

***PERFÚZIÓS, METABOLIKUS ÉS
RECEPTOR-ALAPÚ SPECT- ÉS PET-
VIZSGÁLATOK:
PREKLINIKAI KUTATÁS ÉS KLINIKAI ALKALMAZÁSOK***

GARAI ILDIKÓ



**DEBRECENI
EGYETEM**

DEBRECENI EGYETEM KLINIKAI KÖZPONT

2026

Kutatási előzményeim

1996-ban kapcsolódtam be a Debreceni Egyetem Nukleáris Medicina tanszékén a radioizotóp nyomjelzőkkel végzett klinikai kutatásokba. Gyakorló radiológusként rácsodálkoztam és könnyen megigézett a funkcionális vizsgálatok radiológiai képalkotástól eltérő koncepciója, ahogy a biológiai jelenségeket le tudják írni. Korai kutatásaim a gyakorló klinikusok által feltett/ megfogalmazott kérdések köré fókuszálódtak. Vagyis olyan egyszerű nukleáris medicina megoldásokat kerestünk kollégáimmal, melyek a klinikusi döntéshozatalt segítik, támogatják egy adott terápiára a beteg kiválasztást, objektív betegkövetést biztosítanak és jobban megérthetővé teszik egyes betegcsoportok biológiai viselkedését.

Korai kutatásaim a PhD témavezetőm, Galuska László professzor úr érdeklődési területébe eső végtagkeringési vizsgálatokkal kapcsolatosak voltak. ^{99m}Tc -DTPA radiofarmakonnal végzett kézperfüziós vizsgálattal leírtuk primer és sekunder Raynaud betegség megjelenésének eltéréseit, vizsgáltuk a csoportok normál betegcsoporttól való különbözőségét. Kézkeringés vizsgálatok módszertanát tovább fejlesztve kidolgoztuk a dinamikus kézperfüziós szcintigráfia elvét ^{99m}Tc -HSA radiofarmakonnal, ami alkalmas volt provokációs tesztek végzésére, melynek során az ulnaris és radiális artéria szelektív leszorításával a két, kezet ellátó artériás keringés vizsgálatára. Ez a módszertani fejlesztés a szívsebészeket támogatta abban, hogy egy non-invazív objektív módszerrel megítéljék azoknak a betegeknek a kézkeringését, akiknél saját artéria radiális felhasználásával terveztek coronaria bypassst végezni. További perifériás keringés vizsgálatokat végeztünk az alsó végtag vonatkozásában is, melyek a kézperfüziós vizsgálathoz képest kevésbé voltak sikeresek. Hypotézisünk szerint a keringésben egyenletesen eloszló radiofarmakonnal lehetséges az alsó végtag kiáramlási pályájának objektív megítélése, számszerűsítése, mellyel előre becsülhető lenne az aortobifemorális-femoropopliteális bypass műtét sikeressége. Sajnos a kézperfüzióznál alkalmazott radiofarmakonokkal ez nem volt egyértelműen megítélhető.

A korai kutatásaim másik nagy fókuszterülete a központi idegrendszeri keringés volt, a ^{99m}Tc -HMPAO-val végzett dinamikus agyi perfúziós SPECT vizsgálatok számszerűsítésével jellemeztük a regionális perfúziós eltéréseket különböző betegcsoportokban.

Egészséges önkéntesek, migrénes és aszimptomatikus carotis stenosisban szenvedők acetazolamid terheléses és az utóbbi két csoportban még nyugalmi ^{99m}Tc -HMPAO SPECT vizsgálatain keresztül vizsgáltuk az agy keringését. A kvantitatív vérátfolyási adatok

meghatározása alapján a nyugalmi vérkeringés nem különbözött a migrénes és az aszimptomatikus carotis stenosisos betegcsoportban, viszont acetazolamid hatásban mért vérátfolyási adatok a carotis stenosisban szenvedőknél szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak, míg a migrénes és egészségesek értékei között nem volt szignifikáns különbség. A carotis rekonstrukciós műtéten átesett betegek követésénél azonban nem észleltük javulást a rezerv kapacitásban az ismételt vizsgálat alapján. A 2004-ben megszerzett PhD disszertációm alapját a perifériás és központi idegrendszeri keringési vizsgálatok jelentették.

2006-ban a Debreceni Egyetem akkori Orvos-és Egészségtudományi Centrumában, (ma Klinikai Központ) magántőke (Mediso Kft.) bevonására került sor, s megváltozott a munkahelyi struktúra. Ez lehetőséget teremtett új eszközök beszerzésére, új infrastruktúra kialakítására, a hibrid technológia (PET/CT, SPET/CT) meghonosítására országosan elsőként a Debreceni Egyetemen.

Ezt a lehetőséget kihasználva és a természetesen követve klinikai igényt, a kutatásaim fókuszába a hibrid technológia (PET/CT, SPECT/CT) bevezetése és applikációs területei kerültek.

Kutatásom témakörei, célkitűzések:

A munkacsoportommal az alábbi témakörökben végeztem kutatásokat, melynek céljai a következők voltak:

1. Célok az új PET radiofarmakonok meghonosítása Magyarországon témakörben:

- a. [^{11}C] kolin PET/CT helyét a prosztatárakos betegek klinikai diagnosztikai algoritmusában, kidolgozni a gyűjtési és értékelési protokollt valamint és felmérni a potenciális buktatókat, melyek hatással lehetnek a vizsgálat értékelésére.

2. Célok a [^{52}Mn] radioizotóppal jelölt trastuzumab antitest témakörben

- a. [^{52}Mn] trastuzumab jelölésnél használt különböző kelátorok hatásának vizsgálata a radiofarmakon biodisztribúciójára és tumorfelvételére különböző HER2 expressziójú tumormodellekben
- b. [^{52}Mn] trastuzumab A HER2 expresszió és a tumor környezet hatásának vizsgálata a tumor [^{52}Mn] trastuzumab halmozására

3. *Célok a SPECT applikáció fejlesztés témakörben.*
 - a. eltérő betegpozíció hatásának vizsgálata a vizuális kiértékelésre és a kamrafunkció paramétereire (EF, EDV, ESV)
 - b. A multipinhole kollimátorral végzett szívizom perfúziós SPECT vizsgálati protokolljának kidolgozása
 - c. Multipinhole agyi perfúziós SPECT vizsgálatok konvencionális SPECT leképezéssel való összevetése
4. *Célok az obez és 2 típusú diabétesz betegcsoportban végzett perfúziós és metabolikus vizsgálatok témakörben*
 - a. agyi -regionális metabolizmus mintázat vizsgálata a két betegcsoportban ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálattal
 - b. agyi perfúziós eltérések vizsgálata a két betegcsoportban $^{99\text{m}}\text{Tc}$ HMPAO SPECT-tel
 - c. surális izom $^{99\text{m}}\text{Tc}$ HMPAO- felvételének összevetése a két betegcsoportban

Új radiofarmakonok hazai bevezetése és új biomarkerek kutatása

A PET diagnosztika 1993-ban került Magyarországra, mikor Debrecenben az ATOMKI területén letelepítették az első Siemens gyártású PET kamerát, ezzel párhuzamosan megindult a PET radiofarmakon gyártás is, elsőként Debrecenben, a kamera mellett létrehozott radiokémiai laboratóriumban. A ^{18}F -FDG radiofarmakon mellett, elsősorban kutatási céllal más radiofarmakonokat is előállítottak, többek között, ^{15}O -butanolt, ^{11}C -metionint, stb. A ^{18}F -FDG (GLUCO-PET, DE, KK) és a ^{11}C -metionin (MET-PET, DE KK) a gyártási és forgalombahozatali engedélyét is elsőként ez a radiokémiai laboratórium szerezte meg. A hibrid technológiai világszerte való elterjedésével azonban egyre több radiofarmakon jelent meg a klinikumban. Itthon az országos PET programnak köszönhetően 2005-ben két budapesti központban is beszerzésre kerültek az első hibrid PET/CT készülékek, így lehetőség nyílt nagyobb betegforgalom ellátására. A PET/CT diagnosztika elkezdett beépülni az onkológiai ellátásba, egyre nagyobb klinikusi igény jelentkezett, a fajlagosabb, nem FDG radiofarmakonok elérhetőségére, amivel a személyre szabott célzott terápiákra alkalmas betegek kiválaszthatók és követhetők. A jelenlegi radiofarmakon fejlesztések célja kettős. Egyrészt olyan metabolikus/molekuláris targetek kimutatását célzó molekulákat fejlesztenek, melyek egy-egy biológiai folyamatot jellemeznek, ezáltal a betegség jobban megérthetővé válik, s a személyre

szabott terápia is jobban tervezhető lesz. Másrészt olyan nagy fajlagosságú radiofarmakonok fejlesztése történik, melyek onkológiai betegségekben teranosztikumként alkalmazhatók a célzott radioizotópos terápiára való betegek kiválasztásában (diagnosztika) és kezelésében. Tehát az újszerű radiofarmakonok egy része nemcsak fajlagos és szenzitív diagnosztikát biztosít, hanem fajlagosságuk terápiás alkalmazási lehetőséget is rejt magában. Ez még inkább indokolttá teszi a humán gyakorlati alkalmazásukat.

