacitás megjelenése kapcsán 2005-ben, az onkológiai szakterületekre vonatkozó új áttekintés történt, aminek alapján a kidolgozott indikációs listát széleskörű szakmai vita alapján, országos szakma-képviselői konszenzussal 2008-ban véglegesítettük (120, 121).

A szűk szakmai körökben történő ismertetések, graduális és posztgraduális képzések, hazai kongresszusok, szemináriumok alkalmával történő ismertetések, számos szakterület szakirodalmához készített (PET) PET/CT fejezetek, összefoglalók, ismeretterjesztő nukleáris medicina szakkönyv megírása és kiadása, elnöki minőségben történő, a kérelmek bírálataba és az indikációs lista helyes tolmácsolásába bevont nagyszámú klinikusgárda hozzásegítette a szakmailag megfelelő hazai PET/CT klinikai alkalmazás terjedését (49-51, 61-63, 69, 72, 74, 76, 84-91, 95, 97-99, 104, 107, 109, 110, 112, 113, 115-123, 139, 176-179, 185, 212, 240, 244-246, 249-252, 262-264, 267, 272, 304, 308, 358, 373-377).

Megjegyzés:

Az alkalmazott módszertan kidolgozásánál figyelembe vettük a limitált befogadást, amelyre való tekintettel ezen vizsgálat a legszükségesebb és a legeredményesebb területekre koncentrált.

## **4. KÖVETKEZTETÉSEK ÉS ÚJ TUDOMÁNYOS MEGÁLLAPÍTÁSOK**

### **4.1. KÖVETKEZTETÉSEK**

#### **4.1.1. Intracranialis tumorok**

##### **Craniális és spinális schwannomák**

###### **<sup>18</sup>F-FDG PET vizsgálat**

Ismereteink szerint elsőként számoltunk be hazánkban és a nemzetközi irodalomban a <sup>18</sup>F-FDG PET vizsgálatok jelentőségéről schwannomákban. Eredményeink alapján <sup>18</sup>F-FDG PET vizsgálattal preoperatívul valószínűsíthető a schwannomák biológiai viselkedése, növekedési üteme és recidíva készsége. Vizsgálatainkban a <sup>18</sup>F-FDG PET adatok nagy szenzitivitással különítették el a reziduális tumorszövetet a posztirradiációs nekrozistól.

##### **Gliomák**

###### **<sup>18</sup>F-FDG PET vizsgálat**

Ismereteink szerint elsőként számoltunk be hazánkban és az irodalomban a gliomák PET diagnosztikájában javasolt indikátorok alkalmazásáról. A gliomák biológiai viselkedésének (magas grádusú versus alacsony grádusú) elkülönítésében a <sup>18</sup>F-FDG PET vizsgálat bizonyult a legszenzitívebb képalkotó eljárásnak. A vizsgálatok kiértékelése során a legmegbízhatóbb mérési indexnek a tumorszövet maximális FDG felvételének és a fehérállomány FDG felvételének az aránya (max. tu. akt. /fehéráll. akt.) bizonyult. A tanulmányainkban számított indexek közül, más indikátorok alkalmazása nem bizonyult megbízhatónak, téves eredményhez vezetett.

Tapasztalataink alapján a biopsziavétel helyének (a tumor legmalignusabb részének) a meghatározásában a <sup>18</sup>F-FDG PET bizonyult a legszenzitívebb és legmegbízhatóbb eljárásnak.

### **<sup>11</sup>C-Metionin PET vizsgálat**

*A gliómák <sup>11</sup>C-metionin PET vizsgálatában a tumor metionin felvételének az ellenoldali homológ régióhoz történő viszonyítása a legmegbízhatóbb indikátor. A tumorhatárok megjelenítésében a <sup>11</sup>C-Metionin PET mérés bizonyult a legmegbízhatóbb vizsgálati eljárásnak (beleértve a kontrasztanyaggal végzett MR-t is). A tumor malignitásának tisztázásában a vizsgálat szenzitivitása és prognosztikai értéke elmarad a <sup>18</sup>F-FDG PET vizsgálatától.*

### **4.1.2. Epilepszia**

*Ismereteink szerint elsőként számoltunk be hazánkban a gyógyszeresen provokált ictális vizsgálatok jellegzetes „negatív covariációs” mintázatáról. Eredményeink alapján a Pentetrazolummal provokált ictális SPECT perfúziós térkép eredménye szignifikánsan eltér a nem provokált ictális mintázattól. A gyógyszeresen (Pentetrazolum) provokált ictus során, az epileptogén áréában, fokális hipoperfúzió regisztrálható magas cerebellaris aktivitással.*

### **4.1.3. Neuronális aktiváció**

#### **Féltekei dominancia**

*Ismereteink szerint elsőként számoltunk be hazánkban és a nemzetközi irodalomban a beszédközpont feltérképezése és a féltekei dominancia meghatározása céljából végzett, beszédaktivációs SPECT vizsgálatok alkalmazhatóságáról. Eredményeink alapján az aktivált régió szignifikáns mértékű, markáns hiperperfúziós mintázattal detektálható.*

*A beszéd- és auditoros aktivációs SPECT vizsgálatokban az rCBF mintázattérkép széles egyéni variációval társult. A legszignifikánsabb rCBF fokozódást a beszédközpont területében és a cerebellumban mértük.*

#### **Agyi plaszticitás**

*Ismereteink szerint elsőként számoltunk be az irodalomban a beszédaktivációs rCBF SPECT vizsgálatok alkalmazhatóságáról eloquens área, illetve környéki laesios betegekben. Az eredmények összehasonlítása a követési adatokkal arra utalt, hogy az eloquens área, illetve környéki laesioiban szenvedő betegek aktivációs SPECT vizsgálata prediktív értékkel bír. A neuronális beszédhálózatban bekövetkező kompenzációs viszonyok feltérképezése hasznos*

információval szolgál a terápiás terv felállításában. A *hemisphaeralis dominancia mintázatának* áttolódása a beszédfunkció csökkent mértékű felépülésére utal.

#### **4.1.4. Mozgászavarok**

##### **Dopaminerg rendszer és $^{18}\text{F}$ -FDG PET glükózfelhasználási térkép**

*Elsőként számoltunk be hazánkban és az elsők között a nemzetközi irodalomban Parkinson-kór korai stádiumában végzett  $^{18}\text{F}$ -FDG PET vizsgálatainkban – a tünetekkel ellenoldali nucleus lenticularisban és mindkét thalamusban mért hipermetabolizmusról és covariációs metabolikus mintázatról. A hipermetabolikus mintázat jól összefüggésbe hozható a betegség háttérében álló dopamindeficit következményeként fellépő aktivitásfokozódással, a cortico-striato-pallido-thalamicus körben bekövetkező funkcionális elváltozásokkal. Az eredményeink a klinikai tüneteket megelőző pozitív funkciótérképre hívták fel a figyelmet, a frontális régiókban csökkent glükóz felhasználási szintet regisztráltunk, ami a betegség időtartamának arányában további csökkenő tendenciát mutatott.*

##### **Dopaminerg rendszer és $^{11}\text{C}$ -NMSP PET poszt-szinaptikus receptor térkép**

*Elsőként számoltunk be hazánkban és a nemzetközi irodalomban, MPTP okozta parkinsonizmusban végzett  $^{11}\text{C}$ -NMSP „On”-Dopa és „Off”-Dopa PET vizsgálatok alapján az NMSP kötődési szint fokozódásáról Dopa terápia hatására. Betegünk átmeneti állapotromlásának háttérében a dopamin receptorok NMSP kötődésének fokozódása, a receptorok reverzibilis telítettsége állt. Receptor vizsgálatainkban a trésszerkinetikai modellen alapuló kvantitatív kiértékelés alkalmazása fontos volt, a vizuális és szemikvantitatív értékelés nem mutatott elváltozást. A trésszerkinetikai modellen alapuló kvantitatív elemzés az endogén-exogén dopaminért történő versenyben a különböző mértékű kötési szintváltozásokat megbízhatóan tükrözte. Eredményeink alapján az NMSP-nek a szerotonin receptorokhoz történő kötése alacsonyabb volt „On”-Dopa, mint „Off”-Dopa állapotban, csökkent szerotonin-szinaptikus állapotra utalva. Utóbbi feltételezi, hogy az „On”-Dopa Parkinson-kór betegekben tapasztalható depresszió háttérében állhat alacsony szerotonin-szinaptikus állapot.*

### **Dopaminerg rendszer és $^{123}\text{I}$ -IBZM SPECT poszt-szinaptikus receptor térkép**

Hazánkban elsőként igazoltuk, a Dopa terápiás hatás mérésében az  $^{123}\text{I}$ -IBZM SPECT vizsgálatok jó alkalmazhatóságát. Eredményeink alapján, az irodalmi adatokkal megegyezően, nem Parkinson-kór betegekben csökkent mértékű a  $^{123}\text{I}$ -IBZM kötési potenciál. A vizsgálat segíti a dopamimetikus szerek hatékonyságának előrejelzését: az L-Dopa terápiára jól reagáló betegek normális receptor kötési kapacitással bírnak, míg az L-Dopa terápiára alig, vagy nem reagáló betegek csökkent  $^{123}\text{I}$ -IBZM kötési aktivitását mérjük. Ezek az elváltozások összhangban állnak azokkal a postmortem és in vivo vizsgálati adatokkal, amelyek értelmében a basalis ganglion receptor elváltozások magukkal vonják a szegényes vagy fluktuáló L-Dopa hatékonyságot. Irodalmi és saját eredményeink alátámasztják azt a hipotézist, miszerint a dopaminerg hatásért a funkcionálisan intakt poszt-szinaptikus dopamin receptorok felelősek a striátumban. Nem találtunk korrelációt a CT/MR képek és az  $^{123}\text{I}$ -IBZM SPECT vizsgálatok között. A módszer megfelelő algoritmusban történő alkalmazása optimálisabb és költséghatékonyabb betegvezetést eredményezhet.

#### **4.1.5. Demenciák**

Eredményeink alapján a demencia betegek kivizsgálásában jól alkalmazhatók és magas szenzitivitással bírnak a perfúziós/metabolikus térképek. A reverzibilis demenciák kiszűrésében különösen nagy jelentőségűek a funkcionális információk, tekintettel a betegség felismerhetőségére, már a korai stádiumban. Liquortéri patológia gyanújával jól alkalmazható a liquortéri SPECT vizsgálattal történő kiegészítés. Az agyi perfúzió és liquortéri SPECT kombinálása prediktív értékkel bír a demenciával társult hydrocephalusok műtéti elbírálásában. Eredményeink alapján, a hydrocephalus talaján kialakult demencia betegek posztoperatív véráramlás SPECT mintázata önmagában (liquortéri SPECT nélkül) is elegendő a terápiás hatékonyság mérésében. A specifikus és nem specifikus véráramlás/metabolikus elváltozások mintázata a neuropszichológiai tesztekkel, az MR vizsgálatokkal és a klinikai adatokkal együtt értékelve adják a legmegbízhatóbb diagnózist.

#### **4.1.6. Cerebrovaszkuláris folyamatok**

##### **Vérátáramlás SPECT térképek**

Jól ismert, hogy az agyszövet vérátáramlására vonatkozó adatok támpontot jelentenek a terápiás indikáció felállításában. Eredményeink is megerősítették, hogy a terápia helyes megválasztásához hasznos információval szolgál a haemodinamikai viszonyok ismerete.

##### **<sup>18</sup>F-FDG PET metabolikus mintázatok**

Elsőként számoltunk be hazánkban és az elsők között a nemzetközi irodalomban <sup>18</sup>F-FDG PET vizsgálatok alapján a *vascularis malformációktól távol eső régiók veszélyeztetettségének lehetőségére transarterialis embolizációs beavatkozások alkalmával*. Vizsgálatainkban a metabolikus mintázatok jellege, szoros párhuzamban állt a klinikummal. A betegek posztembolizációs tüneteinek hátterében álló funkcionális deficit csökkenések tanulmányozásában a <sup>18</sup>F-FDG PET értékes információval szolgált. A nidustól távoleső ipsi- és/vagy kontralateralis hipometabolikus területek posztembolizációs változása összefüggésbe hozható az embolizációt követő véráramlási viszonyok újraeloszlásával. A funkcióváltozások anyagcsere szinten történő feltérképezése segítette az agyszövetben fellépő elváltozások megértését, korai felismerését.

#### **4.1.7. Liquortéri patológiák**

##### **Hydrocephalusok**

A tomográfiás eljárások (SPECT) jelentősen javították a lokalizációs megbízhatóságot a liquortéri patológiák (liquorcsorgás, liquorciszták, hydrocephalusok) diagnosztikájában és nagy szenzitivitással és megbízhatósággal detektálják a liquordinamikai viszonyokban fellépő változásokat.

Elsőként számoltunk be hazánkban és elsők között a nemzetközi irodalomban az *agyi vérátáramlás és liquortéri SPECT vizsgálatok kombinálásának jó használhatóságáról demenciával társult hydrocephalusok diagnosztikájában*. A liquortéri SPECT és a direkt shuntvezetés vizsgálatok nagy szenzitivitással bírnak és megbízható eljárásnak bizonyultak a shuntvezetési zavarok tisztázásában, az esetleges szövődmények kimutatásában.

### **Liquorcsorgás**

A liquortéri SPECT a liquorcsorgások kimutatásának legérzékenyebb, legmegbízhatóbb képalkotó eljárása. A liquor extracranialis detektálása SPECT-tel, igazolja a liquorrhoeat és kijelöli a sipoly helyét.

### **Liquorciszták**

A liquortéri SPECT megbízhatóan informál a liquortérrel való kommunikáció fennállásáról és mértékéről. Az liquortéri SPECT lehetővé teszi a kóros liquordinamikai viszonyok megbízható feltérképezését.

## **4.1.8. Pszichiátria**

### **Pszichochirurgiai kezelésben részesült terápia rezisztens kényszerbetegeink**

*Elsőként igazoltuk hazánkban és az elsők között az irodalomban, a vérátáramlás és metabolikus térképek jó alkalmazhatóságát pszichochirurgiai kezelésben részesült, terápia rezisztens OCD betegekben, azok terápiás hatásának mérésében. Eredményeink alapján, a pre- és posztoperatív funkcióterképek szoros párhuzamot mutattak a betegek klinikai állapotával. A funkcionális adatok objektív támponttal segíthetik ezekben a betegekben az individuális terapiaválasztást. Terápia rezisztens kényszerbetegeink eredményképei az orbitofrontalis subcorticalis pályák érintettségére utaló funkciózavar mellett a striato-pallidális pályák közötti egyensúlyzavarral összeegyeztethető elváltozásokra utalnak. Terápia rezisztens OCD betegekben a perfúzió és metabolikus vizsgálatok prediktív értékkel bírnak és nagy szenzitivitással mérik a terápiás hatékonyságot.*

### **Tourette szindróma**

*Elsőként igazoltuk hazánkban a vérátáramlás SPECT vizsgálatok alkalmazhatóságát terápia rezisztens Tourette szindrómás betegekben. Eredményeinkben a perfúziós mintázat jellegzetes covariációja a cortico-striato-pallido-thalamo-corticalis pálya érintettségével hozható összefüggésbe. Terápia rezisztens Tourette szindróma betegekben a perfúziós mintázat széles variációt mutatott, megerősítve a klinikai kép sokrétűségét.*

#### **4.1.9. Statisztikai analízisek, szoftverprogram-könyvtárak, adatbázisok**

##### **Kiértékelő SPECT szoftverprogramok**

Vizsgálati eredményeink is hangsúlyozzák a SPECT vizsgálatok (ictalis, aktivációs, liquor tér, receptorszcintigráfia, csontszcintigráfia) standard és minőségi feldolgozásában a specifikus szoftverprogramok jelentőségét. A kidolgozott és honosított szoftver programok a legmegbízhatóbb, leggyorsabb értékelést teszik lehetővé. Különböző időben és technikával készült több vizsgálat (terheléses, aktivációs, ictalis, követéses, különböző trészerekkel, különböző technikákkal történő összehasonlítás) szimultán, azonos paraméterekkel (összemetszés, normalizálás, kivonás, fúzió) történő elemzésében.