[¹¹C]-kolin radiofarmakon hazai bevezetése

A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Nukleáris Medicina Intézetben 2014-ben megkezdődött a ¹¹C-kolin (KOL-PET, DE KK) rutin gyártása. Ebben az időben a nemzetközi kutatások a radioizotóppal (C11, F18) jelzett kolint, az FDG mellett, az egyik legígéretesebb radiofarmakonnak tartották a tumordiagnosztikában, különösen a prosztatarákban. A kolin prosztatarák diagnosztikában való alkalmazásának alapja, hogy prosztataraákban emelkedett foszfatidil kolin turnover lehet megfigyelni. Beadáskövetően a tumorsejtek nagy affinitással veszik fel a kolint, mely a kolin kinázzal metabolizálódik és incorporálódik a foszfatidil membránba. A kolin metabolizmus kulcs enzimeit, mint a kolin kináz, upregulálódik a prosztatarák sejteiben. Sőt a kolin transzporterek is nagyobb denzitással expresszálódnak ilyenkor a sejtek felszínén, ami gyorsítja a kolin sejtekben jutásának sebességét. Mindezek a mechanizmusok teszik lehetővé, hogy a kolin sikeresen alkalmazható a prosztatarák diagnosztikában. Amennyiben a kolin molekulát ¹¹C izotóppal jelzik, a ciklotron közelség esszenciális a radioizotóp rövid (20 min) felezési ideje miatt. A Debreceni Egyetem Radiokémiai Központja 2014-ben törzskönyvezte a ¹¹C-kolint (KOL-PET, DE KK) így hazánkban először ebben az évben nyílt lehetőség arra, hogy betegvizsgálatok történjenek. Mint új eljárás a társadalombiztosítás nem támogatta ezeket a vizsgálatokat, így csak kevés magántérítéses vizsgálatra kerülhetett sor. A hazai betegvizsgálatok eredményeiről az onkológusok körében népszerű hazai folyóiratokban számoltunk be. (**Galuska L., Mikecz P., Varga J. et al. A ¹¹C-kolin PET/CT szerepe a prosztatarák diagnosztikában – új hazai lehetőség Magyar Urológia 26., 2014); Garai, I., Farkas, B., Oszlászki, A., Berczi, C., Flaskó, T., Galuska, L.: ¹¹C-kolin-PET/CT a prosztatarák diagnosztikájában - a hazai tapasztalatok tükrében. Magyar Onkol. 59 (1), 25-29, 2015.)**

A tanulmányban 2014 március és november között ¹¹C-kolin PET/CT vizsgálaton átesett 40 férfi beteg, átlagéletkoruk 64,3 (56-73) év adatait elemeztük a nemzetközi irodalom publikált

referenciáival összevetve. A betegcsoportunk nem volt homogén, mivel a betegek többsége már valamilyen kezelésben- műtét, sugárkezelés, hormonterápia- részesült, és mindössze 9 olyan esetünk volt, melynél a kolin PET/CT vizsgálat minden kezelést megelőzően történt. Szövettanilag igazolt prosztata adenocarcinoma esetén a betegeink 2/3-nak Gleason score értéke >7, a legalacsonyabb Gleason score: 4 volt a vizsgálatra kerülők körében. A vizsgálat előtti (3-6 hónap) legutolsó PSA értékek nagy szórást mutattak: 0,15-303 ng/ml.

Vizsgálati protokoll

A betegek éhgyomri és jól hidratált állapotban érkeztek a vizsgálatra. 700-850 MBq ^{11}C -kolin iv. injekciója után 5 perccel 120 sec/frame gyűjtési idővel PET/CT vizsgálatot végeztünk Gemini 64/TOF (Philips) készülékkel. A combközéptől koponyabázisig, a beteg méretétől függően átlagosan 6-8 ágypozícióban történt a gyűjtés. Minden esetben alacsony dózisu (120 keV, 80 mAs) CT készült elnyelés korrekció és anatómiai lokalizáció céljából.

Eredmények:

19 esetben nem észleltünk malignitásra utaló kóros halmozást sem a prosztata állományban, műtét esetén a prosztata ágyban, ill. távoli áttetre utaló dúsulást sem találtunk. A prosztata ismert, vagy később szövettannal megerősített primer malignus folyamatát 7 esetben észleltük (SUVmax: 4,5 - 8,7). Recidívára gyanús kolin halmozást 5 esetben észleltünk. Öt betegnél retroperitoneális, vagy azonos oldali parailiacalis halmozás utalt a lymphatikus szórásra. Halmozó csontáttétet két esetben diagnosztizáltunk, melyből 1 esetben csontszcintigráfiával, FDG PET/CT vel is igazolható volt az áttét és más lokalizációban a kolin PET sem talált malignitást. Ugyanakkor egy esetben mikor egyéb képalkotókkal nem sikerült megtalálni a PSA emelkedés okát, a kolin PET szoliter csontáttetre utaló halmozást talált. Egy esetben a prosztata diffúz mérsékelt aktivitás emelkedése mögött elsősorban gyulladásos folyamatot valószínűsítettünk. Ez esetben a biopszia sem erősítette meg a malignitást.

A vizsgálat értékelését nehezítette, hogy több beteg biopszia után (4-8 héttel) került PET vizsgálatra. Ilyen esetben jellemzően szimmetrikus megjelenésű, több nyirokcsomót érintő halmozás volt észlelhető mindkét inguinális régióban, de a halmozó nyirokcsomók mérete és strukturája sem utalt malignitásra. Ugyancsak több esetben a mediastinális vérpoolnál kissé intenzívebben halmoztak a mediastino-hiláris nyirokcsomók. Bár a betegek dohányzási szokásával ill. pulmonális státuszával való korrelációt nem vizsgáltuk, mégis kis valószínűségűnek tartottuk e halmozó nyirokcsomók az alapbetegséggel való összefüggését.

Megjelenésük, aktivitás-szintjük, ill. a nyirokcsomók látható morfológiája alapján inkább reaktívnak véleményeztük ezeket a halmozó nyirokcsomókat. Hólyag-aktivitás néha megjelent, de egyik esetben sem zavarta a prosztatát, ill. a prosztata ágy megítélését.

A mi gyakorlatunk és az eddigi tanulmányok is azt erősítik meg, hogy nem ajánlható a ^{11}C -kolin PET/CT első vonalbeli szűrőmodszerként a primer prosztaták kimutatására.

A ^{11}C -kolin PET/CT viszont ajánlható módszer a nagy rizikójú prosztatás betegek stagingjére a nyirokcsomó és távoli áttétek felismerésére, különösen akkor, ha a hagyományos képalkotók eredménye nem egyértelmű. Ugyanakkor a primer folyamat kiterjedésének, az extracapsuláris terjedés, vesicula seminálisok érintettségének megítélésére a kolin PET/CT nem ad megfelelő választ. Ebben a vonatkozásban továbbra is az MRI vizsgálatra kell hagyatkozni.

A kolin PET/CT a magas érzékenysége és diagnosztikai pontossága miatt ajánlott módszer biokémiai relapsus esetén a recidív, ill. metasztatikus folyamat felismerésére. Biokémiai relapsus esetén a kolin PET/CT érzékenyebben és nagyobb fajlagossággal mutatja a lokális, lokoregionális ill távoli áttéteket, nyirokcsomó, csont, vagy egyéb szervi érintettséget, mint a csontszcintigráfia, vagy a CT, MRI. A kolin a PSMA megjelenésével háttérbe szorult a prosztaták diagnosztikájában.

Innovatív pozitron sugárzó izotóppal jelzett antitestek preklinikai vizsgálata (preklinikai kutatás)

^{52}Mn -BPPA-trastuzumab, mint új PET radiofarmakon preklinikai biodisztribúciós vizsgálata:

Kutatásunkban olyan ^{52}Mn -jelzett trastuzumab-származék előállítása volt a célunk, mellyel HER2+ tumorokat hosszabb ideig PET leképezéssel követni tudunk élő szervezetben. DE Fizikai Kémiai Intézetével (Prof. Tircsó Gyula) együttműködésével a fémjelöléshez olyan innovatív Mn(II)-specifikus kelátort alkalmaztunk, amely az antitestek szűk pH- és hőmérséklettartományában is kielégítő jelölési hozamot biztosít, miközben az in vivo stabilitást és inertitása megfelelő marad. Egy innovatív bipiklén alapú bifunkcionális kelátort a BPPA-t használtunk a radiofémjelöléshez és az így előállított Mn-komplex biológiai viselkedését tanulmányoztuk a különböző HER2 expressziójú emlő tumor xenograft kisállatmodellben PET/MR leképezéssel összevetve a konvencionális kelátor-Mn komplex-szel.

IN VIVO MÉRÉSEK

Az in vivo méréseket 4T1 (HER2⁻, triple negative egér emlőrák) és MDA-MB-HER2⁺ (humán emlőrák sejtvonal) sejtvonalú nőstény CB17 SCID egereken ill. a biodisztribúciós vizsgálatokban egészséges BALB/c kísérleti egérm modellen (n = 8) (Animalab Ltd, Budapest, Hungary) végeztük el.

$2,61 \pm 0,36$ MBq $^{52}\text{MnCl}_2$; vagy ^{52}Mn -DOTAGA vagy ^{52}Mn -BPPA (kontroll modell), $2,52 \pm 0,24$ MBq ^{52}Mn -DOTAGA-trastuzumab vagy ^{52}Mn -BPPA-trastuzumab (tumoros modell) radiofarmakon farokvénában való injektálást követően végeztük a PET gyűjtést.

A képalkotás teljes anesztéziában nanoScan PET/MR 1T, (NanoScan, Mediso Kft., Hungary) kamerával történt, melynek során a radiofarmakon injektálást követően 90 perces dinamikus képsorozat után 20 perces statikus egésztest felvétel (98,5 mm (FOV); 400 – 600 keV energia ablak) készült a következő időpontokban: 4 ó, 24 ó, 72 ó, 120 ó, 156 ó, 240 ó. Elnyeléskorrekcióhoz és anatómiai leképezéshez MRI elnyeléstérképet alkalmaztunk (0,5 szeletvastagság, 50 szelet, 20°billentési szög).

MLEM (maximum-likelihood expectation-maximization), Tera-Tomo 3D rekonstrukciót végeztünk Nucline szoftverrel (Mediso, Hungary) $0,4\text{ mm}^3$ voxel mérettel, 4 iterációval, elnyelés, random és szórás korrekció alkalmazásával. Az értékelés során (InterviewFusion Mediso) 3 mm átmérőjű VOI t helyeztünk fel a tumoron kívül több régióra (mediastinum, izom, tüdő, vesék stb.)a szöveti eloszlás megítélése miatt. SUV paramétereket számítottunk a következő módon: $\text{SUV} = \{\text{ROI aktivitás (MBq/ml)} / \{\text{injektált aktivitás MBq/állat súlya (g)}\}$

Az in vivo mérések után a xenograftot eltávolítva immunhisztokémiával igazoltunk a szövet HER2 státusztát. Az állatok kezelése a hazai és Európai Unió állatjóléti előírásainak megfelelően történt, figyelembe véve a „4R” (helyettesítés, csökkentés, finomítás, felelősség) szabályt.

EREDMÉNYEK:

Jobb fajlagosságot és tumor-háttér arányt találtunk ^{52}Mn -BPPA-trastuzumab-mal végzett vizsgálatok során a ^{52}Mn -DOTAGA-trastuzumab-hoz képest. Mind a $^{52}\text{MnCl}_2$ és a kelált ^{52}Mn rapid vér clearance-e figyelhető meg. A ^{52}Mn -DOTAGA nagy része az első órában a vizelettel kiválasztódik, míg a ^{52}Mn -BPPA esetében ehhez jelentős bélrendszeri kiválasztás is társul. A leképezés későbbi időpontjaiban a ^{52}Mn -DOTAGA domináns tüdő és májfelvétele észlelhető.

^{52}Mn -BPPA-trastuzumab a leképezés minden időpontjában magasabb tumorfelvételt mutatott HER2+ emlőtumorban az ortotopikus és a heterotopikus lokalizációban egyaránt a ^{52}Mn -DOTAGA felvételhez képest. Míg ^{52}Mn -BPPA-trastuzumab-mal már a 48 órás felvételen is képes elkülöníteni a HER2+ és HER2- tumort, addig a ^{52}Mn -DOTAGA-val ez csak későbbi időpontban volt lehetséges.

Immunhisztokémiával igazoltuk a vizsgált emlőtumorsejtök HER2 pozitivitását. MDA-MB-HER2+ tumor egyértelmű HER2 2+ morfológiát mutatott, míg a 4T1 tumor minimális HER2 festődést mutatott, ami HER2-negativitásra utal.

EREDMÉNYEK ÉRTÉKELÉSE:

Több olyan pozitron radioizotóp rendelkezésre áll, melynek a felezési ideje összeegyeztethető az antitestek hosszabb keringési idejével pl. ^{89}Zr ($t_{1/2} = 78,4$ ó), a ^{64}Cu ($t_{1/2} = 12,7$ ó) és a ^{124}I ($t_{1/2} = 100,2$ ó). De az általunk választott ^{52}Mn radioizotóp PET diagnosztikában való alkalmazásáról keveset olvashatunk a nemzetközi irodalomban és tanulmányunk az elsőként bizonyította a trastuzumab jelölésének hatékonyságát, megerősítve alkalmasságát az antitest-alapú PET-képzéskészítésre. Igazoltuk a $^{52}\text{MnCl}_2$ radioizotóp biodisztribúcióját, valamint a ^{52}Mn -jelölt konjugátlan DOTAGA és BPPA szöveti eloszlásának különbözőségét. Továbbá kimutattuk a ^{52}Mn -BPPA-trastuzumab komplex leképezés szempontjából előnyösebb viselkedését, ami a ^{52}Mn -DOTA-GA-trastuzumabhoz képest korábbi leképezést és nagyobb fajlagos tumorfelvételt jelentett a HER2 pozitív sejtvonalú daganatokban.

^{52}Mn -DOTAGA(anhydride)-trastuzumab halmozása különböző HER2 expressziójú tumorokban

Másik preklinikai kutatásunkban ***^{52}Mn -DOTAGA(anhydride)-trastuzumab halmozását és időbeli biodisztribúcióját elemeztük HER2-positív and HER2-negatív sejtvonalú xenograftokban.***

Vizsgálatunk célja a HER2 pozitív és negatív sejtvonalú emlőtumor xenotranszplantátumok ^{52}Mn -DOTAGA-trastuzumab felvételének vizsgálata volt, összevetve kontroll nem emlő sejtvonalú (melanoma) xenografttal. Továbbá vizsgáltuk, hogy a mikroköznyezet –ortotopikus és az ektopikus- transzplantáció hatással van-e a tumor radiofarmakon felvételére.

IN VIVO MÉRÉSEK

Az *in vivo* vizsgálathoz humán emlőrák-sejtvonalat MDA-MB-HER2+, MDA-MB-468 (TNBC: triple negative breast cancer) és B16F10 (American Type Culture Collection) egér melanoma sejtvonalat használtunk.

A vizsgálatban 16-24 hetes, $22,90 \pm 4,28$ g tömegű nőstény egerek vettek részt: CB17 SCID egerek az emlőrák xenograft vizsgálatban ($n = 5$) és C57BL/6 egerek a melanoma xenograft vizsgálatban ($n = 3$). Minden egér (Animalab Kft., Magyarország) steril félszintetikus tápot (VRF1, Akronom Kft., Magyarország) és steril ivóvizet kapott.

A CB17 SCID egereket két csoportra osztottuk: HER2-pozitív MDA-MB-HER2+ sejtvonalat tartalmazó csoportra ($n = 3$) és HER2-negatív, MDA-MB-468 sejtvonalat tartalmazó csoportra ($n = 2$, eredetileg $n = 3$, egy alany a vizsgálat során elpusztult). A HER2-pozitív csoportba 4×10^6 MDA-MB-HER2+ sejtet fecskendeztünk be. Ez a csoport két injekciót kapott: egyet a lágyéktáji emlőzsírpárnába, egy másikat pedig szubkután a lapocka alatti területre. A HER2-negatív csoportban az MDA-MB-468 sejtvonalat subcutan a lapocka alá inoculáltuk. A C57BL/6 egerekbe ($n = 3$) 100 μ L sóoldatban szuszpendált 2×10^6 B16F10 sejtet injektáltunk szintén a lapocka alatti területre.

PET gyűjtés:

Minden egérbe $3,50 \pm 0,59$ MBq ^{52}Mn -DOTAGA-trastuzumabot adtunk be intravénásan az oldalsó farokvénákba. Inhalációs altatásban (indukció: 3% izoflurán, fenntartás: 2% izoflurán 1-2 L/min O_2 -el és 0,8-1 L/min N_2O -al kombinálva) anesztéziás készülék (IsoFlo, EICKEMEYER®) segítségével a HER2-pozitív csoportokat nanoScan® PET/CT (Mediso Kft., Magyarország) hibrid kamerákkal, míg a HER2-negatív és melanomás egereket nanoScan® PET/MRI 1T (Mediso Kft., Magyarország) készülékkel vizsgáltuk. A leképezést az állatok mozgásának minimalizálása érdekében speciális ágyon végeztük, a hőmérsékletet, vitális jelek folyamatos monitorozása mellett. 20 perces statikus PET felvételeket több időpontban: 4, 24, 48, 72 és 120 órával az injekció beadása után végeztük.