A specifikus kiértékelő szoftverprogramok a gyors kivitelezhetőség és megbízhatóság mellett, csökkentik a kiértékelési variabilitást. A programok szélesebb körű alkalmazása fontos és hasznos lehet a különböző adatok, munkacsoportok eredményeinek egységesítésében.

##### **Speciális indexek, diagnosztikai indikátorok**

*Ismereteink szerint elsőként számoltunk be az irodalomban a gliomák kiértékelésében alkalmazandó speciális diagnosztikai indikátorokról. Eredményeink alapján,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET vizsgálatokban a legmegbízhatóbb indikátor a tumormalignitás meghatározásában a tumor maximális FDG felvételének a fehérállomány felvételéhez történő viszonyítása. A  $^{11}\text{C}$ -metionin PET vizsgálatokban a tumor és nem tumoros elváltozások elkülönítésében a legmegbízhatóbb paraméternek, a tumor halmozási mintázatának az ellenoldali tükör régióhoz történő viszonyítása bizonyult. Gliomás betegek kivizsgálásában a  $^{18}\text{F}$ -FDG PET és  $^{11}\text{C}$ -metionin PET vizsgálatok együttes alkalmazása adja a legmegbízhatóbb információt, az arany standardot.*

##### **Statisztikai analízisek-szoftverprogram-könyvtárak, adatbázisok tesztelése**

A külföldi gyakorlatban széles körben elterjedt szoftverprogram-könyvtárak, normális adatbázisok alkalmazása jelentősen hozzájárul a standard és minőségi munka biztosításához, csökkenti a kiértékelési variabilitást. A kontrollcsoport-adatbázissal történő összehasonlítás megbízhatóvá teszi a kiértékelést és a tudományos és rutin munkában egyaránt jelentős segítséget nyújt.

#### **4.1.10. A PET diagnosztika és kutatás applikációjának szükséges eszközei**

A Minisztérium felkérésére készített, hazánkban applikálható PET indikációs lista alapján végeztük a hazai PET diagnosztikát (63). A PET vizsgálatok ismertetésének céljából tartott ismeretterjesztő és továbbképző előadások, magyar nyelvű irodalmi ismertetők, publikációk, cikkek, könyvfejezetek egyre szélesebb körben tették ismertté a technika által nyújtott alkalmazási lehetőségeket (25, 46, 49-51, 56, 57, 59-63, 67-69, 72, 74, 76, 79, 83-90, 95, 97, 99, 104, 105, 107, 109, 110, 112-123, 137-139, 176-179, 185, 210, 212, 240, 244-246, 249-251, 262-264, 267, 272, 289, 303, 3, 4, 3, 8, 358, 366, 367, 373-377). A limitált befogadásra való tekintettel, létrehozott PET Szakmaközi Bizottság elnökeként a kérelmek bírálatába és az indikációs lista helyes tolmácsolásába a nagyszámú klinikusok bevonása jelentősen segítette a PET/CT megfelelő klinikai alkalmazásának a terjedését hazánkban (74, 84, 104, 120). Az 1998-ban a társszakmák szakmai kollégiumával megerősített és azóta is érvényben lévő, hazánk első diagnosztikai algoritmusai és a bővített PET indikációs lista magában foglalta a legtöbb onkológiai szakterületet, a neuropszichiátriai és kardiológiai indikációkat, amit 1998-ban és felkérésre, 1999-ben megjelentettünk (63, 74). A bővített PET indikációs listának, illetve a diagnosztikai algoritmusok alkalmazásának eredményeként a PET befogadások száma jelentősen megugrott (117, 121). A PET Szakmaközi Bizottság kiterjesztése és a regionális Bizottságok létrehozása még nagyobb számú vizsgálatkérést generált (121). A hazai PET/CT kapacitás megjelenése kapcsán 2005-ben, az onkológiai szakterületekre vonatkozó új áttekintés történt, aminek alapján a kidolgozott indikációs listát széleskörű szakmai vita alapján, országos szakma-képviselői konszenzussal 2008-ban véglegesítettük (120, 121).

A szűk szakmai körökben történő ismertetések, graduális és posztgraduális képzések, hazai kongresszusok, szemináriumok alkalmával történő ismertetések, számos szakterület szakirodalmához készített (PET) PET/CT fejezetek, összefoglalók, ismeretterjesztő nukleáris medicina szakkönyv megírása és kiadása, elnöki minőségben történő, a kérelmek bírálatába és az indikációs lista helyes tolmácsolásába bevont nagyszámú klinikusgárda hozzásegítette a szakmailag megfelelő hazai PET/CT klinikai alkalmazás terjedését (49-51, 61-63, 69, 72, 74, 76, 84-91, 95, 97-99, 104, 107, 109, 110, 112, 113, 115-123, 139, 176-179, 185, 212, 240, 244-246, 249-252, 262-264, 267, 272, 304, 308, 358, 373-377).

## 4.2. ÚJ TUDOMÁNYOS MEGÁLLAPÍTÁSOK

### 4.2.1. Intracranialis tumorok

#### Craniális és spinális schwannomák

##### **<sup>18</sup>F -FDG PET vizsgálat**

- ❖ *Ismereteink szerint elsőként számoltunk be hazánkban és a nemzetközi irodalomban a <sup>18</sup>F-FDG PET vizsgálatok jelentőségéről schwannomákban: <sup>18</sup>F-FDG PET vizsgálattal preoperatív valószínűsíthető a schwannomák biológiai viselkedése, növekedési üteme és recidíva készsége.*

#### Gliomák

##### **<sup>18</sup>F-FDG PET vizsgálat**

- ❖ *Ismereteink szerint elsőként számoltunk be hazánkban és a nemzetközi irodalomban a gliomák legmegbízhatóbb kiértékelését nyújtó metabolikus mérési indexek alkalmazásáról.*
- ❖ *A gliomák <sup>18</sup>F-FDG PET vizsgálatának a kiértékelésében a legmegbízhatóbb mutató „a tumorszövet maximális FDG felvételének az aránya a fehérállomány FDG felvételéhez” (max. tu. akt. / fehéráll. akt.): Más mutató alkalmazása téves eredményhez vezet(het).*

##### **<sup>11</sup>C-Metionin PET vizsgálat**

- ❖ *A tumoros szövet és nem tumoros szövet (oedema, gyulladás, stb.) elkülönítésében (a tumor metionin felvételének az ellenoldali homológ régióhoz történő viszonyítása alapján) a <sup>11</sup>C-metionin PET vizsgálat a legmagasabb szenzitivitással bíró diagnosztikai módszer, de a tumor malignitásának tisztázásában a <sup>11</sup>C-Metionin PET szenzitivitása és prognosztikai értéke elmarad a <sup>18</sup>F-FDG PET vizsgálatától.*

### 4.2.2. Epilepszia

- ❖ *A gyógyszeresen (Pentetrazolum) provokált ictális SPECT perfúziós térkép eredménye szignifikánsan eltér a nem provokált ictális SPECT mintázattól. Pentetrazolummal provokált ictus során fokális hipoperfúzió regisztrálható az epileptogén áréában, magas cerebellaris aktivitással.*

### 4.2.3. Neuronális aktiváció

#### Féltekei dominancia

- ❖ *Ismereteink szerint elsőként számoltunk be hazánkban és a nemzetközi irodalomban a féltekei dominancia meghatározása céljából végzett beszédaktivációs SPECT vizsgálatok jó alkalmazhatóságáról: szignifikáns mértékű, markáns hiperperfúzió detektálható az aktivált régióban. A beszédaktivációs SPECT vizsgálatokban az rCBF mintázattérkép széles egyéni varációval társul, és a legszignifikánsabb véráramlásfokozódás a beszédközpontnak megfelelően és a cerebellumban mérhető.*

#### Agyi plaszticitás

- ❖ *Ismereteink szerint elsőként számoltunk be hazánkban és a nemzetközi irodalomban az rCBF SPECT vizsgálatok alkalmazhatóságáról eloquens área, illetve környéki laesios betegekben.*
- ❖ *Az aktivációs SPECT térképek jól illusztrálják a neuronális aktivitás és a perfúzió közötti szoros párhuzamot. A neuronális beszédhálózatban bekövetkező kompenzációs viszonyok feltérképezése során a hemisphaerális dominancia mintázatának áttolódása a beszédfunkció csökkent mértékű felépülésére utal.*

### 4.2.4. Mozgászavarok

#### Dopaminerg rendszer és $^{18}\text{F}$ -FDG PET glükózfelhasználási térkép

- ❖ *Ismereteink szerint elsőként számoltunk be hazánkban és az első között a nemzetközi irodalomban Parkinson-kór korai stádiumában végzett  $^{18}\text{F}$ -FDG PET vizsgálatainkban - a tünetekkel ellenoldali nucleus lenticularis, mindkét thalamus hipermetabolizmusról és a covariációs metabolikus mintázatról.*
- ❖ *Klinikai tüneteket megelőző pozitív funkciótérkép: a frontális régiókban regisztrálható csökkent glükóz felhasználási szint, a betegség időtartamának arányában további csökkenő tendenciát mutat.*

#### Dopaminerg rendszer és $^{11}\text{C}$ -NMSP PET posztzinaptikus receptor térkép

- ❖ *Elsőként számoltunk be hazánkban és a nemzetközi irodalomban, MPTP okozta parkinsonizmusban végzett  $^{11}\text{C}$ -NMSP „On”-Dopa és „Off”-Dopa PET vizsgálatok alapján*

az NMSP kötődési szint fokozódásáról Dopa terápia hatására. A receptor vizsgálatok trészterkinetikai modellen alapuló kvantitatív elemzése az endogén-exogén dopaminért történő versenyben a különböző mértékű kötési szintváltozásokat megbízhatóan tükrözi. Az NMSP-nek a szerotonin receptorokhoz történő kötése alacsonyabb „On”-Dopa, mint „Off”-Dopa állapotban, csökkent szerotonin-szinaptikus állapotra utalva. „On”-Dopa Parkinson-betegekben tapasztalható depresszió hátterében állhat alacsony szerotonin-szinaptikus állapot.

#### **Dopaminerg rendszer és $^{123}\text{I}$ -IBZM SPECT poszt-szinaptikus receptor térkép**

- ❖ Hazánkban elsőként igazoltuk a Dopa terápiás hatás mérésében az  $^{123}\text{I}$ -IBZM SPECT vizsgálatok jó alkalmazhatóságát:
- ❖ Az L-Dopa terápiára jól reagáló betegek normális receptor kötési kapacitással bírnak,
- ❖ Alacsony  $^{123}\text{I}$ -IBZM kötéssel a betegek L-Dopa terápiára alig, vagy nem reagálnak.

#### **4.2.5. Demenciák**

- ❖ Demencia betegek kivizsgálásában, a reverzibilis formák korai diagnosztikájában, liquortéri patológia gyanújával, jól alkalmazható a liquortéri SPECT vizsgálat. Az agyi perfúzió és liquortéri SPECT adatok kombinálása prediktív értékkel bír a demenciával társult hydrocephalusok műtéti elbírálásában. Hydrocephalus talaján kialakult demencia betegek posztoperatív véráramlás SPECT mintázata önmagában (liquortéri SPECT nélkül) is elegendő a terápiás hatékonyság mérésében.

#### **4.2.6. Cerebrovaszkuláris folyamatok**

##### **$^{18}\text{F}$ -FDG PET metabolikus mintázatok**

- ❖ Elsőként számoltunk be hazánkban és első között a nemzetközi irodalomban,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET vizsgálatok alapján, a vascularis malformációktól távol eső régiók veszélyeztetettségének lehetőségére transarterialis embolizációs beavatkozások alkalmával.

#### **4.2.7. Liquortéri patológiák**

- ❖ Elsőként számoltunk be a liquortéri SPECT, teljestest és direkt shuntvezetési vizsgálatok jó alkalmazhatóságáról liquortéri patológiákban és a vérátáramlás mérésekkel történő kombinálás eredményességéről. A SPECT technika jelentősen javította a hagyományos technikák megbízhatóságát:
  - a shuntvezetési zavarok tisztázásában, az esetleges szövődmények kimutatásában.
  - a liquorcsorgások kimutatásának legérzékenyebb, legmegbízhatóbb képalkotó eljárása.
  - megbízhatóan informál a liquorciszták liquortérrel való kommunikációjának fennállásáról, mértékéről.

#### **4.2.8. Pszichiátria**

##### **Pszichochirurgiai kezelésben részesült terápia rezisztens kényszerbetegeink**

- ❖ *Elsőként igazoltuk hazánkban és elsőként az irodalomban, a vérátáramlás és metabolikus térképek jó alkalmazhatóságát pszichochirurgiai kezelésben részesült, terápia rezisztens OCD betegekben, azok terápia hatásának mérésében.*

##### **Tourette szindróma:**

- ❖ *Elsőként igazoltuk hazánkban a vérátáramlás SPECT vizsgálatok jó alkalmazhatóságát terápia rezisztens Tourette szindrómás betegekben.*

#### **4.2.9. Statisztikai analízisek, szoftverprogram-könyvtárak, adatbázisok**

##### **Kiértékelő SPECT szoftverprogramok**

- ❖ A SPECT és PET vizsgálatok (ictalis, aktivációs, liquortér, neurotranszmisszió, különböző trészerek, különböző technikák) standard és minőségi feldolgozásában fontosak és egyre kevésbé nélkülözhetők a specifikus kiértékelő szoftverprogramok.

### **Speciális indexek, diagnosztikai indikátorok**

- ❖ *Gliomás betegek kivizsgálásában a  $^{18}\text{F}$ -FDG PET és  $^{11}\text{C}$ -metionin PET vizsgálatok együttes alkalmazása, speciális diagnosztikai indexek alapján történő kiértékelése adja a legmegbízhatóbb információt, az arany standardot.*

### **Statisztikai analízisek-szoftverprogram-könyvtárak, adatbázisok tesztelése**

- ❖ *A külföldi gyakorlatban széles körben elterjedt szoftverprogram-könyvtárak, normális adatbázisok honosítása, ami jelentősen hozzájárul a standard és minőségi munka biztosításához, csökkentve a kiértékelési variabilitást.*

#### **4.2.10. A PET diagnosztika és kutatás applikációjának szükséges eszközei**

- ❖ A Minisztérium felkérésére összeállított, hazánkban applikálható PET indikációs lista mérföldkő volt a hazai PET felhasználásban, ez alapján vezettük be és végeztük a hazai PET diagnosztikát:
  - a diagnosztikai algoritmusok alkalmazásának és betartásának eredményeként a PET befogadások száma jelentősen megugrott,
  - *a hazai PET/CT kapacitás megjelenése kapcsán 2005-ben, az onkológiai szakterületekre vonatkozó új áttekintés történt, aminek felhasználásával az újonnan kidolgozott minden szakmát érintő, új indikációs listát széleskörű szakmai vita alapján, országos szakma-képviselői konszenzussal 2008-ban véglegesítettünk.*