A felvétel kiértékelését InterView™ FUSION szoftverrel (Mediso Ltd., Magyarország) végeztük, s mértük a tumor radiofarmakon felvételét. A mérések során SUV határoztuk meg, amelyet a szoftver az $\text{SUV} = [\text{ROI vagy VOI aktivitáskoncentráció (MBq/ml)}] / [\text{beadott aktivitás (MBq)} / \text{egér testtömeg (gramm)}]$ képlet segítségével számolt ki. A vizsgálathoz a mért szervi és tumor SUV átlagok és az izom SUV átlagok arányát használtuk. A tumor méretét a következő képlet alapján határoztuk meg: tumor térfogata (mm^3) = $0,5 \times \text{hossz (mm)} \times$

szélesség (mm) x magasság (mm). A tumorok HER2 expresszióját immunhisztokémiai vizsgálattal igazoltuk

Eredmények:

1/ Tumorfelvétel különböző HER2-expressziójú sejtvonalakban

A xenotranszplantátumok tumor-háttér arányának összehasonlításakor az ektopikus HER2-pozitív tumorok (tumor-vér arány: $0,54 \pm 0,08$, tumor-izom arány: $13,13 \pm 2,22$) szignifikánsan magasabb arányokat mutattak, mint a HER2-negatív tumorok (tumor-vér arány: $0,10 \pm 0,02$, tumor-izom arány: $2,02 \pm 0,09$) az injekciót követő 4 órában ($p < 0,05$); ezek a különbségek azonban 24 órától kezdve csökkenni kezdtek. Szignifikánsan magasabb ektopikus HER2-pozitív tumor-vér arányokat figyeltünk meg 24 órától, mint ektopikus melanoma arányokat ($p < 0,05$), de a különbség nem volt szignifikáns a tumor-izom arányok használatával.

Az ortotópikus HER2-pozitív tumorok minden időpontban magasabb radiofarmakon felvételt mutattak. Vagyis az ortotópikus HER2-pozitív tumorok tumor-háttér aránya minden vizsgálati időpontban szignifikánsan magasabb volt, mint a melanomáé, és a vizsgálat teljes időtartama alatt következetesen magasabb volt, mint a HER2-negatív xenograftoké, annak ellenére, hogy a későbbi vizsgálatok során az MDA-MB-468 xenograftok uptake növekedése volt megfigyelhető (kétirányú ANOVA, $p < 0,05$).

2/ ortotópikus és ektopikus HER2+ tumorok radiofarmakonfelvételi különbsége

Tekintettel a HER2-pozitív emlő xenotranszplantátumokban megfigyelt kiemelkedő tumor-háttér arányokra a HER2-pozitív ektopikus tumorokhoz képest a biodisztribúció alapján, megvizsgáltuk az SUV különbségeket az ortotópiás és az ektopikus helyeken beoltott HER2-pozitív sejtvonalak tumorfelvétele között. Az ortotópikus tumorok következetesen szignifikánsan nagyobb radiofarmakon felvételt mutattak, mint az ektopikus tumorok minden időpontban ($p < 0,01$). Ez a különbség az idő múlásával nőtt, és a 3. nap körül érte el maximumát. Az emlődaganat SUVmean értéke: $1,55 \pm 0,21$, szemben a háti tumor SUVmeans értékével: $0,97 \pm 0,11$ ($p < 0,0001$). Hasonlóképpen, a képalkotás során az ortotópikus tumorok jelentősen nagyobb tumor-háttér kontrasztot mutattak, és az első időponttól kezdve jól láthatóvá váltak, míg az ektópiás tumorok alacsonyabb kontrasztot mutattak, és a legtöbb időpontban csak a perifériás területek voltak kiemelve.

Eredményeink alapján arra utalnak, hogy az ortotópikus tumorokban az ektópikus tumorokhoz képest nagyobb antitest-nyomjelző felvétel várható. A ^{52}Mn -trastuzumab radiofarmakon felvételt azonban számos nem specifikus tényező, például a tumor mérete, nekrotikus vagy stromában gazdag tulajdonságai és a tumor mikrokörnyezete befolyásolja. A vizsgálatunkban igazoltuk magas tumor/nem tumor arányt HER2 expressziót mutató daganatokban, valamint kiemeltük az innokulációs helyek, a tumor jellemzőinek és a mikrokörnyezetnek a tumor nyomjelző felvételére gyakorolt hatását. A ^{52}Mn -trastuzumab könnyű előállítására ellenére a farmakon nem specifikus kötődést mutat is mutat, ami az immunreaktivitásának további javítását igényli. Mindazonáltal az ^{52}Mn -jelölt trastuzumab nagy lehetőségeket rejt magában az in vivo HER2-értékelésben, mivel lehetővé teszi a HER2 tumorok HER2-expressziójának nem invazív, térbeli és időbeli jellemzését.

Leképezés módszertani fejlesztések

Szívizomperfúziós SPECT vizsgálatokat befolyásoló tényezők vizsgálata és MPH-szívizom perfúziós SPECT klinikai bevezetése

Vizsgálatunkban különböző beteg-pozíció a szívizom perfúziós SPECT vizsgálat vizuális és kvantitatív értékelésre gyakorolt hatását elemeztük.

A klinikai vizsgálat összefoglalása röviden:

A prospektív vizsgálatunkba 55 beteget választottunk be, akik klinikailag igazolt koszorúér betegségben szenvedtek, vagy a betegség gyanújelei fennálltak. A vizsgálat során ismertek voltak a betegek rizikó tényezői, mint a diabetes mellitus, hypertónia, dislipidémia, dohányzás, BMI és esetleges kardiovaszkuláris események anamnesztikus adatai.

Módszer:

Minden beteg dipiridamol terheléses és nyugalmi EKG kapuzott szívizom perfúziós SPECT vizsgálaton esett át követve a szokványos klinikai protokollunkat. A szokványos protokolltól való eltérést mindössze azt jelentette, hogy a betegeket mindkét, vagyis eltérő pozíciót alkalmazó SPECT kamerán is megvizsgáltuk egymást követően. Ez a betegnek többlet sugárterhelést nem jelentett, csak kb. fél órával hosszabb időt kellett az intézetünkben eltöltenie. A radiotracer beadását követően minden esetben elsőként fekvő helyzetben, vagyis a CardioC kamerán történt a gyűjtés, majd ülő helyzetben a CardioDesk SPECT-en is elkészítettük a vizsgálatot. A két leképezés között átlagosan $32,5 \pm 5,26$ perc telt el. A két SPECT kamera

technikai paraméterei (NaI kristályok vastagsága, fotoelektrosokszorozók száma, detektorok helyzete) és gyűjtési beállítások a pozíción kívül mindenben megegyeztek, beleértve az alkalmazott kollimátort (LEHR). A gyűjtési paraméterek a következők voltak: 64 x 27 másodperces gyűjtés, 180 fokban, 64 x 64-es mátrix méret, 8 bin-es EKG kapuzással. A rekonstruált felvételek kvantitatív analízise az EmoryCardiacToolBox (ECTb) 3.2 szoftverrel történt. Az Emory szoftverbe integrált normál adatbázis létrehozásához a gyártóktól kapott információk alapján harminc, CAD-ra alacsony klinikai kockázatú férfi és nő, egynapos nyugalmi- terheléses $^{99\text{M}}\text{Tc}$ -MIBI-s, fekvő helyzetben történő SPECT felvételét használták. A vizsgálataink vizuális értékelésnél két tapasztalt nukleáris medicina szakorvos véleményét vettük figyelembe, a kvantitatív értékeléshez a kapuzott SPECT vizsgálat volumetriás paramétereit (EDV, ESV, EF) illetve a normál adatbázishoz való összehasonlítás eredményeként kapott pontszámokat (SSS: summed stress score és TSS: total severity score) használtuk.

Eredmények:

Kvantitatív elemzés során az EF kivételével minden vizsgálati paraméterben szignifikáns különbséget találtunk. (* $P < 0,05$), a vizsgált populációban. Érdekes megfigyelés volt, hogy az ülő helyzetű gyűjtés során (CardioDesk) alacsonyabb végdiasztolés, végszisztolés volumeneket mértünk. ($P < 0,0001$).

Regionális szívizom perfúzió score értékeinek összehasonlítása során szignifikánsan eltérő, vagyis magasabb total severity és stress rest score értékeket észleltünk az ülő pozícióban történő gyűjtés során. ($P < 0,0001$). Vizuális értékelés során az ülő pozícióban történt felvétel értékelése során mindkét vizsgáló nagyobb arányban leletezett abnormalitást, vagyis szívizom perfúzió zavart, és a vizsgálok között különbség a normál és abnormális scan véleményezésében is nagyobb volt.

Multipinhole kollimátor alkalmazása szívizom perfúziós SPECT vizsgálatokban

A vizsgálat célja: az új szív fókuszú MPH kollimátorral felszerelt három-NaI-detektoros SPECT/CT kamera teljesítőképességét –tomografikus érzékenységét, térbeli felbontását, a rekonstruált képek uniformitását, képminőségét elemeztük, figyelembe véve a konvencionális LEHR kollimátorral felszerelt kétféjes SPECT/CT teljesítőképességét.

A fantommérésekben és a betegvizsgálatokban a szív fókuszú multipinhole kollimátorral felszerelt háromdetektoros AnyScan® TRIO SPECT/CT (Mediso, Magyarország) berendezést teljesítőképességét elemeztük. ^{99m}Tc radioizotóppal feltöltött pontforrásokkal határoztuk meg a tomografikus érzékenységet és a térbeli febonást. A rekonstruált képek uniformitását pedig 140 mm átmérőjű, 1200 ml ^{99m}Tc radioizotópot tartalmazó folyadékkal feltöltött cylinder fantommal ellenőriztük. A spill-over –ratio-t (SOR) és a képek zajosságát a kereskedelmi forgalomban elérhető bal kamrai szívfantommal (Data Spectrum Corporation, Hillsborough, NC, USA) modelleztük.

Eredmények:

5-ször nagyobb tomografikus érzékenységet mértünk a szívterületén a szívfókuszú MPH kollimátoros leképezés során a LEHR –duo SPECT-hez képest. (700cps/MBq versus 134 cps/MBq) és a rendszer térfelbontása 4,38 mm FWHM volt a FOV centrális tengelye mentén mérve. Ugyanakkor az érzékenység a látótér periferiája felé szignifikánsan csökkent. A cylinderfantomról gyűjtött, rekonstruált képek VOI analízisének eredménye 0,214 % uniformitást eredményezett az MPH kollimátoros felvételen a 0,292%-os LEHR kollimátoros kép uniformitásával szemben. A képminőség meghatározására szívfantommal végzett kísérlet eredménye igazolta a MPH kollimátoros felvétel jobb jel/zaj viszonyát és alacsonyabb spill-over effektusát.

Ezért a fantommérések tanulságait levonva történt a gyűjtés módszerének beállítása, mely alapján elindulhattak a klinikai vizsgálatok a következő protokoll szerint:

A beteg pozicionálását, a szív/bal kamra látótér közppontjában való beállítását kétirányú alacsony dózisú CT segítségével végezzük el. A gyűjtést 75 fokos detektor konfigurációval, 305 mm-es fix detektor rádiuszon, EKG kapuuzással történik. 72 felvételt készítünk léptetéses módban, 128x128 matrix és 4,25 mm pixelmérettel, összesen 8 perces gyűjtési idővel terhelést követően és nyugalmi állapotban. A képrekonstrukció Tera-Tomo™ 3D SPECT-Q algoritmussal történt, 48 iterációval és 4 subsettel.

Perfúziós és metabolikus vizsgálatok obes és diabeteszes betegcsoportokban (klinikai obszervációs vizsgálatok)

Obszervációs klinikai vizsgálatunkban obes és diabetes betegcsoportban vizsgáltuk az agyi metabolizmust valamint az agyi és alsó végtagi keringést nukleáris medicina módszerekkel. A

klinikai kutatás **GINOP-2.1.1-15-2015-00609** pályázati támogatás részeként valósulhatott meg, melynek témavezetője voltam. A pályázat egyik célja az volt, hogy prospektív klinikai vizsgálatok során az agy, és az alsó végtagok mikrocirkulációjának funkcionális vizsgálatát, a végtagok idegvezetési sebességének, valamint a cardiovascularis reflextesztek vizsgálatát, valamint komplex szemészeti vizsgálatot, végezzünk el obez és 2 típusú diabeteses betegcsoportban. Majd egy Szakértői Rendszer (QBot) segítségével a klinikai vizsgálatok eredményei alapján jellemezzük a kiválasztott (obez és diabeteses) betegcsoportot és összefüggést keressünk a tradicionális (Framingham kockázati tényezők, mint diabetes mellitus, hypertonia, hyperlipidaemia, dohányzás stb.) és nem tradicionális (többnyire genetikailag meghatározott faktorok- haptoglobin polimorfizmus, homociszteinszint, mannóz-kötő-lektin-MBL, faktor XIII polimorfizmus stb.) kockázati tényezők között.

Konvencionális agyi perfúziós SPECT vizsgálatok összevetése dedikált multipinhole kollimátor SPECT -tel

Vizsgálatunkban 10 beteg agyi perfúziós leképezését végeztük el a hagyományos LEHR kollimátorral felszerelt 2 fejes és dedikált agyi MPH kollimátorral felszerelt 3 detektoros SPECT készülékkel. A betegvizsgálatok mellett Antropomorf agy komponenst is tartalmazó Kyoto IB-10 fantommal (Kyoto Kagaku Co., Kyoto, Japan) is méréseket végeztünk 4-szeres aktivitás koncentrációval feltöltve a kérgi kompartment. A betegvizsgálatok mellett Antropomorf agy komponenst is tartalmazó Kyoto IB-10 fantommal (Kyoto Kagaku Co., Kyoto, Japan) is méréseket végeztünk 4-szeres aktivitás koncentrációval feltöltve a kérgi kompartmentet. A nyersképfeldolgozóshop különböző, a konvencionális LEHR leképezéshez alkalmazott rekonstrukciókat (FBP, OSEM, TeraTomo™ 3D), filtereket alkalmaztunk a legjobb képminőség kiválasztásához. A rekonstruált és reorientált tomográfias képeket öt agyi perfúziós SPECT kiértékelésben jártas szakember, a rekonstrukciós módszer ismeretének hiányában pontozással értékelte a képminőséget, ahol a kisebb pontérték (1) a rosszabb a magasabb pontérték (5) a jobb képminőséget jelentette. Statisztikai értékelés során rangalapú analízist végeztünk globálisan az összes tesztre vonatkoztatva (Friedman teszt), majd páronkénti különbségeket is megvizsgáltuk Bonferoni korrekcióval. Szignifikancia szint $<0,05$ volt.

Eredmény:

Fantommérések és betegfelvételek alapján az MPH leképezés 2-3-szor több beütést eredményezett, mint a hagyományos LEHR leképezés.

A legjobb képminőséget a pontértéke alapján az MPH kollimátoros gyűjtés és a TeraTomo 3RD rekonstrukcióval kaptunk.

Az MPH kollimátorral felszerelt 3 detektoros SPECT/CT kamerán végzett gyűjtés során a fantom és a humán vizsgálatok is megerősítették, hogy 2-3-szor több beütést gyűjtöttük közel azonos idő alatt. Valamint az MPH-TT3D rekonstrukciós módszer nyújtotta a legjobb vizuális eredményt. A 3 detektoros SPECT/CT készülék agyi fókuszú MPH kollimátorral felszerelve a konvencionális leképezéshez képest jobb és megbízhatóbb képminőséget eredményeznek, tehát a dedikált agykamerák alternatív módszerének tekinthetők.

Agyi metabolizmus vizsgálata obes és diabeteszes betegcsoportban:

Vizsgálatunk célja volt, hogy összehasonlítsuk ^{18}F -FDG-PET/CT-vel a regionális metabolikus térkép mintázatot a két betegcsoportban és a mintázat összefüggését különböző laboratóriumi paraméterekkel.

Betegek és módszer:

51 kontrollált T2DM és 45 nem diabeteszes elhízott személy vett részt a vizsgálatban. A beválasztás előtt a betegek részletes tájékoztatást kaptak a vizsgálat céljairól és a vizsgálatokról. A vizsgálatban részt vevő valamennyi beteg beleegyező nyilatkozatot írt alá. (OGYEI/2829-4/2017).

A vizsgálatban résztvevő betegek metabolikus státuszát szérum glukóz szinttel és a HbA_{1c} értékkel jellemeztük.

Az agyi metabolizmust ^{18}F -FDG-vel PET/CT-vel vizsgáltuk. A gyűjtés konvencionális agyi protokoll szerint végeztük a következők szerint: A gyűjtés 45 perccel (+/- 5 perc) 3,5 MBq ^{18}F -FDG/kg (maximum dózis: 530 MBq) intravénás injekcióját követően indítottuk AnyScan PET/CT (Mediso, Hungary) kamerán. A statikus PET begyűjtési paraméterek: 10 min/FOV, 2 x 2 x 2 mm-es voxelméret, 160 x 160 x 76 mm-es mátrixméret, A CT paraméterek: 120 kV, 100 mAs. A PET/CT vizsgálat előtt minden beteg esetén aktuális (pre-PET/PET vizsgálat előtti) vércukorszint meghatározása történt ujjbegyből nyert kapillárisvérből (ACCU-CHEK® Performa, Roche Diagnostics). 12 mmol/L feletti értékek esetén a vizsgálatot nem végeztük el, glukózkontrollt követően a betegeket új időpontban vizsgáltuk meg.

FDA által elfogadott, standardizált, normál adatbázison alapuló NeuroQ analízist (NeuroQTM 3,6, Syntermed, Philips) szoftverrel elemeztük a beválasztott betegek regionális ¹⁸F-FDG agyi metabolizmusát a szoftver által biztosított normál adatvázissal összevetve. A gyártói ajánlás alapján azon régiók metabolikus aktivitását tekintettük abnormálisnak, melyeknek a radiofarmakon felvételi értékei több mint 1,65 SD-vel a normál adatbázis átlagértékei alatt voltak.

Eredmények:

Kvantitatív (NeuroQ) analízis során sem a diabeteses, sem az obez betegcsoportban nem találtunk a normál adatbázistól való szignifikáns regionális metabolikus eltérést. Ugyanakkor néhány régió alacsonyabb tendenciájú ¹⁸F-FDG felvételt mutatott, mint a vizuális kéreg (V), bal asszociációs vizuális kortex (lAVC), bal elsődleges látókéreg (IPVC), jobb elsődleges látókéreg (rPVC), jobb cerebellum (rCbm), de ez a metabolizmuscsökkenés statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak.