# IRODALOMJEGYZÉK

1. Acsády, Gy., Nemes, A.: Az érbetegségek klinikai és műtéti atlasza. Medicina, 2005.
2. Áfra, D.: Adatok a szubduralis haematoma pathogenesiséhez. Kandidátusi értekezés; MTA TMB, 1969.
3. Áfra, J.: Elektrofiziológiai vizsgálatok migrénben: újabb adatok a migrén patofiziológiájához. Kandidátusi értekezés, 1999.
4. Ambrus, E.: Nukleáris medicinai eljárások alkalmazása a központi idegrendszer vizsgálatában. 1999.
5. Atlas, S.W.: Magnetic Resonance Imaging of the brain and spine. Raven Press, New York. 1991.
6. Bagdy, Gy.: Szerotonerg mechanizmusok az idegi és hormonális szabályozásban. Doktori tézisek, 1996.
7. Balkay, L., Emri, M., Fekete, I., Galuska, L., Kerenyi, L., Lehel, S., Marian, T., Molnar, T., Varga, J., Tron, L.: Egyszeri vinpocetin-infúzió agyi anyagcserére gyakorolt hatásának vizsgálata territoriális típusú ischaemiás stroke-ot szenvedett betegekben. Orv. Hetilap, 2001, 142:8.
8. Balogh, A., **Borbély, K.**, Cziráj, S., Halász, P., Juhos, V., Kenéz, J., Vajda, J.: Tapasztalataink a temporális epilepsziás betegek műtéti kezelésével - többközpontú vizsgálat. Clin. Neurosci./Idegy. Szle., 1997, 50:221-232.
9. Balogh, A., Juhos, V., **Borbély, K.**: Comparative-analysis of different functional examinations in temporal-lobe epilepsy. Epilepsia, 1995, 36 (Suppl. 3):S252.
10. Balogh, A.: A temporális lebeny epilepsziás működészavarának klinikai vizsgálata. Kandidátusi értekezés, 1988.
11. Bánhid, F.: Egészségesek és nőgyógyászati daganatos betegek Killer – és Natural Killersejt aktivitása. Kandidátusi értekezés, 1996.
12. Baraczk, K.: A humorális immunválasz vizsgálata a liquorban, neurológiai betegségekben. Kandidátusi értekezés, 1992.
13. Baranyai, T.: Az ultrahangvizsgálat értéke a vesedaganatok diagnosztikájában. Kandidátusi értekezés, 1986.
14. Baron, J.C., Mazzière, B., Loc'h, C., Cambon, H., Sgouropoulos P., Bonnet, A.M., Agid, Y.: Loss of [76-Br]-bromopiperone binding sites demonstrated by positron tomography in progressive supranuclear palsy. J. Cereb. Blood Flow Metab. 1986, 6:131-136.
15. Baron, J.C., von Kummer, R., del Zoppo, G.J.: Treatment of acute ischemic stroke. Challenging the concept of a rigid and universal time window. Stroke, 1995, 26:2219-2221.
16. Barrington, S.F., Maisey, M.N. and Wahl, R.L.: Atlas of Clinical Positron Emission Tomography, New York, NY: Oxford University Press, 2006, 424 p.
17. Barzó, P.: Az autoreguláció szerepe az agyi vérkeringés szabályozásában kísérletes körülmények között és klinikai kórállapotokban. Kandidátusi értekezés, 1993.
18. Baxter, L.R. Jr., Phelps, M.E., Mazziotta, J.C., Guze, B.H., Schwartz, J.M., Selin, C.E.: Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. Arch. Gen. Psychiatry, 1987, 44:211-218.
19. Lewis, R., Baxter, L.R. Jr., Schwartz, J.M., Bergman, K. S., Szuba, M.P., Guze, B.H., Mazziotta, J.C., Alazraki, A., Selin, C.E., Ferng, H., Munford, P., Phelps, M.E.: Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. Arch. Gen. Psychiatry, 1992, 49:681-689.
20. Benkelfat, C., Nordahl, T.E., Semple, W.E., King, A.C., Murphy, D.L., Cohen, R.M.: Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. Patients treated with clomipramine. Arch. Gen. Psychiatry, 1990, 47:840-848.
21. Bereczki, D.: Az agyi vérkeringési zavar következményeinek állatkísérletes és klinikai vizsgálata. Doktori tézisek, 2000.
22. Bergstrom, M., Collins, V.P., Ehrin, E., Ericson, K., Eriksson, L., Greitz, T., Halldin, C., von Holst, H., Langstrom, B., Lilja, A., Lundqvist, H., Nagren, K.: Discrepancies in brain tumor extent as shown by computed tomography and positron emission tomography using [68Ga]EDTA, [11C]glucose, and [11C]methionine. J. Comput. Assist. Tomogr., 1983, 7:1062-1066.
23. Bergström, M., Ericson, K., Hagenfeldt, L., Mosskin, M., von Holst, H., Norén, G., Eriksson, L., Ehrin, E., Johnström, P.: PET study of methionine accumulation in glioma and normal brain tissue: competition with branched chain amino acids. J. Comput. Assist. Tomogr., 1987, 11:208-213.
24. Bernat, I., Toth, G., Kovacs, L.: Tumour-like thallium-201 accumulation in brain infarcts, an unexpected finding on single-photon emission tomography. Eur. J. Nucl. Med., 1994, 21:191-5.
25. Berthold, T., Steinert, H., Buck, A., Burger, C., Ladd, M., **Borbély, K.**, Von Schultess, G.K.: First Experience with Image Coregistration in Tumor Evaluation: Fusion of Whole-Body FDG PET and Spiral CT. European Association of Nuclear Medicine Congress, Brussels, 1995. Eur. J. Nucl. Med., 1995, 22:940.
26. Besznák, I.: A mediastinum tumorainak diagnosztikája, sebészeti patológiája és műtéti kezelése. Doktori tézisek, 1981.
27. Beyer, T., Townsend, D.W., Brun, T., Kinahan, P.E., Charron, M., Roddy, R., Jerin, J., Young, J., Byars, L., Nutt, R.: A combined PET/CT scanner for clinical oncology. J. Nucl. Med., 2000, 41:1369-79.

28. Binder, J.R., Swanson, S.J., Hammeke, T.A., Morris, G.L., Mueller, W.M., Fischer, M., Benbadis, S., Frost, J.A., Rao, S.M., Haughton, V.M.: Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology*, 1996, 49:978-984.
29. Bitter, D.: Vizsgálatok a skizofénia és egyéb pszichózisok antipszichikumokkal folytatott kezelésére. Doktori tézisek, 2004.
30. Bodosi, M.: Az arteria carotis interna vérellátási területében jelentkező keringészavarok sebészi kezelése. Doktori tézisek, 1992.
31. Bodrogi, I.: A modern chemoterápia eredménye, helye és szerepe a férfiak germinális tumorainak ellátásában. Kandidátusi értekezés, 1990.
32. Bognár, L.: Tectal Plate Gliomas. Kandidátusi értekezés, 1994.
33. **Borbély, K.**, Simkovics, M., Pásztor, E.: Intramedullaris térfoglaló folyamatok myeloscintigráfias diagnosztikája. *Ideggy. Szle.*, 1987, 40:500-505.
34. **Borbély K.**, Simkovics M., Pásztor E.: Myeloscintigraphic diagnostics of intramedullary space occupying processes. *Zent. Bl. Neurochir.*, 1987, 48:200-205.
35. **Borbély, K.**, Simkovics, M., Paraicz, E., Pásztor, E.: A liquorelvezető shuntök szcintigráfias vizsgálata. *Ideggy. Szle.*, 1989, 42:463-469.
36. **Borbély, K.**, Simkovics, M., Paraicz, E., Pásztor, E.: Scintigraphic study of cerebrospinal fluid shunts. *Acta Neurochir.*, 1989, 100:115-119.
37. **Borbély K.**, Scserbakova, E., Lyássz, F.: A radionuklid ciszterno-myelográfia orvos-technikai feltételei. *Medicinaa Radiologia*, 1990, 35:10:14-19.
38. **Borbély, K.**, Pásztor, E., Konovalov, A., Scserbakova, E., Lyássz, F., Paraicz, E.: Radionuklid ciszterno-myelográfia az idegsebészetben. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N. N. Burdenko*, 1990, 2:8-12.
39. **Borbély, K.**, Scserbakova, E., Pásztor, E., Paraicz, E., Nyáry, I., Vajda, J.: Liquorsipolyok radionuklid ciszterno-myelográfiája. *Magyar Radiol.*, 1990, 64:315-320.
40. **Borbély, K.**, Simkovics, M., Paraicz, E., Pásztor, E.: Scintigraphic study of cerebrospinal fluid shunts. In: *Annual Review of Hydrocephalus*. Kluwer Academic Publishers, 1990.
41. **Borbély, K.**: Radionuklid ciszterno-myelográfia az idegsebészeti gyakorlatban. Kandidátusi értekezés, Budapest, 1990.
42. **Borbély, K.**, Lázár, L., Pásztor, E., Benoist, Gy., Scserbakova, E.: Myeloscintigráfia ma. *Ideggy. Szle.*, 1991, 44:79-88.
43. **Borbély, K.**, Nyáry, I., Vajda, J., Lázár, L., Pásztor, E., Scserbakova, E.: Radionuklid diagnosztika a traumás eredetű liquortéri kórformákban. *Ideggy. Szle.*, 1991, 44:52-63.
44. **Borbély, K.**, Scserbakova, E., Czirják, S., Vajda, J., Nyáry, I., Pásztor, E.: Hydrocephalusok radionuklid diagnosztikája. *Ideggy. Szle.*, 1991, 44:64-78.
45. **Borbély K.**, Scserbakova, E., Vajda, J., Nyáry, I., Czirják, S., Pásztor, E.: Radionuklid cisztornográfia a cystás folyamatok liquortéri kommunikációjában. *Magyar Radiol.*, 1991, 65:157-168.
46. **Borbély, K.**, Fulham, M.J., Brooks, R.A., Di Chiro, G.: PET-Fluorodeoxyglucose of cranial and spinal neuromas. *J. Nucl. Med.*, 1992, 33:1931-1934.
47. **Borbely, K.**, Balogh, A., Halasz, P., Vajda, J., Czirjak, S., Nyary, I.: Reliability of ictal and periictal SPECT investigations in localizing epileptogenic foci in patients undergoing epilepsy surgery. 20th Congress -4th Advanced Course- 25th Birthday European Society of Neuroradiology and 22nd Congress of the French Society of Neuroradiology. Nancy, 1994. *J. Neuroradiol*, 1994, 36 (Suppl.):S76.
48. **Borbely, K.**, Balogh, A., Halasz, P., Vajda, J., Czirjak, S., Zamaroczy, D., Kollar, Gy., Nyary, I.: Spontaneous and Provoked Ictal/Periictal HMPAO-SPECT Examinations in Neurosurgical Treatment of Epilepsy. 6th World Congress of Nuclear Medicine & Biology, Sydney, 1994. *Eur. J. Nucl. Med.*, 1994, 21 (Suppl.):S112.
49. **Borbély, K.**: Gliomák a többmodelles diagnosztika tükrében. *Clin. Neurosci./Ideggy. Szle.*, 1994, 47:308-316.
50. **Borbély, K.**: PET-FDG vizsgálatok szerepe a gliomás betegek klinikai vezetésében. *Magyar Radiol.*, 1994, 68:188-192.
51. **Borbély, K.**: SPECT- és PET-vizsgálatok helye az agyérbetegségek diagnosztikájában. In: Nagy Z. (szerk.): *Stroke ellátás*. Springer Hungarica, 1994, 160-169.
52. **Borbely, K.**, Halasz, P., Balogh, A., Vajda, J., Czirjak, S., Bazso, P., Kollar, Gy., Juhos V., Hollo, A., Varady, P., Nyary, I.: Advantages and limitations of Ictal HMPAO-SPECT examinations in the presurgical evaluation of patients with drug resistant partial seizures. XXlth Congress and 5th Advanced Course of the ESNR. Budapest, 1995. *Neuroradiol*, 1995, 37 (Suppl. 1):36.
53. **Borbely, K.**, Balogh, A., Bazso, P., Halasz, P., Kollar, G., Juhos, V., Hollo, A., Vajda, J., Czirjak, S., Varady, P., Nyary, I.: Provoked ictal HMPAO-SPECT in epilepsy surgery. *Epilepsia*, 1995, 36 (Suppl. 3):S134.
54. **Borbely, K.**, Vajda, J., Czirjak, S., Balogh, A., Bazso, P., Halasz, P., Kollar, Gy., Juhos, V., Hollo, A., Varady, P., Nyary, I.: Comparative Examinations of Perfusion Patterns by Baseline and Provoked Ictal SPECT. European Association of Nuclear Medicine Congress, Brussels, 1995. *Eur. J. Nucl. Med.*, 1995, 22:782.

55. **Borbely, K.,** Zamaroczy, D., Fedorcsak, I., Lazar, L., Osztie, E., Martos, J., Bodrogi, L., Barsi, P., Kordas, M., Gador, I., Babel, B., Horvath, M., Nyary, I., Bazso, P.: Sensitivity and Specificity of SPECT Cisternography in the Pathology of the CSF Space. European Association of Nuclear Medicine Congress, Brussels, 1995. Eur. J. Nucl. Med., 1995, 22:852.
56. **Borbély, K.:** Intracranialis folyamatok képalkotó diagnosztikája. Habilitációs tézisek, Budapest, 1996.
57. **Borbely, K.,** Valavanis, A., von Schulthess, G.K., Ladd, M., Berthold, T., Burger, C., Buck, A.: Assessment of Glucose Metabolic Changes Associated with Cerebral Arteriovenous Malformation Before and After Transarterial Embolization using 18-Fluoro-Deoxyglucose Positron Emission Tomography. Int. J. Neuroradiol., 1997, 3:218-223.
58. **Borbély, K.,** Balogh, A., Juhos, V.: Provoked ictal SPECT studies by using pentetrazol. Eur. J. Nucl. Med., 1998, 25:842.
59. **Borbély, K.,** Brooks, R.A., Chase, T., Jacob, P., Miletich, R.: Mapping of glucose metabolism in Parkinsonism. Eur. J. Nucl. Med., 1998, 25:1066.
60. **Borbély, K.,** Brooks, R.A., Wong, D.F., Burns, R.S., Di Chiro, G., Gjedde, A.: DOPA Medication increased radioligand binding to dopamine receptors. 5th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, New York, 1998. Mov. Disord., 1998, 13 (Suppl. 2):42.
61. **Borbély, K.:** Az emissziós komputertomográfia (SPECT, PET) szerepe a stroke-betegek ellátásában. Agyérbetegségek, 1998, 3:3-6.
62. **Borbely, K.:** Diagnosis, differential diagnosis, and follow-up of intracranial tumors with PET. In: Gulyás, B., Müller-Gartner, H.W. (szerk.): Positron Emission Tomography: A Critical Assessment of Recent Trends. Kluwer Academic Publishers, 1998, 229-236.
63. **Borbély, K.:** A PET-vizsgálatok klinikai aspektusai. Clin. Neurosci./Ideggy. Szle., 1998, 51:274-280.
64. **Borbély, K.,** Balogh, A., Donauer, N., Nyáry, I.: Beszédképzési SPECT vizsgálatok a féltekei dominancia meghatározásában. Orvosi Hetilap, 1999, 140:2805-2809.
65. **Borbély, K.,** Balogh, A., Donauer, N., Nyáry, I.: SPECT and fTCD measurements in hemispheric dominance. Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Barcelona, 1999. Eur. J. Nucl. Med., 1999, 26:1133.
66. **Borbély, K.,** Balogh, A., Donauer, N., Nyáry, I.: SPECT és fTCD mérések a hemisphaerális dominancia meghatározásában. MONT XI. Kongresszus. Kaposvár, 1999. augusztus. Magyar Radiológia 1999, (Suppl.):4.
67. **Borbély, K.,** Brooks, R.A., Pradeep, J., Miletich, R.S.: Positron Emission Tomography 18F-Deoxyglucose Studies of Cerebral Metabolism in Asymmetric Parkinsonism. Int. J. Neuroradiol., 1999, 5:38-42.
68. **Borbély, K.,** Brooks, R.A., Wong, D.F., Burns, R.S., Cumming, P., Gjedde, A., Di Chiro, G.: NMSP binding to dopamine and serotonin receptors in MPTP-induced parkinsonism: relation to dopa therapy. Acta Neurol. Scand., 1999, 100:42-52.
69. **Borbély, K. és Gulyás, B. (szerk.):** A Pozitron Emissziós Tomográfia (PET) a világban és Magyarországon. Magyar Tudomány, 1999. október, különszám.
70. **Borbély, K.,** Nyáry, I., Kopcsányi, Zs., Kádár, K., Martos, J.: Acetazolamide SPECT in cerebrovascular disease. Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Barcelona, 1999. Eur. J. Nucl. Med., 1999, 26:1000.
71. **Borbély, K.,** Nyáry, I., Kopcsányi, Zs., Kádár, K., Szikora, I., Martos, J.: Acetazolamid SPECT vizsgálatok cerebrovasculáris kórképekben. MONT XI. Kongresszus, Kaposvár, 1999. augusztus. Magyar Radiológia, 1999, (Suppl.):4.
72. **Borbély, K.,** Nyáry, I.: PET a koponyaűri diagnosztikában. In: **Borbély, K. és Gulyás, B. (szerk.):** A Pozitron Emissziós Tomográfia (PET) a világban és Magyarországon. Magyar Tudomány, 1999. október, különszám.
73. **Borbély, K.,** Szeifert, Gy., Dóczy, T.: A posztiszinaptikus D2 dopamin receptorok megjelenítése 123I-IBZM-SPECT módszerrel. MONT XI. Kongresszus. Kaposvár, 1999. augusztus. Magyar Radiológia, 1999, (Suppl.):3.
74. **Borbély, K.:** A pozitron emissziós tomográfia helye a korszerű betegvezetésben. Orvosi Hetilap, 1999, 140:171-178.
75. **Borbély, K.:** Posztiszinaptikus D2-dopaminreceptorok megjelenítése 123I-3-jodo-6-metoxibenzamin egyesfoton-emissziós komputertomográfiával. Clin. Neurosci./Ideggy. Szle., 1999, 52:281-287.
76. **Borbély, K.:** SPECT- és PET-vizsgálatok helye az agyérbetegségek diagnosztikájában. In: Nagy Z. (szerk.): Stroke kézikönyv (2. kiadás). Springer Orvosi Kiadó, Budapest, 1999, 222-240.
77. **Borbély, K.,** Gjedde, A., Balogh, A., Donauer, N., Nyáry, I.: Speech activation of language dominant hemisphere: FTCD validation of rCBF SPECT. Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Paris, 2000. Eur. J. Nucl. Med., 2000, 27:950.
78. **Borbély, K.,** Kordás, M., Nyáry, I.: Predictive value of quantitative cisternography and regional cerebral blood flow in cognitive impairment of patients with suspected normal pressure hydrocephalus. Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Paris, 2000. Eur. J. Nucl. Med., 2000, 27:961.
79. **Borbely, K.,** Nyary, I., Szakall, Sz., Gulyas, B.: Management of brain tumors with Positron Emission Tomography using 18-F-Fluorodeoxyglucose and 11-C-Methionine. Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Paris, 2000. Eur. J. Nucl. Med., 2000, 27:972.
80. **Borbély, K.,** Kordás, M., Cziráj, S., Nyáry, I.: Impact of combined brain perfusion and cerebrospinal fluid SPECT on management of patients with dementia due to normal pressure hydrocephalus. Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Napoli, 2001. Eur. J. Nucl. Med., 2001, 28:1063.