További képfeldolgozás során SPM analízissel voxel alapú összehasonlítást végeztünk a két betegcsoportban. Két agyi területen a precuneus régióban és a jobb jobb oldali gyrus frontális superior (rSFG) területén a diabeteses csoportban szignifikánsan alacsonyabb metabolizmust mértünk.

SPM analízis során a prePET glükóz eredményekkel ún. glükózkorrektúrákat is végeztünk. A glükózkorrektúrákat követően azonban csak a rSFG régiójában detektáltunk hypometabolizmust a T2DM betegcsoportban. A precuneus területén korábban tapasztalt metabolizmuscsökkenés glükózkorrektúrákat követően már nem ábrázolódott. Érdekes megfigyelés volt, hogy a precuneus hypometabolizmusa fordított irányú kapcsolatot mutatott a pre-PET glükózértékekkel, azaz minél magasabbak a pre-PET glükózértékek, annál nagyobb volt a metabolizmus csökkenése a precuneusban. Ez felkeltette az érdeklődésünket, hogy vajon találhatók-e további ún. glükóz szenzitív agyi területek.

A T2DM betegcsoportban a következő agyi régiók mutattak glükózfüggő hypometabolizmust: precuneus/gyrus cinguli hátsó része (posterior cingulate gyrus), bal gyrus orbitális hátsó része (bal gyrus orbitális posterior), jobb calcarine kortex, gyrus frontális inferior jobb orbitális felszíne

A diabeteses csoporttal ellentétben az obez betegpopulációban csak egy régióban, a jobb pericentrális Rolandic operculum (jobb oldali operculum) területén találtunk glükózfüggő csökkent metabolizmust ($p_{FWE} < 0,05$;

További érdekes megfigyelés volt, hogy az MTHFR genotípusok regionális ^{18}F -FDG agyi metabolizmusában is észleltünk különbséget. Az MTHFR (metilén-tetrahidrofolát-reduktáz) gén a folát-anyagcsere és a homocisztein-metabolizmus egyik kulcsenzimét kódolja. Klinikai jelentősége, hogy a T allélt hordozók hajlamosabbá hiperhomociszteinémiára, ami növelheti a kardiovasculáris és a trombózisos rizikót. A T allélt hordozó diabetesesekben mindkét oldali gyrus frontális superior (SFG) területén hypometabolizmust észleltünk a T allélt nem hordozó diabetesesekkel összehasonlítva.

Agyi perfúzió vizsgálata T2DM-ben és obesitásban

Vizsgálatunk célja volt, hogy agyi perfúziót befolyásoló független tényezőket kerestünk a betegség (T2DM, obesitás) és a nem, mint faktorok, valamint az életkor, a vércukorszint és a BMI, mint kovariánsok között.

Betegek és módszer:

43 diabeteses és 21 obez beteget agyi perfúziós vizsgálatát végeztük. Az agyi perfúzió SPECT vizsgálatot alacsony energiájú nagy felbontású/low-energy high-resolution (LEHR) kollimátorral felszerelt két fejes AnyscanS SPECT (Mediso, Hungary) kamerával történt. A radiofarmakon intravénás beadása előtt fél órával a pajzsmirigy radiofarmakon-felvételének blokkolása érdekében a betegek per os 1000 mg K^+ -perklorát tablettát kaptak. Ezt követően már a kamera alatt eltöltött 10 perc relaxációt követően a jobb könyökvénába $709 \pm 42 \text{ MBq } ^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$ (Mediradiopharma, Hungary) intravénás injektálása történt. A SPECT vizsgálat paraméterei a következők voltak: 120 nézet, 128 x 128-as matrixméret, 2,36 mm pixelmérettel, 30 mp projekciós idő, automatikus testkontúr. A betegeknek MRI vizsgálat is történt a SPECT felvételekkel való regisztrációhoz.

Eredmények:

A BMI és a kor szignifikáns ($p < 0,0001$) összefüggést mutatott az agyi perfúzióval, míg maga a betegséggel való összefüggés jelzetten haladta meg a statisztikai küszöböt ($p = 0.0524$, 9. ábra).

A többszöri összehasonlításra végzett Hochberg-féle korrekciót követően megfigyeltük, hogy a DM jelenléte független, és szignifikáns (normalizált) perfúziót befolyásoló tényező az inzula

régiójában ($p < 0.001$). Egyéb, (normalizált) perfúziót befolyásoló független faktorok: az életkor az inzulában ($p < 0.001$) és a limbikus régióban ($p < 0.01$) illetve a BMI az agytörzsben ($p < 0.01$).

Alsó végtag keringés radioizotópos vizsgálata 2 típusú diabeteses és obez betegcsoportban

Ebben a kutatásban olyan érzékeny funkcionális megoldást kerestünk, mely alternatív kvantitatív módszer lehet a végtagkeringés objektív megítélésére. A perifériás keringés zavar preklinikai állapotának felismerésére vizsgáltuk, hogy surális izom a ^{99m}Tc -HMPAO felvétele különbözik-e az obez és a cukorbeteg csoportban, illetve a mért kvantitatív SUV-szerű paraméterek mutatnak-e összefüggést a klinikai tünetekkel.

Betegek és módszer:

A vizsgálatba 57 kontrollált 2 típusú diabeteses és 46 obez nem diabeteses beteget választottunk be. (OGYEI/2829-4/2017).

^{99m}Tc -HMPAO lápperfúziós vizsgálatot minden esetben az agyi perfúziós vizsgálat részeként végeztük el, melynek során a betegek 700-800 MBq ^{99m}Tc -HMPAO (Mediradiopharma, Hungary) radiofarmakont kaptak intravénásan. A pontos injektált aktivitást regisztráltuk.

A SPECT/CT gyűjtést az 30 perccel a radiofarmakon injekciót követően indítottuk a következők szerint:

- I. beteg pozíció: hason fekvő állapot a kamera detektorait a surális régiókra fókuszálva
- II. SPECT paraméterek: 128 x 128 matrix méret, 15 sec/frame idő, 120 view, 120 fokos detektor konfiguráció
- III. CT paraméterek: 120 kV, 50 mAs, 500 FOV, 1 pitch, 1 sec. rotációs idő, 2,5 mm szeletvastagság.

Az értékelést TeraTomo 3D AC (elnyelés-korrekciónal) rekonstruált képeken végeztük. Értékelés során a surális izomra helyezett 1 cm átmérőjű gömb VOI-ban határoztuk meg az aktivitásfelvételt figyelembe véve a beteg súlyát, az injektált aktivitást, és a leképezési időt, egy ún SUV-szerű paraméter meghatározásával (SUV_{peak}).

Eredmények:

A jobb és a bal láb VOI-ban mért SUV értékei nem mutattak szignifikáns különbséget sem a diabeteses, sem az obez csoportban.

Nem volt szignifikáns különbség a két csoportba beválasztott betegek korában (t-test, $P > 0,1$) és nemében (chi-square test, $P > 0,1$). Az obez csoport BMI adatai szignifikánsan magasabb volt az diabeteszes betegcsoporthoz képest (Mann–Whitney test: $P = 0,0013$))

Nem volt szignifikáns különbség a jobb és bal lábon mért $SUV_{(peak)}$ értékei között a diabeteszes betegcsoportban (Wilcoxon signed rank test: $P = 0,092$. Az obez betegcsoportban a jobb láb $SUV_{(peak)}$ értékei szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak. (median difference = 0,033; Wilcoxon signed rank test: $P = 0,0015$)).

A két betegcsoport összevetésénél különbséget észleltünk a vizsgálatban részt vevő betegek között csoportbeosztástól függően. (112 vs. 88 láb, median $SUV_{peak} = 0,523$ vs. 0,598; DM és non-DM obez csoport, Mann–Whitney test: $P < 0,0001$). A cukorbeteg csoportban szignifikánsan alacsonyabb átlagos SUV -értékeket mértek a lábakon a nem DM elhízott csoporthoz képest (56 vs. 44 beteg; medián = 0,517 vs. 0,607; kétmintás t-próba a log(átlagos SUV)-értékekre: $P < 0,0$).

Összefoglalás:

A SPECT és SPECT/CT vizsgálatok a klinikai diagnosztika elengedhetetlen részét képezik. Míg a PET technikán alapuló kvantitatív feldolgozás a klinikai gyakorlat része, a SPECT képek értékelése még jelenleg is döntően vizuális alapú. Bár a PET egyre nagyobb teret hódít a diagnosztikában, hiszen a nagy érzékenysége és kiváló felbontása meghaladta a konvencionális SPECT technikáét. Ennek ellenére a gamma fotonos vizsgálatok diagnosztikai algoritmusokban elfoglalt helye nem változott. Egyrészt a jelöléshez használt izotópok hosszabb felezési ideje miatt lassabb biológiai folyamatok is vizsgálhatók, másrészt fajlagos radiofarmakonok szélesebb körben elérhetők, mellyel egy-egy biológiai folyamat jobban jellemezhető. Az elmúlt évek műszaki és szoftveres fejlesztései a SPECT/CT képalkotást hasonló tulajdonságokkal ruházta fel, mint amikkel korábban a PET/CT rendelkezett. Alacsony dózisú CT felvétel segítségével készíthető gyengítés és szórás korrigált rekonstrukciós SPECT felvétel, amely kvantitatív, tehát abszolút módon képes mérni a kép elemeinek aktivitás koncentrációját és ezzel utat enged a PET diagnosztikában már rutinban használt úgy nevezett „standard uptake value (SUV)” érték bevezetésére a SPECT képalkotásban is. Speciális célú kollimátorok (pl.: multi pinhole) segítségével jelentős javulása érhető el a térbeli felbontásnak, érzékenységnek (pontosabb lokalizáció, térbeli információ), amely a rövidebb gyűjtési időt (beteg komfort), vagy alacsonyabb injektált aktivitást (redukált betegdózist) tesz lehetővé. Megvalósult az ún. „list-mode” gyűjtési opció, amely a diagnosztikai felvétel elkészülte után lehetőséget teremt a

gyűjtési paraméterek finomhangolására (energia ablak, vetületi mátrix méret, gyűjtési idő csökkentésének a szimulálása). Megjelentek a neurális hálózatot használó képjavító algoritmusok, amelyek jelentősen növelhetik a vizsgálat diagnosztikai értékét.

A technikai fejlődés kulcskérdése, hogy az elért műszaki, radiokémiai eredményeket hogyan lehet a napi gyakorlat számára átültetni. A gyártói ajánlások általában alkalmatlanok a közvetlen a rutinba történő átültetésre, hiszen nem veszik figyelembe az adott nukleáris medicina központ protokolljait, szakorvosi környezetet. Ezért a technikai vívmányok transzlációja a humán diagnosztika számára mindenképpen feltételez egy átfogó klinikai értékelést, amelyet klinikai környezetben, reprezentatív és valós beteg vizsgálatokon kell elvégezni szakorvosi közreműködéssel.

ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK, AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI HASZNOSÍTHATÓSÁGA

1. Perifériás alsóvégtag keringésvizsgálatok:

- 1.1. A kézperfüzióban bevált módszertan (radiofarmakonok, leképezés, számszerűsítés) nem vihetők át automatikusan az alsó végtagra.
- 1.2. az alsó végtag surális izom radiofarmakon felvétele metabolikus betegségekhez köthető különbséget mutat.
 - 1.2.1. 2-es típusú diabeteses csoportban a lábak surális régiójában mért átlagos SUV-értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak a nem diabeteses obez csoporthoz képest.
 - 1.2.2. A lábizom-HMPAO kvantitatív paraméterei klinikai-metabolikus faktorokkal korrelálnak
- 1.3. Megvalósítható, standardizálható kvantitatív SPECT/CT protokoll kidolgozása történt meg a lábizom mikrocirkulációjának megítélésére.

2. Új radiofarmakonok fejlesztése és hazai bevezetése

2.1. A ^{52}Mn , mint innovatív radioizotóp

- 2.1.1. ^{52}Mn -vel jelzett antitestek (trastuzumab, bevacizumab) alkalmasak a tumorspecifikus sejtfelszíni antigének in vivo PET leképezésére.
- 2.1.2. A BPPA kelátorral jelzett ^{52}Mn -trastuzumab a leképezés több időpontjában magasabb tumorfelvételt, jobb fajlagosságot és tumor-háttér arányt mutatott, mint a DOTAGA kelátorral jelölt molekula. Továbbá a BPPA-trastuzumab már 48 óránál elkülönítette a HER2+ és HER2- tumort, míg a DOTAGA-val ez csak későbbi időpontban volt lehetséges.

2.1.3. a tumorok mikrokörnyezete (ortotóp- heterotop) hatással van a ^{52}Mn trastuzumab felvételre.

2.2. C11 kolin és 18F-FET PET/CT vizsgálat

2.2.1. hazai klinikai környezetben igazoltuk, hogy a ^{11}C kolin legnagyobb értéke a prosztatarákos betegek biokémiai replasusának korai felismerésében van, de a detektálhatóság függ a PSA szinttől.

3. Szívizom perfúziós vizsgálatok leképezés módszertana

3.1. A betegpozíció hatással van a szívizom perfúzió során mért kvantitatív paraméterekre, az értékelésre.

3.2. Innovatív ún. multipinhole kollimátorral végzett szívizomperfúziós SPECT protokolljának kidolgozása

4. ^{18}F -FDG agyi metabolizmus és $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO agyi perfúziós vizsgálatok metabolikus betegségeiben

4.1. 2TDM betegcsoportban több glükózszenzitív agyterületet azonosítottunk, mint obes betegcsoportban.

4.2. HMPAO SPECT/CT–MRI regisztrációval, regionális kvantitatív modellben igazoltuk az agyi perfúzió BMI és korrall való összefüggését.

4.3. Az agyfókuszu MPH kollimátorral felszerelt 3 detektoros-NaI-Detector SPECT/CT – vel végzett agyi perfúziós vizsgálat jobb vizuális képminőséget eredményezett, mint a konvencionális SPECT leképezés.

Köszönetnyilvánítások

Elsőként szeretném őszinte tisztelettel megköszönni, tanítómnak, mentoromnak, **Prof. Galuska Lászlónak**, hogy befogadott, elindított az úton és megismertette és megszerettette velem az izotópok világát. Mindig bátorított, ösztönzött, hogy járjak nyitott szemmel és füllel, keressem a kapcsolatot a klinikusokkal, hallgassam figyelmesen a kérdéseiket, s ha van ötletem a megoldásra, kezdjek bele. Nem tudok eléggé hálás lenni a jelenleg is tartó folyamatos támogatásáért. Kiemelten köszönöm **Bagaméry Istvánnak**, a Mediso Kft. és a ScanoMed Kft. ügyvezető igazgatójának, munkahelyi vezetőmnak, hogy a kezdetektől bízott bennem. Köszönöm a hihetetlen energiáját, inspirációját és azt, hogy olyan magasra tette mindig a „lécet”, hogy magam sem hittem, hogy megugrom. De általában sikerült. Köszönöm a nemzetközi tudományos és ipari kapcsolatait, s azt a sok-sok fejlődési lehetőséget, infrastrukturális és emberi háttérrel, amit kaptam Tőle. Hálásan köszönöm **Dr. Varga József** egyetemi docens úrnak, kollégámnak, hogy elhívott a frissen megalakult Nukleáris Medicina Tanszékre. Köszönöm, hogy bevezetett a kutatás és a közleményírás rejtelmeibe, a statisztika világába. Mindig nyitott volt megosztani tudását, tapasztalatát, s mindig számíthattam objektív, megfontolt, kritikus véleményére.

Nagyon köszönöm vezető kollégáimnak, **Dr Barna Sándornak, Dr Forgács Atillának, Dr. Nagy Gábornak, Dr: Trencsényi Györgynek, Dr Hascsi Zsoltnak**, hogy együttműködtek a kutatásokban, építő ötleteiket, rengeteg munkájukat, az izgalmas projektmegbeszéléseket, és a kutatás mellett a mindennapi munkában végzett teljesítményüket. Köszöntettel tartozom a preklinikai kutatás megvalósulásában nyújtott munkájukért **Dr Szikra Dezsőnek, Dr Vágner Adriennek, Nagy Tamásnak, Dr Szoboszlai Zoltánnak**, s PhD hallgatónak **Dr Ngo Minh Toannak**, s **Prof. Tircsó Gyulának** és Fizikai Kémiai Tanszék munkatársainak. Kimelt köszönet illeti **Dr. Mikecz Pál, Dr. Balkay László, Dr.Emri Miklós, Dr Nagy Ferenc, Dr Krizsán Áron** volt és jelenlegi kollégáknak, akik klinikai kutatásomhoz biztosították a radiokémiai, fizikusi és informatikai háttérrel. Köszönetemet fejezem ki a Mediso Kft, mint ipari partner kutatás-fejlesztésben részt vevő mérnök, fizikus, informatikus szakembereinek az együttműködését, akik megmutatták a fejlesztésben rejlő buktatókat, szélesítették látóteremet, hogy az orvosi szemponton túl a piaci viszonyok is befolyásolják a fejlesztési irányokat. Hálásnak köszönöm volt és jelenleg PhD hallgatóimnak, **Dr Kracsó Bertalannak, Dr. Képes Zitának, Dr. Barna Sándornak, Dr Csikos Csabának, Dr Albert Ogumnak és Dr Czina Péternek**, hogy engem választottak mentoruknak. Köszönöm a kreativitásukat, a szorgalmukat, a fáradhatlan munkájukat, lelkesedésüket. Köszönetek mondok tudományos diákköri hallgatóimnak, akik közül néhányan PhD hallgatóként folytatják tudományos munkát, s akik lelkesedése, tudáséhsége magával ragadó, s akikkel öröm volt megosztani a tudásom, tapasztalatom. A klinikai vizsgálatok nem valósulhattak volna meg együttműködő klinikusok nélkül, ezért hálásan köszönöm **Dr Csiki Zoltán, Dr Galajda Zoltán, Dr. Káplár Miklós, Dr. Kolozsvári Rudolf, Dr Flaskó Tibor, Dr Berczi Csaba, Dr Esze Regina, Dr Somodi Sándor** orvoskollégáknak a támogató együttműködését. Nagyon köszönöm **Lovasné Sóvágó Andreának** a titkárság vezetőjének, a pontos dokumentáció vezetését, a nyugodt,munkahelyi háttér biztosítását. Köszönöm **Zelei Erzsébetnek és Rákos Erzsébetnek** a biztatást, az elismeréseket, és a pénzügyi háttérrel, ami nagymértékben hozzájárult ahhoz, hogy a kutatások megvalósuljanak. Nagy hálával és köszönettel tartozom minden jelenlegi és volt munkatásamnak, akik munkájukkal hozzájárultak a dolgozat eredményeinek megvalósulásához, kiemelten **Kukucs Kornélnak, Ország Gábornak, Kutasi Enikőnek, Oszlászki Attilának, Kiss Lászlónak.**

Végül, de nem utolsósorban közön családomnak, férjemnek, édesanyámnak, gyerekeimnek és párjaiknak a támogatását, s azt, hogy ilyen nagyszerű, boldog, kiegyensúlyozott családi háttérrel biztosítottak szakmai érdeklődésem kiteljesedéséhez.