81. **Borbély, K.,** Balogh, A., Juhos, V., Sólyom, A.: Ictal/postictal brain SPECT perfusion pattern model in the localization of epileptogenic foci: a prospective study. Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Napoli, 2001. Eur. J. Nucl. Med., 2001, 28:999.
82. **Borbély, K.,** Gjedde, A., Balogh, A., Donauer, N., Nyáry, I.: Speech activation SPECT of language dominant hemisphere. SNM 48th Annual Meeting, Toronto, 2001. J. Nucl. Med., 2001, 42 (Suppl.):996.
83. **Borbély, K.,** Nyáry, I., Gulyás, B.: Impact of positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-methionine on therapeutic options of brain tumors. SNM 48th Annual Meeting, Toronto, 2001. J. Nucl. Med., 2001, 42 (Suppl.):247.
84. **Borbély, K.:** A Magyarországi nukleáris medicina helyzetének áttekintése és javaslatlétel rövid és középtávú fejlesztési programra. Tanulmány az EüM felkérésére. Budapest, 2001.
85. **Borbély, K.:** Első volt az Elbától keletre. Az élettani folyamatokat molekuláris szinten jeleníti meg a PET vizsgálat. Egészség, 2001, 115:2-4.
86. **Borbély, K.:** Epilepszia funkcionális képalkotó (PET és SPECT) vizsgálata. Orvosi Hetilap, 2001, 142:2405-2414.
87. **Borbély, K.:** Funkcionális képalkotó vizsgálatok demenciában – I. rész. Agyérbetegségek, 2001, 7:11-19.
88. **Borbély, K.:** Funkcionális képalkotó vizsgálatok demenciában – II. rész. Agyérbetegségek, 2001, 7:2-8.
89. **Borbély, K.:** Funkcionális képalkotó vizsgálatok mozgászavarokban. Orvosi Hetilap, 2001, 142:2347-2355.
90. **Borbély, K.:** Képalkotó vizsgálatok mozgászavarokban. In: Takáts A. (szerk.): Parkinson-kór és egyéb mozgászavarok. Melania Kiadó, Budapest, 2001, 89-108.
91. **Borbély, K.:** Nukleáris medicina terápia és in-vitro izotópdiaгностика Magyarországon (helyzetfelmérés és fejlesztési koncepció). Tanulmány az EüM felkérésére. Budapest, 2001.
92. **Borbély, K.,** Balogh, A., Neuwirth, M., Halász, P., Tóth, M., Juhos, V., Sólyom, A.: Contribution of ictal/postictal rCBF SPECT pattern model in localizing epileptogenic foci: a retrospective study. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Vienna, 2002. Eur. J. Nucl. Med., 2002, 29 (Suppl. 1):S275.
93. **Borbély, K.,** Kádár, K., Nyáry, I.: Acetazolamide rCBF SPECT in patients with cerebrovascular disease: impact on therapy selection. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Vienna, 2002. Eur. J. Nucl. Med., 2002, 29 (Suppl. 1):S56.
94. **Borbély, K.,** Szlobodnyik, Cs., Gádos, J., Nagy, D., Radics, E., Rózsa, S.: Regional cerebral blood flow correlates with neuropsychological function in Tourette syndrome. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Vienna, 2002. Eur. J. Nucl. Med., 2002, 29 (Suppl. 1):S134.
95. **Borbély, K.,** Trón, L., Németh, A., Bábel, B., Pataki, É., Csigó, É., Mórocz, K., Lukács, E.: Regional cerebral blood flow and metabolic abnormalities as predictors of response to bilateral anterior capsulotomy for obsessive-compulsive disorder. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Vienna, 2002. Eur. J. Nucl. Med., 2002, 29 (Suppl. 1):S135.
96. **Borbély, K.:** A SPECT - vizsgálatok jelentősége a cerebrovasculáris betegségek diagnosztikájában. Orvosi Hetilap, 2002, 143:2317-2326.
97. **Borbély, K.:** Cerebrovasculáris megbetegedések patofiziológiája: agyi PET-vizsgálatok. Orvosi Hetilap, 2002, 143:2173-2182.
98. **Borbély, K.:** Javaslat a nukleáris medicina szakterület rövid-, közép- és hosszútávú fejlesztésére a regionális közigazgatási és ellátási struktúrára építve. Tanulmány az EüM felkérésére. Budapest, 2002.
99. **Borbély, K.:** Klinikai pozitronemissziós tomográfia: agyi PET-vizsgálatok. Orvosi Hetilap, 2002, 143 (Suppl. 3):1294-1297.
100. **Borbély, K.,** Nádas, A., Cziráj, S., Vajda, J., Major, O., Martos, J.: Plasticity of language networks by speech activation SPECT. 50th Annual meeting of SNM. New Orleans. 2003. J. Nucl. Med., 2003, 44 (Suppl.):S225.
101. **Borbély, K.,** Gjedde, A., Nyáry, I., Cziráj, S., Donauer, N., Buck, A.: Speech activation of language dominant hemisphere: a single photon emission computed tomography study. Neuroimage, 2003, 20:987-994.
102. **Borbély, K.,** Nádas, A., Cziráj, S., Vajda, J., Major, O., Martos, J.: Plasticity of Language Networks by Speech Activation SPECT. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Amsterdam 2003. Eur. J. Nucl. Med., 2003, 30 (Suppl. 2):S197.
103. **Borbély, K.,** Nádas, A., Martos, J., Pávics, L.: Subtraction of ictal/postictal and baseline regional cerebral blood flow patterns and regional asymmetry indices: A single photon emission computed tomography mapping. 50th Annual meeting of SNM. New Orleans. 2003. J. Nucl. Med., 2003, 44 (Suppl.):S231-232.
104. **Borbély, K.,** Pávics, L., Galuska, L., Jánoki, Gy.: A nukleáris medicina helyzete és fejlesztése Magyarországon. Helyzetértékelés és lehetőségek. In: A képalkotó diagnosztika aktuális kérdései idegrendszeri megbetegedések kórisztémzésében. MTA Orvosi Tudományok Osztálya, Klinikai Idegtudományi Bizottság II. sz. előterjesztése. Budapest, 2004.
105. **Borbély, K.,** Tóth, M., Kádár, K., Nagy, D., Martos, J., Nyáry, I., Hanzély, Z., Gulyás, B.: Positron Emission Tomography in the management of patients with gliomas: A 18F-Fluorodeoxyglucose and 11C-Methionine study. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Helsinki, 2004. Eur. J. Nucl. Med., 2004, 31 (Suppl. 2):S235.

106. **Borbély, K.,** Tóth, M., Vajda, J., Major, O., Nyáry, I., Donauer, N., Martos, J., Nagy, D., Kádár, K.: Preoperative Mapping of Language Networks by RCBF SPECT. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Helsinki, 2004. Eur. J. Nucl. Med., 2004, 31 (Suppl. 2):S374.
107. **Borbély, K.:** Agytumorok funkcionális képalkotó diagnosztikája. Orvosi Hetilap, 2004, 145:411-423.
108. **Borbély, K.:** A liquor tér funkcionális képalkotása. Clin. Neurosci/deggy. Szle., 2004, 57:301-312.
109. **Borbély, K.:** Pszichiátriai megbetegedések funkcionális képalkotó diagnosztikája. Orvosi Hetilap, 2004, 145:277-289.
110. **Borbély, K.:** Az agyi működészavarok megjelenítése funkcionális képalkotó módszerekkel. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2005, 431. old.
111. **Borbély, K.,** Nagy, D., Tóth, M., Donauer, N., Vajda, J., Várady, P.: Speech activation SPECT and plasticity of language networks. J. Neuroradiol., 2005, 32:345-347.
112. **Borbély, K.:** SPECT- és PET-vizsgálatok. In: Futó, J. (szerk.): A neurológiai intenzív ellátás főbb kérdései. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2005, 151-157.
113. **Borbély, K.,** Monostori, Zs.: A tüdődaganatok kórisméje. Képalkotó eljárások. In: Kovács, G., Ostoros, Gy., Szondy, K. (szerk.): Tüdőrák a gyakorlatban és a mellhártya mezoteliómája. Medicina, Budapest, 2006, 83-98.
114. **Borbély, K.,** Nyáry, I., Tóth, M., Ericson, K., Gulyás, B.: Optimization of semi-quantification in metabolic PET studies with (18)F-fluorodeoxyglucose and (11)C-methionine in the determination of malignancy of gliomas. J. Neurol. Sci., 2006, 246:85-94.
115. **Borbély, K.:** PET-CT a pulmonológiában. Képalkotó eljárások. In: Kovács, G., Ostoros, Gy., Szondy, K. (szerk.): Tüdőrák a gyakorlatban és a mellhártya mezoteliómája. Medicina, Budapest, 2006, 98-101.
116. **Borbély, K.:** Cerebrovaszkuláris megbetegedések PET és SPECT megjelenítése. In: Nagy, Z. (szerk.): Vaszkuláris Neurológia, B+V Lap- és Könyvkiadó Kft., Budapest, 2006, 125-137.
117. **Borbély, K.,** Kásler, M.: PET-CT klinikai alkalmazások. Saját beteganyagunkban végzett vizsgálatok tapasztalatai. Új trendek. A Magyar Onkológusok Társaságának XXVII. Jubileumi Kongresszusa, Budapest, 2007. november 8-10. Magyar Onkológia, 2007, 51:300-303.
118. **Borbély, K.:** A Neuro-PET-CT klinikai jelentősége - Új trendek. A Magyar Neuroradiológiai Társaság XVI. Kongresszusa és továbbképző kurzusa. Beszámoló. Magyar Radiol., 2007, 81:287-288.
119. **Borbély, K.:** Az NSCLC III. stádiumának meghatározása és jelentősége. Pozitronemissziós tomográfia-komputertomográfia (PET-CT). Medicina Thorac., 2007, 60: 110-115.
120. **Borbély, K.,** Kásler, M.: Országos PET-CT Konszenzus Konferencia. OOI, 2008, április 10., Konferencia kiadvány, tudományos.
121. **Borbély, K.,** Kásler, M.: Új lehetőségek a daganatok diagnosztikájában: pozitronemissziós tomográfia - komputertomográfia (PET-CT). In: Kásler M. (szerk.): A komplex onkodiagnosztika és onkoterápia irányelvei. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2008, 731-750.
122. **Borbély, K.,** Kásler, M.: The power of PET/CT. A Magyar Onkológusok Társaságának XXVIII. Jubileumi Kongresszusa, Budapest, 2009. november 12-14. Magyar Onkológia, 2009, 53 (Suppl.)19.
123. **Borbély, K.,** Zsiray, M., Markóczy, Z., Magyar, M., Lengyel, Z., Szakáll, Sz., Fekésházy, A., Kásler, M.: Improved selection of patients for surgery with lung cancer: A retrospective analysis of 415 PET/CT studies in 408 patients. 56th SNM Annual Meeting, Toronto, June 13-17, 2009. J. Nucl. Med., 2009, 50 (Suppl. 2):1789.
124. Broich, K., Alavi, A., Kushner, M.: Positron emission tomography in cerebrovascular disorders. Semin. Nucl. Med., 1992, 22:224-232.
125. Brooks, D.J., Ibanez, V., Sawle, G.V., Quinn, N., Lees, A.J., Mathias, C.J., Bannister, R., Marsden, C.D., Frackowiak, R.S.: Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. Ann. Neurol., 1990, 28:547-555.
126. Brooks, D.J., Ibanez, V., Sawle, G.V., Playford, E.D., Quinn, N., Mathias, C.J., Lees, A.J., Marsden, C.D., Bannister, R., Frackowiak, R.S.: Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with 11C-raclopride and positron emission tomography. Ann. Neurol. 1992, 31:184-192.
127. Brooks, R.A.: Alternative Formula for Glucose Utilization using Labeled Deoxyglucose. J. Nucl. Med., 1982, 23:538-539.
128. Brücke, T., Kornhuber, J., Angelberger, P., Asenbaum, S., Frassine, H., Podreka, I.: SPECT imaging of dopamine and serotonin transporters with [123I]beta-CIT. Binding kinetics in the human brain. J. Neural. Transm. Gen. Sect., 1993, 94: 137-146.
129. Brücke, T., Podreka, I., Angelberger, P., Aschauer, H., Topitz, A., Deecke, L.: Dopamine D2 receptor imaging with SPECT in patients with extrapyramidal disorders, psychosis and under neuroleptic treatment (abstract). Eur. J. Nucl. Med., 1990, 16:560.
130. Burns, R.S., Chiu, C.C., Markey, S.P., Ebert, M.H., Jacobowitz, D.M., Kopin, I.J.: A primate model of parkinsonism: Selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-L-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1983, 80:4546-4550.
131. Busatto, G.F., Buchpiguel, C.A., Zamignani, D.R., Garrido, G.E., Glabus, M.F., Rosario-Campos, M.C., Castro, C.C., Maia, A., Rocha, E.T., McGuire, P.K., Miguel EC.: Regional cerebral blood flow abnormalities in early-onset

- obsessive-compulsive disorder: an exploratory SPECT study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2001, 40:347-354.
132. Bustany, P., Chatel, M., Derlon, J.M., Darcel, F., Sgouropoulos, P., Soussaline, F., Syrota, A.: Brain tumor protein synthesis and histological grades: a study by positron emission tomography (PET) with C11-L-Methionine. *J. Neurooncol.*, 1986, 3:397-404.
  133. Bustany, P., Henry, J. F., de Rotrou, J.: Correlations between clinical state and positron emission tomography measurements of local brain protein synthesis in Alzheimer's dementia, Parkinson's disease, schizophrenia, and gliomas. In *Metabolism of the Human Brain Studied with Positron Emission Tomography*. Szerk.: Greitz, T., Raven Press, New York. 1985, 249-251.
  134. Calne, D.B., Langston, J.W., Martin, W.R., Stoessl, A.J., Ruth, T.J., Adam, M.J., Pate, B.D., Schulzer, M.: Positron emission tomography after MPTP: observations relating to the cause of Parkinson's disease. *Nature.*, 1985, 317: 246-248.
  135. Chiueh, C.C., Firnau, G., Burns, R.S., Nahmias, C., Chirakal, R., Kopin, I.J., Garnett, E.S.: Determination and visualization of damage to striatal dopaminergic terminals in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism by 18F-labeled 6-fluoro-L-dopa and positron emission tomography. *Adv. Neurol.*, 1987, 45:167-169.
  136. Clemens, B.: Elektroenkefalográfiás interiktális izgalmi tevékenység aktiválásának és elemzésének újabb lehetőségei epilepsziában. Kandidátusi értekezés, 1994.
  137. Czigner, K., Ágoston, P., Pap, É., Bajcsay, A., Fodor, J., Lengyel, Zs., Polgár, Cs., Kásler, M., **Borbély, K.**, Lövey, J.: FDG PET/CT a sugárterápiában. A Magyar Onkológusok Társaságának XXVIII. Jubileumi Kongresszusa, Budapest, 2009. november 12-14. *Magyar Onkológia*, 2009, 53 (Suppl.)24.
  138. Czigner, K., Lövey, J., Ágoston, P., Fodor, J., Lengyel, Z., Kásler, M., **Borbély, K.**: The impact of PET/CT in radiotherapy treatment planning. 56th SNM Annual Meeting, Toronto, June 13-17, 2009. *J. Nucl. Med.*, 2009, 50 (Suppl. 2):1658.
  139. Czigner, K., Lövey, J., Ágoston, P., Fodor, J., Lengyel, Zs., Kásler, M., Polgár, Cs., **Borbély, K.**: FDG PET/CT in Radiotherapy Treatment Planning. MONT XVI. Kongresszusa, Debrecen, 2009. július 2-4. *Nucl. Med. Review*, 2009, 12:1.
  140. Czírfák, S.: Minimálisan invazív idegsebészeti technikák alkalmazása a sella turcica és környéke betegségeiben. Doktori tézisek, 2004.
  141. Csernay, L.: Számítógépek alkalmazása a nukleáris medicinában. Doktori tézisek, 1984.
  142. Csiba, L.: Tapasztalataink új klinikai és kísérletes vizsgáló módszerekkel cerebrovasculáris kórfolyásban. Kandidátusi értekezés, 1989.
  143. Degrell, I.: Az agy energiatermelő és neurotranszmitter anyagcseréjének változása, fízológias öregedése. Doktori tézisek, 1993.
  144. Démonet, J., Wise, R., Frackowiak, R.: Language functions explored in normal subjects by positron emission tomography. *Hum. Brain. Map.*, 1994, 1:39-47.
  145. Derlon, J.M., Bourdet, C., Bustany, P., Chatel, M., Theron, J., Darcel, F., Syrota, A.: [11C]L-methionine uptake in gliomas. *Neurosurgery*, 1989, 25:720-728.
  146. Desmond, J.E., Sum, J.M., Wagner, A.D., Demb, J.B., Shear, P.K., Glover, G.H., Gabrieli, J.D., Morrell, M.J.: Functional MRI measurement of language lateralization in Wada-tested patients. *Brain*, 1995, 118:1411-1419.
  147. Di Chiro, G., Ashburn, W.L., Briner, W.H.: Technetium tc 99m serum albumin. The use of high specific activity technetium tc 99m serum albumin as a tracer for subarachnoidal and ventricular scintiphotography. *Arch. Neurol.* 1968, 19:218-227.
  148. Di Chiro, G., DeLaPaz, R.L., Brooks, R.A., Sokoloff, L., Kornblith, P.L., Smith, B.H., Patronas, N.J., Kufta, C.V., Kessler, R.M., Johnston, G.S., Manning, R.G., Wolf, A.P.: Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [18F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology*, 1982, 32:1323-1329.
  149. Diler, R.S., Reyhanli, M., Toros, F., Kibar, M., Avci, A.: Tc-99m-ECD SPECT brain imaging in children with Tourette's syndrome. *Yonsei Med. J.*, 2002, 43:403-410.
  150. Dóczi, T.: Az agy térfogatszabályozása. Doktori tézisek, 1992.
  151. Donner, R., Bakala, J., Leners, N., Rodrigues, M., **Borbély, K.**, Knoll, P., Bischof, H., Asenbaum, S., Brücke, Th., Mirzaei, S.: Fully automated 3D basal ganglia activity measurement in dopamine transporter scintigraphy (DATSCAN): Radioactive Isotopes in Clinical Medicine and Research. 28th International Symposium. Bad Hofgastein, Austria, 2008. január 9-12.
  152. Dougall, N.J., Bruggink, S., Ebmeier, K.P.: Systematic review of the diagnostic accuracy of 99mTc-HMPAO-SPECT in dementia. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 2004, 12:554-570.
  153. Eckhardt, S.: A citosztatikus hatású hexitol-származékok klinikai vizsgálata. Doktori tézisek, 1984.
  154. Eeden Van Den, S.K., Tanner, C.M., Bernstein, A.L., Fross, R.D., Leimpeter, A., Bloch, D.A., Nelson, L.M.: Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am. J. Epidemiol.*, 2003, 157:1015-22.
  155. Engel, J. Jr.: Seizures and Epilepsy. Philadelphia: FA Davis, 1989.

156. Ericson, K., Lilja, A., Bergström, M., Collins, V.P., Eriksson, L., Ehrin, E., von Holst, H., Lundqvist, H., Långsrom, B. B., Mosskin, M.: Positron emission tomography with  $[^{11}\text{C}]\text{methyl-L-methionine}$ ,  $[^{11}\text{C}]\text{D-glucose}$ , and  $[^{68}\text{Ga}]\text{EDTA}$  in supratentorial tumors. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1985, 9:683-689.
157. Ésik, O.: Papillaris pajzsmirigyrák: epidemiológia, kezelés, túlélés becslés. Doktori tézisek, 1998.
158. Faludi, G.: Pánik betegség: klinikai neurobiológiai és farmakoterápiás adatok. Kandidátusi értekezés, 1991.
159. Farde, L., Hall, H., Ehrin, E., Sedvall, G.: Quantitative analysis of D2 dopamine receptor binding in the living human brain by PET. *Science*, 1986, 231:258-261.
160. Fedorcsák, I.: Stereotaxiás sugársebészet az idegsebészeti gyakorlatban. Kandidátusi értekezés, 1994.
161. Fehér, J.: A chronicus activ hepatitis pathogenesise és prognosisa. Doktori tézisek, 1980.
162. Fisher, R.S., Frost, J.J.: Epilepsy. *J. Nucl. Med.*, 1991, 32:651-659.
163. Floeth, F.W., Pauleit, D., Sabel, M., Reifenberger, G., Stoffels, G., Stummer, W., Rommel, F., Hamacher, K., Langen, K.J.:  $^{18}\text{F}$ -FET PET differentiation of ring-enhancing brain lesions. *J. Nucl. Med.*, 2006, 47:776-782.
164. Fodor, J.: Sugárterápia a korai invazív emlőrák kezelésében: A nyitott kérdések klinikai vizsgálatában. Doktori tézisek, 2002.
165. Fox, P.T., Fox, J.M., Raichle, M.E., Burde, R.M.: The role of cerebral cortex in the generation of voluntary saccades: a Positron Emission Tomographic study. *J. Neurophysiol.*, 1985, 54:348-369.
166. Freund, T.: A hippocampus neuronhálózatainak szinaptikus és neurokémiai felépítése, szerepe az ischémiás és epilepsziás agykárosodásban. Doktori tézisek, 1991.
167. Friston, K., Holmes, A., Worsley, K., Poline, J., Frith, C., Frackowiak, R.: Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping*, 1995, 2:189-210.
168. Fülesdi, B., Valikovics, A., Orosz, L., Olah, L., Limburg, M., Dink, L., Kaposzta, Z., Csiba, L.: Assessment of cerebrovascular reactivity in patients with symptomatic and asymptomatic atherosclerotic carotid artery lesions. *Orv. Hetilap* 1998, 139:623-628.
169. Gádos, J.: Mentális egészség/betegség vizsgálata gyermekkorban és a minősítést befolyásoló tényezők. Kandidátusi értekezés, 1994.
170. Galuska, L., Szakall, S., Jr. Emri, M., Olah, R., Varga, J., Garai, I., Kollar, J., Pataki, I., Tron, L.: PET-és SPECT-vizsgálatok autista gyermekekben. *Orv. Hetilap*, 2002, 143:1302-1304.
171. Garai, I.: Kvantitatív radioizotópos keringésvizsgálatok, Kandidátusi értekezés, 2004.
172. Garcia, J.H., Lassen N.A., Weiller, C., Sperling, B., Nakagawara, J.: Ischemic stroke and incomplete infarction. *Stroke*, 1996, 27:761-765.
173. Gardner, A., Pagani, M.: A review of SPECT in neuropsychiatric disorders: neurobiological background, methodology, findings and future perspectives. *Alasbimn. Journal*, 2003, 5:1-41.
174. Garnett, E.S., Nahmias, C., Firnau, G.: Central dopaminergic pathway in hemiparkinsonism examined by positron emission tomography. *Can. J. Neurol. Sci.*, 1984, 11:174-179.
175. Gaszner, P.: Az affektív betegségek komplex elemzése. Doktori tézisek, 1995.
176. Gilde, K., Bánfalvi, T., Borbola, K., Fejős, Zs., Liskay, G., Papp, A., Ábrahám, K., **Borbély, K.**: Melanomák és PET-CT a saját beteganyagunkban. A Magyar Onkológusok Társaságának XXVII. Jubileumi Kongresszusa, Budapest, 2007. november 8-10. *Magyar Onkológia*, 2007, 51:324.
177. Gilde, K., **Borbély, K.**, Bánfalvi, T., Fejős, Zs., Liskay, G., Papp, A.: Clinical experience with PET/CT in malignant melanoma. *EANM, München*, 2008. október 11-15. *EJNM*, 2008, 35 (Suppl. 2):S274.
178. Gilde, K., **Borbély, K.**, Bánfalvi, T., Fejős, Zs., Liskay, G., Papp, A.: PET/CT alkalmazása során nyert tapasztalatok melanómában. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*, 2008, 84:173-204.
179. Gilde, K.: Profilaktikus regionális besugárzás szerepe melanómában. Értekezés a prognosztikus faktorok tükrében. Kandidátusi értekezés, 1994.
180. Gjedde, A., Hansen, S.B., Knudsen, G.M. and Paulson, O.B. (Editors): *Physiological Imaging of the Brain with PET*. 1st edition Academic Press, 2002.
181. Glázer, E.: Aldosteron a klinikai orvostudományban. Doktori tézisek, 1994.
182. Glover, G., Lee, A.: Motion artifacts in fMRI: comparison of 2DFT with PR and spiral scan methods. *Magn. Reson. Med.*, 1995, 33:624-635.
183. Gödény, M., **Borbély, K.**, Ormándi, K., Péntek, Z., Szabó, É., Szilvási, I.: A képalkotó vizsgálati módszerek szerepe és alkalmazásuk az emlődaganatok korszerű diagnosztikájában és szűrésében. *Magyar Onkológia*, 2000, 44:12-13.
184. Gödény, M.: A CT és MR vizsgálatok jelentősége az orrmelléküreg-gyulladások diagnosztikájában. Kandidátusi értekezés, 1992.
185. Gulyás, B., Nyáry, I., **Borbély, K.**: Is there an optimal glioma PET tracer already available? - The quest for recommendations for the validation of novel imaging markers for brain tumors. *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, 2008, 4:470-471.
186. Gyergyai, F.: A gyógyszerinterakció és a biokémiai moduláció lehetőségei a laphámsejtes fej-nyak daganatok kezelésében. Kandidátusi értekezés, 1992.

187. Halász, P., Balogh, A., Neuwirth, M., Vajda, J., Czirják, S., Tóth, Sz., Erőss, L., Bognár, L., Rásonyi, Gy., Janszky, J., Juhos, V., Fogarasi, A., Barsi, P., **Borbély, K.**, Trón, L., Havas, L.: A műtéti kezelés helye az epilepszia gyógyításában. *Clin. Neurosci./Ideggy. Szle.*, 2001, 54:89-104.
188. Halász, P.: *Epilepsiás tünetegyüttesek*. Springer, 1997.
189. Halldin, C., Farde, L., Höglberg, T., Mohell, N., Hall, H., Suhara, T., Karlsson, P., Nakashima, Y., Swahn, C.G.: Carbon-11-FLB 457: a radioligand for extrastriatal D2 dopamine receptors. *J. Nucl. Med.*, 1995, 36:1275-1281.
190. Hámori, J.: *Az emberi agy aszimmetriái*. Dialóg Campus, Budapest, 2005.
191. Hanley, J.A., McNeil, B.J.: The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 1982, 143:29-36.
192. Hansen, E.S., Hasselbalch, S., Law, I., Bolwig, T.G.: The caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder. Reduced metabolism following treatment with paroxetine: a PET study. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2002, 5:1-10.
193. Harcos, P.: *Agyi érbetegségek*. UCB Kiskönyvtár, 1997.
194. Hartje, W., Ringelstein, E.B., Kisting, B., Fabianek, D., Willmes, K.: Transcranial Doppler ultrasonic assessment of middle cerebral artery blood flow velocity changes during verbal and visuospatial cognitive tasks. *Neuropsychologia*, 1994, 32:1443-1452.
195. Hasegawa, B.H., Iwata, K., Wong, K.H., Wu, M.C., Da Silva, A.J., Tang, H.R., Barber, W.C., Hwang, A.H., Sakdinawat, A.E.: Dual-modality imaging of function and physiology. *Acad. Radiol.*, 2002, 9:1305-1321.
196. Hatakeyama, T., Kawai, N., Nishiyama, Y., Yamamoto, Y., Sasakawa, Y., Ichikawa, T., Tamiya, T.: 11C-methionine (MET) and 18F-fluorothymidine (FLT) PET in patients with newly diagnosed glioma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2008, 35:2009-2017.
197. Hauser, W.A., Hesdorffler, D.C.: *Epilepsy: Frequency, Causes and Consequences*. New York: Demos Publishers, 1990.
198. Heertum Van, R.L., Tikofsky, R.S., Masanori, I.: *Functional Cerebral SPECT and PET Imaging*; eds. 3rd ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins. 2000, 336 pages.
199. Herholz, K., Salmon, E., Perani, D., Baron, J.C., Holthoff, V., Frölich, L., Schönknecht, P., Ito, K., Mielke, R., Kalbe, E., Zündorf, G., Delbeuck, X., Pelati, O., Anchisi, D., Fazio, F., Kerrouche, N., Desgranges, B., Eustache, F., Beuthien-Baumann, B., Menzel, C., Schröder, J., Kato, T., Arahata, Y., Henze, M., Heiss, W.D.: Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage*, 2002, 17:302-316.
200. Hietala, S.O., Silfvenius, H., Aasly, J., Olivecrona, M., Jonsson, L.: Brain perfusion with intracarotid injection of 99mTc-HMPAO in partial epilepsy during amobarbital testing. *Eur. J. Nucl. Med.*, 1990, 16:683-686.
201. Horváth, Zs., Láng, I., Kásler, M., **Borbély, K.**: PET/CT diagnosztika aktuális kérdései az emlőrákos betegek diagnosztikájában. A Magyar Onkológusok Társaságának XXVIII. Jubileumi Kongresszusa, Budapest, 2009. november 12-14. *Magyar Onkológia*, 2009, 53 (Suppl.)50.
202. Hughes, A.J., Lees, A.J., Stern, G.M.: Apomorphine test to predict dopaminergic responsiveness in parkinsonian syndromes. *Lancet*, 1990, 2:832-834.
203. Hume, S.P., Opacka-Juffry, J., Myers, R., Ahier, R.G., Ashworth, S., Brooks, D.J., Lammertsma, A.A.: Effect of L-Dopa and 6-hydroxydopamine lesioning on 11C-raclopride binding in rat striatum, quantified using PET. *Synapse*, 1995, 21:45-53.
204. Jánoki, Gy.: *Fehérjealapú radioaktív gyógyszerek előállítása és radiofarmakológiai vizsgálata*. Kandidátusi értekezés, 1994.
205. Janszky, J., Rásonyi, G., Fogarasi, A., Bognár, L., Erőss, L., Barsi, P., Halász, P.: Műtéttel gyógyítható epilepszia – összefoglaló tanulmány. *Orv. Hetilap*, 2001, 142:1597-1604.
206. Jeffries, K.J., Schooler, C., Schoenbach, C., Herscovitch, P., Chase, T.N., Braun, A.R.: The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome: an FDG PET study III: functional coupling of regional cerebral metabolic rates. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 27:92-104.
207. Jellinger, K.: The pathology of parkinsonism. In: Marsden, C.D., Fahn, S. (eds) *Movement disorders*, vol 2 London: Butterworths, 1987, 124-165.
208. Jones, T.H., Morawetz, R.B., Crowell, R.M., Marcoux, F.W., FitzGibbon, S.J., DeGirolami, U., Ojemann, R.G.: Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J. Neurosurg.*, 1981, 54:773-782.
209. Juhász, Cs., Scheidl, E., Szirmai, I.: Reversible focal MRI abnormalities due to status epilepticus. An EEG, single photon emission computed tomography, transcranial Doppler follow-up study. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1998, 107:402-407.
210. Julow, J., Lányi, F., Hajda, M., Szeifert, Gy., Bálint, K., Drasny, G., Pásztor, E., Fedorcsák, I., **Borbély, K.**, Nyáry, I.: Treatment of cystic craniopharyngiomas with 90 yttrium silicate colloid in the last 20 years. *Neurosurg. Focus (Journal of Neurosurgery)*, 1997, 3:1-6.
211. Julow, J.: *Agydaganatok képfúzió vezérelt brachyterápiája 2008*, Doktori értekezés.
212. Kásler, M., Gődény, M., **Borbély, K.**: PET-CT vizsgálatok onkológiai indikációi. Konszenzus Konferencia, OOI, 2005. 09.14. Konferencia jegyzet.
213. Kásler, M.: *A komplex onkodiagnosztika irányelvei*, Semmelweis Kiadó, 2008.

214. Kato, T., Shinoda, J., Nakayama, N., Miwa, K., Okumura, A., Yano, H., Yoshimura, S., Maruyama, T., Muragaki, Y., Iwama, T.: Metabolic assessment of gliomas using [11C]-methionine, [18F]-fluorodeoxyglucose, and [11C]-choline positron-emission tomography. *Am. J. Neuroradiol.*, 2008, 29:1176-1182.
215. Kawai, N., Kagawa, M., Miyake, K., Nishiyama, Y., Yamamoto, Y., Shiraishi, H., Ichikawa, T., Tamiya, T.: Use of 11F-fluorothymidine positron emission tomography in brain tumor. *No. Shinkei. Geka.*, 2009, 37:657-664.
216. Kempster, P.A., Frankel, J.P., Stern, G.M., Lees, A.J.: Comparison of motor response to apomorphine and levodopa in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*, 1990, 53:1004-1007.
217. Kenéz, J.: A subarachnoidealis cisternák pneumoencephalographiás rétegfelvételi röntgenanatómiája. Kandidátusi értekezés, 1975.
218. Kim, S.G., Ashe, J., Hendrich, K., Ellermann, J.M., Merkle, H., Ugurbil, K., Georgopoulos, A.P.: Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness. *Science*, 1993, 261:615-617.
219. Klinge, P., Berding, G., Brinker, T., Schuhmann, M., Weckesser, E., Knapp, W.H., Samii, M.: The role of cerebral blood flow and cerebrovascular reserve capacity in the diagnosis of chronic hydrocephalus--a PET-study on 60 patients. *Acta. Neurochir.* 2002, 81 (Suppl.):39-41.
220. Klinge, P., Berding, G., Brinker, T., Schuhmann, M., Knapp, W.H., Samii, M.: PET-studies in idiopathic chronic hydrocephalus before and after shunt-treatment: the role of risk factors for cerebrovascular disease (CVD) on cerebral hemodynamics. *Acta. Neurochir.*, 2002, 81 (Suppl.):43-45.
221. Klingelhöfer, J., Matzander, G., Sander, D., Schwarze, J., Boecker, H., Bischoff, C.: Assessment of functional hemispheric asymmetry by bilateral simultaneous cerebral blood flow velocity monitoring. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1997, 17:577-585.
222. Knecht, S., Deppe, M., Ebner, A., Henningsen, H., Huber, T., Jokeit, H., Ringelstein, E.B.: Noninvasive determination of language lateralization by functional transcranial doppler sonography: A comparison with the Wada test. *Stroke*, 1998, 29:82-86.
223. Komoly, S.: Új lehetőség demyelinisációval járó betegségek kezelésére. Doktori tézisek, 1997.
224. Konrády, A., Szabolcs, I.: A pajzsmirigybetegek kezelésének korszerű szemlélete. Merck Kft, 2002.
225. Kopniczky, Z., Barzo, P., Pavics, L., Doczi, T., Bodosi, M., Csemay, L.: Our policy in diagnosis and treatment of hydrocephalus. *Childs. Nerv. Syst.*, 1995, 11:102-106.
226. Kopp, M.: A szorongásos és depressziós tünetegyüttes epidemiológiai, pszichofiziológiai és klinikai vizsgálata. Doktori tézisek, 1997.
227. Kordás, M., Cziráj, S., Nagy, I., Dóczi, T., **Borbély, K.**: Idiopathiás, krónikus, normális nyomású hydrocephalus: prospektív CT-tanulmány. *Clin. Neurosci./ideggy. Szle.*, 2000, 53:97-104.
228. Kovács, L. G.: Neuropeptid-neurotranszmitter kölcsönhatások a kísérletes kábítószer-addikció adaptív központi idegrendszeri folyamataiban. Doktori értekezés, 1985.
229. Köves, I.: Szemléleti változás a vastagbélbénásban. Kandidátusi értekezés, 1990.
230. Kuhl, D.E., Metter, E.J., Riege, W.H.: Patterns of local cerebral glucose utilization determined in Parkinson's disease by the [18F]fluorodeoxyglucose method. *Ann. Neurol.*, 1984, 15:419-424.
231. von Kummer, R., Holle, R., Rosin, L., Forsting, M., Hacke, W.: Does arterial recanalization improve outcome in carotid territory stroke. *Stroke*, 1995, 26:581-587.
232. Kung, H.F., Alavi, A., Chang, W., Kung, M., Keyes, J.W. Jr., Velchik, M.G., Billings, J., Pan, S., Noto, R., Rausch A., Reilly, J.: In vivo SPECT imaging of CNS D2 dopamine receptors: initial studies with Iodine-123-IBZM in humans. *J. Nucl. Med.*, 1990, 31:573-579.
233. Láng, I.: A sejtes citotoxicitás klinikuma és immunfarmakológiája. Doktori tézisek, 1984.
234. Láng, J.: 99mTc-val jelezhető in vivo diagnosztikus készletek fejlesztése és előállítás. Kandidátusi értekezés, 1984.
235. Lau, E.W., Drummond, K.J., Ware, R.E., Drummond, E., Hogg, A., Ryan, G., Grigg, A., Callahan, J., Hicks, R.J.: Comparative PET study using F-18 FET and F-18 FDG for the evaluation of patients with suspected brain tumour. *J Clin Neurosci.* . [Epub ahead of print] PMID: 20004582.
236. Lee, T., Seeman, P., Rajput, A., Farley, I.J., Hornykiewicz, O.: Receptor basis for dopaminergic supersensitivity in Parkinson's disease. *Nature*, 1978, 273:59-61.
237. Lee, T.S., Ahn, S.H., Moon, B.S., Chun, K.S., Kang, J.H., Cheon, G.J., Choi, C.W., Lim, S.M.: Comparison of 18F-FDG, 18F-FET and 18F-FLT for differentiation between tumor and inflammation in rats. *Nucl. Med. Biol.*, 2009, 36:681-686.
238. Leenders, K.L., Palmer, A.J., Quinn, N., Clark, J.C., Firnau, G., Garnett, E.S., Nahmias, C., Jones, T., Marsden, C.D.: Brain dopamine metabolism in patients with Parkinson's disease measured with positron emission tomography. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1986, 49:853-860.
239. Lehoczy, O.: Optimal'nue variantü, lecsenija karcinomü endrometrija I sztdii. Kandidátusi értekezés, 1990.
240. Lengyel, Zs., Szakáll, Sz., Kajáry, K., Molnár, P., Rosta, A., Deák, B., Schneider, T., Várady, E., **Borbély, K.**, Molnár, Zs.: A korai válasz megítélése agresszív lymphomás betegekben FDG PET/CT segítségével. MONT XVI. Kongresszusa, Debrecen, 2009. július 2-4. *Nucl. Med. Review*, 2009, 12:1.
241. Levitt, A.J., Boyle M.H., Joffe, R.T., Bauml, Z.: Estimated prevalence of the seasonal subtype of major depression in a Canadian community sample. *Can. J. Psychiatry*, 2000, 45:650-654.

242. Lilja, A., Bergström, K., Hartvig, P., Spännare, B., Halldin, C., Lundqvist, H., Långström, B.: Dynamic study of supratentorial gliomas with L-methyl-11C-methionine and positron emission tomography. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 1985, 6:505-514.
243. Lilja, A., Lundqvist, H., Olsson, Y., Spännare, B., Gullberg, P., Långström, B.: Positron emission tomography and computed tomography in differential diagnosis between recurrent or residual glioma and treatment-induced brain lesions. *Acta Radiol.*, 1989, 30:121-128.
244. Liskay, G., Kásler, M., Gilde, K., Fejős, Z., **Borbély, K.**: The impact of FDG-PET/CT in malignant melanoma: A retrospective analysis of 158 consecutive studies. 56th SNM Annual Meeting, Toronto, June 13-17, 2009. *J. Nucl. Med.*, 2009, 50 (Suppl. 2):1708.
245. Liskay, G., Kásler, M., Gilde, K., Fejős, Zs., Lengyel, Zs., **Borbély, K.**: The clinical usefulness of FDG-PET/CT in the management of patients with malignant melanoma. MONT XVI. Kongresszusa, Debrecen, 2009. július 2-4. *Nucl. Med. Review*, 2009, 12:1.
246. Liskay, G.: Sentinel nyirokcsomó biopsia és prognózis melanoma malignumban. Ph.D. értekezés, 2006.
247. Loring, D., Meador, K., Lee, G., King, D.: Amobarbital effects and lateralized brain function: The Wada Test. Springer-Verlag, New York, 1992.
248. Lozza, C., Baron, J.C., Eidelberg, D., Mentis, M.J., Carbon, M., Marie, R.M.: Executive processes in Parkinson's disease: FDG-PET and network analysis. *Hum. Brain Mapp.*, 2004, 22:236-245.
249. Lövey, J., Ágoston, P., Czigner, K., Major, T., Lengyel, Zs., Polgár, Cs., Fodor, J., Gődény, M., Remenár, É., Kásler, M., **Borbély, K.**: Sugárterápia és PET-CT a saját beteganyagunkban. A Magyar Onkológusok Társaságának XXVII. Jubileumi Kongresszusa, Budapest, 2007. november 8-10.; *Magyar Onkológia*, 2007:51:266. *Magyar Onkológia*, 2007, 51:357.
250. Lövey, J., Ágoston, P., Czigner, K., Major, T., Lengyel, Zs., Polgár, Cs., Fodor, J., Gődény, M., Kásler, M., **Borbély, K.**: PET-CT alapú besugárzástervezés saját tapasztalat és irodalmi áttekintés alapján. A Magyar Sugárterápiás Társaság VIII. Kongresszusa, Debrecen, 2007. október 25-27.; *Magyar Onkológia*, 2007, 51:266.
251. Lövey, J., Czigner, K., Major, T., Lengyel, Zs., Pap, É., Ágoston, P., Polgár, Cs., Kásler, M. **Borbély, K.**: A PET/CT alkalmazása a besugárzástervezésben: technikai követelmények, minőségbiztosítás, valamint a klinikai alkalmazás távlatai a saját anyag és a szakirodalom áttekintése alapján. A Magyar Onkológusok Társaságának XXVIII. Jubileumi Kongresszusa, Budapest, 2009. november 12-14. *Magyar Onkológia*, 2009, 53 (Suppl.):70.
252. Lövey, J.: A daganatok sugárkezelésének kísérletes és klinikai vizsgálata. Ph.D. értekezés, 2004.
253. Lucey, J.V., Costa, D.C., Busatto, G., Pilowsky, L.S., Marks, I.M., Ell, P.J., Kerwin, R.W.: Caudate regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder, panic disorder and healthy controls on single photon emission computerised tomography. *Psychiatry. Res.*, 1997, 74:25-33.
254. Malik, J.M., Lee, J.H., Jane, J.J.: Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: does it still exist? *Proc. Am. Soc. Neurosurg.*, 1991, 10:260-260.
255. Manelfe, C., Cellier, P., Sobel, D., Prevost, C., Bonafe, A.: Cerebrospinal fluid rhinorrhea: evaluation with metrizamide cisternography. *AJR, Am. J. Roentgenol.*, 1982, 138:471-476.
256. Martin, W.R., Stoessl, A.J., Adam, M.J., Ammann, W., Bergstrom, M., Harrop, R., Laihin, A., Rogers, J.G., Ruth, T.J., Sayre, Cl.: Positron emission tomography in Parkinson's disease: glucose and dopa metabolism. In: *Advances in Neurology*. 45. kötet, Parkinson's disease. Szerk.: Yahr, M.D., Bergmann, K.J. Raven Press, New York. 1986, 95-98.
257. Martos, J., Molnár, K., **Borbély, K.**, Dobronyi, I.: A gyermekkori primer intracranialis ependymómák neuroradiológiai manifesztációja, különös tekintettel a prognózisra. *Clin. Neurosci./Idegy. Szle.*, 1995, 48:374-382.
258. Martos, J.: Három-dimenziós rekonstrukciók a neuroradiológiában. Kandidátusi értekezés, 1994.
259. Mayer, Á.: Sugárterápiás módszerek alkalmazása és helye a rosszindulatú bőrdaganatok ellátásában. Kandidátusi értekezés, 1984.
260. Mazziotta, J.C., Huang, S.C., Phelps, M.E., Carson, R.E., MacDonald, N.S., Mahoney, K.: A noninvasive positron computed tomography technique using oxygen-15 labeled water for evaluation of neurobehavioral task batteries. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1985, 5:70-78.
261. Mészáros, Á., Tariska, P., Barsi, P., **Borbély, K.**: Az időskori úgynevezett idiopátiás normotenzív hydrocephalus, mint a reverzibilis demenciák lehetséges oka a mindennapi neuropszichiátriai gyakorlatban. *Psychiatria Hung.*, 1996, 11:389-398.
262. Molnár, Z., Deák, B., Lengyel, Z., Molnár, P., Rosta, A., Schneider, T., Sendovsk-Lakos, M., Várady, E., Kásler, M., **Borbély, K.**: The predictive value of PET/CT for progression of malignant lymphoma: A retrospective analysis after first line therapy. 56th SNM Annual Meeting, Toronto, June 13-17, 2009. *J. Nucl. Med.*, 2009, 50 (Suppl. 2):1323.
263. Molnár, Zs., Deák, B., Lengyel, Zs., Molnár, P., Rosta, A., Schneider, T., Sendlovski-Lakos, M., Várady, E., **Borbély, K.**: Lymphomák és PET-CT a saját beteganyagunkban. A Magyar Onkológusok Társaságának XXVII. Jubileumi Kongresszusa, Budapest, 2007. november 8-10. *Magyar Onkológia*, 2007, 51:368.
264. Molnár, Zs., Deák, B., Lengyel, Zs., Molnár, P., Rosta, A., Schneider, T., Várady, E., Kásler, M., **Borbély, K.**: The Diagnostic Accuracy of 18F-FDG PET/CT as a Restaging Method for Malignant lymphomas. MONT XVI. Kongresszusa, Debrecen, 2009. július 2-4. *Nucl. Med. Review.*, 2009, 12:1.

265. Monostori, Zs., Heiler, Z.: A modern képalkotó eljárások szerepe a nem kissejtes hörgőrákok preoperatív diagnosztikájában és a műtéti terv felállításában. Kandidátusi értekezés, 1994.
266. Mosskin, M., von Holst, H., Bergström, M., Collins, V.P., Eriksson, L., Johnström, P., Norén, G.: Positron emission tomography with 11C-methionine and computed tomography of intracranial tumours compared with histopathologic examination of multiple biopsies. *Acta Radiol.*, 1987, 28:673-681.
267. Nagy, D., **Borbély, K.**: A nukleáris medicinális vizsgálatok klinikai jelentősége a pajzsmirigydöbök funkciók megítélésében. *Magyar Radiológia*, 2009, 83:249-253.
268. Nagy, T.G., Jelenicsik, I., Szirmai, I.: Primary progressive aphasia: a case report. *Eur. J. Neurol.*, 1999, 6:515-519.
269. Nagy, Z.: Vér-agy gát és az agyi endothelium. Doktori tézisek, 1990.
270. Nelson, L., Lapsiwala, S., Houghton, V.M., Noyes, J., Sadrzadeh, A.H., Moritz, C.H., Meyerand, M.E., Badie, B.: Preoperative mapping of the supplementary motor area in patients harboring tumors in the medial frontal lobe. *J. Neurosurg.*, 2002, 97:1108-1114.
271. Nemesi, I., Kálmánchey, R., Kelemen, A., Szikora, I., **Borbély, K.**: Moya-moya betegség – esettanulmány. *Gyermekegyógyászat*, 2003, 54:49-54.
272. Németh, A., Bábel, B. T., Pataki, É., Csigó, K., Mórotz, K., Lukács, E., **Borbély, K.**: Terápiarezisztens kényszerbetegség műtéti kezelése. Első hazai klinikai tapasztalatok - egyéves követés során. *Psychiat. Hung.*, 2002, 17:119-130.
273. Németh, A.: Klinikai és biológiai vizsgálatok téli depresszióban és kényszerbetegségeknél. Kandidátusi értekezés, 1994.
274. Németh, Gy.: A dopamin szerepe a tudatzavarokban és az agy ischaemiás károsodásában. Kandidátusi értekezés, 1990.
275. Neuwirth, M., **Borbély, K.**, Kopcsányi, Zs.: A 99mTc-HMPAO SPECT jelentősége a terápiarezisztens epilepsziás gyermekek kivizsgálásában. *Clin. Neurosci./Idegy. Szle.*, 1997, 50:386-392.
276. Niedermeyer, E., Lopes da Silva, F. (eds): *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 2nd ed. Baltimore: Urban and Schwarzenberg, 1987.
277. Nyáry, I., Vajda, J., Endres, M., **Borbély, K.**, Deák, Gy., Szikora, I., Pásztor, E.: Az agyi vazomotor reaktivitás változása ictus cerebrovascularis követően. *Idegy. Szle.*, 1990, 43:317-328.
278. Nyáry, I.: Regionális véráramlás és az agyi vérkeringés szabályozó mechanizmusainak szerepe az ictus cerebrovascularis klinikai lefolyásában. Kandidátusi értekezés, 1991.
279. Oláh, E.: Molekuláris és biokémiai támadási pontok a daganatsejtek szaporodásának gátlásában. Doktori tézisek, 1991.
280. Ommaya, A.K.: Spinal fluid fistulae. In: Keener EB (ed.). *Clinical Neurosurgery. Proceedings of the Congress of Neurological Surgeons*, Atlanta, Georgia. Baltimore: Williams & Wilkins; 1976, 363-392.
281. Opacka-Juffry, J., Ashworth, S., Ahier R.G., Hume, S.P.: Modulatory effects of L-dopa on D2 dopamine receptor in rat striatum, measured using in vivo microdialysis and PET. *J. Neural. Transm.*, 1998, 105:349-364.
282. Osborn, A., Tong, K.: *Handbook of Neuroradiology: Brain and Skull*, 2nd edition. Mosby, 1996.
283. Ottó, Sz.: Elektroforézis-immunrecipitációs géltechnikák a korai daganat-felismerés szolgálatában. Doktori tézisek, 1991.
284. Owler, B.K., Pickard, J.D.: Normal pressure hydrocephalus and cerebral blood flow: a review. *Acta Neurol. Scand.*, 2001, 104:325-342.
285. Pagani, M., Kovalev, V.A., Lundqvist, R., Jacobsson, H., Larsson, S.A., Thurfjell, L.: A new approach for improving diagnostic accuracy of Alzheimer Disease and Frontal Lobe Dementia utilizing the intrinsic properties of the SPET data set. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2003, 30:1481-1488.
286. Pagani, M., Salmaso, D., **Borbély, K.**: Optimisation of statistical methodologies for a better diagnosis of neurological and psychiatric disorders by means of SPECT. *Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur.*, 2005, 8:140-149.
287. Palkó, A.: A vese-sejtes rák képalkotó diagnosztikájának korszerű szemlélete. Kandidátusi értekezés, 1991.
288. Palkovits, M.: A központi idegrendszer szerepe az aldosterontermelés szabályozásában. Doktori értekezés, MTA TMB, 1971.
289. Papp, É., Ágoston, P., Székely, J., Czigler, K., **Borbély, K.**, Polgár, Cs.: FDG-PET/CT fúzió alapján végzett besugárzástervezés nyelőcsőtumoros betegek neoadjuváns sugárkezelésében. Prospektív vizsgálat - kezdeti eredményeink. (PET/CT fúzióval tervezett nyelőcsőtumoros betegek sugárkezelése neoadjuváns radiokemoterápia részeként prospektív vizsgálat - kezdeti eredményeink.) *Magyar Sugárterápiás Társaság IX. kongresszusa*, Pécs, 2009. május 21-23. *Magyar Onkológia*, 2009, 53:213.
290. Papp, Z.: A magzat velőcsőzáródási rendellenességeinek prénatális diagnosztikája, Doktori tézisek, 1980.
291. Pásztor, E., Vajda, J.: *Idegsebészet. Medicina*, 1995.
292. Patay, Z.: Alkalmazott mágneses magrezonanciás neuro-angiographia. Kandidátusi értekezés, 1994.
293. Pate, B.D., Kawamata, T., Yamada, T., McGeer, E.G., Hewitt, K.A., Snow, B.J., Ruth, T.J., Calne, D.B.: Correlation of striatal fluorodopa uptake in the MPTP monkey with dopaminergic indices. *Ann. Neurol.*, 1993, 34:331-338.
294. Pávics, L.: Korszerű nukleáris medicinai módszerek a központi idegrendszer vizsgálatában. Doktori tézisek, 2002.
295. Perlmutter, J.S., Kilbourn, M.R., Raichle, M.E., Welch, M.J.: MPTP-induced up-regulation of in vivo dopaminergic radioligand-receptor binding in humans. *Neurology*, 1987, 37:1575-1579.

296. Petersen, S.E., Fox, P.T., Posner, M.I., Mintun, M., Raichle, M.E.: Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature*, 1988, 331:585-589.
297. Pierot, L., Desnos, C., Blin, J., Raisman, R., Scherman, D., Javoy-Agid, F., Ruberg, M., Agid, Y.: D1-and D2-type dopamine receptors in patients with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *J. Neurol. Sci.*, 1988, 86:291-306.
298. Pléh, Cs.: A mondatmegértés a magyar nyelvben: pszicholingvisztikai kísérletek és modellek. Doktori tézisek, 1994.
299. Pöpperl, G., Kreth, F.W., Mehrkens, J.H., Herms, J., Seelos, K., Koch, W., Gildehaus, F.J., Kretschmar, H.A., Tonn, J.C., Tatsch, K.: FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, 2007, 34:1933-1942.
300. Price, S.J., Fryer, T.D., Cleij, M.C., Dean, A.F., Joseph, J., Salvador, R., Wang, D.D., Hutchinson, P.J., Clark, J.C., Burnet, N.G., Pickard, J.D., Aigbirhio, F.I., Gillard, J.H.: Imaging regional variation of cellular proliferation in gliomas using 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine positron-emission tomography: an image-guided biopsy study. *Clin. Radiol.*, 2009, 64:52-63.
301. Pulay, T.: A nőgyógyászati rosszindulatú daganatok gyógykezelésének és kórlefolyásának monitorizálása. Doktori tézisek, 1987.
302. Rajna, P.: Klinikai jelentőségű élettani védekezőrendszerek epilepsziában. Doktori tézisek, 1993.
303. Rásonyi, Gy., Halász, P., Vajda, J., Czirják, S., Barsi, P., **Borbély, K.**, Janszky, J., Baros, G., Zelei, Zs., Tóth, Sz., Szabó, Z., Erőss, L.: Az OPNI-HIETE Epilepszia Centrum beteginél 1992 és 1997 között végzett epilepszia műtétek kimenetele. Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga Magyar Tagozatának 4. kongresszusa. *Clin. Neurosci./Ideggy. Szle.*, 1998, 51:186-187.
304. Ráthonyi, E., Bodrogi, I., Gécsi, L., Gyergyai, F., **Borbély, K.**: Urogenitalis tumorok és PET-CT a saját beteganyagunkban. A Magyar Onkológusok Társaságának XXVII. Jubileumi Kongresszusa, Budapest, 2007. november 8-10. *Magyar Onkológia*, 2007, 51:386.
305. Rauch, S.L., Dougherty, D.D., Cosgrove, G.R., Cassem, E.H., Alpert, N.M., Price, B.H., Nierenberg, A.A., Mayberg, H.S., Baer, L., Jenike, M.A., Fischman, A.J.: Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for obsessive compulsive disorder. *Biol. Psychiatry*, 2001, 50:659-667.
306. Rauch, S.L., Whalen, P.J., Curran, T., Shin, L.M., Coffey, B.J., Savage, C.R., McInerney, S.C., Baer, L., Jenike, M.A.: Probing striato-thalamic function in obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome using neuroimaging methods. *Adv. Neurol.*, 2001, 85:207-224.
307. Regöly-Mérei, J.: Az urgens sonographia szerepe az acut hasi kórképek és a postoperatív szövödmények felismerése. Kandidátusi értekezés, 1988.
308. Remenár, É., **Borbély, K.**, Lengyel, Zs., Gődény, M., Kásler, M.: A PET/CT diagnosztika aktuális kérdései fej-nyaki daganatok komplex kezelésében. A Magyar Onkológusok Társaságának XXVIII. Jubileumi Kongresszusa, Budapest, 2009. november 12-14. *Magyar Onkológia*, 2009, 53 (Suppl.):100.
309. Remond, A. (ed): *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. Vols 1-16. Amsterdam: Elsevier/North Holland, 1978.
310. Repa, I.: A carotis és a vertebró-basilaris rendszer MR angiographiás vizsgálata. Kandidátusi értekezés, 1994.
311. Riederer, F., Stamenkovic, M., Schindler, S. D., Kasper S.: [Tourette's syndrome - a review]. *Nervenarzt*, 2002, 73:805-819.
312. Rigó, J., **Borbély, K.**, Martos, J., Horváth, M.: Vakságot okozó meningeoma előfordulása terhességben. *Magyar Nőorvosok Lapja*, 1997, 60:149-151.
313. Rihmer, Z.: A bipoláris affektív betegségek korszerű diagnosztikája és ennek gyakorlati konzekvenciái különös tekintettel a szociádium predikciójára és prevenciójára. Doktori tézisek, 2002.
314. Rinne, U.K., Koskinen, V., Lonnberg, P.: Neurotransmitter receptors in the parkinsonian brain. In: Rinne, U.K., Kringler, M., Stamm, G. (eds) *Parkinson's disease. Current progress, problems and management*. Amsterdam, Elsevier, 1980, 93-107.
315. Risberg, J., Ingvar, D.H.: Patterns of activation in the grey matter of the dominant hemisphere during memorizing and reasoning. *Brain*, 1973, 96:737-756.
316. Romics, I.: Újabb diagnosztikus lehetőségek konzervatív és sebészeti terápiás eljárások prosztatarákos megbetegedésekben. Doktori tézisek, 1994.
317. Romics, L.: Az atherogenesis és zsírsanyagcsere zavarak összefüggése: érfali elváltozások, lipoproteinek és macrophagok anyagcserejének eltérései: Doktori értekezés tézisei, MTA TMB, 1994.
318. Rosta, A.: A hasi szonográfia szerepe a malignus limfómák klinikai kiterjedés-meghatározásában és lefolyás követésében. Kandidátusi értekezés, 1987.
319. Rougemont, D., Baron, J.C., Collard, P., Bustany, P., Comar, D., Agid, Y.: Local cerebral glucose utilization in treated and untreated patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1984, 47:824-830.
320. Rozas, G., Liste, I., Guerra, M.J., Labandeira-Garcia, J.L.: Sprouting of the serotonergic afferents into striatum after selective lesion of the dopaminergic system by MPTP in adult mice. *Neurosci. Lett.*, 1998, 245:151-154.
321. Russel, D., Rubinstein, L.J.: Tumours of central neuroepithelial origin. In: *Pathology of tumours of the nervous system*. 5th ed., Baltimore, MD; Williams & Wilkins, 1989, 83-350.

322. Sachdev, P., Trollor, J., Walker, A., Wen, W., Fulham, M., Smith, J.S., Matheson, J.: Bilateral orbitomedial leucotomy for obsessive-compulsive disorder: a single-case study using positron emission tomography. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, 2001, 35:684-690.
323. SAS/STAT User's GUIDE. SAS Institute Inc., Cary. 1992.
324. Saxena, S., Rauch, S.L.: Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.*, 2000, 23:563-586.
325. Schulthess von, G.K. (Editor): *Molecular Anatomic Imaging: PET-CT and SPECT-CT Integrated Modality Imaging*. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
326. Schwarz, J., Tatsch, K., Arnold, G., Ott, M., Trenkwalder, C., Kirsch, C.M., Oertel, W.H.: 123I-Iodobenzamide-SPECT in 83 patients with de novo parkinsonism. *Neurology*, 1993, 43:17-20.
327. Scserbakova, E., Snigirev, V.S., Naumenko, V.I., Lysachev, A.G., Lazarev, V.A., Loshakov, V.A., Lurishchev, E.P., **Borbély, K.**: Internal hydrocephalus and basal liquorrhea (radionuclide data). *Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N. N. Burdenko*, 1993, 3:22-24.
328. Senda, M., Kimura, Y., Herscovitch, P.: *Brain Imaging Using PET*. Elsevier Science (USA), 2002.
329. Siesjö, B.K., Zhao, Q., Pahlmark, K., Siesjö, P., Katsura, K., Folbergrová, J.: Glutamate, calcium, and free radicals as mediators of ischemic brain damage. *Ann. Thorac. Surg.*, 1995, 59:1316-1320.
330. Simkovics, M., **Borbély, K.**, Pásztor, E.: Determination of nasal liquorrhea by means of radionuclide cisternography. *Acta Neurochir*, 1988, 93:45-49.
331. Simkovics, M., **Borbély, K.**, Pásztor, E.: Nasalis liquorcsorgás kimutatása radioizotóp ciszternográfiával. *Magyar Radiol.*, 1987, 61:147-153.
332. Singer, H.S., Szymanski, S., Giuliano, J., Yokoi, F., Dogan, A.S., Brasic, J.R., Zhou, Y., Grace, A.A., Wong, D.F.: Elevated intrasynaptic dopamine release in Tourette's syndrome measured by PET. *Am. J. Psychiatry*, 2002, 159: 1329-1336.
333. Sinkovics, I.: Radionuklidnaja diagnosztika narusenij funkcii pecseni i pocsek pri hmioterapii bol'nüh sz nekotörümi zlokacsesztvennümü novoobrazovanijami. Kandidátusi értekezés, 1990.
334. Spannare, B.J.: Supratentorial astrocytomas grades III and IV in adult patients. Thesis, University of Uppsala, 1981.
335. Sterkers, J.M., Viala, P., Benghalem, A.: Recurrence of acoustic neurinomas. *Rev Laryngol Otol Rhinol*, 1988, 109:71-73.
336. Strausz, J.: Bronchoalveolaris sejtek morfológiai és functionális jellemzése interstitialis tüdőbetegségekben. Doktori tézisek, 1989.
337. Swedo, S.E., Rapoport, J.L., Leonard, H., Lenane, M., Cheslow, D.: Obsessive-compulsive disorders in children and adolescents. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1989, 46:335-345.
338. Swedo, S.E., Pietrini, P., Leonard, H.L., Schapiro, M.B., Rettew, D.C., Goldberger, E.L., Rapoport, S.I., Rapoport, J.L., Grady, C.L.: Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. Revisualization during pharmacotherapy. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1992, 49:690-694.
339. Szabo, Z., Kao, P.F., Scheffel, U., Suehiro, M., Mathews, W.B., Ravert, H.T., Musachio, J.L., Marenco, S., Kim, S.E., Ricaurte, G.A., Wong, D.F., Wagner, H.N. Jr., Dannals, R.F.: Positron emission tomography imaging of serotonin transporters in the human brain using [<sup>11</sup>C](+)-McN5652. *Synapse*, 1995, 20:37-43.
340. Szádóczky, E.: A kedélybetegségek epidemiológiája Magyarországon. A depressziós epizód lefolyásának klinikai aspektusai. Doktori tézisek, 2002.
341. Szeifert, Gy.: A craniopharyngeomák egyes kliniko-patológiai sajátosságairól. (Az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet 15 éves anyagának tapasztalatai alapján) Kandidátusi értekezés, 1994.
342. Szentirmay, Z.: A gyomorrák kialakulása: experimentalis és humánpatológiai megfigyelések. Kandidátusi értekezés, 1985.
343. Szikora, I.: Experimental techniques for the endovascular treatment of intracranial saccular aneurysms: Ph.D. értekezés (50.); SOTE 1998.
344. Szilvási, I.: Izotóp módszerek jelentősége a máj és epebetegségek vizsgálatában: Kandidátusi disszertáció, MTA TMB/1985.
345. Szirmai, I.: *Neurológia. Medicina*, 2005.
346. Sztriha, L., Pavics, L., Ambrus, E.: Epilepsia partialis continua: follow-up with <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-SPECT. *Neuropediatrics*. 1994, 25:250-254.
347. Tajti, J.: Genuin enzim- és immunmarkerek a senso-motoros rendszer kísérletesen előidézett degeneratív folyamataiban: Kandidátusi értekezés, MTA TMB, 1994.
348. Takáts, A.: Parkinson-kór és egyéb mozgászavarok. Melania, 2001.
349. Tariska, P.: *Emlékeztetavarok*. UCB Kiskönyvtár, 1995.
350. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology (1991). Assessment: Positron emission tomography. *Neurology*, 1991, 41:163-167.
351. Tímár, J.: Tumorsejt-extracelluláris matrix kölcsönhatás szerepe a daganatok progressziójában. Doktori tézisek, 1992.
352. Tringer, L.: A neurózisok motivációs elmélete. Kandidátusi értekezés, 1979.

353. Trón, L., Ésik, O., **Borbély, K.**, Clemens, B., Csernay, L., Csépany, T., Csiba, L., Degrell, I., Halász, P., Holló, A., Illés, Á., Kollár, J., Kőszegi, Zs., Németh, Gy., Novák, L., Nyáry, I., Pávics, L., Sikula, J., Szakáll, Sz., Gulyás, B. és a PET munkacsoport tagjai: Első hazai tapasztalatok pozitron emissziós tomográfiás (PET) vizsgálatokkal. Orvosi Hetilap, 1997, 138:259-269.
354. Tulassay, T.: Pitvari nátriuretikus peptid és egyéb vazoaktív hormonok szabályozó szerepe a folyadék- és elektrolitháztartásban. Doktori tézisek, 1988.
355. Vajda, J.: Agyalapi daganatok műtéti szövödményei és elhárításuk sebészi módszerei. Kandidátusi értekezés, 1994.
356. Vécsei, L.: Peptidek és kinureninek a központi idegrendszer megbetegedéseiben és állatkísérletes modellekben. Doktori tézisek, 1991.
357. Veres, R.: A dens axis törések korai, korszerű kezelése. Kandidátusi értekezés, 1993.
358. Viola, Á., Major, T., Kolumbán, Zs., Trón, L., Emri, M., Bajzik, G., **Borbély, K.**, Julow, J.: A CT/MR/Metionin-PET képfúzióval történő céltérfigatmeghatározás fontossága recidív low-grade gliomák (Grade 2) sztereotaxiás sugársebészete során. A Magyar Sugárterápiás Társaság VIII. Kongresszusa, Debrecen, 2007. október 25-27.; Magyar Onkológia, 2007, 51:282.
359. Vizi, E.Sz.: A neurokémiai transzmisszió modulációja; a presznaptikus gátlás és a membrán ATPáz jelentősége. Doktori tézisek, 1976.
360. van Waarde, A., Cobben, D.C., Suurmeijer, A.J., Maas, B., Vaalburg, W., de Vries, E.F., Jager, P.L., Hoekstra, H.J., Elsinga, P.H.: Selectivity of 18F-FLT and 18F-FDG for differentiating tumor from inflammation in a rodent model. J. Nucl. Med., 2004, 45:695-700.
361. Wada, J.: A new method for determination of the side of cerebral speech dominance: a preliminary report on the intracarotid injection of sodium amytal in man. Igaku. Scibutsugaku, 1949, 4:221-222.
362. Wada, J.A.: Differential diagnosis of epilepsy. EEG Clin Neurophysiol, 1985, 37:285-311.
363. Warburg, O.: The metabolism of tumors. Arnold Constable, London. 1930.
364. Wester, H.J., Herz, M., Weber, W., Heiss, P., Senekowitsch-Schmidtke, R., Schwaiger, M., Stöcklin, G.: Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. J. Nucl. Med., 1999, 40:205-212.
365. Winger, M. J., Macdonald, D. R., Cairncross, J. G.: Supratentorial anaplastic gliomas in adults. The prognostic importance of extent of resection and prior low-grade glioma. J. Neurosurg., 1989, 71:487-493.
366. Wintermark, M., Sesay, M., Barbier, E., **Borbély, K.**, Dillon, W.P., Eastwood, J.D., Glenn, T.C., Grandin, C.B., Pedraza, S., Soustiel, J-F., Nariai, T., Zaharchuk, G., Caillé, J.M., Dousset, V., Yonas, H.: Comparative Overview of Brain Perfusion Imaging Techniques. Stroke, 2005, 36:E88-89. Epub.
367. Wintermark, M., Sesay, M., Barbier, E., **Borbély, K.**, Dillon, W.P., Eastwood, J.D., Glenn, T.C., Grandin, C.B., Pedraza, S., Soustiel, J-F., Nariai, T., Zaharchuk, G., Caillé, J.M., Dousset, V., Yonas, H.: Comparative Overview of Brain Perfusion Imaging Techniques. J. Neuroradiol., 2005, 32:294-314.
368. Wolfson, L.I., Leenders, K.L., Brown, L.L., Jones, T.: Alterations of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in Parkinson's disease. Neurology, 1985, 35:1399-1405.
369. Wong, D.F., Gjedde, A., Wagner, H.N. Jr.: Quantification of neuroreceptors in the living human brain. I. Irreversible binding of ligands. J. Cereb. Blood Flow Metab., 1986, 6:137-146.
370. Wong, D. F.; Wagner, H. N. Jr.; Dannals, R. F.; Links, J. M.; Frost, J. J.; Ravert, H. T.; Wilson, A. A.; Rosenbaum, A. E.; Gjedde, A.; Douglass, K. H.; Petronis, J. D.; Folstein, M. F.; Toung, J. K. T.; Burns, H. D.; Kuhar, M. J.; Wong, D. F. : Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron tomography in the living human brain. Science, 1984, 226:1393-1396.
371. Yarowsky, P.J., Ingvar, D.H.: Neuronal activity and energy metabolism. Federation Proc., 1981, 40:2358-2363.
372. Zámbo, K.: A radioizotópos first passage vizsgálat helyének újraértékelése a kardiopulmonális diagnosztikában. Kandidátusi értekezés, 1993.
373. Zsiray, M., Markóczy, Z., Magyar, M., Lengyel, Z., Szakáll, S., Fekesházy, A., Kásler, M., **Borbély, K.**: The Clinical Impact of 18F-FDG PET/CT on Management of Patients with Lung Cancer. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Barcelona, 2009. október 10-14. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2009, 36 (Suppl. 2):166-167.
374. Zsiray, M., Markóczy, Zs., Lengyel, Zs., Fekesházy, A., **Borbély, K.**: PET-CT a tüdőrák mediastinalis stagingjében. A Magyar Onkológusok Társaságának XXVIII. Jubileumi Kongresszusa, Budapest, 2009. november 12-14. Magyar Onkológia, 2009, 53 (Suppl.):143.
375. Zsiray, M., Markóczy, Zs., Magyar, M., Lengyel, Zs., Fekesházy, A., **Borbély, K.**: A számítógépes rétegvizsgálattal kombinált pozitronemissziós tomográfia (PET-CT) diagnosztikus értéke tüdőrákban (Tapasztalataink 408 beteg kapcsán). Magyar Onkológia, 2009, 53:17-21.
376. Zsiray, M., Markóczy, Zs., Magyar, M., Lengyel, Zs., Fekesházy, A., Kásler, M., **Borbély, K.**: 18F-FDG PET/CT in Lung Cancer: A Retrospective Analysis of 415 Studies. MONT XVI. Kongresszusa, Debrecen, 2009. július 2-4. Nucl. Med. Review, 2009, 12:1.
377. Zsiray, M., Markóczy, Zs., Szabó, Zs., Lengyel, Zs., Fekesházy, A., **Borbély, K.**: PET-CT vizsgálatok tüdőrákban. A Magyar Onkológusok Társaságának XXVII. Jubileumi Kongresszusa, Budapest, 2007. november 8-10. Magyar Onkológia, 2007, 51:419.

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

<sup>11</sup>C-Met – <sup>11</sup>C-Metionin  
<sup>11</sup>C-NMSP – <sup>11</sup>C-N-Metilszpiroperon  
<sup>123</sup>I-IBZM – <sup>123</sup>I-3-jodo-6-metoxibenzamid  
<sup>18</sup>F-FDG – <sup>18</sup>F-fluor-dezoxiglükóz  
<sup>18</sup>F-FET – <sup>18</sup>F-Fluoretiltirozin – (O-(2-[<sup>18</sup>F])-fluor-etil-l-tirozin  
<sup>18</sup>F-FLT – <sup>18</sup>F-fluortimidin  
<sup>18</sup>F-kolin – <sup>18</sup>F-fluor-metil-kolin  
<sup>99m</sup>Tc-DTPA – dietilén-triamin-pentaacetát  
<sup>99m</sup>Tc-mal – <sup>99m</sup>Technécium  
AI – aszimmetria index  
AUC – the areas under the ROC curves  
AVM – arteriovenosus malformáció  
BG – basalis ganglion  
CE – cerebellum  
CI – konfidencia intervallum  
CIN – cinguláris  
CT – Computer Tomográf  
DAF – duralis arteriovenosus fistula  
DWI - Diffusion Weighted Imaging  
ECD – N,N-1,2,etilén-bis-L-cisztein-dietilén-észter  
FC – frontális cortex  
Fmr – funkcionális Mágneses Rezonancia  
fTCD – funkcionális Transcranialis Doppler  
HMPAO – hexametilén-propilén-amin-oxim  
iv – intravénás  
KClO<sub>4</sub> – Káliumperklorát  
LP – lumbo-peritoneális  
MPTP – 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin  
MR – Mágneses Rezonancia  
MSA – multiszipstémás atrophia

NEK - Nemzetközi Egészségügyi Központ  
NIH – National Institutes of Health  
NPH – normal pressure hydrocephalus – *normotenzív hydrocephalus*  
OC – occipitalis cortex  
OCD – Obsessive-compulsive disorder – kényszerbetegség  
OITI – Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet (ma: Országos Idegtudományi Intézet)  
PC – parietalis cortex  
PET – pozitron emissziós tomográfia  
PET/CT – pozitron emissziós tomográfia / computer tomográfia  
PSB – progresszív szupranukleáris bénulás  
rCBF – regional cerebral blood flow – regionális agyi véráramlás  
rfn – radiofarmakon  
ROC – receiver operating characteristics  
ROI – Region of Interest  
SN – substantia nigra  
SPECT – Single Photon Emissziós Computer Tomográf  
SPM – statisztikai parametrikus mapping – statisztikai parametrikus feltérképezés  
SRI – serotonergic reuptake inhibitor – szerotoninerg reuptake gátló  
SUV – standard uptake value  
TC – temporalis cortex  
TCD – Transcranialis Doppler  
VA – ventriculo-atriális  
VP – ventriculo-peritoneális  
WB – Whole Brain – teljes agykontúr

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném köszönetemet és hálámat kifejezni volt iskolai és egyetemi Tanárainknak, akik a kitüntetett szeretetük mellett nagyban hozzájárultak az értékrendszerem formálásához és érdeklődésemet a kihívást jelentő területek felé irányították az iskolai padtól mindaddig, amíg tehették.

Szeretettel gondolok Dr. Izabella Oganészán és Dr. Seja Mojsejevna Schenskaja Professzorokra, Dr. Ambrózy György Professzor Úrra, Dr. Király Magdolnára, akik felkeltették bennem az agy iránti érdeklődést, akik bevezettek a diagnosztikába, akik még az „invazivitás utáni siker” ízét is megszerettették velem és ameddig tehették, megosztották velem örömeiket és sikereiket.

Köszönöm Prof. Pásztor Emil Akadémikus Úrnak, hogy érdeklődéssel követte választásaimat, támogatását kedves mosollyal nyugtázta, vagy éppen sürgette a befejezni valókat, így éppen a be nem nyújtott doktori értekezésemet.

Köszönettel tartozom nagyhírű Mesteremnek, Giovanni Di Chiro Professzornak, fantasztikus energiáinak, logikus gondolkodásmódjának a megosztásáért, a kihívásokat választó útmutatásáért, a minőségi munka iránti igényéért, végtelenül korrekt magatartásáért, és nem utolsósorban, a morcos arc mögötti meleg szívéért.

Köszönöm az NIH, a Zürichi és Aarhusi Egyetemek, a Sydneyben, Klagenfurtban, Párizsban, Grazban, Moszkvában és Ungváron, és a világ más táján élő kutatóknak, barátaimnak a mind a mai napig fennálló töretlen barátságot és szakmai együttműködést.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Kásler Miklós Főigazgató Úrnak, aki segít a munkámban, minden elképzelésemben támogat, meghallgat és biztat, és amikor teheti bölcs és jó tanácsokkal lát el.

Köszönöm az Országos Onkológiai Intézet, az Országos Idegtudományi Intézet és más szoros együttműködésben lévő Intézmény Munkatársainak, volt és jelenlegi közvetlen Munkatársaimnak, Bizottsági Társaimnak a támogatását.

Köszönettel tartozom számos Kiadó Munkatársának, az ország számos Könyvtárosának, akik mindig készségesen segítettek a munkámban.

Végül, de nem utolsó sorban Családomnak köszönöm, hogy mindig ott voltak és ott vannak nekem, támogatnak, erősítenek, és mindig úgy tesznek, mintha őszintén elhinnék, hogy „ez az utolsó sürgős munka...”.