Az értekezést megalapozó közlemények:

1. **Garai I** , Szomják E, Tóth Csaba, Varga J, Bánk J, Ficzer A, Olvasztó S, Csiki Z, Galuska L  Kvantitatív agyi vérátfolyás rezerv vizsgálatok 99mTc-HMPAO SPECT-tel nyaki verőér szűkületben ÉRBETEGSÉGEK / HUNGARIAN JOURNAL OF VASCULAR DISEASES 8 : 3 pp. 75-79. , 5 p. (2001) Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
2. **Garai I** , Varga J, Szomják E, Tóth C, Bánk J, Ficzer A, Olvasztó S, Galuska L  Quantitative assessment of blood flow reserve using 99mTc-HMPAO in carotid stenosis EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING 29 : 2 pp. 216-220. , 5 p. (2002) IF: 3.568 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 8 | Összesen: 9
3. **Garai I** , Varga J, Szomják E, Tóth C, Csiki Z, Olvasztó Sándor, Galuska L  Az agyi vérátfolyás rezerv kapacitásának mérése 99mTc HMPAO-val carotis angioplasztikán átesett betegekben ÉRBETEGSÉGEK / HUNGARIAN JOURNAL OF VASCULAR DISEASES 10 : 3 pp. 63-68. , 6 p. (2003) Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
4. **Garai Ildikó** , Galuska László, Varga József, Szűcs Gabriella, Csiki Zoltán  A kéz-mikrocirkuláció izotópos vizsgálatának jellegzetességei primer és szekunder Raynaud-szindrómában MAGYAR IMMUNOLÓGIA 2 : 1 pp. 27-31. , 5 p. (2003) Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
5. **Garai I** , Toth C, Szabados Lajos, Sovago Judit, Toth Lajos, Csiki Z  A metabolikus képalkotás – PET, PET/CT – onkosebészeti vonatkozásai MAGYAR SEBÉSZET 61 : 4 pp. 217-224. , 8 p. (2008) Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
6. **Garai Ildikó** Klinikai kutatás és a nukleáris medicina IME 11 : Klsz pp. 49-52. , 4 p. (2012) Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
7. Galuska L, **Garai I**, Flaskó T, Horváth Z, Mikecz P, Varga JA 11C-kolin PET/CT szerepe a prosztaták diagnosztikájában: új hazai lehetőség MAGYAR UROLÓGIA 26 : 2 pp. 63-68. , 6 p. (2014) Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Összesen: 1
8. **Garai Ildikó** , Farkas Bence, Oszlászki Attila, Berczi Csaba, Flaskó Tibor, Galuska László  11C-kolin-PET/CT a prosztaták diagnosztikájában - a hazai tapasztalatok tükrében MAGYAR ONKOLÓGIA 59 : 1 pp. 25-29. , 5 p. (2015) Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
9. Kracsó B , Barna S, Santha O, Kiss A, Varga J, Forgács A, **Garai I**  Effect of patient positioning on the evaluation of myocardial perfusion SPECT JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY 25 : 5 pp. 1645-1654. , 10 p. (2018) IF: 4.112 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 4 | Összesen: 5
10. Képes Z. , Aranyi C., Forgács A., ..., **Garai I.** (12 szerző)  Glucose-level dependent brain hypometabolism in type 2 diabetes mellitus and obesity EUROPEAN JOURNAL OF HYBRID IMAGING 5 : 1 Paper: 3 , 15 p. (2021) Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 18 | Összesen: 18
11. Képes Zita , Nagy Ferenc, Budai Ádám, Barna Sándor, Esze Regina, Somodi Sándor, Káplár Miklós, **Garai Ildikó**, Varga József  Age, BMI and diabetes as independent predictors of brain hypoperfusion NUCLEAR MEDICINE REVIEW: CENTRAL AND EASTERN EUROPE 24 : 1 pp. 11-15. , 5 p. (2021) Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 14 | Összesen: 17
12. Képes Zita , Aranyi Sándor Csaba, Forgács Attila, ..., **Garai Ildikó** (11 szerző)  Homocysteine-related alterations of 18F-FDG brain pattern in metabolic diseases HELLENIC JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE 24 : 3 pp. 222-227. , 13 p. (2021) IF: 1.146 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
13. Nagy Ferenc , Krizsan Aron K., Kukuts Kornél, ..., **Garai Ildiko** (14 szerző)  Q-Bot: automatic DICOM metadata monitoring for the next level of quality management in nuclear medicine EJNM PHYSICS 8 : 1 Paper: 28 , 13 p. (2021) IF: 4.654 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 1 | Összesen: 3
14. Képes Zita , Kukuts Kornél, Oszlászki Attila, ..., **Garai Ildikó**, Forgács Attila (12 szerző)  Initial clinical experience with dedicated multi-pinhole (MPH) collimator for 99mTc-HMPAO brain perfusion

SPECTHELLENIC JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE 25 : 2 pp. 143-147. , 5 p. (2022)IF: 1.5
Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

15. Csikos Csaba, Vágner Adrienn, Nagy Gábor, ..., Trencsényi György , **Garai Ildikó** (11 szerző)** ☒ In Vivo Preclinical Assessment of the VEGF Targeting Potential of the Newly Synthesized [52Mn]Mn-DOTAGA-Bevacizumab Using Experimental Cervix Carcinoma Mouse Model DIAGNOSTICS 13 : 2 Paper: 236 , 12 p. (2023)IF: 3 Folyóiratcikk (Szakcikk) TudományosFüggetlen idéző: 6 | Összesen: 9
16. Képes Zita , Mikó Márton, Kukuts Kornél, Esze Regina, Barna Sándor, Somodi Sándor, Káplár Miklós, Varga József, **Garai Ildikó** ☒ Imaging with [99mTc]HMPAO – a novel perspective: investigation of [99mTc]HMPAO leg muscle uptake in metabolic diseases ACTA RADIOLOGICA 64 : 1 pp. 187-194. , 8 p. (2023)IF: 1.1 Folyóiratcikk (Szakcikk) TudományosFüggetlen idéző: 1 | Összesen: 2
17. Krizsan Aron K. , Kukuts Kornel, Al-Muhanna Walid, ..., **Garai Ildiko**, ..., Forgacs Attila (12 szerző) ☒ Performance evaluation of a novel multi-pinhole collimator on triple-Nal-detector SPECT/CT for dedicated myocardial imaging EJNMMI PHYSICS 10 : 1 Paper: 24 , 16 p. (2023)IF: 3 Folyóiratcikk (Szakcikk) TudományosFüggetlen idéző: 4 | Összesen: 4
18. Toàn Ngô Minh, Vágner Adrienn, Nagy Gábor, ..., Tircsó Gyula , **Garai Ildikó** (14 szerző) ☒ ☒ [52Mn]Mn-BPPA-Trastuzumab: A Promising HER2-Specific PET Radiotracer JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 67 : 10 pp. 8261-8270. , 10 p. (2024)IF: 6.8 Folyóiratcikk (Szakcikk) TudományosFüggetlen idéző: 3 | Összesen: 7
19. Ngô Toàn Minh , Vágner Adrienn, Nagy Gábor, ..., **Garai Ildikó** (11 szerző) ☒ HER2 expression in different cell lines at different inoculation sites assessed by [52Mn]Mn-DOTAGA(anhydride)-trastuzumab PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 31 Paper: 1611999 , 12 p. (2025)IF: 2.3 * Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
20. NGÔ TOÀN MINH , NAGY TAMÁS, SZOBOSZLAI ZOLTÁN, CSIKOS CSABA, DÉNES NOÉMI, FURKA ANDREA, TRENCSENYI GYÖRGY , **GARAI ILDIKÓ** ☒ ** The Relationship of Metabolic Activity and $\alpha\beta 3$ Receptor Expression in Aggressive Breast Cancer Subtypes Tumors: A Preliminary Report IN VIVO 39 : 1 pp. 160-171. , 12 p. (2025)IF: 1.8 * Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
21. **Garai Ildikó** , Nagy Gábor, Bátyi Ferenc, Hascsi Zsolt ☒ Teranosztikumok alkalmazása prosztatarákban MAGYAR ONKOLÓGIA 64 : 2 pp. 133-137. , 5 p. (2020) Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos