

Nuclearis medicinai eljárások alkalmazása a központi idegrendszer vizsgálatában

PhD értekezés

Dr. Ambrus Edit

1999

Tartalom

1. Bevezetés és célkitűzések	1.
2. Irodalmi áttekintés	3.
2.1 A SPECT technika fejlődése	3.
2.2 A PET technika fejlődése	5.
2.3 Agyi SPECT vizsgálatokban alkalmazott radiofarmakonok	6.
2.3.1 Agydaganatok megjelenítésére alkalmazott radiofarmakonok	6.
2.3.2 Agyi vérátáramlás megjelenítésére alkalmas radiofarmakonok	7.
2.3.3 A központi idegrendszer receptorainak megjelenítésére alkalmas radiofarmakonok	9.
2.4 PET vizsgálatokban alkalmazott radiofarmakonok	12.
2.4.1 Agyi metabolizmus vizsgálatára alkalmas radiofarmakonok	12.
2.4.2 Az agyi vérátáramlásviszonyok mérésére alkalmas radiofarmakonok	13.
2.4.3 A központi idegrendszer receptorainak vizsgálatára alkalmas radiofarmakonok	14.
2.5 Az agyi SPECT és PET vizsgálatok klinikai alkalmazásának főbb területei	16.
2.5.1 Agydaganatok	16.
2.5.2 Cerebrovascularis betegségek	18.
2.5.3 Demenciák	20.
2.5.4 Központi idegrendszeri eredetű mozgászavarok differenciál diagnosztikája	22.
2.5.5 Epilepsia	24.
2.5.6 Pszichiátriai kórképek	26.
 SAJÁT VIZSGÁLATOK	 28.
3. A vizsgálatokban alkalmazott módszerek	28.
3.1 Műszerek	28.
3.2 Radiofarmakonok	30.
3.3 Agydaganatok vizsgálata SPECT-tel	31.

3.3.1 A vizsgálatok menete	31.
3.3.2 Adatfelvétel	31.
3.3.3 Adatfeldolgozás	32.
3.3.4 Értékelő eljárások	32.
3.3.5 Statisztikai analízis	33.
3.4 Agyi vérátáramlás SPECT vizsgálat	33.
3.4.1 A vizsgálatok menete	33.
3.4.2 Adatfelvétel	34.
3.4.3 Adatfeldolgozás	34.
3.4.4 Értékelő eljárások	34.
3.4.5 Statisztikai analízis	35.
3.5 Agydaganatok ^{18}F FDG-PET vizsgálata	35.
3.5.1 A vizsgálatok menete	35.
3.5.2 Adatfelvétel	36.
3.5.3 Adatfeldolgozás	36.
3.5.4 Értékelő eljárások	36.
4. A $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT lehetséges szerepe az agydaganatok differenciálásában	37.
5. Agydaganatok természetének összehasonlító vizsgálata $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT-el és ^{18}F FDG-PET-el	47.
6. Agyi vérátáramlás SPECT és transcranialis Doppler-szonográfiás vizsgálatok subarachnoidális vérzésben	59.
7. Nyugalmi és aktivációs agyi vérátáramlás SPECT vizsgálatok krónikus schizophreniában szenvedő betegekben	67.
8. Összefoglalás	79.
9. Summary	81.
10. Köszönetnyilvánítás	83.
11. Irodalom	85.

1. Bevezetés és célkitűzések

Az elmúlt két évtizedben az emissziós komputer tomográfia (ECT) új perspektívát nyitott a központi idegrendszer vizsgálatában. Az ECT vizsgálatok az agy legkülönbözőbb funkcionális változásairól nyújtanak felvilágosítást. A módszerek többek között alkalmasak a különböző agyi metabolikus folyamatok megítélésére, a vérátáramlás, vértérfogat viszonyok, az oxigén felhasználás változásainak kimutatására, valamint a neuroreceptorok megjelenítésére. A fejlesztések eredményeképpen ma már számos új radiofarmakont és agyi vizsgálatokra alkalmas berendezést alkalmaznak a rutin nukleáris neurológiában.

A Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Központi Izotópdiaosztikai Laboratórium neurológiai munkacsoportja 1988 óta foglalkozik az agyi single photon emissziós tomográfias (SPECT) vizsgálatok klinikai alkalmazásaival. Magam 1990-ben csatlakoztam hozzájuk. Munkánk eredményeként hazánkban elsőként számoltunk be cerebrovascularis megbetegedésben, demenciában illetve epilepsiában szenvedő betegekben végzett agyi vérátáramlás SPECT vizsgálatokról (Pávics és mtsai 1989, Pávics és mtsai 1992, Ambrus és mtsai 1992). A konvencionális agyi perfúziós SPECT vizsgálóeljárást vasodilatátoros provokációval kombináltuk illetve a vértérfogatviszonyok megjelenítésére alkalmas módszert állítottunk be (Ambrus és mtsai 1991, Pávics és mtsai 1992). 1994-ben a Debreceni Pozitron Emissziós Tomográfias (PET) Centrum megnyitását követően abba a szerencsés helyzetbe kerültem, hogy részt vehettem az agyi PET vizsgálatok bevezetésében illetve az eljárással klinikai tapasztalatokat szerezhettem. Az egyetemünkről kezdeményezett agyi PET vizsgálatok zöme agydaganat illetve demencia miatt kezelt betegekben történt.

Önálló kutatási feladatként kaptam, hogy ^{99m}Tc -2-methoxy-isobutil-isonitril (MIBI) SPECT és $2[^{18}\text{F}]$ -dezoxy-D-glukóz (FDG) PET módszerekkel vizsgáljam a primer és recidív agydaganatok biológiai viselkedését. Tisztázom az agyi vérátáramlás SPECT vizsgálat jelentőségét

subarachnoidalis vérzésben, továbbá tanulmányozzam a pszichiátriai teszttel kombinált agyi perfúziós SPECT vizsgálóeljárás teljesítőképességét schizophren betegekben.

Munkám során a következő főbb kérdésekre kerestem választ:

1. A ^{99m}Tc -MIBI-SPECT alkalmas-e a jó- illetve rosszindulatú agydaganatok elkülönítésére?
2. A ^{99m}Tc -MIBI-SPECT alkalmas-e a primer agydaganatok malignitási fokának meghatározására?
3. A ^{99m}Tc -MIBI-SPECT és az ^{18}F -FDG-PET milyen hatékonysággal alkalmazható primer és recidív agydaganatok biológiai viselkedésének vizsgálatában?
4. Subarachnoidalis vérzésben milyen hatékonysággal alkalmazható az agyi vérátáramlás SPECT vizsgálat a vasospasmus és az azzal összefüggő regionális agyi perfúziós zavar kimutatásában?
5. Schizophren betegekben igazolható-e agyi működészavar nyugalomban és Raven teszttel aktivált állapotban végzett agyi vérátáramlásvizsgálattal?

A kérdések megválaszolására végzett munkám eredményeit jelen értekezésben foglaltam össze.

2. Irodalmi áttekintés

Az utóbbi évtizedben a CT és MRI berendezések széleskörű elterjedésével az agy struktúrális károsodásai pontosan kimutathatók. Az egyes neurológiai és pszichiátriai kórképekben, a morfológiai elváltozáson túl számos esetben a funkcionális eltérések ismerete is elengedhetetlen. Mindez arra ösztönözte a kutatókat, hogy olyan módszereket dolgozzanak ki, amelyekkel az agy különböző funkcionális paraméterei tanulmányozhatók. A tomográfiás technika kialakulása és fejlődése mára lehetővé tette, hogy a SPECT és a PET módszerek a kutatás mellett, a rutin diagnosztika eszközévé váljanak.

A tomográfiás módszerek közül a SPECT eljárás széles körben hozzáférhető. A kezdetben használt ^{133}Xe -t, továbbá a Kuhl és Edward (Kuhl és Edwards 1963) ötletén alapuló ECT berendezéseket a hetvenes évek végétől új radiofarmakonok és egyre korszerűbb készülékek váltották fel.

A pozitron sugárzó izotópok tomográfiás megjelenítésének első eredményei (Phelps, Hoffmann, Ter Pogossian és Yamamoto nevéhez fűződnek (Phelps és mtsai 1975, Ter Pogossian és mtsai 1975, Yamamoto és mtsai 1977). A leképező rendszerek egyre jobb felbontóképessége, a pozitronsugárzás fizikai tulajdonságaiból adódó kvantifikálhatóság és az újabb radiofarmakonok fejlesztésének szinte kifogyhatatlan lehetőségei napjainkra a PET eljárást a különböző agyi funkcionális paraméterek non-invazív, in vivo vizsgálatának "arany standard"-jává tették.

2.1 A SPECT technika fejlődése

Az izotópdiagnosztikában az első tomográfiás képalkotó berendezés a rectilineáris scanner volt. Kuhl és Edwards fókuszált kollimátorral a beteg hosszanti tengelyére merőleges síkban, több irányból végzett adatgyűjtést. A kapott képekből optikai egymásravezítéssel metszetképeket re-

konstruáltak (Kuhl és Edwards 1963). Nyáry a 70-es években Kuhl munkacsoportjában dolgozott az Amerikai Egyesült Államokban és így személyében hazai kutató is képviseltette magát a SPECT eljárás születésénél (Nyáry 1974). Az 1970-es évek elejétől az analóg képek mellett egyre inkább elterjedt a digitális képfelvétel illetve feldolgozás módszereinek alkalmazása (Budinger és Gulberg 1974, Gordon és Herman 1974). A SPECT széleskörű elterjedéséhez egyre korszerűbb detektorok és a számítógépes rendszerek megjelenése vezetett. A készülékek dedikált detektorai, az azt kiszolgáló elektronika és a képfeldolgozó rendszerek napjainkra forradalmi változásokon mentek át és ez a fejlődés ma is feltartóztatlan. A kilencvenes években az agy vizsgálatára már dedikált készülékeket, gyűrűdetektoros berendezéseket illetve fan-beam kollimátorral felszerelt több detektoros rendszereket fejlesztettek ki (Genna és Smith 1988, Moore és mtsai 1992, Links 1993). A modern adatfeldolgozó rendszerek az adott vizsgálat szempontjából optimális rekonstrukciós paraméterek meghatározására is lehetőséget nyújtanak. Az egyre gyorsabb számítógépek megjelenésével rutin eljárássá vált az iteratív rekonstrukció (Miller és Wallis 1992). A transzmissziós mérési technika alkalmazásával az inhomogén szövetek leképezésére is csaknem tökéletes abszorpciókorrekció végezhető (Liang és mtsai 1992, Lee és mtsai 1998). A több energiacsúcsra történő adatgyűjtéssel és megfelelő számítógépes algoritmusok alkalmazásával a SPECT leképezést zavaró szórt sugárzás eredményesen korrigálható. Mindezen fejlesztések eredményeként az új berendezések felbontóképessége a korábbi 1.5 cm-ről 0.5-0.6 cm-re javult, miközben a detektorok érzékenysége több mint háromszorosára nőtt. A legújabb kísérletek új detektoranyagok alkalmazásával, illetve a fotoelektron sokszorozók és a kollimátorok elektronikus kiváltásának megoldása érdekében folynak (Links 1998, Saoudi és mtsai 1998, Schmand és mtsai 1998).

2.2 A PET technika fejlődése

Az első generációs PET készülékek az 1970-es évek második felében terjedtek el. A hatszögben illetve kör alakban elhelyezkedő NaI(Tl) detektorokkal a kérdéses régióról csupán egy transversalis metszetképet tudtak készíteni. A készülékek felbontása nem érte el az 1 cm-t (Phelps és mtsai 1978, Derenzo és mtsai 1979). A második generációs berendezésekben a detektorkristály méretének csökkentésével és detektor blokkok alkalmazásával a készülékek felbontása 1 cm alá csökkent (Hoffmann és mtsai 1982, Ter-Pogossian és mtsai 1982). A PETT IV berendezés volt az első olyan készülék, mely alkalmas volt több metszetkép egyidejű készítésére (Ter-Pogossian és mtsai 1978). A detektor érzékenységének növelésére megkezdtek a bizmuth-germanat kristály alkalmazását (Thompson és mtsai 1979). A harmadik generációs készülékekben tovább növelték a kristálygyűrűk számát, ez a korábbinál nagyobb látótér egyidejű leképezését tette lehetővé. A detektorokat elválasztó szeptumok megszüntetésével 3 dimenzionális felvételi módra nyílt lehetőség (Holte és mtsai 1987, Mullani és mtsai 1990). Jelenleg a fejlesztések középpontjában a 3 dimenzionális felvételi technika, a korrekciós lehetőségek tökéletesítése, valamint új detektor anyagok kutatása áll. Az energia független detektorok kifejlesztésével megjelentek az első komplex SPECT és PET felvételre egyaránt alkalmas ún. coincidencia üzemmódban működő SPECT készülékek (Links 1998). Az ilyen típusú berendezések klinikai kipróbálása jelenleg folyik. Hátrányuk - a dedikált PET berendezésekhez képest - a jelenleg még rosszabb érzékenység illetve felbontás.

2.3 Agyi SPECT vizsgálatokban alkalmazott radiofarmakonok

2.3.1 Agydaganatok megjelenítésére alkalmas radiofarmakonok

A 60-as évek kezdetétől egészen a 80-as évek elejéig a ^{99m}Tc -pertechnetátot illetve a ^{99m}Tc -dietilén-triamin-penta-acetát-ot (DTPA) alkalmazták az agydaganatok megjelenítésére. Az alkalmazott anyagokkal a tumorok vérátáramlásáról illetve az elváltozás következtében kialakult vér-
agy gát károsodás morfológiájáról illetve méretéről sikerült információt kapni. A CT és MRI berendezések kifejlesztése és elterjedése előtti időszakban ezek voltak az egyetlen széles körben hozzáférhető eljárások, amelyek a patológiás agyi folyamatok megjelenítésére illetve azok természetének meghatározására alkalmasak voltak. Az újabb morfológiai vizsgálmódszerek megjelenésével a klasszikus szcintigráfias technikákat ma már csak igen ritkán alkalmazzák. Az agyi perfúziós tracerekkel végzett vizsgálatok igen változatos és néha meglepő képet mutatnak a különböző szövettani típusú agydaganatokban (Langen és mtsai 1989, Suess és mtsai 1991, Grünwald és mtsai 1995).

A daganatok fokozott aminosav anyagcseréjének kimutatásán alapuló jódozott L-3-jod-alfa-metil-tirozin (IMT)-al végzett vizsgálatok nyomán többen biztató eredményekről számoltak be. Elsőként 1989-ben Biersack és mtsai (Biersack és mtsai 1989), majd 1991-ban Langen és munkatársai (Langen és mtsai 1991) igazolták, hogy a készítmény alkalmas az agydaganatok megjelenítésére. A későbbiekben Kuwert és mtsai (Kuwert és mtsai 1996, Kuwert és mtsai 1998) a radiofarmakkal végzett SPECT vizsgálataik alapján a daganatok sikeres differenciálhatóságáról számoltak be.

A 90-es évektől nem specifikus tumoraffin radiofarmakonokkal kezdtek vizsgálatsorozatokot. Több munkacsoport számolt be a kálium analóggént viselkedő $^{201}\text{TlCl}$ -al illetve a korábban csupán a szívizom perfúziójának mérésére használt $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ -vel végzett vizsgálatok eredményeiről (Kim és mtsai 1990, Albuquerque és mtsai 1992, Oriuchi és mtsai 1993, Maffioli és mtsai 1996). A kezdeti tapasztalatok alapján a készítmény eredményesen alkalmazható a malignus és benignus daganatok elkülönítésére, a daganatok malignitási fokának meghatározására, valamint a tumor recidíva és a radiációs nekrosis elkülönítésére. Szövetkultúrákban végzett vizsgálatok szerint a $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ a sejteken belül a mitochondriumokhoz kötődik és felvételének mértéke függ a plazma membrán potenciál változástól (Chiu és mtsai 1990, Carvalho és mtsai 1992). Kao és mtsai a $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ -hez hasonló tulajdonságú, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosminnal végzett vizsgálataik tapasztalatairól számoltak be (Kao és mtsai 1997).

A monoclonális ellenanyagokkal végzett igen perspektivikusnak tűnő vizsgálatok tekintetében csupán kezdeti eredményekről tudunk. Az A2B5 és az UJ13A alkalmasnak tűnik neuroblastomák detektálására, mivel azonban a farmakon a normális agyszövetben is dúsul, a tumor-normál agyszövet arány kedvezőtlenül alacsony, a SPECT leképezéshez nem megfelelő (Reintgen 1983, Goldman 1984).

Az agydaganatok komplex kivizsgálásában az utóbbi évek irodalmi adatai szerint a somatostatin receptorvizsgálatok igen eredményesen alkalmazhatók (Schmidt és mtsai 1998).

2.3.2 Agyi vérátáramlás megjelenítésére alkalmas radiofarmakonok

Az agyi vérátáramlás viszonyok megjelenítésére azok a radiofarmakonok ideálisak, amelyek $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -vel jelölhetők, az agyszövetben nagy a felvételük, ott a véráramlással arányosan oszlanak el, eloszlásuk hosszú ideig változatlan és in vivo nem metabolizálódnak. Az agyi vérátáramlás

SPECT vizsgálatokra kezdetben nemesgázokat, leggyakrabban ^{133}Xe -t alkalmaztak. A leképező rendszerek szempontjából a radioxenon sugárzási energiája azonban kedvezőtlen, ezért még dedikált SPECT berendezéssel is csak viszonylag gyenge minőségű képek készíthetők. A későbbiekben ^{123}I -al jelölt mono- illetve diaminokat kezdtek alkalmazni. A jódozott antipyrin az agyból a megfelelő csapda mechanizmus hiányában gyorsan kimosódik, így a relatíve hosszú ideig tartó SPECT leképezés számára nem ideális (Uzler és mtsai 1975). A ^{123}I -al jelzett N-isopropyl-4-jod-amfetamin (IMP) (Kung és mtsai 1983) és a N'-(3alkil-2-hidroxi-5-jod-benzil)-N,N',N'-trimetil-1,3-diamino-propan (HIPDM) (Kuhl és mtsai 1982) az ideális perfúziós tracerekkel szemben állított kívánalmaknak jórészt megfelel, agyi retenciója a leképezés szempontjából megfelelő, azonban az agyban újraeloszlást mutat, így a felvételt egy órán belül el kell végezni. A redistribúció jelenséget értékelve többen az aktivitáseloszlásváltozás és az egyes betegségek természete közötti összefüggésekre hívták fel a figyelmet (Defer és mtsai 1987, Gupta és mtsai 1991).

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -vel jelölhető készítmények közül jelenleg legszélesebb körben alkalmazott készítmény a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexameten-propilen-amin-oxim (HMPAO) d,l isomerje (Nechvatal és mtsai 1984, Neirinckx és mtsai 1987). A HMPAO-nak igen gyors az agyi felvétele, kezdeti eloszlása hasonló az IMP-hez és a HIPDM-hez, redistribúció azonban nem észlelhető. A farmakon agyi retenciója a sejteken belüli nem diffúzibilis formává történő átalakulással függ össze. A kezdetben problémát okozó in-vitro instabilitást mára megoldották, így az új készítmény a jelölést követő 6 órán belül bármikor felhasználható (Láng és mtsai 1990, Weisner és mtsai 1993, Prangere és mtsai 1997).

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -vel jelölhető, az agyi perfúzió másik, megjelenítésre alkalmas vegyülete a N,N'-1,2-etilen-bis-L-cisztein-dietil-eszter (ECD) (Walovitch és mtsai 1988, Vallabhajosula és mtsai 1989). A készítmény enzimatis úton, eszterifikációval metabolizálódik a sejtekben. A metabolizálódott diacid komplex nem tud átjutni a sejtmembránon és így a csapdamechanizmus révén lehetőség nyílik a SPECT leképezésre. Megfelelő mértékű agyi retenció mellett, az agyban nem kötött radiofarmakon vérclearance gyors, így a korábbi készítményekhez képest azonos dózis esetén ki-

sebb a sugárterhelés. A vegyület in vitro körülmények között igen stabil. Bár a ^{99m}Tc -HMPAO és a ^{99m}Tc -ECD hasonló eloszlást mutatnak az agyban, egészséges személyekben illetve cerebrovascularis betegségben szenvedő betegekben végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a két tracer eloszlása között szignifikáns különbség mutatható ki. A jelenség a készítmények különböző dúsulási mechanizmusával magyarázható (Pávics és mtsai 1995, Asenbaum 1998).

2.3.3 A központi idegrendszer receptorainak megjelenítésére alkalmas radiofarmakonok

A neuroreceptorok vizsgálata a nuclearis neurológia egyik legperspektívikusabb és leggyorsabban fejlődő területe. Az utóbbi években egyre több olyan készítmény jelent meg a diagnosztikában, mely alkalmas a különböző neuroreceptorok megjelenítésére és klinikai alkalmazásuk egyre szélesebb körben terjed. Ezek közül csupán néhány fontosabb csoportot emelek ki illetve foglalkozok táblázatba a teljesség igénye nélkül (1. Táblázat).

A *muscarin acetylcholin receptorok* SPECT leképezésére ^{123}I -(R)-3-quinuklidinil-4-jod-benzilat-tal (^{123}I -QNB) végeztek vizsgálatokat. A receptorok eloszlásának megfelelően a radiofarmakon elsősorban a cortexben és a hippocampalis régióban dúsul, a cerebellum a SPECT képeken nem rajzolódik ki. A készítmény Alzheimer-kórban illetve Huntington betegségben eredményesen alkalmazható (Eckelman és mtsai 1984).

A *D1 dopamin receptorok* megjelenítésére a ^{123}I -5-fenil-8-jod-7-hidroxil-3-metil-2,3,4,5-tetrohidro-1H-3-benzazepin (^{123}I -TISCH) került alkalmazásra. Egészséges egyénekben a basalis ganglionok területén kifejezett, a cortexnek és a cerebellumnak megfelelően mérsékelt radiofarmakon dúsulás észlelhető (Kung és mtsai 1991).

A *D2 dopamin receptorok* megjelenítésére leggyakrabban a ^{123}I -(S)2-hidroxi-3-jod-6-metoxi-n[(1etil-2-pirrolidinil)-metil]-benzamid (^{123}I -IBZM)-ot alkalmazzák. Egészséges egyénekben végzett vizsgálatok a basalis ganglionokban igazoltak kifejezett radiofarmakon halmozódást. Nemspecifikus accumulációt a cortex és a cerebellum vetületében észleltek, e területről azonban a vegyület kimosódását figyelték meg (Kung és mtsai 1990). A készítménnyel végzett SPECT vizsgálatok a postsynaptikus dopamin rendszert érintő patológias állapotokban alkalmazhatók eredményesen. (Brucke és mtsai 1991, Tatsch és mtsai 1991, Pávics és mtsai 1998). A tracer affinitása a D2 receptorokhoz közepes, ezért a specifikus és a nem specifikus kötődés aránya nem ideális (Brücke és mtsai 1991). A striatum-cerebellum arány egy másik postsynaptikus receptoraftin tracerrel, a ^{123}I -epidepid-del végzett vizsgálatokban jóval magasabbnak bizonyult (Kessler és mtsai 1991).

A presynaptikus dopaminerg rendszer megítélésére a ^{123}I -2- β -carboxymethoxy-3- β -(4-iodophenyl) tropan (^{123}I - β -CIT)-el végzett SPECT vizsgálatok alkalmasak (Seibyl és mtsai 1994). A készítmény nem csupán a serotoninerg és dopaminerg rendszer megjelenítésére alkalmas, hanem Parkinson-kórban illetve más extrapyramidális eredetű betegségben is többlet információt nyújt a betegség természetéről illetve annak lefolyásáról. Úgy tűnik, hogy a ^{123}I -2- β -carboxymethoxy-3- β -(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropan ^{123}I - β -CIT-FP a dopaminerg rendszer szelektív megjelenítésének egyik ideális tracere (Kuikka és mtsai 1995).

A *benzodiazepin* receptoraftin farmakonok közül a legtöbb tapasztalat a ^{123}I -etil-7-jod-5-metil-6-oxo-5,6-4H-imidazol[1.5-a][1,4,]-benzodiazepin-3-karboxilat-tal (^{123}I -Iomazenil) áll rendelkezésre. Specifikusan és reversibilisen kötődik a receptorokhoz (Beer és mtsai 1988) és a készítménnyel végzett klinikai vizsgálatok kezdeti eredményei is igen biztatóak (Bartenstein és mtsai 1991, Verhoeff 1991, Hashimoto és mtsai 1998).

A *somatostatin receptorok* megjelenítésére ^{111}In -DTPA-D-Phe¹ - octreotid-del (Lamberts és mtsai 1990, Schmidt és mtsai 1998) valamint ^{123}I -TYR3-octreotid-del (^{123}I -SMS) történtek vizsgálatok különböző agydaganatokban (Lamberts és mtsai 1990).

1. Táblázat

SPECT módszerrel megjeleníthető ismertebb receptoraftin radiofarmakonok

<u>Receptor</u>	<u>Radiofarmakon</u>	<u>Irodalom</u>
acetylcholin	^{123}I -QNB	Chase and Mann (1989)
dopamin 1	^{123}I -TISCH	Kung és mtsai (1991)
dopamin 2	^{123}I -IBZM	Kung és mtsai (1990)
dopamin 2	^{123}I -Epididrid	Kessler és mtsai (1990)
dopamin 2	^{123}I -2-Spiperon	Yonekura és mtsai (1990)
dopamin 2	^{123}I -ILIS	Maziere és mtsai (1990)
dopamin 2	^{123}I - β -CIT	Seibyl és mtsai (1994)
dopamin 2	^{123}I - β -CIT-FP	Kuikka és mtsai (1995)
dopamin 2	^{123}I -IBF	Buck és mtsai (1995)
dopamin 2	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1	Mozley és mtsai (1998)
serotonin	^{123}I -2Ketanserin	Mertens és mtsai (1990)
benzodiazepin	^{123}I -Iomazenil	Beer és mtsai (1988)
somatostatin	^{111}In -SMS	Lamberts és mtsai (1990)
	^{123}I -SMS	Lamberts és mtsai (1990)

Az utóbbi időben a könnyebb leképezhetőség miatt az érdeklődés egyre inkább a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -al jelölhető készítmények felé fordult. Dresel és mtsai (Dresel és mtsai 1998) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1-el végeztek SPECT vizsgálatokat páviánokban a serotonin rendszer szelektív megjelenítésére. Mozley és

mtsai (Mozley és mtsai 1998) humán vizsgálataik során a gastrointestinalis tractus és az agy dopamin receptorait mutatták ki a készítménnyel. A vegyület rutin klinikai alkalmazásáig azonban még további vizsgálatokra van szükség.

2.4 PET vizsgálatokban alkalmazott radiofarmakonok

2.4.1 Agyi metabolizmus vizsgálatára alkalmas radiofarmakonok

A glukóz anyagcsere vizsgálatára legszélesebb körben elterjedt radiofarmakon az FDG. A radioaktív ^{18}F termelése ciklotronban magreakcióval történik. A 110 perces felezési idejű radioaktív izotópot deoxy-D-glukóz molekulába építik be. A glukóz az agy legfontosabb energiaforrása. In vivo az FDG hexokináz segítségével FDG-6 foszfáttá foszforilálódik. Mivel a FDG-6 foszfát nem szubsztrátuma a glikolízisnek, a további glukóz metabolizmusban már nem vesz részt. A csapda-mechanizmus révén a megfelelő dúsulást követően a radiofarmakon órákig a sejtekben marad, lehetőséget biztosítva a megfelelő PET leképezésre. Humán vizsgálatok azt igazolták, hogy az intravénásan a keringésbe juttatott FDG 6.9%-a dúsul az agyban (Mejia és mtsai 1991). A corticalis régió glukóz metabolizmusa négy-ötszöröse a fehér állományénak (Phelps és mtsai 1979). Az ^{18}F FDG-PET vizsgálat az agydaganatok vizsgálatában (Di Chiro és mtsai 1982), az epilepsziás gócok kimutatásában (Kuhl és mtsai 1980), valamint az Alzheimer kór korai felismerésében (Herholz és mtsai 1993) különösen fontos szerepet játszik.

Az aminosav anyagcsere legszélesebb körben alkalmazott radiofarmakona a ^{11}C -L-methylmetionin (MET). A metionint a gyorsan osztódó, illetve fiziológiásan intenzív fehérjeszintézist végző sejtek döntően aktív transzporttal veszik fel. A tracer a vér-agy gáton passzív diffúzi-

óval átjutva az agy protein szintézisében vesz részt. A fokozott fehérjeszintézis következtében metionin akkumuláció észlelhető a jó és rosszindulatú daganatokban illetve az aktív fehérjeszintézist folytató szervekben. A daganat sejtek transzmetilációs aránya háromszor magasabb, mint a normál sejteké (Bergström és mtsai 1987), így a készítménnyel a daganatok jól megjeleníthetők. Az oxigénmetabolizmus vizsgálatára az ^{15}O oxigén-inhalációs módszer terjedt el (Frackowiak és mtsai 1980).

2.4.2 Az agyi vérátáramlásviszonyok mérésére alkalmas radiofarmakonok

A vérátáramlás mérésére a leggyakrabban használt radiofarmakonok: ^{15}O oxigén, ^{15}O víz, ^{15}O butanol, ^{13}N ammónia, ^{18}F fluoromethan, ^{11}C széndioxid, ^{11}C butanol. A felsorolt radiofarmakonok közül az ^{15}O oxigén folyamatos inhalációval juttatható a szervezetbe. Az ún. steady-state technika alkalmazásának szükségessége miatt a készítménnyel végzett vizsgálatok azonban nehezen standardizálhatók (Lenzi és mtsai 1982).

Az első és leggyakrabban használt radiofarmakon az ^{15}O víz, mely bólus illetve folyamatos infúzió formájában juttatható a szervezetbe. Mivel a tracer nem diffundál át szabadon a vér-agy-gáton, ezért jelölt alkohollal, mint a ^{11}C - és a ^{15}O -butanol valamint a ^{11}C - és a ^{18}F -fluorometánnal végzett vizsgálatok tűnnek megfelelőbbnek (Levine és mtsai 1988, Berridge és mtsai 1991, Quarle és mtsai 1993). A ^{11}C butanol használata a bonyolult szintézis miatt azonban kevésbé terjedt el. ^{15}O butanollal végzett mérések a nagy vérátáramlású területek értékeit alulbecsli, ami az interpretálást nehezíti.

Az agyi perfúziós PET vizsgálatok kedvelt és legperspektívikusabb radiofarmakonja a gyors vérclearance, a magas agyi extractio, továbbá a lassú kimosódás miatt az ^{13}N -ammónia.

Az agyi vértérfogat viszonyok ^{15}O -el illetve ^{11}C -el jelölt szénmonoxiddal mérhetők. Az inhalációt követően a radiofarmakon a vörösvértestekhez kötődik. A ^{15}O felezési ideje rövidebb, ez a tény teszi lehetővé az ismételt vizsgálatokat, ezért szélesebb körben alkalmazzák (Martin és mtsai 1987).

2.4.3 A központi idegrendszer receptorainak vizsgálatára alkalmas radiofarmakonok

A PET technika elterjedése a neurotranszmitterek vizsgálatában új perspektívát nyitott. Ma már különböző jelölt vegyülettel számtalan neuroreceptor jeleníthető meg, ezek közül csupán néhány csoportot emelnék ki (2. Táblázat).

Az *aceetylcholin receptorok* megjelenítésére a ^{11}C -tropanyl benzilát tűnik alkalmas készítménynek (Frey és mtsai 1990).

A *D1 dopamin receptorok* kimutatásában ^{11}C -SCH-23390-el történtek vizsgálatok (Suhara és mtsai 1991). Az első, a postsynaptikus *D2 dopamin receptorok* megjelenítésére alkalmas tracerek a ^{11}C -N-methyl spiperon (NMSP) (Wong és mtsai 1986) illetve a ^{11}C -racloprid volt (Eriksson és mtsai 1990). Bár a ^{11}C -raclopride affinitása a receptorhoz kevésbé kifejezett, mint az NMSP-é, mindkét készítmény alkalmas a gyógyszeres kezelést követő dopamin koncentráció változásának megítélésére. A ^{18}F -N-methylspiroperidol a gyors vérclearance és a magas basalis ganglion aktivitás miatt a klinikai vizsgálatok kedvelt radiofarmakonja (Arnett és mtsai 1986, Yousef és mtsai 1995, Volkow és mtsai 1996).

A *benzodiazepin receptorok* megjelenítésére a ^{11}C -flumazenilt alkalmazzák. A készítménnyel főleg epilepsiában végeztek vizsgálatokat (Savic és mtsai 1988).



Az *opiát receptorok* kimutatására ^{11}C -carfentanil-lal és a ^{11}C -diprenorphin-nal történtek PET vizsgálatok. Frost és mtsai (Frost és mtsai 1988) az epilepsiás fókuszban megfelelően a mesialis temporalis cortex régiójában csökkent radiofarmakon felvételt, míg az ellenoldalon a receptorok számának szignifikáns növekedését mutatták ki.

2. Táblázat

Humán vizsgálatokban leggyakrabban használt, PET módszerrel megjeleníthető receptoraffin radiofarmakonok

Receptorok	Radiofarmakonok	Irodalom
acetylcholin	^{11}C -TRB	Frey és mtsai (1990)
dopamin 1	^{11}C -SCH 23390	Suhara és mtsai (1991)
dopamin 2	^{11}C -NMSpiperon	Wong és mtsai (1986)
dopamin 2	^{11}C -Raclopride	Farde és mtsai (1990)
dopamin 2	^{18}F -N-methylspiroperidol	Arnett és mtsai (1986)
dopamin 2	^{18}F -FPCIT	Kazumata és mtsai (1998)
dopamin 2	^{77}Br -Spiperon	Crawley és mtsai (1986)
benzodiazepin	^{11}C -Flumazenil	Savic és mtsai (1988)
	^{11}C -PK 11195	Junck és mtsai (1990)
opiát	^{11}C -Carfentanyl	Frost és mtsai (1988)
	^{11}C -Diprenorphine	Frost és mtsai (1989)

2.5 Az agyi SPECT és PET vizsgálatok klinikai alkalmazásának főbb területei

2.5.1 Agydaganatok

Az agydaganatok korai diagnózisa a korszerű morfológiai képalkotó berendezések (CT, MRI) elterjedésével és alkalmazásával ma már általában biztosított. Az eljárások a daganatok biológiai természetének tisztázására, kiterjedésének pontos megítélésére illetve a recidívák elkülönítésére a radiációs nekrozistól azonban csak korlátozottan alkalmasak. Az egyre újabb radiofarmakonok és a korszerű SPECT és PET berendezések felbontóképességének javulása lehetőséget teremt az előbbi kérdések nagy részének megválaszolására. Az első agyi SPECT vizsgálatokat agydaganatban szenvedő betegekben ^{99m}Tc -pertechnetáttal végezték, mely a planáris felvételekhez képest a lokalizáció pontosabb megítélésében nyújtott segítséget (Hill és mtsai 1980, Watson és mtsai 1980). Későbbiekben perfúziós tracerekkel próbálták a daganatokat differenciálni, ám úgy az ^{123}I -IMP, mint a ^{99m}Tc -HMPAO a tumorok szövettani típusától független, változatos radiofarmakon dúsítást mutatott. A meningeomák ^{99m}Tc -HMPAO felvétele nagyobbak tűnt a gliomákénál, de a csoportokon belül a malignitás fokától független értékeket észleltek (Babich és mtsai 1988, Langen és mtsai 1989, Suess és mtsai 1991).

A későbbiekben specifikus és nem specifikus tumoraffin radiofarmakonokkal egyaránt történtek vizsgálatok. Megállapították, hogy úgy a daganatok fokozott fehérje anyagcseréjén alapuló, ^{123}I MT-vel végzett vizsgálatok (Kuwert és mtsai 1996, Kuwert és mtsai 1998), mint a ^{201}Tl Cl (Kaplan és mtsai 1987, Black és mtsai 1989, Sasasaki és mtsai 1998) és a ^{99m}Tc -MIBI SPECT (O'Tuama és mtsai 1990, Albuquerque és mtsai 1992, Maffioli és mtsai 1996, Soler és mtsai 1998) vizsgálat perspektivikus a nagy malignitású gliomák és a jóindulatú elváltozások, valamint a tumor recidívák és a radiációs necrosis elkülönítésére.

^{99m}Tc -tetrofosminnal szerzett kezdeti tapasztalatok alapján a készítmény alkalmasnak tűnik intraossealis meningeomák megjelenítésére (Kao és mtsai 1997).

PET technikával a daganatok biológiai viselkedésének széles skálája vizsgálható (glukóz és oxigén metabolizmus, vérátáramlás, pH, aminosav anyagcsere, receptor kötőhelyek /koncentráció meghatározása). Kedvező radiofarmakológiai tulajdonságai miatt klinikai rutin vizsgálattá az ^{18}F FDG-PET vált (Coleman és mtsai 1991). A készítménnyel végzett vizsgálat alkalmasnak tűnik a daganatok malignitási fokának meghatározására, valamint a tumor recidíva radiációs nekrozistól történő elkülönítésére. A nagy malignitású daganatok glukóz felhasználása fokozott, ezért a daganat területén nő az FDG halmozás, míg az alacsony malignitású tumorok esetében normális szintű illetve csökkent glukóz metabolizmus mutatható ki (Di Chiro és mtsai 1982, Delbeke és mtsai 1995, Olivero és mtsai 1995). Postoperatív vizsgálatokban az ^{18}F FDG-PET vizsgálat úgy a recidívák kimutatásában (Di Chiro és mtsai 1988), mint követésében hasznos eljárásnak bizonyult (Fulham és mtsai 1992). Neurinomákban Borbély és mtsai (Borbély és mtsai 1992) igazolták a daganatok klinikai statusa és azok FDG felvételének összefüggését.

Az ^{18}F FDG mellett a másik leggyakrabban alkalmazott tracer a ^{11}C -methionon. A daganatok radiofarmakon felvétele függ azok protein szintézisétől, az aminosav transzporttól, valamint a tumor sejtek proliferációs aktivitásától (Minn és mtsai 1995, Sasaki és mtsai 1998). A készítménnyel végzett PET vizsgálatok irodalmi adatok szerint alkalmasak a daganatok kiterjedésének megítélésére, illetve a jóindulatú és rosszindulatú daganatok elkülönítésére (Sasaki és mtsai 1998).

Egyéb radiofarmakonokkal végzett vizsgálatok kevésbé terjedtek el a rutin tumor diagnosztikában. Kimutatták ugyan, hogy a gliomákban csökkent az oxigén extrakciós frakció, valamint hogy az agydaganatokban a pH alkalikus (Rhodes és mtsai 1983, Rottenberg és mtsai 1985).

Az utóbbi időben a receptorszczintigráfias vizsgálatok eredményeit is felhasználják a daganatok biológiai viselkedésének pontosabb meghatározására. A somatostatin receptorok megjelenítésére alkalmas ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-octerotid-del végzett SPECT vizsgálatokkal a meningeomák a hypophysis adenomáktól, a recidív meningeomák a radiációs nekrozistól különíthetők el (Schmidt és mtsai 1998).

2.5.2 Cerebrovascularis betegségek

A cerebrovascularis betegség az ischaemiás szívbetegség után a második leggyakoribb halálok (Józan 1998). A funkcionális neurológiai képalkotó eljárások közül az agyi vérátáramlás SPECT és a PET vizsgálatok alkalmasak a korai diagnózis és a prognózis meghatározására, segítséget nyújtanak a terápia megválasztásában és a beavatkozás hatékonyságának mérésében. PET vizsgálatokkal a betegség patofiziológiája kutatható. Korszerű SPECT és PET berendezésekkel valamint az újabb radiofarmakonokkal az ischaemiás cerebrovascularis megbetegedésekben a regionális agyi vérátáramlás (rCBF), vértérfogat (rCBV) viszonyok, továbbá az oxigén felhasználás (rCMRO₂) és az oxigén extractio (rOEF) meghatározására nyílik lehetőség.

SPECT vizsgálatok

Komplett stroke-ban a SPECT képeken kimutatható perfúziós zavar igen érzékeny jele a megbetegedésnek, különösen a korai stádiumban, amikor morfológiai eltérés még nem észlelhető (De Roo és mtsai 1989, Seiderer és mtsai 1989, deBruine és mtsai 1990). Az akut stádiumban végzett vizsgálat a betegség végső kimenetelének megítélése szempontjából is jelentős. Amennyiben a hypoperfúzió kiterjedése a SPECT képeken nagyobb, mint a CT-vel kimutatott struktúrális károsodás, jobb prognózisra lehet számítani (Mountz 1990). Már kialakult morfológiai elváltozások esetén nem csupán az elváltozás környezetében, hanem attól távol is csökkent aktivitású területek

figyelhetők meg az agyi perfúziós SPECT vizsgálat képein. A jelenség oka az egyes agyterületek közötti kapcsolat megszakadása, amit diaschisis név alatt tart számon a szakirodalom.

A subcorticalis infarctusok mintegy 75%-ban észlelhető azonos oldali corticalis hypoperfúzió (Perani és mtsai 1988), a supratentorialis léziókhöz az ellenoldali kisagyban csökkent vérátáramlás csatlakozhat, ez az ún. keresztezett cerebellaris diaschisis (Baron és mtsai 1981, Pantano és mtsai 1986). A jelenség kialakulásában a cortico-subcorticalis és a cortico-ponto-cerebellaris kapcsolatok megszakadásának szerepe valószínűsíthető (Pantano és mtsai 1986, Bogstrud és mtsai 1990). Agyi vérátáramlás SPECT vizsgálattal az agyi ischaemiás folyamatok dinamikája jól követhető. A szubakut stádiumban hyperperfundált területek jelenhetnek meg (Nakano 1989, Moretti 1990, Pávics 1992). Ebben a stádiumban előfordulhat, hogy normális vérátfolyás viszonyokat utánozó képet látunk és csupán a diaschisis hívja fel a figyelmet a kialakult perfúziós eltérésekre. A krónikus stádiumban végzett SPECT vizsgálat a többnyire maradandó perfúziós zavar nagyságának meghatározása szempontjából jelentős.

A tranziens ischaemiás megbetegedésekben a pontosabb diagnózis felállítása érdekében különböző terheléses eljárások kerültek bevezetésre. A leggyakrabban alkalmazott provokációs eljárások a CO₂ belélegeztetés, különböző farmakológiai terhelések (Acetazolamid, Dypiridamol iv), az arteria carotis rövid ideig tartó ballonos elzárása illetve külső kompressziója (Bushnell és mtsai 1991, Matsuda és mtsai 1991, Yudd és mtsai 1991, Pávics 1994, Keller és mtsai 1995, Lee és mtsai 1998), valamint az ún. upright test (Hayashida és mtsai 1993). A kombinált vizsgálatokban a nyugalomban illetve a terhelés hatásmaximumán történt radiofarmakon beadást követően készült SPECT felvételeken észlelt különbségekből a perfúziós rezerv kapacitásról kapunk információkat. Az észlelt perfúziós különbségekből többen "cerebrovascularis esemény" veszélyeztetettségre illetve az érrekonstrukciós beavatkozások várható prognózisát illetően vonnak le következtetéseket (Di Piero és mtsai 1987, Ramsay és mtsai 1991).

Subarachnoidalis vérzésben a terápia megválasztása szempontjából fontos a vasospazmus következtében kialakuló ischaemia igazolása (Maini és mtsai 1990, Soucy és mtsai 1990).

Az *arteriovenosus malformációk* olyan érképletek, amelyek reakciói eltérnek a normális agyi érrendszerétől, környezetükben steal mechanizmus révén hypoperfúziót okozhatnak (Feindel és mtsai 1971). A regionális agyi vértérfogat vizsgálattal kombinált agyi vérátfolyás SPECT vizsgálattal az elváltozás okozta haemodinamikai viszonyokról illetve a regionális vérvolumen alakulásáról kapunk információt (Pávics és mtsai 1992).

PET vizsgálatok

Az ischaemiás cerebrovascularis betegségekben komplex patofiziológiai folyamatok játszódnak le, melyek tisztázásában a PET vizsgálómódszer alapvető jelentőségű. A betegség lefolyása során a vérátáramlás, a vértérfogat illetve az oxigénfelhasználás különböző változásokat mutat (Wise és mtsai 1983, Powers és Raichle 1985, Borbély 1998). Hazánkban először Borbély (Borbély 1998) foglalta össze az eddigi eredményeket és a módszer jelentőségét különböző betegségekben. A vizsgálóeljárás bonyolult kivitelezhetősége miatt ezeket az eljárásokat a stroke rutinszerű ellátásában csupán néhány dedikált centrumban végzik.

2.5.3 Demenciák

Az utóbbi évtizedben egyre nő a demenciában szenvedő betegek száma. A betegségek korai, pontos diagnózisa segít a terápia megválasztásában, információt nyújt a prognózisról, megfelelő

módszerekkel a kezelés hatékonysága ellenőrizhető illetve irányítható. A demenciák diagnosztikájában az agyi vérátáramlás SPECT és a PET vizsgálatoknak igen nagy jelentősége van. A differenciáldiagnosztika lehetőségét többek között az biztosítja, hogy az egyik leggyakoribb demencia formában, az *Alzheimer típusú demenciában* jellegzetes kétoldali temporo-parietalis agyi perfúziós, glukóz, valamint oxigén metabolizmus zavar mutatható ki, melyhez a betegség előrehaladtával az eltérések súlyosbodásakor a frontális lebeny érintettsége is társul (Alavi és mtsai 1980, Perani és mtsai 1988, Montaldi és mtsai 1990). A kimutatható funkcionális eltérések és a klinikai tünetek között szoros összefüggés mutatható ki (Pávics és mtsai 1996). Úgy tűnik, hogy a betegség korai diagnosztizálásában a PET vizsgálatok jelentősége tovább fog növekedni. A betegség progressiójával egyenes arányban a glukóz és az oxigén felhasználás tovább csökken (Haxby és mtsai 1985, Grady és mtsai 1988, Haxby és mtsai 1990, McGeer és mtsai 1990). A betegségben a temporo-parietalis régióban a muscarin acetylcholin receptor aktivitást is csökkentnek találták (Holman és mtsai 1985).

Multiinfarctusos demenciában szenvedő betegekben szintén észlelhető focalis vérátáramlás, glukóz és oxigén metabolizmus csökkenés, az eltérések lokalizációja az érintett terület érellátásától függ (Kuhl és mtsai 1983, Launes és mtsai 1990, Battistin és mtsai 1990). A két leggyakoribb demencia forma differenciálásához nyújt segítséget az acetazolamid terheléssel kombinált agyi vérátáramlás vizsgálat. Alzheimer típusú demenciában megtartott, míg multiinfarctusos demenciában csökkent vascularis rezerv kapacitás mutatható ki (Bonte és mtsai 1989, Pávics és mtsai 1996).

Az AIDS-hez társuló demenciában többen változatos corticalis és subcorticalis hypoperfúziót illetve globális glukóz metabolizmus csökkenést mutattak ki. A módszerek alkalmasnak tűnnek a

betegség progressziójának, valamint a terápiás beavatkozás hatásosságának mérésére (Brunetti és mtsai 1989, Tran Dink és mtsai 1990, Kramer és Sanger 1990).

Pick betegségben, progressiv supranuclearis bémulásban, valamint Creutzfeldt-Jakob betegségben a frontális régióban mutatható ki perfúziós és metabolizmus zavar (Neary és mtsai 1987, Neary 1988, Goffinet és mtsai 1989, Holthoff és mtsai 1990 Habert és mtsai 1992), emellett Pick betegségben a frontális régióban acethylcholin receptoraktivitás csökkenés is észlelhető (Weinberger és mtsai 1989).

2.5.4. Központi idegrendszeri eredetű mozgászavarok differenciál diagnosztikája

Az extrapyramidális mozgászavarok multifaktoriálisak, ezért egymástól való elkülönítésük a terápiás beavatkozás megtervezése szempontjából igen fontos. A különböző betegségek differenciálására a SPECT és PET vizsgálatok egyre több lehetőséget biztosítanak.

Parkinson kórban elsősorban a dopaminerg neuronok károsodnak. Garnett és mtsai voltak az elsők, akik PET vizsgálómódszerrel élő emberi agyban a dopamin transzport zavarát igazolták (Garnett és mtsai 1980). Későbbiekben kimutatták, hogy nucleus caudatusban normális, a putamenben csökkent az ^{18}F -FDOPA felvétel. A striatum ^{18}F -FDOPA csökkenésének mértéke arányos a mozgászavar súlyosságával (Brooks és mtsai 1990). A vérátáramlás vizsgálatok során jellegzetes eltérések nem észlelhetők, az esetek egy részében a basalis ganglionok területén, valamint elsősorban demenciával járó esetekben temporo-parietalis hypoperfúziót lehet kimutatni (Neary és mtsai 1987, Habert és mtsai 1992). ^{18}F FDG-PET vizsgálattal az esetek zömében a basalis

ganglionok területén normális glukóz metabolizmus mutatható ki (Kuhl és mtsai 1984). Borbély és mtsai Parkinson kór korai stádiumában a basalis ganglionok területén hypermetabolizmust igazoltak (Borbély és mtsai 1998).

A D2 receptorok megjelenítésére alkalmas ^{123}I -IBZM-mel illetve ^{123}I - β -CIT-tel végzett SPECT vizsgálatok további differenciálásra nyújtanak lehetőséget. A ^{123}I -IBZM alkalmasnak tűnik a különböző eredetű Parkinson kórformák elkülönítésére. Parkinson kórban szignifikáns receptoraktivitás csökkenés nem mutatható ki, és gyógyszeres beavatkozás következtében sem észlelhető számottevő változás, míg multisystemás atropiában és supranuclearis bénulásban kifejezett receptoraktivitás csökkenés észlelhető (Tatsch és mtsai 1990, Brucke és mtsai 1991, Hierholzer és mtsai 1998, Messa és mtsai 1998, Pávics és mtsai 1998). ^{123}I - β -CIT-el végzett SPECT vizsgálat irodalmi adatok szerint a Parkinson-kór súlyosságának illetve progressziójának megítélésére alkalmas eljárás (Seibyl és mtsai 1995, Rinne és mtsai 1995).

Huntington betegségben a basalis ganglionok hypoperfúziója (Podreka és mtsai 1987, Reid és mtsai 1988), a betegség korai stádiumában a striatum, a késői szakaszban pedig a striátum és a frontalis lebeny glukóz metabolizmusának csökkenése mutatható ki (Kuhl és mtsai 1982). Receptor vizsgálatokkal a striatum ^{123}I -IBZM felvételének csökkenését igazolták, mely neuroleptikummal kezelt esetekben a gyógyszeradaggal arányosan normalizálódott (Brucke és mtsai 1991).

Multisystemas atropiában jellegzetes vérátáramlás eltérés nem észlelhető, a kisagyban, az agytörzsben valamint a frontalis corticalis régióban csökkent glukózmobilizmus mutatható ki (Brooks és mtsai 1990). A striatum ^{18}F -FDOPA felvétele súlyosabban károsodott, mint Parkinson betegségben. ^{123}I -IBZM SPECT-tel a striatumban szignifikáns receptoraktivitás csökkenés mutatható ki (Hierholzer és mtsai 1998).

2.5.5 Epilepsia

A fokális típusú epilepsiák mintegy 20%-a gyógyszeresen nem vagy csak nehezen befolyásolható. Ezekben az esetekben a sebészi kezeléssel a beteg rohammentessé tehető illetve a betegek gyógyszerigénye jelentősen csökkenthető. Az epilepsiás fókusz lokalizálásának illetve a diagnosztikai stratégia kialakításának fontos elemei az agyi vérátáramlás SPECT, az ^{18}F FDG PET, és újabban a receptor SPECT vizsgálatok. Az állatkísérletes illetve kétdimenziós ^{133}Xe -vel végzett vérátáramlás vizsgálatokat követően az első PET vizsgálatokat epilepsiás egyéneknél Kuhl és mtsai végezték 1980-ban. Ictálisan a gócnak megfelelően mind a glukóz metabolizmus, mind a vérátáramlás kifejezett fokozódását, míg interictálisan ugyanott a környező agyterülethez képest a perfúzió és a metabolizmus csökkenését mutatták ki (Kuhl és mtsai 1980). A SPECT berendezések felbontóképességének folyamatos javulása és az eljárás széles körű elterjedése következtében egyre több közlemény jelent meg az epilepsiás betegekben végzett agyi vérátáramlás SPECT vizsgálatok eredményeiről. Devous és mtsai 46 közlemény alapján elvégzett meta-analízise szerint az epilepsiás fókusz kimutatása tekintetében a SPECT szenzitivitása interictalisan 44%, postictalisan 75%, ictalisan 97% (Devous és mtsai 1998). Az interictalis PET vizsgálatok szenzitivitása 60-90% között mozog (Engel és mtsai 1980, Theodore és mtsai 1986, Henry és mtsai 1990).

Az interictalis vizsgálatok könnyen kivitelezhetők és széles körben elterjedtek. Az általában észlelt hypoperfúzió illetve hypometabolizmus nem csupán az epilepsiás fókusz, hanem annak közvetlen környezetében kialakuló funkcionális hatások együttes következménye (Devous és mtsai 1990, Henry és mtsai 1990, Pávics és mtsai 1994).

A fókusz lokalizációjának pontosabb meghatározása érdekében vezették be az ictalis szakaszban végzett vizsgálatokat. A nehézséget az okozza, hogy a roham kezdetekor lehetőleg 30 secundumon belül kell a radiofarmakont a beteg vénájába juttatni. A radiofarmakológiai fejleszté-

sek eredményeképpen ma már stabilizált ^{99m}Tc -HMPAO-val és ^{99m}Tc -ECD-vel az ictalis agyi vérátáramlás SPECT vizsgálat könnyebben elvégezhető. Az ictalis PET vizsgálatot csak ritkán alkalmazzák, mert a módszer az időigényes radiofarmakon felvétel miatt nem ideális az epilepsiás góc detektálására. Irodalmi adatok szerint csupán status epilepticusban történtek ilyen vizsgálatok (Engel és mtsai 1983, Franck és mtsai 1986).

Az ictalis és interictalis vérátáramlás SPECT vizsgálatok egymást erősítő eredményeivel az epilepsias fókusz az esetek több, mint 97%-ban mutatható ki (Lang és mtsai 1988, Rowe és mtsai 1989, Grünwald és mtsai 1997)

A periictalisan végzett vizsgálattal a roham lefolyásától függően változatos szcintigráfias eltérések mutathatók ki, melyek az interpretálást nehezítik (Howse és mtsai 1974, Mazziotta és Engel 1984).

Az utóbbi időben a fókusz lokalizálásának pontosításához többen, stimulációval kombinált vérátáramlás SPECT vizsgálatokat vezettek be (Borbély és mtsai 1998). Pentetrazol iv beadására kialakuló rohamot követő ictalis SPECT vizsgálat képein a fókusznak megfelelően hypoperfúziót mutattak ki.

Az epilepsiás fókusz vizsgálatában a receptorszcintigráfia jelentősége is egyre nő. A benzodiazepin receptoraffin anyagok közül ^{123}I -Iomazenil-lel illetve ^{11}C -flumazenil-lel, valamint az opiát receptorok kimutatására alkalmas ^{11}C -carfentanil-lal és ^{11}C -diprenorphin-nal végeztek SPECT illetve PET vizsgálatokat. Az említett készítményekkel az epilepsiás góc területén közel 30 %-os receptorszint csökkenést mutattak ki (Savic és mtsai 1988, Bartenstein és mtsai 1990, Kuikka és mtsai 1991).

2.5.6 Pszichiátriai kórképek

A nagy pszichiátriai kórképek pontos diagnózisa, egymástól való differenciálása a terápia megválasztása szempontjából nagy kihívás a funkcionális képalkotó eljárások számára.

Depresszióban jellegzetes frontális hypoperfúzió és hypometabolizmus mutatható ki. Az elváltozás reverzibilis, a terápia hatására akár meg is szűnhet (Schwartz és mtsai 1987, O' Connell és mtsai 1989). A kognitív funkciózavar igen gyakori tünete a betegségnek, főleg idősebb korban. A terápia meghatározása szempontjából ezért a depresszió és a valódi demencia elkülönítése igen fontos. Úgy tűnik, hogy az agyi vérátáramlás SPECT, és az ^{18}F FDG-PET vizsgálat alkalmas erre (Ebmeier és mtsai 1997, Hirono és mtsai 1998).

Schizophreniában szenvedő betegekben a frontális és temporalis lebeny vérátáramlás és metabolizmus zavara mutatható ki SPECT és PET vizsgálatokkal. A vizsgálatok során igen változatos eltérések észlelhetők. Akut betegekben leggyakrabban a frontális régióban hyperperfúzió és fokozott glukóz metabolizmus, míg krónikus esetekben hypoperfúzió és hypometabolizmus figyelhető meg (Sheppard és mtsai 1983, Wolkin és mtsai 1985, Catafau és mtsai 1994). A betegségben D1 dopamin receptorok szignifikáns csökkenése észlelhető. A kognitív funkciózavar és a tracer dúslásának mértéke között összefüggést mutattak ki (Billings és mtsai 1991). Az utóbbi időszakban végzett D2 receptorszcintigráfias vizsgálatok a gyógyszeres terápia hatásosságának mérésére és követésére tűnnek alkalmasnak (Dresel és mtsai 1998, Vallabhajosula és mtsai 1998)

Kényszerbetegség-ben (obsessiv compulsiv betegség) jellegzetes perfúziós és metabolikus eltérések nem mutathatók ki. Ha igen, úgy a frontális régióban és a nucleus caudatus területén mutatha-

tó ki eltérés. Ez megnyilvánulhat hypo- illetve hyperperfúzió és hypo- illetve hypermetabolizmus formájában (Baxter és mtsai 1988, Laplane és mtsai 1989).

A pszichiátriai betegségekben észlelt vérátáramlás és metabolizmus eltérések további pontosítására *aktivációs vizsgálatokat* vezettek be. Az első ilyen vizsgálatokat ^{15}O - H_2O adása után PET kamerával végezték. A SPECT készülékek felbontóképességének javulása, valamint $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO széleskörű elterjedése tette lehetővé, hogy aktivációs vizsgálatokat SPECT módszerrel is végezzenek. A vizsgálatokat általában két ülésben hajtják végre. Az aktivált állapotban végzett vizsgálatok eredményeit egy alapvizsgálat képeihez hasonlítják. Pszichiátriai betegségekben a kognitív funkciózavarok lokalizálására különböző pszichiátriai tesztekkel végeztek aktivációs vizsgálatokat (Berman és Weinberger 1990).

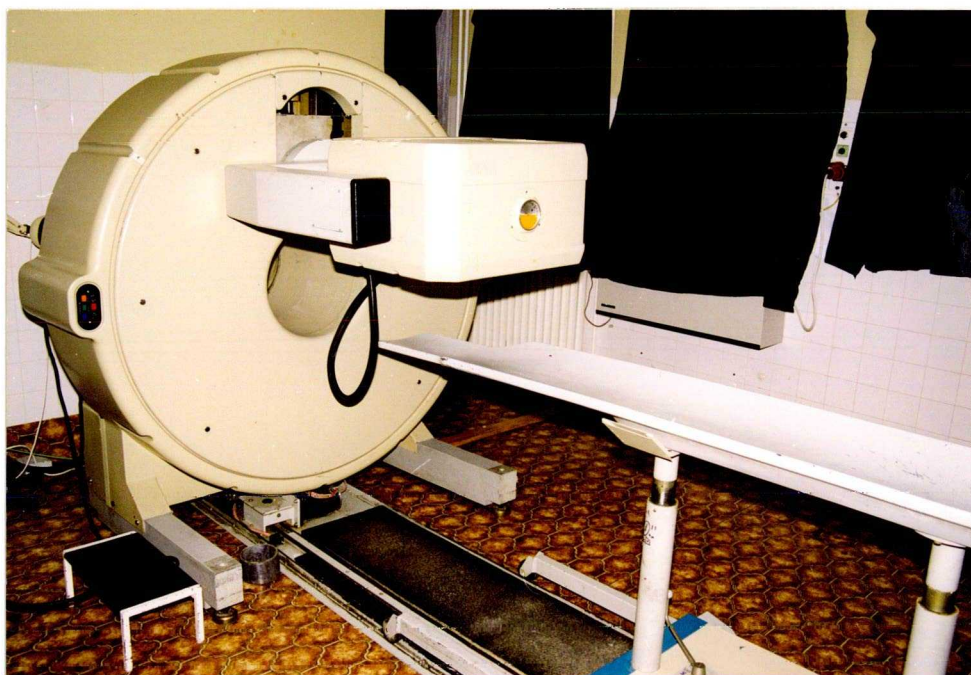
SAJÁT VIZSGÁLATOK

3. A vizsgálatokban alkalmazott módszerek

3.1 Műszerek

Az agyi SPECT vizsgálatokat a Gamma Művek (Budapest) MB 9300-as tomográfiás kamerájával (1. kép) és a hozzákapcsolt Microsegams (Gamma Művek, Budapest) számítógépes adatfeldolgozó rendszerrel, Siemens Diacam-Icon (Siemens Medical System, Inc, USA) (2. kép) valamint Elscint Helix ST (Elscint, Haifa, Izrael) (3. kép) kétféjes SPECT berendezéssel végeztük.

A vizsgálatok előtt a gyártó cégek által előírt minőségellenőrzéseket (homogenitás, forgási középpont vándorlás ellenőrzés) minden esetben elvégeztük, a kapott paraméterek az előírásoknak megfeleltek.



1. kép MB 9300-as tomográfiás kamera (Gamma Művek, Budapest)





2. kép Siemens Diacam-Icon SPECT berendezés (Siemens Medical System, Inc, USA)



3. kép Elscint Helix ST kétféjes SPECT berendezés (Elsint, Haifa, Izrael)

Az agyi PET vizsgálatokat GE 4096 plus (General Electric, London, Nagy-Britannia) PET kamerával végeztük. A vizsgálatok előtt a homogenitás ellenőrzést minden esetben elvégeztük.

3.2 Radiofarmakonok

Vizsgálatainkban a “Frederic Joliot Curie” Országos Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet (Budapest) [OSSKI) Cardio-SPECT (MIBI) illetve Brain-SPECT (HMPAO) készítményeit használtuk. A radiofarmakonok preparálása minden esetben 24 órával korábban már lefejt ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generátor friss elutumával történt. A MIBI preparálása során az ampullához 5550 MBq $^{99\text{m}}\text{Tc}$ oldatot fecskendeztünk, a készítményt 10 percig főztük, majd 15 perc hűlést követően a Ballinger által módosított oldószer extractiós módszerrel végeztük el a radiofarmakon minőségellenőrzését (Ballinger és mtsai 1988, Varga és Láng 1992). A készítményt 90% feletti lipofil komplex tartalom esetén nyilvánítottuk vizsgálatra alkalmasnak.

A HMPAO preparálása alkalmával az ampullához 1100 MBq $^{99\text{m}}\text{Tc}$ oldatot fecskendeztünk, majd a készítményt 10 percig inkubáltuk. Az oldószer extractióval végzett minőség-ellenőrzés során az oldatot 85% feletti lipofil komplex tartalom esetén nyilvánítottuk vizsgálatra alkalmasnak. A preparálást követő fél órán belül a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-ből 900 MBq, a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-ból 740 MBq radioaktivitású mennyiséget fecskendeztünk a betegek vénájába.

A preparálás során szabad formában maradt $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetat-nak a plexus chorioideusokban illetve a nasopharyngealis régióban történő dúsulásának blokkolására illetve csökkentésére, továbbá az összes ectodermális eredetű szövet sugárterhelésének mérséklésére, a radiofarmakon intravénás beadását megelőzően fél órával a betegeknek 450 mg kalium-perkloratot adtunk per os.

Az agyi PET vizsgálatokhoz a radioaktív ^{18}F termelése az MTA ATOMKI MGC-20E ciklotronján $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ magreakcióval történt. A 110 perces felezési idejű radioaktív izotóp deoxy-D-glukóz molekulába építették be. A $2(^{18}\text{F})$ -deoxy-D-glukózt termelő, számítógép által vezérelt, automatikus szintézist a DOTE PET Centrumában fejlesztették ki (Tóth és mtsai 1992). A jelzőanyag beadása előtt minden esetben szigorú minőségellenőrzés történt, amely magába foglalta a

kémiai, radiokémiai és radionuklidos tisztaság ellenőrzését (Stöcklin és Pike 1993, VeraRuiz és mtsai 1990). A preparálást követően 300 MBq ^{18}F FDG-t fecskendeztük a beteg vénájába.

3.3 Agydaganatok vizsgálata SPECT-tel

3.3.1 A vizsgálatok menete

A 900 MBq $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI intravénás beadása után egymást követően két alkalommal, az 5. perctől majd 60. perctől kezdve végeztünk SPECT vizsgálatot az agyról.

3.3.2 Adatfelvétel

Az adatfelvételt Tc-ultrafine kollimátorral 140 keV-os energiacsúcson 20%-os szimmetrikus ablakbeállítással végeztük. A SPECT készülék lépésenkénti üzemmódjában, a lehető legkisebb detektorforgási átmérővel, 6 fokként összesen 60 irányból gyűjtöttünk vetületi képeket. A Gamma Művek MB 9300-as tomográfiás kamerájával végzett vizsgálat során az adatfelvétel 64x64 képmátrixban történt, a vetületenkénti impulzusgyűjtés időtartama 30 secundum volt. A detektor rezgésmentes helyzetének biztosítására, a lépésváltások közé 2 secundumos várakozásokat iktatunk be, így a vizsgálat összeitartama 32 perc volt. Az Elscint Helix ST berendezéssel az adatfelvétel 128x128 képmátrixban történt, a vetületenkénti impulzusgyűjtés időtartama 25 secundum volt, így a vizsgálat összeitartama 25 perc volt. A korai vizsgálatok összipulzusszáma elérte vagy meghaladta a 2,3 milliót, míg a késeieké az 1,8 milliót.

3.3.3 Adatfeldolgozás

A felvett adatokból a teljes agyról filterezett visszavetítéssel metszetképeket állítottunk elő. A képrekonstrukcióhoz MicroSegamson történő értékeléskor a Hanning filtert, míg az Elscint Helix ST-val végzett értékelés során a gyártó cég által softweresen beállított Metz filtert használtuk. A képeken minden esetben abszorpció korrekciót végeztünk Chang módszere szerint (koeff.: 0.12cm^{-1}). A transversalis metszetképek mellett a teljes agyvetületről minden esetben coronalis és sagittalis irányú metszeteket is előállítottuk. A rekonstruált metszetképek korrekt pozícióját reorientációs programmal állítottuk be. Az eredményképeket az értékelés előtt nagyítottuk és interpoláltuk.

3.3.4 Értékelő eljárások

A vizuális értékelést két megfigyelő, a morfológiai eljárások (CT, MRI) eredményének ismeretében végezte. Véleményeltérés esetén konszenzust alakítottunk ki. A rekonstruált metszetképeken a daganat lokalizációjának megfelelő legalább két transversalis metszetképen illetve legalább 2 síkban ábrázolódó fokozott aktivitású területeket értékeltük kórosnak. Az oldalkamráknak megfelelően látható aktivitásfokozódást nem tekintettük kóros dúsulásnak. Szemiquantitatív értékelés alkalmával a daganat/daganat mentes terület (T/NT) átlagos aktivitásarányát ROI technikával határoztuk meg. A korai és kései képeken mért T/NT arány különbségeket is kiszámítottuk. A ROI-t a daganat felismerhető teljes területére kézzel rajzolva helyeztük. A kapott ROI-t változatlan nagyságban az ellenoldalra tükröztük. Azokban az esetekben mikor a tumornak megfelelően a metszetképeken kóros aktivitásfokozódást nem észleltünk, a ROI-t a CT vagy MRI képen látott elváltozásnak megfelelően helyeztük el.

3.3.5 Statisztikai analízis

Az egyes csoportok közötti különbségeket Kruskal Wallis illetve az egyes paraméterek közötti összefüggést Spearman rank korrelációval vizsgáltuk. $p < 0.05$ szint esetén az összefüggéseket szignifikánsnak tekintettük.

3.4 Agyi vérátáramlás SPECT vizsgálat

3.4.1 A vizsgálatok menete

A nyugalmi vérátfolyás SPECT vizsgálat során a betegeket megérkezésük után a laboratórium egy csendes helyiségébe fektettük, majd a már előzőleg a beteg könyök vagy alkarvénájába helyezett kanülön keresztül 740 MBq ^{99m}Tc -HMPAO-t fecskendeztünk be, majd a radiofarmakont 20 ml fiziológiás sóoldattal beöblítettük. A beteg vénáját kb 5 perc múlva dekanuláltuk, a SPECT adatfelvételt 20 perc múlva kezdtük el.

Aktivációs vizsgálat alkalmával - melyet 48 órával a nyugalmi vizsgálatot követően végeztünk - a beteg egy csendes helységben pszichiáter szakorvos vezetésével Raven tesztet oldott meg. Az előzőleg a kézfejjénába vezetett kanülön keresztül a teszt feladat megoldásának megkezdése után 10 perccel fecskendeztük be a 740 MBq ^{99m}Tc -HMPAO-t és 20 ml fiziológiás sóoldattal öblítettük be. A teszt megoldását a beteg a radiofarmakon befecskendezését követően még 5 percre folytatta.

3.4.2 Adatfelvétel

Az adatfelvételt a Gamma Művek MB 9300 tomográfiájával illetve az Elscint Helix ST berendezéssel az agydaganatok SPECT vizsgálatánál ismertetett (l. 3.3.2 pont) módon végeztük.

A Siemens Diacam-Icon SPECT berendezéssel végzett vizsgálatok alkalmával az adatfelvétel 128x128 képmátrixban történt, összesen 90 irányból gyűjtöttünk impulzust, a vetületenkénti impulzusgyűjtés időtartama 30 secundum volt, így a vizsgálat összideje 45 percet tett ki. A vizsgálatot ugyancsak ultrafine kollimátorral végeztük. A vizsgálatok során gyűjtött összipulzusszám minden esetben elérte vagy meghaladta a 3 milliót.

3.4.3 Adatfeldolgozás

A Gamma Művek MB 9300 tomográfiájával illetve az Elscint Helix ST berendezéssel végzett vizsgálatok során a 3.3.3 pontban leírt adatfeldolgozási módszert alkalmaztuk. A Siemens Diacam-Icon számítógépes berendezéssel végzett értékeléskor a rekonstrukcióhoz Butterworth filtert használtunk.

3.4.4 Értékelő eljárások

A képek megtekintése során a környezethez és az ellenoldalhoz képest körülírtan csökkent vagy fokozott aktivitású területeket kerestünk és ezeket értékeltük kórosnak.

Szemiquantitatív analízist csupán a transversalis metszeteken végeztünk. A vizuálisan kórosnak ítélt régiókra illetve schizophren betegekben a temporális és a prefrontális területre ROI-t rajzoltunk és azt változatlan nagyságban az ellenoldalra tükröztük. A ROI területen talált impulzusszámok adataiból érintett terület/ellenoldali referencia régió (A/N) aktivitásarányt számoltunk. Min-

den esetben meghatároztuk úgy a nyugalmi, mint az aktivációs vizsgálat aktivitásarányait, valamint azok változásait.

3.4.5 Statisztikai analízis

Az egyes csoportok közötti összefüggéseket Fischer-féle egzakt teszttel illetve kétmintás t-próbával vizsgáltuk. $p < 0.05$ szint esetén az összefüggéseket szignifikánsnak tekintettük

3.5 Agydaganatok ^{18}F FDG-PET vizsgálata

3.5.1 A vizsgálatok menete

Betegeinket autóbusszal, orvosi kísérettel szállítottuk a Debreceni PET Centrumba. Minden beteg éhgyomorral érkezett a vizsgálatra, a megérkezést követően mértük vércukorszintjüket, majd egy sötét és csendes szobába fektettük. A beteg könyök vagy alkarvénájába helyezett kanülön keresztül 300 MBq ^{18}F FDG-t fecskendeztünk be, majd a radiofarmakont 20 ml fiziológiás sóoldattal beöblítettük. A beteg vénáját kb. 5 perc múlva dekanüláltuk, a PET adatfelvételt 45 perc múlva kezdtük el.

3.5.2 Adatfelvétel

Az adatfelvétel során egy látótérről (97.3 mm) készítettük a felvételeket. Az adatfelvétel megkezdése előtt a PET kamera pozicionáló lézer fényének segítségével, az orbitomeatalis vonallal párhuzamosan kijelöltük a vizsgálni kívánt területet, 128x128 képmátrixban majd 4x5 perces adatgyűjtést végeztünk.

3.5.3 Adatfeldolgozás

A felvett adatokból a kijelölt agyterületről filterezett visszavetítéssel 15 metszetképet állítottunk elő. A rekonstrukcióhoz Hanning filtert használtunk. A képeken minden esetben lineáris abszorpció korrekciót végeztük (Bergström és mtsai 1982). A transversalis metszetképek mellett az agyvetületről minden esetben coronalis és sagittalis irányú metszeteket is előállítottunk.

3.5.4 Értékelő eljárások

A vizuális értékelést két megfigyelő a klinikai adatok ismeretében végezte. A rekonstruált metszetképeken a daganat lokalizációjának megfelelő fokozott illetve csökkent aktivitású területet értékeltük kórosnak. A szemiquantitatív értékelés alkalmával a daganat/daganat mentes terület (T/NT) átlagos aktivitásarányát határoztuk meg ROI technikával. A ROI-t kézzel rajzoltuk minden képen, és azt a daganat teljes területére helyeztük. Az előállított ROI-t változatlan nagyságban az ellenoldalra tükröztük. Azokban az esetekben, amikor a PET képeken a tumornak megfelelően kóros aktivitásfokozódást nem észleltünk, a ROI-t a CT/MRI illetve MIBI-SPECT képen előzőleg felderített elváltozásnak megfelelően helyeztük el.

4. A ^{99m}Tc -MIBI-SPECT lehetséges szerepe az agydaganatok differenciálásában

Morfológiai vizsgáló eljárással (CT, MRI) kimutatott agydaganatok malignitás fokának meghatározására az utóbbi időben több nuclearis medicinai módszert próbáltak ki (Buell és mtsai 1978, Langen és mtsai 1988). A tapasztalatok szerint ^{99m}Tc -pertechnetáttal, ^{123}IMT -vel és ^{99m}Tc -HMPAO-val végzett vizsgálatok értéke korlátozott (Biersack és mtsai 1991). $^{201}\text{TlCl}$ -al végzett SPECT vizsgálattal többen pozitív eredményekről számoltak be (Black és mtsai 1989, Kim és mtsai 1990). A $^{201}\text{TlCl}$ fizikai tulajdonságai mérés technikai szempontból nem ideálisak, ezért a figyelem egyre inkább a ^{99m}Tc -vel jelölhető radiofarmakonok felé fordult. A ^{99m}Tc -MIBI a szívizom perfúziójának detektálására kifejlesztett radiofarmakon, melynek biológiai tulajdonságai a $^{201}\text{TlCl}$ -hoz hasonlóak (Baillett és mtsai 1989). Az utóbbi időben többen is alkalmasnak találták a ^{99m}Tc -MIBI-t különböző típusú és lokalizációjú daganatok kimutatására (Muller és mtsai 1988, Hassan és mtsai 1989, Caner és mtsai 1992, Waxman és mtsai 1991, Khalkhali és mtsai 1994).

Munkánk során megvizsgáltuk, hogy különböző szövettani típusú agydaganatok ^{99m}Tc -MIBI felvétele és radiofarmakon kinetikája miként alakul és kimutatható-e kapcsolat ezen paraméterek és a daganatok malignitási foka között.

BETEGEK, MÓDSZER

41 (13 meningeoma, 8 astrocytoma I-III, 10 glioblastoma, 10 metastasis) CT vizsgálattal detektált agydaganatban szenvedő betegben (20 férfi, 21 nő, átlag életkor 55 év, 35-68 év) ^{99m}Tc -MIBI-SPECT vizsgálatot végeztünk (vizsgálati technika lásd 3.3 pont). A daganat minden esetben sebészileg teljes eltávolításra és szövettani feldolgozásra került. A citopatológiai eltérések jellemzésére

- a SZOTE Pathológiai Intézet munkatársának segítségével - a mitózis index, a citológiai atípia, a regresszív elváltozások, a proliferációs marker index és a sejtmag elváltozásai alapján egy speciális pontszámrendszert alakítottunk ki, amely a daganat malignitását jellemezte (histopathologic malignancy score - HMS).

Statisztikai analízissel vizsgáltuk az egyes daganat típusokban a HMS pontszámok és a preoperatív végzett ^{99m}Tc -MIBI vizsgálatokban észlelt tumor/ tumor mentes területek impulzus arányai közötti összefüggést.

A ^{99m}Tc -MIBI normális agyi eloszlásának illetve a zavaró oldalkamra aktivitás mértékének meghatározására 5 kontroll személyben (4 férfi 1 nő, átlag életkor. 45 év, 40-52 év) is elvégeztük a SPECT vizsgálatokat. A képeken ROI-technikával meghatároztuk az oldalkamra/normál agyszövet átlagos aktivitásarányát. Az értékelés során kézzel rajzoltunk ROI-t az oldalkamrákra és azt változatlan nagyságban a frontális lebeny felé csúsztattuk.

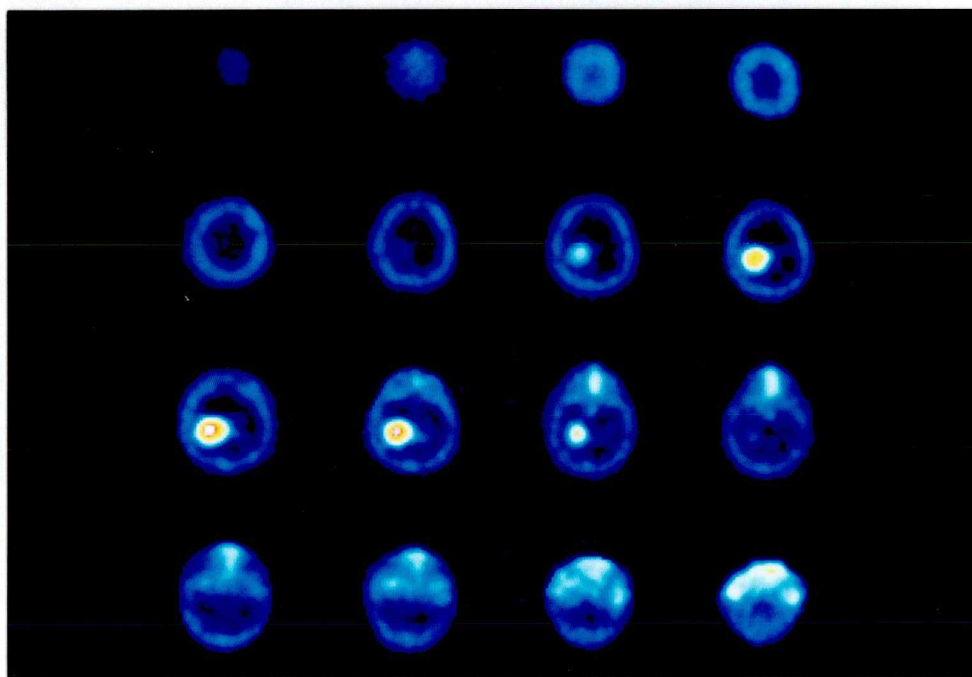
EREDMÉNYEK

A 41 megvizsgált betegből 32 esetben a daganatnak megfelelően fokozott radiofarmakon halmozódást mutattunk ki (3. táblázat, 4/a-b. kép). A SPECT képeken nem ábrázolódott tumorok nagy része astrocytoma I-III volt (5. kép).

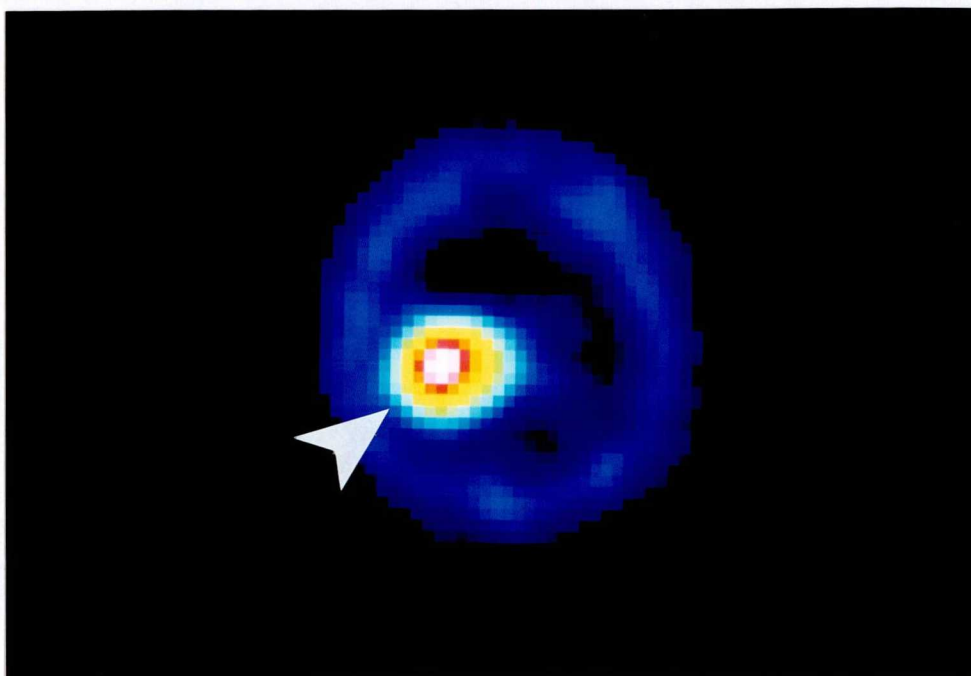
3. Táblázat

Agydaganatban szenvedő betegek ^{99m}Tc -MIBI-SPECT vizsgálatának vizuális értékelése

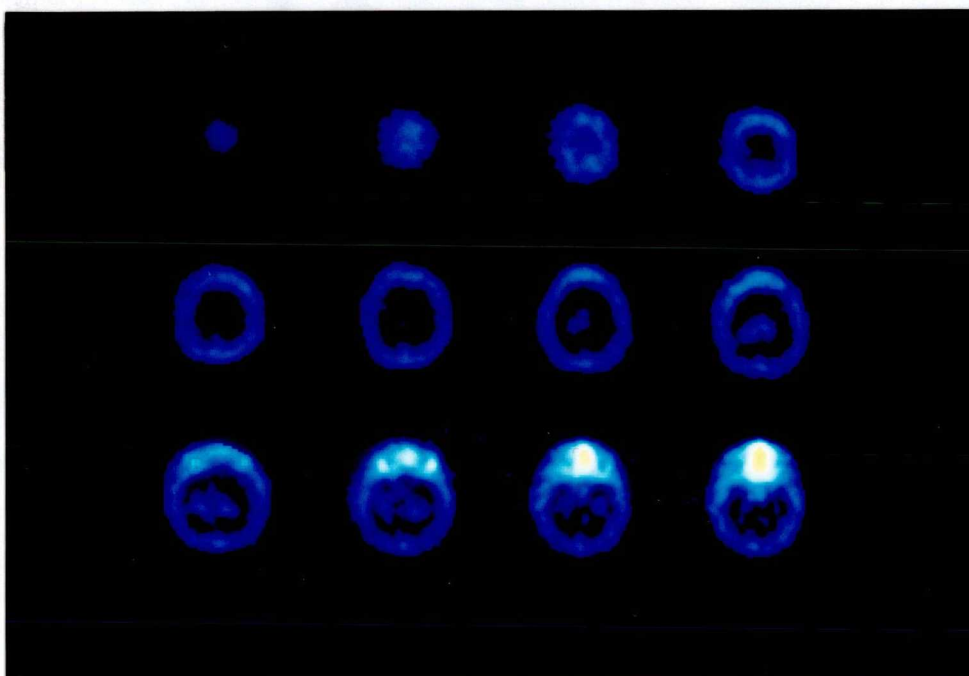
	<u>Kimutatható</u>	<u>Nem kimutatható</u>	<u>Összes eset</u>
Meningeoma	12	1	13
Astrocytoma I-III	2	6	8
Glioblastoma	9	1	10
Metastasis	9	1	10



4/a kép 65 éves glioblastoma multiforme-ban szenvedő beteg ^{99m}Tc -MIBI-SPECT vizsgálatának transversalis metszetképei. CT vizsgálattal 48x37x40 mm nagyságú daganatot mutattunk ki a jobb parietalis régióban. A daganatnak megfelelő helyen jelentős mértékű kóros MIBI dúsulás látható.



4/b kép Ugyanazon beteg egy metszetének nagyított felvétele.



5.kép II. grádusú astrocytomában szenvedő beteg ^{99m}Tc -MIBI-SPECT vizsgálat transversalis metszetképei. CT vizsgálattal 25x30x20 mm nagyságú daganatot mutattunk ki. Kóros MIBI dúsulás nem látható. (Az oldalkamráknak megfelelően mérsékelt radiofarmakon halmozódás figyelhető meg).

A különböző daganat típusokat összehasonlítva a meningeoma és az astrocytoma I-III csoport korai ^{99m}Tc -MIBI felvétele statisztikailag szignifikánsan különbözött ($p < 0.01$). A ^{99m}Tc -MIBI felvétel időbeli változását vizsgálva a meningeoma és a glioblastoma csoport között szintén statisztikailag szignifikáns különbséget mutattunk ki ($p < 0.01$) (4. táblázat).

A vizsgált daganatok HMS értéke és a kései vizsgálatok ^{99m}Tc -MIBI felvétele között a kései felvételeken pozitív korrelációt ($r = 0.37$, $p < 0.05$) (5. táblázat) találtunk, tehát a nagyobb HMS értékkel rendelkező daganatok (nagy malignitásúak) kései ^{99m}Tc -MIBI felvétele magasabb volt, mint az alacsonyabb pontszámúaké. A HMS érték és ^{99m}Tc -MIBI felvétel időbeli változása között negatív volt a korreláció ($r = -0.55$, $p < 0.001$) (6. táblázat), vagyis a magasabb HMS értékű daganatok esetében a korai T/NT és a kései T/NT érték különbsége kisebb volt, mint az alacsonyabb pontszámúaké.

A szcintigráfias kép illetve annak változása alapján a daganatos betegeket 3 csoportba osztottuk. Az első csoportba soroltuk azokat a daganatokat, amelyeknek a korai ^{99m}Tc -MIBI felvétele igen magas volt és a dústás mértéke a kései felvételeken csökkent. A második csoportba kerültek azok a daganatok, melyekben a ^{99m}Tc -MIBI felvétel alacsony volt vagy teljesen hiányzott, és ez a kései képeken sem változott vagy csak minimálisan növekedett. A harmadik csoportot azok a daganatok alkotják, amelyek kezdeti ^{99m}Tc -MIBI felvétele már magas volt és az aktivitás a kései képeken tovább növekedett. A fenti csoportosítás kritériumai alapján az első csoport feltételeinek főleg a meningeomák (10/14, 71%), a másodiknak az astrocytomák (8/8, 100%) a harmadiknak pedig a glioblastomák (16/19, 84%) feleltek meg (7. táblázat).

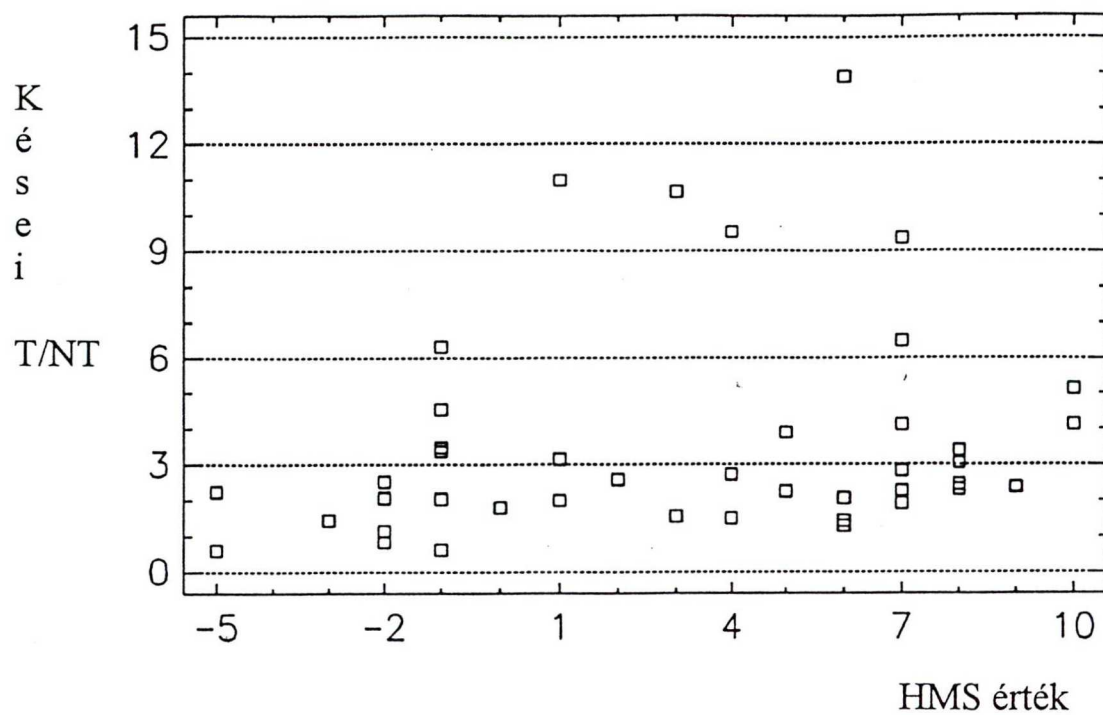


4. Táblázat

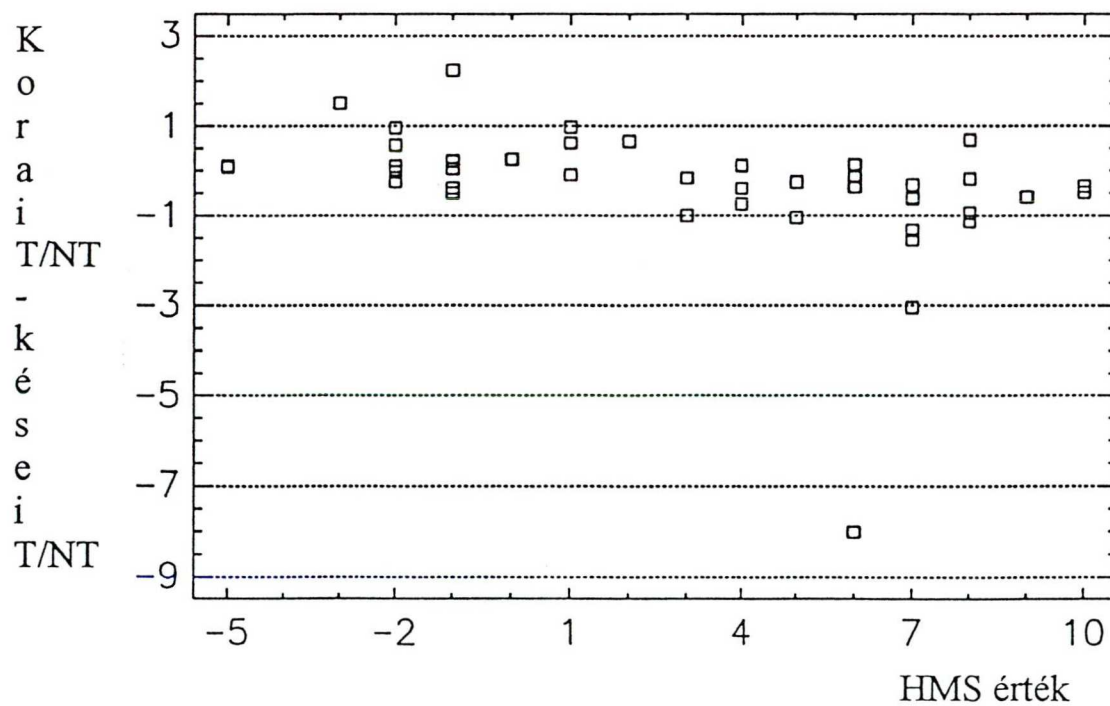
Agydaganatok ^{99m}Tc -MIBI felvétele (szemiquantitatív értékelés eredményei)

Daganat típusa	T/NT (korai) 5. perc ($\text{átl} \pm \text{SD}$)	T/NT (kései) 60. perc ($\text{átl} \pm \text{SD}$)	Különbség ($\text{átl} \pm \text{SD}$)
Meningeoma	4.73 ± 2.91	4.28 ± 3.37	$+0.45 \pm 0.91$
Astrocytom	1.75 ± 0.75	1.83 ± 0.73	$+0.22 \pm 0.54$
Glioblastoma	2.87 ± 2.51	3.59 ± 2.47	-1.53 ± 2.48
Metastasis	3.28 ± 2.30	3.70 ± 2.48	-0.42 ± 0.46

Különbség T/NT = korai T/NT - kései T/NT



5. Táblázat Összefüggés a daganatok HMS értéke és a kései ^{99m}Tc -MIBI felvétel között.



6. Táblázat Összefüggés a daganatok HMS értéke és a ^{99m}Tc -MIBI felvétel változása között.

7. Táblázat

Agydaganatok típusai a szcintigráfias kép jellemzői alapján képzett csoportokban

<u>Csoport</u>	<u>Korai felvétel</u>	<u>Aktivitás változása</u>	<u>Daganat típusa</u>
1.	Magas	Csökken	Meningeoma (10/13, 77%) Metastasis (3/10, 30%) Glioblastoma (1/10, 10%)
2.	Alacsony vagy hiányzik	Változatlan vagy kissé nő	Astrocytoma (8/8, 100%)
3.	Magas	Nő	Glioblastoma (9/10, 90%) Metastasis (7/10, 70%) Meningeoma (3/13, 23%)

A kontrollként végzett vizsgálatainkban az oldalkamra/normál agyszövet aktivitásaránya a korai vizsgálathoz képest a kései felvételeken szignifikánsan nem változott (korai aktivitásarány: 2.53 ± 0.06 , kései aktivitásarány: 2.45 ± 0.04)

MEGBESZÉLÉS

O'Tuama és mtsai (O'Tuama és mtsai 1990) számoltak be először ^{99m}Tc -MIBI-SPECT vizsgálatokról agydaganatokban. Dierckx és mtsai (Dierckx és mtsai 1991) 4 betegben végeztek összehasonlító SPECT vizsgálatokat ^{99m}Tc -MIBI-vel és $^{201}\text{TlCl}$ -al. Megállapították, hogy a ^{99m}Tc -MIBI-vel készült képek minősége jobb, mint a $^{201}\text{TlCl}$ -al készültké. Munkánkban mi csak ^{99m}Tc -MIBI-vel végeztünk vizsgálatokat és az esetek zömében a daganatot sikerült kimutatni.

Albuquerque és mtsai (Albuquerque és mtsai 1992) a ^{99m}Tc -MIBI beadását követően készült SPECT felvételeken T/NT aktivitásarányt számoltak és a kapott értékek alapján különbséget találtak az alacsony és nagy malignitású daganatok között. Vizsgálataink során mi szignifikáns összefüggést találtunk a daganatok malignitási foka és a kései (60. perc) képeken mért ^{99m}Tc -MIBI felvétel között. A korai képeken (5. perc) MIBI felvétel tekintetében hasonló összefüggést nem észleltünk.

A daganatok korai és kései ^{99m}Tc -MIBI felvételének és az aktivitás változás jellegzetességei alapján a daganatokat önkényesen három csoportba osztottuk. Észlelésünk szerint a daganatok malignitási fokának becslésére a ^{99m}Tc -MIBI felvételének időbeli változása alkalmas paraméternek tűnik.

Az agydaganatok ^{99m}Tc -MIBI felvétele számos tényezőtől függ, a pontos mechanizmus azonban ma még nem ismert. Az egyik lényeges tényező a vér-agy gát károsodása, mivel a ^{99m}Tc -MIBI az intakt vér-agy gáton nem jut át (O'Tuama és mtsai 1990). A másik igen fontos faktor a daganatok vérátáramlási viszonyai (Black és mtsai 1989, Aktolun és mtsai 1992). A meningeomák hypervascularizált tumorok, ez lehet magyarázata a korai magas ^{99m}Tc -MIBI felvételnek. A meningeomákhoz hasonlóan a korai felvételeken a glioblastomák egy részében is jelentős ^{99m}Tc -MIBI dúsulást észleltünk, melynek oka részben szintén a megnövekedett vascularizáltság lehet. Ezekben az esetekben azonban egy harmadik tényező, a fokozott metabolikus aktivitás is fontos szerepet játszhat. A sejteken belül a ^{99m}Tc -MIBI a mitochondriumokhoz kötődik és a felvétel mértéke a plazma membrán potenciál változástól függ (Chiu és mtsai 1990, Carvalho és mtsai 1992). Ezek az adatok azt valószínűsítik, hogy a daganatok ^{99m}Tc -MIBI felvétele általában függ azok metabolikus aktivitásától. A kései felvételeken a radiofarmakon halmozódás nagyságát már zömmel a metabolikus folyamatok határozzák meg, a metabolizmus mértéke pedig a daganat malignitási fokával egyértelmű összefüggésben van. Ezen feltételezés jogossága igazolódott az astrocytomák csoportjában, amelyben megnövekedett ^{99m}Tc -MIBI felvételt csak ritkán láttunk.

A T/NT arány meghatározásának pontosságát az extracraniális struktúrák illetve az oldalkamrák aktivitása befolyásolja. A ^{99m}Tc -MIBI ugyanis kiválasztódik az oldalkamrákba és a folyamatot a K-perchlorat nem képes teljesen blokkolni. Az oldalkamrák zavaró aktivitásának kiküszöbölésére az egyik lehetőség az eredményes háttér levonás, amely számítógépes programfüggő folyamat, a másik az aktivitás változásának mérése a korai és kései felvételeken. Kontroll személyekben történt vizsgálataink igazolták, hogy az oldalkamrák aktivitása a vizsgálati időszakban nem változik, így ilyen hatással szükségtelen számolnunk.

5. Agydaganatok természetének összehasonlító vizsgálata ^{99m}Tc -MIBI-SPECT-el és ^{18}F FDG-PET-el

A daganatok biológiai természetének megítélésére a nuclearis medicinai vizsgálóeljárások eredményesen használhatók (Buell és mtsai 1978, Langen és mtsai 1988). Legbízhatóbbak a PET vizsgálatok eredményei. A módszerrel a daganatok glukóz, aminosav és nukleinsav metabolizmusa mérhető. Az ^{18}F FDG-PET a tapasztalatok szerint alkalmas az agydaganatok malignitási fokának meghatározására, információt nyújt a prognózisról, megkönnyíti a biopsziás mintavétel helyének pontos meghatározását, segít a radiációs nekrozis és a tumor recidíva elkülönítésében, valamint a progresszió detektálásában (Wahl 1994). A vizsgálat jelenleg csak korlátozottan férhető hozzá. Alternatív megoldásként a SPECT módszer alkalmazható. A SPECT vizsgálatra alkalmas radiofarmakonok közül a jelölt aminosavak, a $^{201}\text{TlCl}$ és a ^{99m}Tc -MIBI áll az érdeklődés középpontjában (O'Tuama és mtsai 1990, Biersack és mtsai 1991, Dierckx és mtsai 1991). A ^{99m}Tc -MIBI széles körben elterjedt, könnyen kezelhető és a vele szerzett kezdeti tapasztalatok a bevált kardiológiai alkalmazás mellett az onkológiában is igen biztatóak.

Az ismert klinikai igények és az előzetes perspektívikus adatok alapján érdemesnek láttuk összehasonlítani a ^{99m}Tc -MIBI-SPECT és az ^{18}F FDG-PET alkalmazhatóságát a gliomák malignitási fokának meghatározásában, valamint a tumor recidívák kimutatásában.

BETEGEK, MÓDSZER

14 (11 férfi, 3 nő, átlag életkor: 49 év, 16-61 év) postoperatív szövettanilag igazolt agydaganatban szenvedő betegben preoperatív 1 héten belül MRI, ^{99m}Tc -MIBI-SPECT (a módszer leírását lásd a 3.3 pont Helix Elscintre vonatkozó részben) és ^{18}F FDG-PET (a módszer leírását lásd

3.5.pontban) vizsgálatokat végeztünk. A daganatot minden esetben sebészileg eltávolították és szövettanilag feldolgozták (Kleihues és mtsai 1993). Hét betegnek primer agydaganata volt, mely közül a szövettani vizsgálat 4 alacsony, 3 nagy malignitású gliomát igazolt. Hét, előzőleg glioma miatt operált beteg követése során tumor recidíva lehetősége merült fel (6.kép). A hétből 4 beteg a korábbi műtétet követően sugárterápiában is részesült. A szövettani vizsgálat 2 betegnél alacsony, 5-nél nagy malignitású recidívát igazolt (8. táblázat).

Az MRI vizsgálatokat 0.5 T térerősségű Gyrex V (Elscent, Haifa, Izrael) készülékkel végeztük. Axialis proton és T2 súlyozott, valamint sagittalis és coronalis T1 súlyozott natív és kontrasztos felvételeket készítettünk az agyról. A képeket vizuálisan értékeltük. Minden esetben nyilatkoztunk a daganat lokalizációjáról. A direkt és/vagy indirekt jeleket valamint a kontrasztanyag halmozást tekintetbe véve nyilatkozni próbáltunk a daganat dignitásáról is.

EREDMÉNYEK

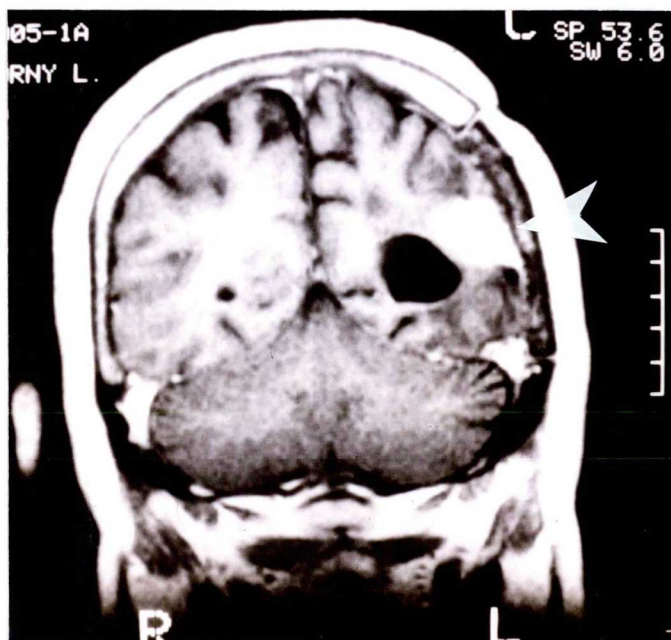
Vizuális értékelés

A primer agydaganat csoportban 7 betegből 3-ban a tumornak megfelelő helyen fokozott MIBI felvételt észleltünk (5.,6.,7. beteg). Mindhárom esetben a szövettan nagy malignitású daganatot igazolt. A három betegből csupán 1-ben észleltünk fokozott FDG akkumulációt (5. beteg). Azon 7 betegből, akiknek tumor recidívájuk volt, 4 esetben láttunk fokozott MIBI és FDG halmozódást a daganatnak megfelelően (10.,11.,12.,13. beteg) (7/a-b, 8/a-b kép). Szövettanilag mind a 4 daganat nagy malignitásúnak bizonyult. Kettő alacsony malignitású recidíva sem MIBI sem FDG akkumulációt nem mutatott (8.,9. beteg).

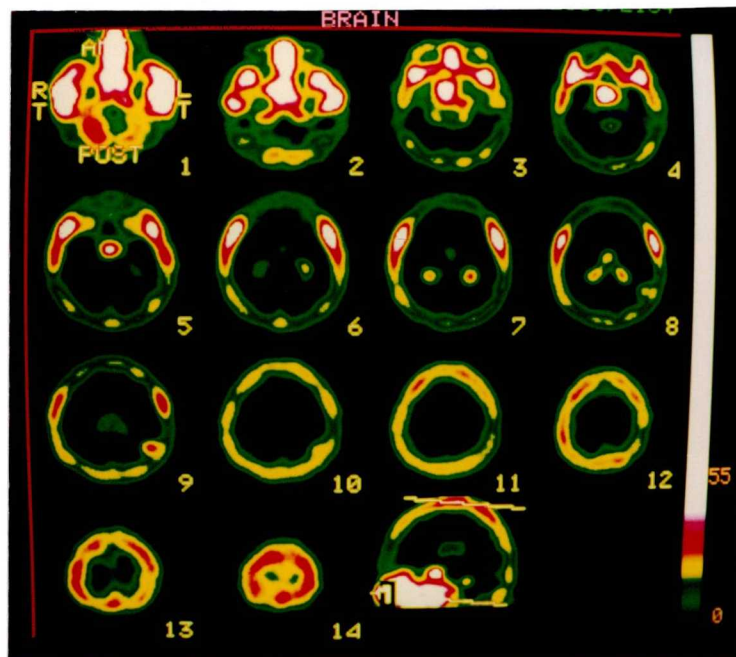
Szemiquantitatív értékelés

A MIBI-negatív esetekben ($n=7$) a mért T/NT arány a korai képeken 1.15-2.00 között, míg a kései képeken 1.10-2.00 volt. A vizuálisan MIBI-pozitív esetekben ($n=7$) a T/NT arányt a korai képek alapján 3.90-16.00 nak, míg a kései képeken 4.20-16.00 értékűnek találtuk.

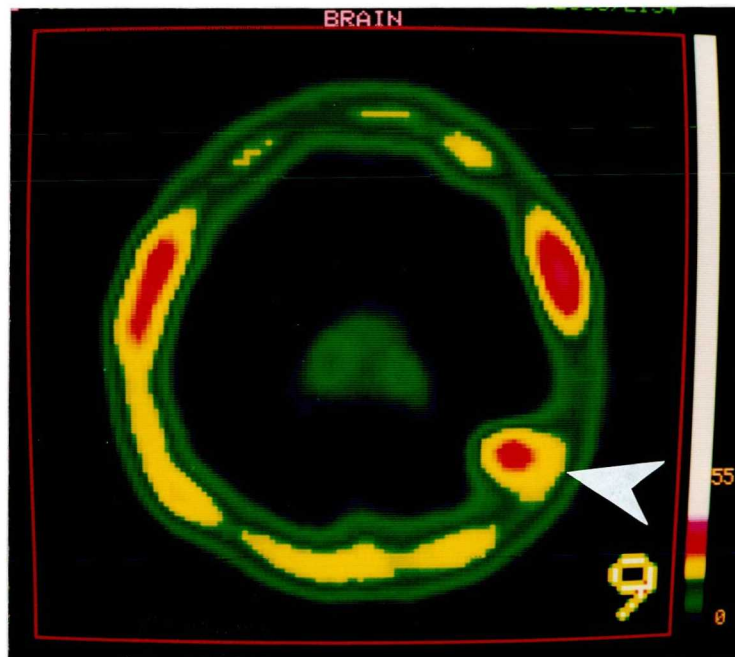
Az FDG-PET vizsgálat során ezek az arányok lényegesen kisebbek voltak. Az FDG-negatív esetekben ($n=9$) a T/NT arány 0.48-0.99 között volt, míg az FDG-pozitív esetekben ($n=5$) ezek az értékek 0.83-2.80 között mozogtak.



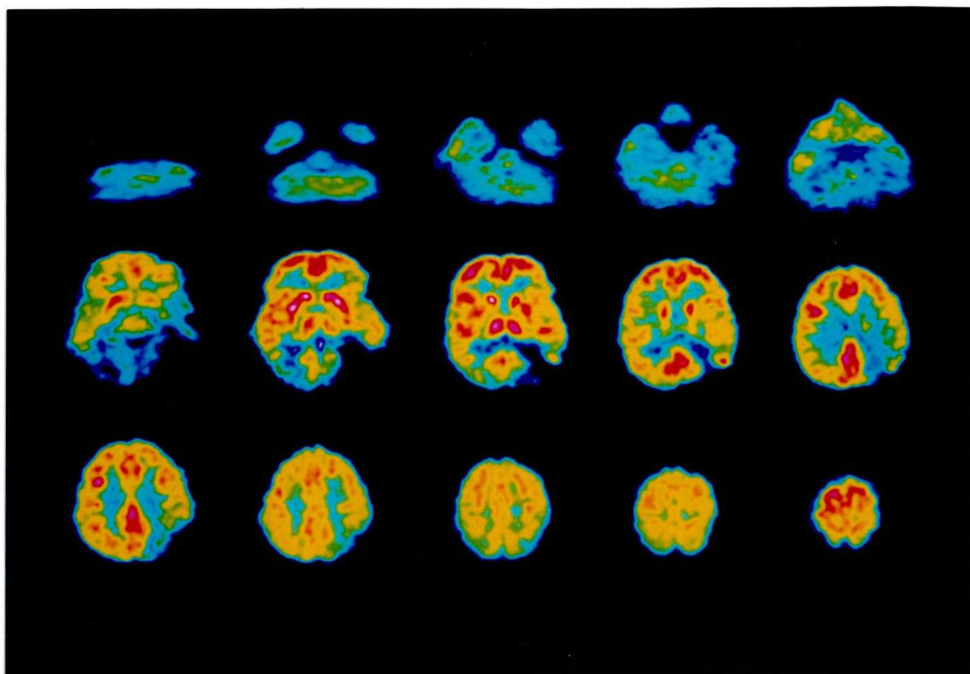
6. kép A 8. táblázat 13. sorszámú beteg MRI vizsgálatának T1 súlyozott coronális metszetképe. A bal parietalis régióban kontrasztanyag halmozó terület a tumor recidívának megfelelően.



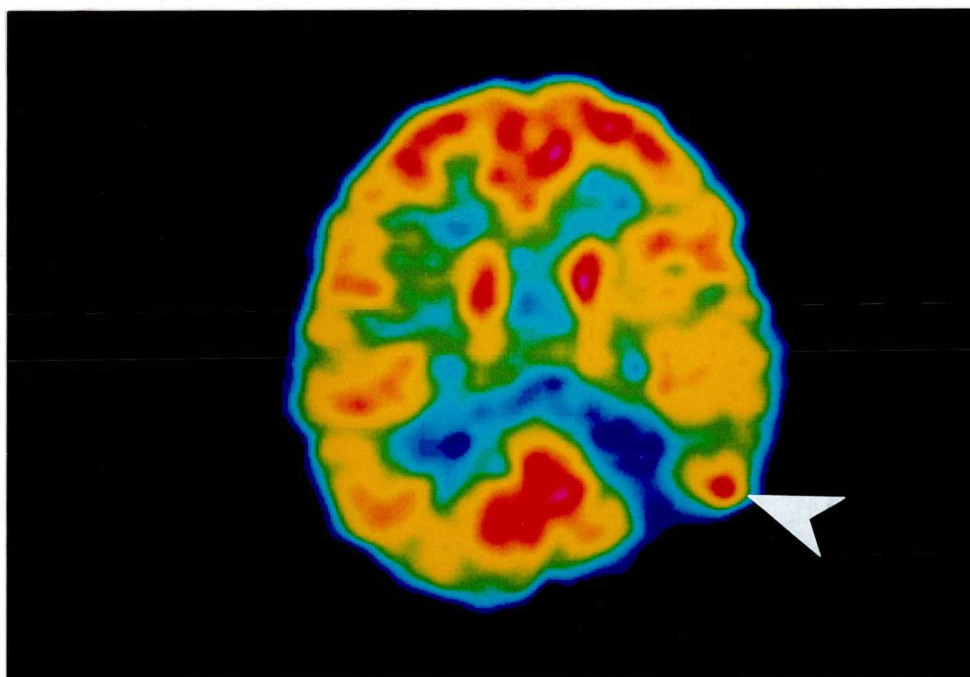
7/a kép A 8. táblázat 13. sorszámú beteg ^{99m}Tc MIBI-SPECT vizsgálatának transversalis metszetképei. A bal parietalis régióban kóros dúsulás a recidívának megfelelően.



7/b Ugyanazon beteg egy metszetének nagyított felvétele.



8/a kép A 13. sorszámú beteg ^{18}F FDG-PET vizsgálat transversalis metszetképei. A bal parietalis régióban körülírt aktivitásfokozódás a recidívának megfelelően. Környezetében látható hypometabolizmus a műtéti beavatkozás következménye.



8/b Ugyanazon beteg egy metszetének nagyított felvétele.

A daganatok MIBI és FDG felvételének általunk számolt aránya független volt a tumor nagyságától, mivel kicsi és nagy daganatokban egyaránt mértünk hasonló arányokat. 12 daganat corticalis lokali-

zációjú volt, míg 2 subcorticalis, a radiofarmakon halmozódás mértéke az azonos szövettani csoportba tartozó esetekben közel hasonló volt (8. táblázat).

8. táblázat

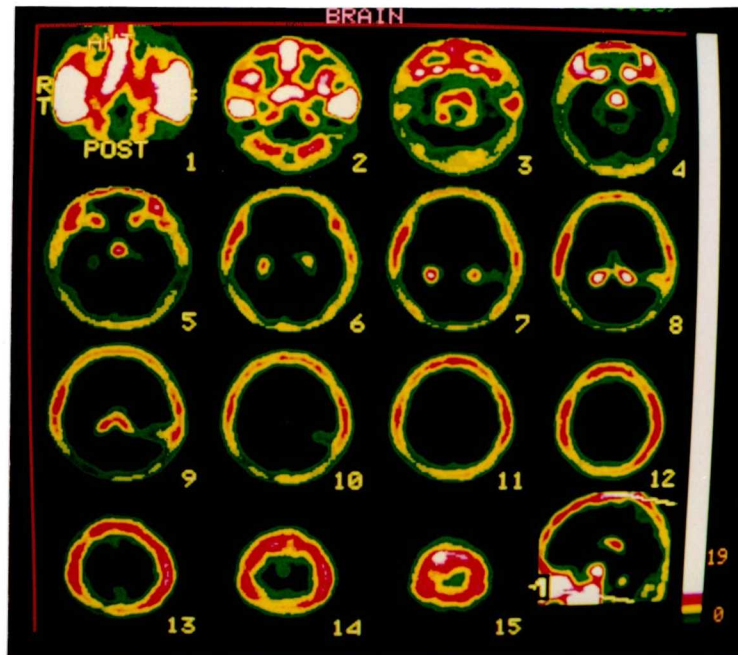
A vizsgált primer és recidív agydaganatok adatai

Sor- szám	Daganat típusa	Nagyság (cm)	MRI lokalizáció	MIBI dignitás	FDG	Szövettan	Gradus	MIBI T/NT korai kései	FDG T/NT		
1.	primer	1	mesenc	+	-	-	astrocytoma	I	1.20	1.10	0.91
2.	primer	5	corp. call	-	-	-	astrocytoma	II	1.80	1.60	0.85
3.	primer	2	BFP	-	-	-	astrocytoma	II	1.15	1.26	0.71
4.	primer	4	BP	-	-	-	astrocytoma	II	1.26	1.30	0.83
5.	primer	5	JF	+	+	+	anapl. astocyt.	III	5.00	6.11	2.80
6.	primer	6	BP	+	+	-	glioblastoma	IV	6.90	12.00	0.76
7.	primer	4	JF	+	+	-	glioblastoma	IV	16.00	16.00	0.48
8.	recidíva	1	JF	-	-	-	astrocytoma	I	1.20	1.10	0.99
9.	recidíva	4	BT	+	-	-	astrocytoma	II	1.90	1.80	0.96
10.	recidíva	3	JP	+	+	+	anapl. astrocyt.	III	4.35	6.10	0.83
11.	recidíva	6	BFT	+	+	+	gliosarcoma	IV	7.50	9.50	1.49
12.	recidíva	4	BF	-	+	+	glioblastoma	IV	3.90	4.70	1.16
13.	recidíva	2	BP	+	+	+	gliosarcoma	IV	4.10	4.20	0.91
14.	recidíva	1	BP	-	-	-	glioblastoma	IV	2.00	2.00	0.51

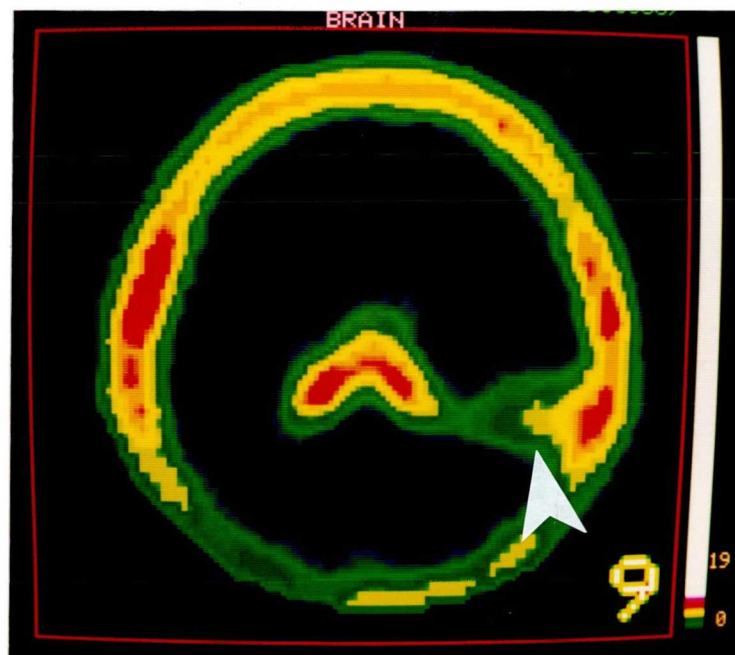
Rövidítések

mesenc: mesencephalon, corp call: corpus callosum, B: bal, J: jobb, F: frontalis, T: temporalis, P: parietalis, anapl. astrocyt.: anaplasias astrocytoma

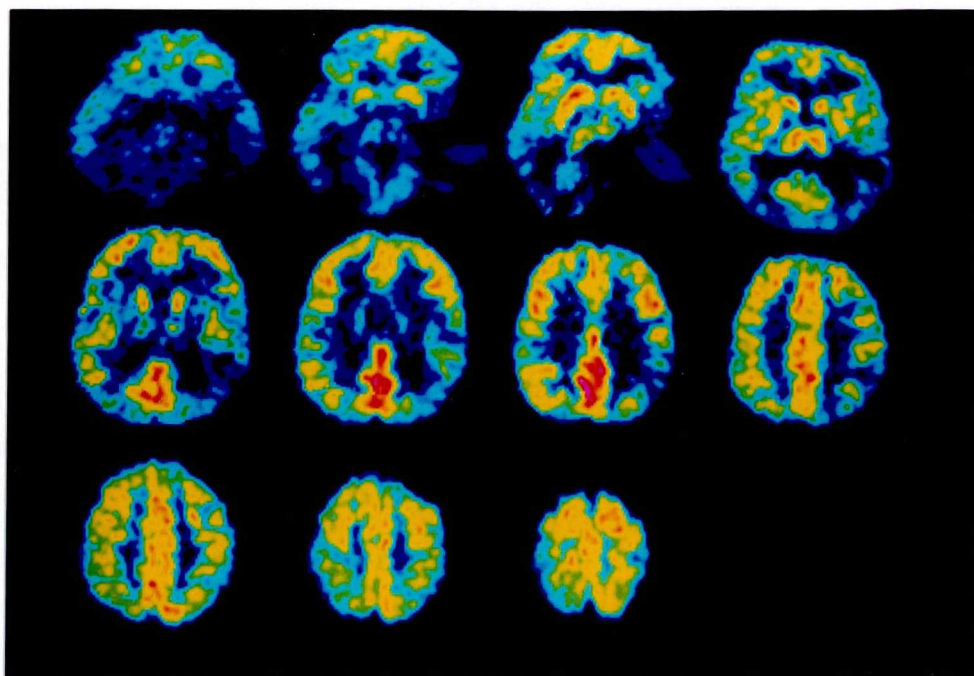
A tumorok radiofarmakon felvétele eredményeink szerint a lokalizációtól függetlennek tűnik. A 7 primer agydaganatból mind a 7-ben az MRI vizsgálattal a daganatot kimutattuk, de 3 esetben a daganat dignitásáról nem tudtunk állást foglalni (2.,3.,4. beteg). Négy betegben (1.,2.,3.,4. beteg) a szövettani vizsgálat alacsony malignitású daganatot igazolt, ezekben az esetekben sem MIBI sem FDG halmozódást a daganatnak megfelelően nem észleltünk. Egy necrotikus glioblastomának (6. beteg) megfelelően intenzív MIBI dúsulást detektáltunk (9/a-b kép), várakozásunkkal ellentétben azonban ebben az esetben nem láttunk fokozott FDG akkumulációt (10/a-b kép). A 7 tumor recidívából 3 esetben az MRI képeken nem lehetett a tumor recidívát egyértelműen igazolni bár a klinikai kép erre utalt (8.,12.,14. beteg). Egy esetben a második műtétet követően végzett szövettani vizsgálat alacsony grádusú recidív gliomát bizonyított, melyben sem a MIBI sem az FDG nem dúsult (8. beteg). Egy nagy malignitású recidív tumorban fokozott MIBI és FDG halmozódást láttunk (12. beteg), míg a harmadik esetben (14. beteg) a daganat csupán 1 cm nagyságú volt, fokozott MIBI illetve FDG felvételt a vizuális értékelés nem igazolt. Recidívára csupán a szemiquantitatív értékelés kissé emelkedett MIBI T/NT aránya hívta fel a figyelmet.



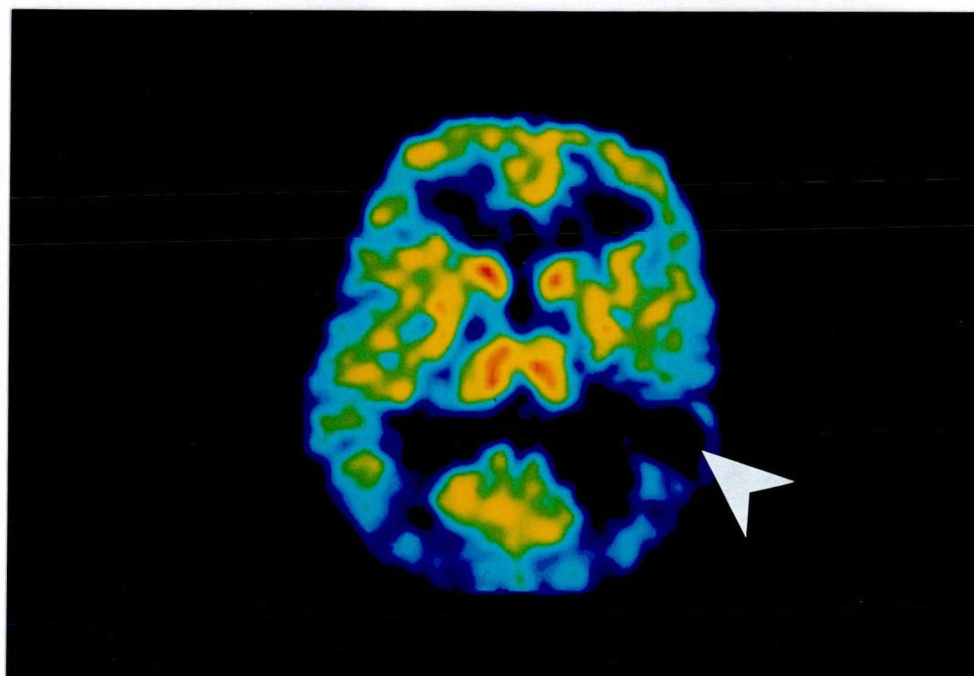
9/a kép A 6. sorszámú beteg ^{99m}Tc -MIBI-SPECT vizsgálat transversalis metszetképei. A bal parietalis régióban kóros dúsulás a daganatnak megfelelően.



9/b kép Ugyanazon beteg metszetképének nagyított felvétele.



10/a kép A 6. sorszámú beteg ^{18}F FDG-PET vizsgálat metszetképei. A bal parietalis régióban a daganatnak megfelelően aktivitásdefektus látható.



10/b kép Ugyanazon beteg metszetképének nagyított felvétele

MEGBESZÉLÉS

Az agydaganatok kimutatására és követésére rutinszerűen alkalmazott CT és MRI vizsgálatok jól mutatják a szöveti elváltozások morfológiai sajátosságát, kontrasztanyag felhasználásával segítik a differenciál diagnózist. A primer agydaganatok malignitásának meghatározásában illetve a tumor recidíva igazolásában azonban az eljárások nem mindig eredményesek (Oriuchi és mtsai 1996). Az utóbbi időben több munkacsoport sikerrel alkalmazott nuclearis medicinai módszereket a probléma megközelítésére. Hazánkban Borbély és mtsai (Borbély és mtsai 1992) neurinomákban végzett PET vizsgálataik alapján számoltak be a tumorok klinikai statusa és azok FDG felvételének összefüggéséről. Di Chiro és mtsai (Di Chiro és mtsai 1982) igazolták először az ^{18}F FDG-PET hasznosságát az astrocytomák malignitási fokának meghatározásában. Munkájuk során az általuk vizsgált 10 nagy malignitású astrocytomában emelkedett FDG halmozódást észleltek, míg a 13 alacsony grádusú gliomában nem találtak fokozott FDG felvétel. Doyle és Di Chiro (Doyle és mtsai 1987, Di Chiro és mtsai 1988) később az ^{18}F FDG-PET alkalmazásának előnyeit a tumor recidíva és a radiációs necrosis elkülönítésében is igazolta. A radiációs necrosisnak megfelelően hypometabolizmus észlelhető, míg a tumor recidíva az FDG-t dúsítja. Olivero munkacsoportja (Olivero és mtsai 1995) hasonló eredményekről számolt be. Delbeke és mtsai (Delbeke és mtsai 1995) szemi-quantitatíve határozták meg azt az FDG felvétel határértéket, amely alapján a nagy malignitású daganatok elkülöníthetők az alacsony malignitásúaktól. A tumor/fehér állomány vonatkozásában a malignitás határértékét 1.5-nek, míg a tumor/cortex vonatkozásában 0.6-nak találták. A közölt értékek figyelembevételével a nagy malignitású daganatokat 77%-ban el tudták különíteni az alacsony malignitásúaktól.

Saját ^{18}F FDG-PET vizsgálatokkal szerzett tapasztalataink jól egyeznek az irodalomban közöltekkel. Alacsony malignitású gliomákban és alacsony malignitású recidív tumorokban FDG hypometabolizmust észleltünk, míg nagy malignitású gliomákban és azok recidíváiban 2 eset kivé-



telével hypermetabolizmust figyeltünk meg. Ezekben a betegekben a szövettan primer necrotikus glioblastomát igazolt. A téves negatív eredményt az okozhatta, hogy a necrotizált terület nem tartalmaz radiofarmakont dúsító, működő szövetet. Munkánkban a szemiquantitatív értékelés során Delbeke és mtsaihoz hasonlóan T/NT arányt határoztunk meg ROI-technikával, a ROI-kijelölés módja azonban más volt. Mi nem a fehérállományra illetve a cortexre vonatkoztattunk, hanem a tumorra helyezett ROI-t tükröztük az ellenoldali tumormentes területre, amit referencia régióknak tekintettünk. A relatíve kis betegszám miatt a daganatok differenciálására határértéket nem határoztunk meg.

Az agydaganatok malignitásának meghatározására többen SPECT vizsgálatokkal tettek kísérletet. Kahn és mtsai (Kahn és mtsai 1994) a $^{201}\text{TlCl}$ -SPECT és az ^{18}F FDG-PET vizsgálat szenzitivitását és specificitását hasonlították össze recidíváló agydaganatokban. A két módszer között statisztikailag szignifikáns különbséget nem találtak. Oriuchi és mtsai (Oriuchi és mtsai 1996) megállapították, hogy a $^{201}\text{TlCl}$ -SPECT és az ^{18}F FDG-PET egyaránt alkalmas módszer a primer agydaganatok malignitási fokának meghatározására. Többen számoltak be $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT vizsgálataik alapján biztató eredményekről (O'Tuama és mtsai 1990, Albuquerque és mtsai 1992, Maffioli és mtsai 1996), de eseteiket ^{18}F FDG-PET vizsgálataik eredményével nem hasonlították össze. Albuquerque és mtsai (Albuquerque és mtsai 1992) vizsgálataik alapján, a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT módszert alkalmasnak ítélték az agydaganatok malignitásának meghatározására. Maffioli és mtsai (Maffioli és mtsai 1996) munkájukban a módszert a recidíva és a radiációs necrosis elkülönítésére ítélték alkalmasnak. Vizsgálatainkban - a pozitív kicsengésű irodalmi adatokhoz hasonlóan - mi is gyakorlatilag minden betegünkben megfelelőnek találtuk a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT eljárást a primer agydaganatok malignitásának preoperatív meghatározására, valamint a recidíva kimutatására. Munkánkban összehasonlítottuk a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT és az ^{18}F FDG-PET hasznosságát agydaganatok típusának preoperatív meghatározásában. A $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT vizsgálat a daganat bio-

lógiai tulajdonságának kimutatása tekintetében jobbnak tűnik az ^{18}F FDG-PET-nél. A 2 téves negatív ^{18}F FDG-PET esetben a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT vizsgálat valós pozitív eredményt adott. Az összes valós pozitív esetben a daganat MIBI felvétele lényegesen magasabb volt, mint az FDG és ezért a képek jobban értékelhetőek voltak.

Téves pozitív eredményt sem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT sem ^{18}F FDG-PET vizsgálatnál nem kaptunk. Az ^{18}F FDG-PET vizsgálatnál kapott téves negatív eseteket a necrosis okozta aktivitásdefektussal magyarázhatjuk, amelyet egy kissé fokozottabb aktivitású szegély vett körül és ez az interpretációt nehezítette. A két módszer eltérő eredményeit a daganatok radiofarmakonfelvétel mechanizmusának különbözősége okozhatja. A daganatok MIBI felvételét a vér-agy-gát károsodás, a daganatok vérátáramlása és még több más tényező befolyásolja. A MIBI intracellulárisan a mitochondriumhoz kötődik, és felvételének mértéke függ a plazma membrán potenciál változástól is. Az FDG a sejtek glukóz metabolizmusában vesz részt és mivel a keletkezett FDG-6 foszfát az anyagcserében már nem tud részt venni a radiofarmakon intracellulárisan felhalmozódik. A felhalmozódás mértéke szoros összefüggésben van a sejtek glukózfelvételének mértékével és sebességével, ezért az intracelluláris akkumuláció a sejtek metabolikus aktivitását jellemzi.

Az alacsony malignitású daganatok eseteiben észlelt téves negatív vizsgálati eredmények felhívják a figyelmet arra, hogy a daganatok biológiai viselkedésének meghatározására specifikusabb ^{11}C -metioninnal végzett PET vizsgálatok feltehetően több információt nyújthatnak (Trón és mtsai 1997, Sasaki és mtsai 1998).

Az ^{18}F FDG-PET képeken a sebészi beavatkozás helyén és környékén, valamint a necrosisnak megfelelően alacsony T/NT arányt észleltünk, amely nehezíti a daganatok malignitásának meghatározását. A morfológiai (MRI) és funkcionális képek (SPECT, PET) fúziója megoldhatja ezt a problémát. Hazánkban elsőként Emri és mtsai (Emri és mtsai 1997) a Debreceni PET Centrumból, PET képeknek CT/MRI képekkel történő fúziójáról számoltak be. Magunk ezt a perspektívikus technikát ebben a munkánkban még nem alkalmazzuk.

6. Agyi vérátáramlás SPECT és transcranialis Doppler-szonográfias vizsgálatok subarachnoidalis vérzésben

A subarachnoidalis vérzés akut stádiumában a betegek kb 30%-a meghal (Mayberg és mtsai 1994). A túlélőkben súlyos komplikációként vasospasmus következtében agyi ischaemia, illetve ismételt vérzés jelentkezhethet (Soucy és mtsai 1990). Vasospasmus a betegek kb 36%-ban észlelhető, kialakulása a vérzést követő 4-16. napon a leggyakoribb (Heros és mtsai 1983, Soucy és mtsai 1990).

A vasospasmus eredményeként klinikailag agyi ischaemiás tüneteket, angiográfias vizsgálattal az agyi erek szűkületét észlelték (Perret és Nishioka 1966). A vasospasmus kialakulásának okai és pontos patofiziológiája még nem teljesen tisztázottak. A szövődmény korai kimutatása lehetőséget nyújt a kedvezőtlen agyi ischaemiás következmények elkerülésére és ily módon segít a vérzés okát megszüntető műtéti beavatkozás időpontjának, illetve a vasospasmus korai gyógyszeres kezelésének megválasztásában.

A vasospasmus kialakulásának és fennállásának igazolásában az invazív angiográfias vizsgálatok mellett egyre nagyobb szerepet játszanak a noninvazív eljárások, az agyi vérátáramlás SPECT vizsgálat (Davis és mtsai 1990, Lewis és mtsai 1992, Tranquart 1993) és a transcranialis Doppler-szonográfia (Aaslid és mtsai 1984, Harders és mtsai 1987, Seiler 1986). Több munkacsoport vizsgálta az utóbbi időben ezeknek a viszonylag új diagnosztikus módszereknek a teljesítőképességét a subarachnoidalis vérzést követő vasospasmus kimutatásában, de az eljárások hatékonyságáról illetve eredményeinek összehasonlításáról még kevés objektív adat áll rendelkezésre (Davis és mtsai 1992, Lewis és mtsai 1992).

Megvizsgáltuk ezért, hogy a subarachnoidális vérzést követő vasospasmus és az azzal összefüggő regionális agyi perfúziós zavar kimutatásában az agyi vérátáramlás SPECT vizsgálatnak és a transcranialis Doppler-szonográfiának mekkora a diagnosztikus értéke.

BETEGEK, MÓDSZER

Munkánk során 29 (17 nő, 12 férfi, átlag életkor: 52 év, 27-69 év) subarachnoideális vérzés miatt intézetbe került beteget vizsgáltunk meg. A vérzés, a vérzésforrás illetve az agyi morfológiai elváltozások tisztázására minden betegben koponya CT (Siemens Somatom DR) és négy érangiográfiás vizsgálat (Siemens Polytron 1600) történt. A betegek klinikai állapotának súlyossága a Hunt Hess féle skála szerint 16 beteg esetében I-II, 13-ban pedig III-IV. stádiumú volt. A vérzés kiterjedése Miller-Fisher-skála szerint 20 betegben a I-II., 9 betegben a III-IV fokozatnak felelt meg. Hydrocephalust egy betegben sem észleltünk. A vizsgálatok idején a betegek közül 10 személynek (5 nő, 5 férfi átl.életkor 54 év, 45-69 év) voltak klinikai tünetei és a betegség lefolyása alapján vasospasmusa, míg 19 betegben (12 nő, 7 férfi, átlag életkor 49 év, 27-58 év) vasospasmusra utaló klinikai tünetek nem voltak megfigyelhetők.

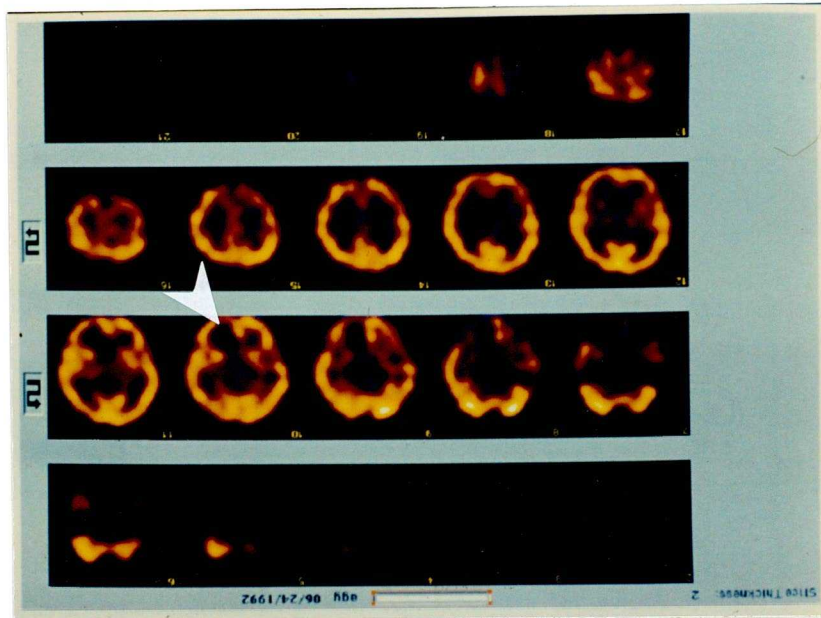
A betegekben a vérzést követően átlag a 10. napon ($SD: \pm 6$ nap) végeztünk agyi vérátáramlás SPECT vizsgálatot (a módszer leírását lásd a 3.4. pontban a Gamma Művek MB 9300 gamma kamerájára és Siemens Diacam-Icon-ra vonatkozó részben). A transcranialis Doppler-szonográfiás vizsgálatokat minden esetben a SPECT vizsgálat napján végeztük el. Egy beteg SPECT vizsgálatának és egy beteg transcranialis Doppler-szonográfiás vizsgálatának eredményeit a nem kielégítő képminőség miatt kihagytuk az értékelésből.

A TCD vizsgálatokat EME TC-64B készülékkel végeztük (Barzó és mtsai 1990). Vasospasmusra utaló jelnek a vizsgált ér felett mért agyi vérátáramlás sebesség 120 cm/sec-nél nagyobb értékét tekintettük.

EREDMÉNYEK

Agyi vérátáramlás SPECT vizsgálat

Vizsgálataink során regionális agyi vérátáramlás zavart 22 betegben találtunk (9. táblázat). A klinikai tünetek alapján vasospasmust mutató személyek csoportjában (10 személy) egy kivételével, körülírt területen hypoperfúziót mutattunk ki. Várakozásunkkal ellentétben a vizsgálat eredményei a klinikai tünetek alapján vasospasmustól mentes betegekben is viszonylag nagy számban utaltak perfúziós zavarra. Az észlelt hypoperfúziót vasospasmus jeleként értékelve a módszer szenzitivitása klinikailag vasospasmus tüneteit mutató betegekben $9/10=90\%$ specificitása $5/18=28\%$, pontossága $14/28=50\%$ volt. A 13 téves pozitív esetből, amelyekben a klinikai tünetek nem utaltak vasospasmusra, a kimutatott vérátáramlás zavar 4 esetben már a SAH előtt is észlelt központi idegrendszeri érintettséggel, 3-ban pedig az esetleges vasospasmustól teljesen független CT-vel igazolt morfológiai elváltozással (1 óriásaneurysma, 1-1 esetben régi lágyulás illetve hypodenzitás) volt magyarázható (11. kép).



11. kép Subarachnoidalis vérzésben szenvedő beteg agyi vérátáramlás SPECT vizsgálatának metszetképei. A vasospasmus tekintetében tévesen kórosnak ítélt képeken, jobb oldalon frontobasalisán csökkent perfúziójú terület látható.

A valódi pozitív esetek közül 2-ben intracerebrális vérzés, egyben pedig CT vizsgálatnál, korábbi ischaemiás vascularis folyamat következményeként észlelt hypodenz terület elváltozása zavarhatta a SPECT képek korrekt megítélését. Ezekben a betegekben azonban a morfológiai eltérésekkel összefüggésbe hozható elváltozásokon kívül eső területeken is láttunk hypoperfundált területeket. A SAH előtti neurológiai tünetek és a CT vizsgálatnál talált elváltozások figyelembevételével összességében változatlan érzékenység mellett 90% (9/10) a módszer specificitása 67%-ra (12/18) emelkedett. Az ily módon szelektált SPECT elváltozások és a vasospasmus klinikai diagnózisa közötti összefüggés statisztikailag szignifikánsnak ($p < 0.01$) bizonyult. Az agyi vérátáramlás

SPECT vizsgálattal kimutatott aktivitáscsökkenések lokalizációja illetve kiterjedése a szelektáltan teljes betegcsoportban nem függött össze a klinikai állapot súlyosságával illetve a vérzés kiterjedésével.

Transcranialis Doppler-szonográfia

TCD vizsgálat során 14 esetben észleltünk vasospasmusra utaló jeleket (10. táblázat). A vasospasmus kimutatása szempontjából a módszer szenzitivitását $9/11=82\%$, specificitását $12/17=71\%$, pontosságát $21/28=75\%$ -nak találtuk. A TCD-vel kimutatott eltérések és klinikailag diagnosztizált vasospasmus között statisztikailag szignifikáns összefüggést találtunk ($p<0.01$).

9. Táblázat

Subarachnoidalis vérzésben szenvedő betegek agyi vérátáramlás SPECT vizsgálatának eredményei a klinikai tünetek alapján diagnosztizált vasospasmusban

		Vérátáramlás SPECT vizsgálat		
		pozitív	negatív	összesen
Vasospasmusra utaló klinikai tünetek	pozitív	9	1	10
	negatív	13	5	18
	Összesen	22	6	28

10. Táblázat

Subarachnoidalis vérzésben szenvedő betegek transcranialis Doppler-szonográfiás vizsgálatának eredményei a klinikai tünetek alapján diagnosztizált vasospasmusban

		TCD		
		pozitív	negatív	összesen
Vasospasmusra utaló klinikai tünetek	pozitív	9	2	11
	negatív	5	12	17
	Összesen	14	14	28

MEGBESZÉLÉS

Az első subarachnoidalis vérzést követően csupán a betegek harmada gyógyul meg nyomtalanul. A többi beteg állapotának alakulását ismételt vérzés, kialakult vasospasmus és annak következményei befolyásolják (Soucy és mtsai 1990). Az ismételt vérzés előfordulásának gyakorisága korai műtéttel csökkenthető (Mayberg és mtsai 1994). A gyakran csupán a szubakut stádiumban intézetbe kerülő személyeknél a vasospasmus következményeként kialakult agyi ischaemia a műtéti kockázatot jelentősen növeli, ezért a vasospasmus kimutatása a beteg kezelésének megtervezésében alapvető fontosságú. Bár a vasospasmus patomechanizmusa részleteiben még nem tisztázott újabban korán megkezdett orális nimodipin kezelés hatásosnak bizonyult a vasospasmus kimenetének javítására (Mayberg és mtsai 1994). Gyakorlatban a vasospasmus általában a beteg klini-

kai, neurológiai állapotának átmeneti vagy folyamatos romlása illetve az angiográfiás vizsgálat során megfigyelt érlumen szűkület alapján diagnosztizálható (Aaslid és mtsai 1984, Barzó és mtsai 1993). A klinikai állapot folyamatos, gondos monitorizálásával retrospektíve elég megbízhatóan igazolhatjuk a vasospasmus kialakulását, a korai diagnózisra azonban ily módon nincs lehetőség. Nehezíti a helyzetet, hogy a vasospasmus szubklinikus formában is jelentkezhet (Lewis és mtsai 1992). Az angiográfia során nehézséget jelent, hogy a kimutatott vasospasmus hátterében nem minden esetben van tényleges vérátáramlás csökkenés (pl. kontrasztanyag, katéteres manipuláció hatása) (Heros és mtsai 1983), másrészt klinikailag vasospasmusra utaló kórállapotban az elváltózás angiográfiás vizsgálatával nem mindig bizonyítható. A korai diagnózis felállítása szempontjából ezért nagy jelentőségűek az újabb non-invazív eljárások. Ezek közül a kóros eredményű agyi vérátáramlás SPECT vizsgálat a vasospasmus következtében kialakuló agyi ischaemia (Davis és mtsai 1990, Lewis és mtsai 1992, Tranquart 1993), míg a TCD a lokális vasospasmus miatt felgyorsuló keringés érzékeny indikátora (Aaslis és mtsai 1984, Seiler és mtsai 1986, Harders és Gilsbach 1987).

A HMPAO-val végzett agyi vérátáramlás SPECT vizsgálat igen hatékonyan alkalmazható az agy regionális vérellátási zavarainak diagnosztizálására. A módszert vasospasmus következtében kialakuló agyi ischaemia kimutatására először Soucy és mtsai (Soucy és mtsai 1990) alkalmazták. 16 betegben végeztek akut subarachnoidális vérzést követően agyi vérátáramlás SPECT, angiográfiás és CT összehasonlító vizsgálatokat. Megállapították, hogy azokban a betegekben, akikben CT vizsgálatával agyi infarctust kizártak, az észlelt perfúziós zavar igen nagy megbízhatósággal vasospasmus következménye volt. Davis és mtsai (Davis és mtsai 1990) összefüggést találtak az agyi vérátáramlás SPECT vizsgálat során látott hypoperfúzió kiterjedése és a vasospasmus következtében kialakult klinikai tünetek súlyossága között. Saját vizsgálatainkban ilyen következtetések levonására a viszonylag inhomogén betegcsoport (óriás aneurysma, intracerebrális vérzés, agyi infarktus, anamnesztikus neurológiai deficitek) miatt nem vállalkozhattunk.

Vizsgálataink eredményei arra utalnak, hogy az agyi vérátáramlás SPECT vizsgálatok eredményének interpretálásakor subarachnoidalis vérzés esetén, az agyi metszetképeken látható csökkent aktivitású területek csak akkor tarthatók a vasospasmussal összefüggő agyi ischaemia következményének, ha egyéb perfúziós zavart okozó okokat (korábbi központi idegrendszeri megbetegedések) kizárhatunk. Tekintettel arra, hogy a vizsgálómódszer bizonyítottan az agyi perfúzió szöveti szintű ábrázolására alkalmas, joggal feltételezhetjük, hogy téves pozitívnak bizonyult eseteink között még több szubklinikus agyi ischaemia is meghúzódhatott. Az eljárás specificitása valóságban így az általunk talátnál feltehetően jobb.

A TCD a nagyobb agyi erek vérátáramlás sebességének meghatározására alkalmas, olcsó, gyakran ismételhető, így mellett is elvégezhető noninvazív módszer. Hátránya az agyi vérátáramlás SPECT eljárással szemben, hogy a vasospasmus következtében kialakuló agyi ischaemiáknak csupán indirekt bizonyítására alkalmas, hatékonysága függ a vizsgált érterület lokalizációjától is. Aaslid és mtsai (Aaslis és mtsai 1984) 38 betegben TCD-vel az agyi erekben kimutatott vérátáramlás értékeket az angiográfiával kimutatott érszűkület mértékével vetették össze. Az arteria cerebri media területén szoros összefüggést találtak az angiográfiával mért érátmérő és az érintett artériákban mért vérátáramlás sebessége között. Figyelemre méltó azonban, hogy a pozitív összefüggést az arteria cerebri anterior területén már nem tudták reprodukálni. Később Newell és mtsai (Newell és mtsai 1990) 68 betegben a basalis artériákban jó, a distalis artériák területén sokkal gyengébb összefüggést találtak az angiográfiával mért érátmérő és a vérátfolyás sebessége között. A TCD vonatkozásában kapott eredményeink megfelelnek az irodalmi adatoknak (Szabó és mtsai 1990, Barzó és mtsai 1993). A viszonylag kis betegszám miatt mi nem vizsgáltuk a módszer hatékonyságát az erek lokalizációja szerint. Eredményeink a TCD globális teljesítőképességére vonatkoznak és klinikai szempontból az eljárás alkalmazhatóságát bizonyítják.

7. Nyugalmi és aktivációs agyi vérátáramlás SPECT vizsgálatok krónikus schizophreniában szenvedő betegekben

Schizophreniában szenvedő betegekben a frontális lebeny funkciózavara figyelhető meg. A túlnyomórészt krónikus és gyógyszeresen kezelt betegekben korábban végzett SPECT és PET vizsgálatok hypoperfúziót és hypometabolizmust igazoltak az agy különböző területein (Ingvar és Franzen 1974, Farkas és mtsai 1984, Wolkin és mtsai 1985, Lewis és mtsai 1992). Egyes szerzők a temporalis lebeny (Syed és mtsai 1992, Devous és mtsai 1988, Catafau és mtsai 1994), míg mások a basalis ganglionok (Sheppard és mtsai 1983, Wolkin és mtsai 1985,) érintettségét hangsúlyozták. Az egymásnak ellentmondó eredmények a vizsgálati technikák, valamint a vizsgált beteganyag különbségeiből adódhatnak. Az utóbbi időben többen számoltak be agyi receptor vizsgálatok biztató eredményeiről. A kimutatott funkciózavarok milyensége és mértéke függ a beteg korától, a betegség lefolyásától (akut - krónikus), a klinikai statusától (pozitív-negatív symptomák) illetve a gyógyszereléstől (kezelt - kezeletlen).

A frontális lebeny funkciózavarának pontosítására többen aktivációs vizsgálatokat végeztek. A kapott eredmények igen ellentmondóak attól függően, hogy a szerzők milyen aktivációs tesztet használtak illetve hogy milyen betegeket vizsgáltak.

Munkánk során célul tűztük ki, hogy krónikus, kezelt schizophren betegcsoportban nyugalomban és Raven teszttel végzett agyi aktiváció során, agyi vérátáramlás vizsgálatokkal az agy feltételezett működészavarát objektivizáljuk.

BETEGEK, MÓDSZER

Tizenegy DSM-III-R klasszifikáció alapján krónikus schizophreniában szenvedő betegben (4 férfi, 7 nő, átlag életkor: 46 év, 33-56 év között) 48 órán belül nyugalmi és Raven teszttel végzett aktivációs vérátáramlás SPECT vizsgálatokat végeztünk (az eljárás kivitelezését lásd 3.3 pont Elscint Helix ST-re vonatkozó részében). 10 beteg jobb kezes, míg egy beteg kevert kezes volt. A betegség fennállásának időtartama átlagosan 20 ± 5.7 év volt. A SPECT vizsgálatok napján a betegek klinikai állapotát pszichiátriai tesztekkel ellenőriztük (11. táblázat). CGI teszttel (Clinical Global Impression) a pszichiátriai betegségekben szenvedő aktuális állapotának súlyossága állapítható meg. BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) a schizophreniában szenvedő betegek tüneteinek súlyosságának numerikus megjelenítésére alkalmas módszer. PANSS+ (Positive Syndrome Scale of Schizophrenia), PANSS- (Negative Syndrome Scale of Schizophrenia) valamint az un global tesztekkel a schizophreniában szenvedő betegek pozitív, negatív és általános viselkedési és élménytünetei kórossága mérhető. A PANSS+, PANSS- és a global pontok összege adja az összpontszámot. A pontszámok növekedése a tünetek súlyobodását jelzi. A nyugalmi és az aktivációs vizsgálat napján a betegek pszichiátriai statusa azonos volt. Kontroll csoportként 4 személyben (2 férfi, 2 nő, átlag életkor: 45 év, 26-57 év) szintén elvégeztük a nyugalmi és az aktivációs vérátáramlás SPECT vizsgálatokat. Mind a 4 személy jobb kezes volt. Az elvégzett neurológiai és pszichiátriai vizsgálatok a kontrollként szereplő személyekben nem mutattak kóros eltérést.

11. Táblázat

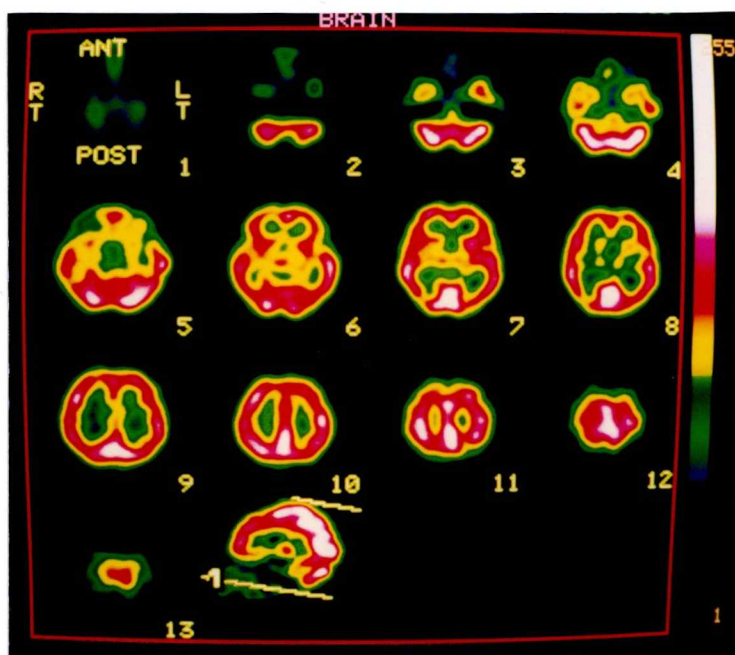
Schizophréniában szenvedő betegek pszichiátriai státusza a vizsgálat napján

Sorsz.	CGI	BPRS	PANSS+	PANSS-	GLOBAL	Összpontszám
1. ffi	6	38	25	32	48	105
2. nő	5	42	28	26	54	108
3. ffi	3	19	12	14	30	56
4. nő	4	30	16	25	45	86
5. ffi	4	34	23	25	43	91
6. ffi	5	32	19	25	40	84
7. nő	5	41	35	50	50	103
8. nő	6	40	26	33	50	109
9. nő	4	54	22	24	50	96
10. nő	5	51	17	30	51	98
11. nő	4	45	15	23	46	84

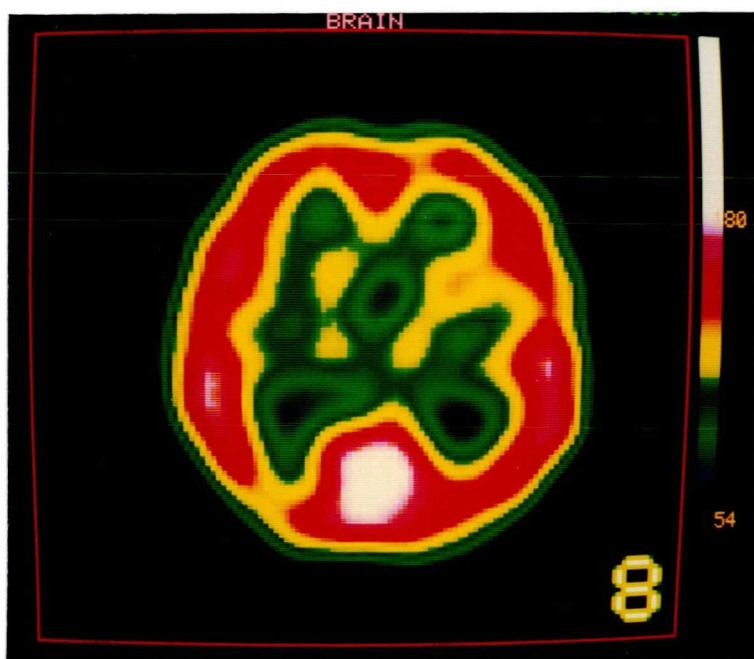
A vérátáramlás SPECT vizsgálatok vizuális és szemiquantitativ értékelése a 3.4.4 pontban leírtak szerint történtek.

EREDMÉNYEK

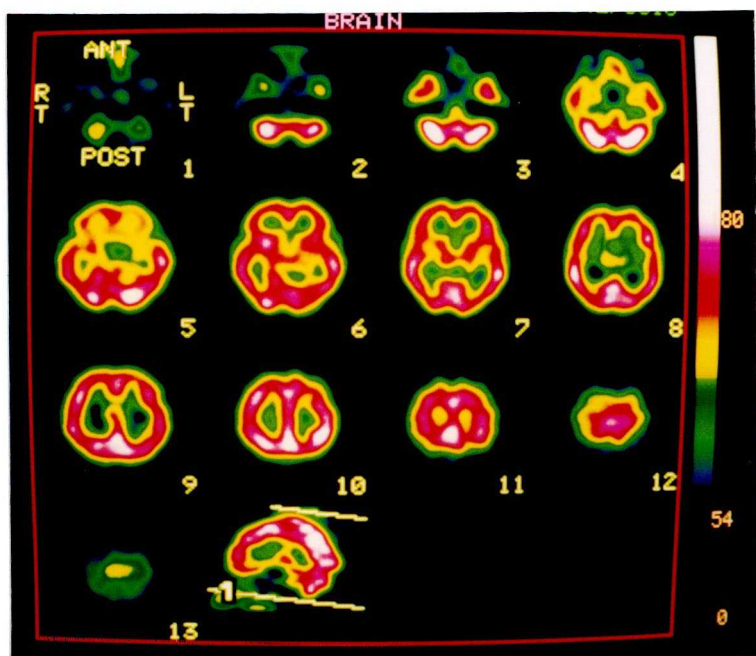
A vizuális értékelés során a kontroll csoportban a nyugalmi vizsgálat során egy betegben sem észleltünk perfúziós zavart. Az aktivációs vizsgálat eredményképein mind a 4 egyénben a bal prefrontalis régióban körülírt aktivitásfokozódást detektáltunk (12/a-b, 13/a-b kép).



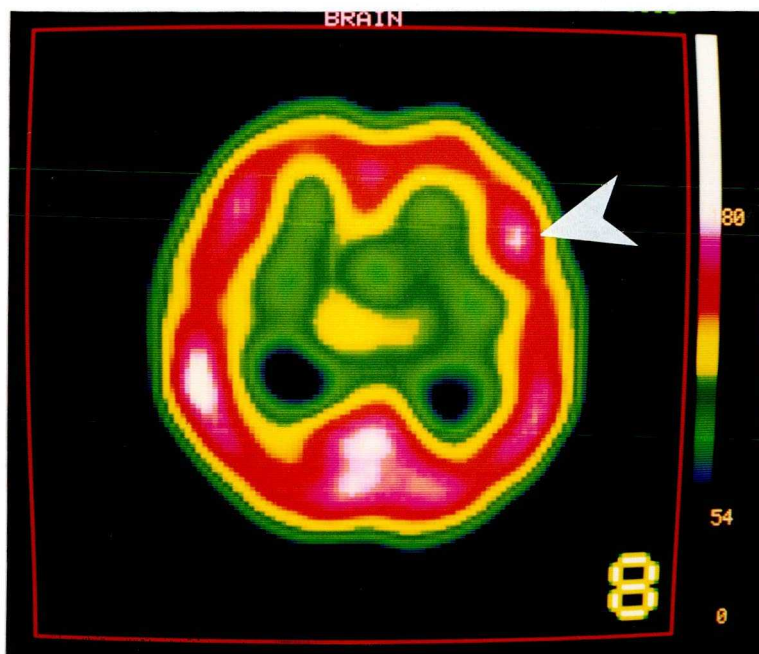
12/a kép Kontroll személy nyugalmi agyi vérátáramlás SPECT vizsgálatának metszetképei. Normális agyi perfúziós viszonyok.



12/b Ugyanazon személy egy metszetének nagyított felvétele.



13/a kép Kontroll személy Raven teszttel aktivált agyi vérátáramlás SPECT vizsgálatának metszetképei. Bal oldalon prefrontalisan hyperperfúzió figyelhető meg.



13/b Ugyanazon személy egy metszetének nagyított felvétele.



A schizophren betegek csoportjában a nyugalmi vizsgálat eredményképein 3 beteg kivételével minden esetben perfúziós zavart észleltünk. Négy betegben a bal temporalis (14/a-b kép), másik 4-ben pedig a jobb temporalis régió hypoperfúzióját figyeltük meg. A prefrontalis régióban perfúziós zavart nem észleltünk. Az aktiváció (Raven teszt) eredményeként az ismételt agyi vérátáramlás vizsgálattal a prefrontalis területen 5 betegben hyperperfúziót mutattunk ki (15/a-b kép) (4 esetben a bal, 1 esetben a jobb hemisphaeriumban). A többi 6 beteg közül 4-ben a nyugalmi vizsgálat során észlelt temporalis hypoperfúzió változatlanul ábrázolódott, míg 2 betegben normális agyi vérátáramlás viszonyokat észleltünk.

A szemiquantitativ értékelés adatai a vizuális észlelésekkel jól egyeztek. A kontroll csoportban a nyugalmi vizsgálat során sem a temporalis sem a prefrontalis régióban szignifikáns eltérést nem észleltünk. Az aktivitásarányok változása tekintetében a prefrontalis régióban az aktivációs vizsgálat során szignifikáns vérátáramlás növekedés volt kimutatható a nyugalmi vizsgálathoz képest ($p < 0.05$).

A betegcsoportban a nyugalmi vizsgálat impulzus adatai a temporalis régióban szignifikánsan kisebbek voltak ($p < 0.05$), a prefrontalis régióban a kontroll csoporthoz képest szignifikáns eltérést nem mutattunk ki. Az aktivációs vizsgálat során sem a prefrontalis, sem a temporalis régió ROI adatai szignifikánsan nem változtak (12. táblázat).

A betegség időtartama, a gyógyszerelés, a klinikai tünetek és a vérátáramlás eltérések között összefüggést nem tudtunk kimutatni.

12. Táblázat

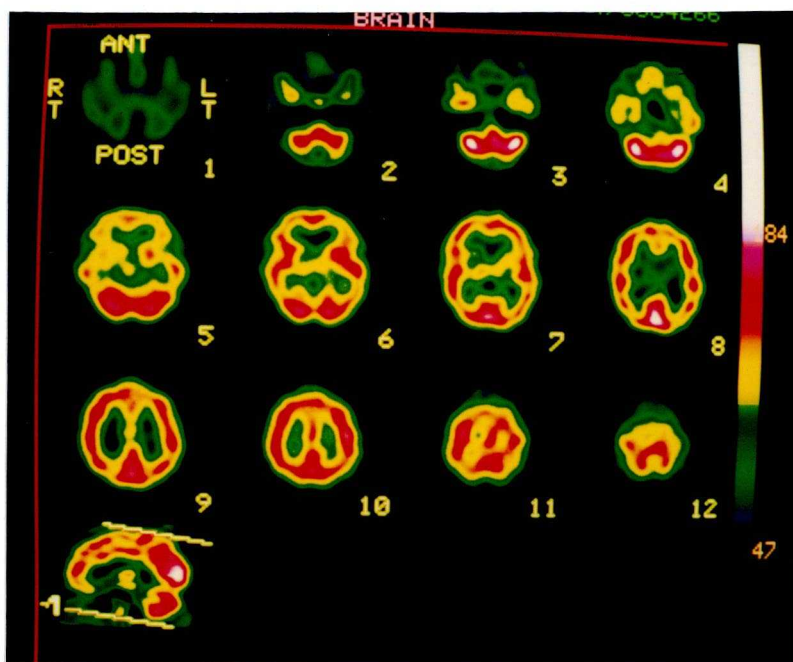
Schizophreniában szenvedő betegek agyi vérátáramlás SPECT vizsgálatainak eredményei

Ssz.	Nyugalmi vizsg.		Aktivációs vizsg.		Nyugalmi A/N		Aktivációs A/N		Változás	
	Temp.	Front.	Temp.	Front.	Temp.	Front.	Temp.	Front.	Temp.	Front.
1.	-	-	-	BF↑	0.98	0.99	0.99	1.07	0.01	0.08
2.	JT↓	-	JT↓	BF↑	0.94	0.99	0.95	1.07	0.01	0.08
3.	JT↓	-	JT↓	-	0.94	1.00	0.93	1.01	-0.01	0.01
4.	-	-	-	BF↑	0.99	0.99	0.98	1.07	-0.01	0.08
5.	-	-	-	-	1.00	1.00	0.99	0.99	0.02	-0.01
6.	BT↓	-	-	BF↑	0.90	1.00	0.98	1.07	0.08	0.07
7.	JT↓	-	JT↓	-	0.92	0.98	0.92	0.97	0.00	-0.01
8.	BT↓	-	BT↓	-	0.90	1.01	0.91	1.00	0.01	-0.01
9.	BT↓	-	-	-	0.89	0.98	1.00	0.99	0.12	0.01
10.	BT↓	-	BT↓	-	0.90	1.02	0.86	1.03	-0.04	0.01
11.	JT↓	-	-	JF↑	0.93	0.99	0.99	1.07	0.06	0.08
Átlag ± SD: 0.93±0.03* 1.0±0.01 0.95±0.04* 1.03±0.03 0.02±0.04 0.04±0.04										

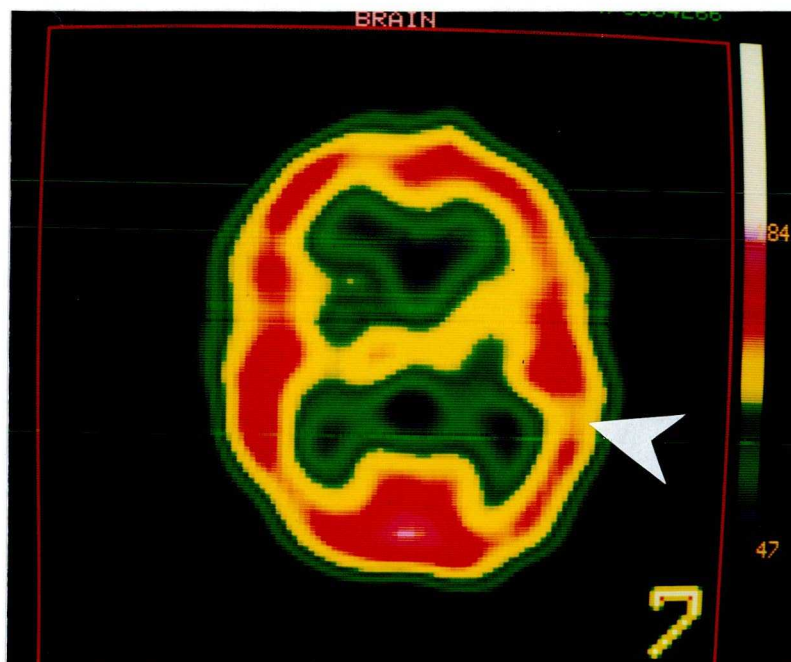
Kontroll csoport

1.	-	-	-	LF↑	1.00	1.00	1.01	1.10	0.01	0.09
2.	-	-	-	LF↑	1.03	0.99	1.02	1.09	0.05	0.10
3.	-	-	-	LF↑	1.00	1.01	1.01	1.10	0.01	0.09
4.	-	-	-	LF↑	0.99	1.00	1.00	1.02	0.01	0.02
Átlag ± SD: 1.00±0.05 1.01±0.01 1.01±0.01 1.08±0.02* 0.01±0.01 .08±0.02*										

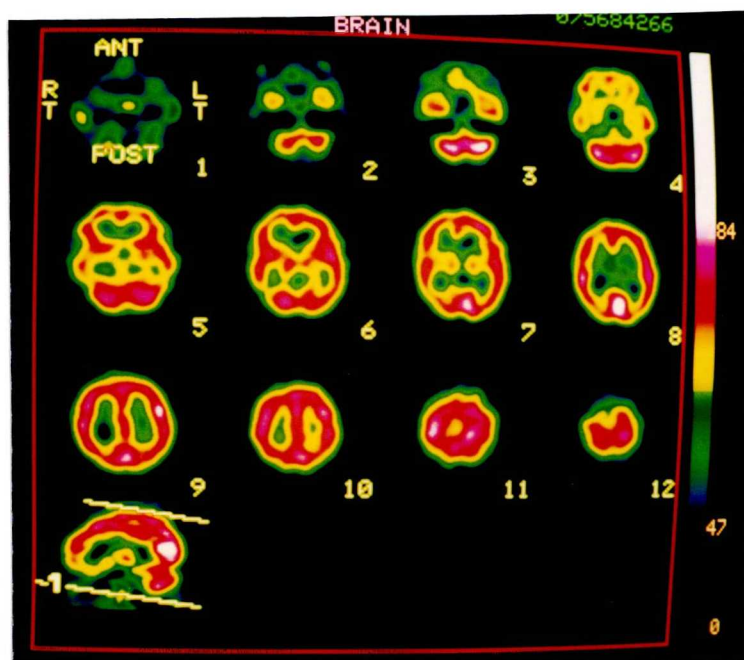
Rövidítések: A: érintett terület (affected regio), N: referencia terület (normal regio), *p<0.05 J: jobb, B: bal, T: temporalis, F:frontalis, ↑: hyperperfúzió, ↓: hypoperfúzió, -: nincs perfúziós zavar



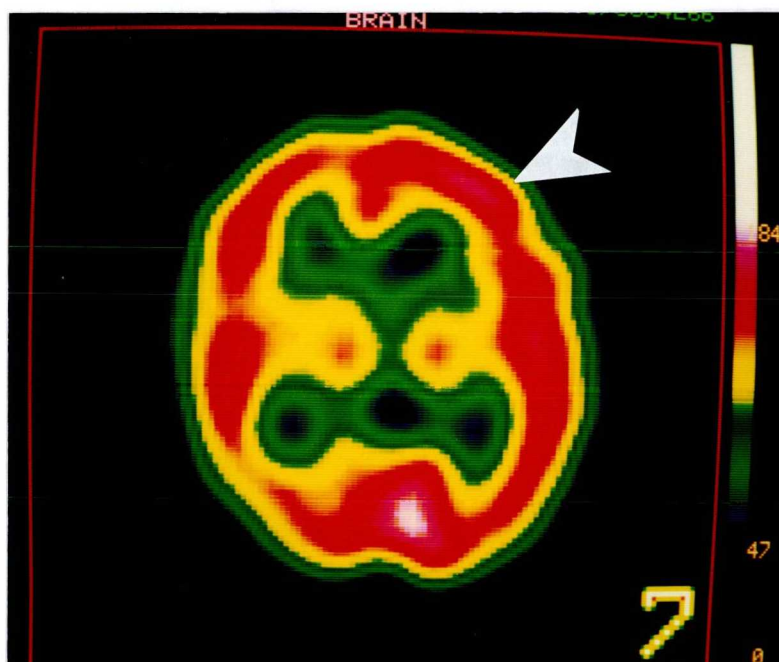
14/a kép Schizophreniában szenvedő beteg (6. beteg) nyugalmi agyi vérátáramlás SPECT vizsgálatának metszetképei. Diszkrét hypoperfúzió bal oldalon temporalisan.



14/b Ugyanazon beteg egy metszetének nagyított felvétele.



15/a kép A 14. képen bemutatott beteg Raven teszttel aktivált vérátáramlás SPECT vizsgálatának metszetképei. A nyugalmi vizsgálathoz képest mérsékelt fokú hyperperfúzió észlelhető a bal prefrontalis régióban. A nyugalmi vizsgálat során észlelt bal temporális hypoperfúzió betelődött.



15/b Ugyanazon beteg egy metszetének nagyított felvétele.

MEGBESZÉLÉS

Krónikus schizophréniában PET illetve SPECT vizsgálattal többen a frontális lebeny hypometabolizmusát illetve hypoperfúzióját észlelték (Ingvar és Franzen 1974, Farkas és mtsai 1984, Wolkin és mtsai 1985, Lewis és mtsai 1992). A frontális funkciózavart a betegség krónikus fennállása, a hosszantartó gyógyszeres kezelés illetve a betegek életkora befolyásolhatja. A frontális régió érintettsége mellett többen a temporalis régió funkció zavarát is észlelték. Bajc és mtsai (Bajc és mtsai 1989) 20 akut és 8 krónikus schizophreniában szenvedő betegben végzett agyi vérátáramlás SPECT vizsgálatot ^{99m}Tc -HMPAO-val. Az akut betegekben vérátáramlás zavart nem észleltek, míg a krónikus betegcsoportban temporalis hypoperfúziót detektáltak. Catafau és mtsai (Catafau és mtsai 1994) 10 kezeletlen, akut schizophreniában szenvedő betegben végeztek agyi vérátáramlás SPECT vizsgálatot. Megállapították, hogy a nyugalmi vizsgálat során a frontális lebeny hyperperfúziója és a temporalis lebeny hypoperfúziója a bal hemisphaeriumban a betegségre jellegzetes jelenség. Russel és mtsai (Russel és mtsai 1997) 22 kezeletlen betegben végzett vizsgálataik során a bal temporalis régió szignifikáns hypoperfúzióját észleltek. Az eltérések jól egyeznek a CT, MRI és postmortem végzett kórbonctani vizsgálatok eredményeivel, miszerint a temporalis lebeny - különösen a bal hemisphaeriumban - érintett a betegségben. A nyugalmi vizsgálat során talált saját észleléseink támogatják ezeket a megfigyeléseket, bár magunk eltérést nem csupán a bal hemisphaeriumban találtunk. Az eddigi eredményektől való eltérés a vizsgált betegcsoportok különbségeivel illetve az általunk vizsgált betegek viszonylag kis számával magyarázható.

A különböző régiók funkcionális működészavarának igazolására több munkacsoport végzett aktívációs vizsgálatokat. Catafau és mtsai (Catafau és mtsai 1994) akut schizophreniában szenvedő betegekben Wisconsin teszttel aktiválták a frontális lebenyt. Az agyi vérátáramlás SPECT vizsgálat során a frontális régióban perfúzió növekedést nem észleltek, sőt néhány esetben nem szignifi-

káns vérátáramlás csökkenést detektáltak. Weinberger és mtsai (Weinberger és mtsai 1986) nyugalomban és Wisconsin teszttel aktivált állapotban végeztek agyi vérátáramlás SPECT vizsgálatokat. Megállapították, hogy a már nyugalomban észlelt frontális hypoperfúzió aktivációkor kifejezettebbé vált. Lewis és mtsai (Lewis és mtsai 1992) beszéd folytonossági tesztet végeztek krónikus schizophren betegekben. A kontroll csoporthoz képest a betegcsoportban a bal frontális régióban hypoperfúziót észleltek, míg a bal posterior corticalis régióban hyperperfúziót. A Raven teszt az intelligencia mérésére, illetve a prefrontális régió aktiválására alkalmas teszt (Burke és Bingham 1969). A teszttel végzett aktivációs vizsgálatokkal Berman és mtsai (Berman és mtsai 1988) a kontroll csoporthoz képest a krónikus schizophren betegekben főleg a parieto-occipitalis régióban észleltek hyperperfúziót, míg emellett a prefrontális régióban is megfigyeltek kismértékű nem szignifikáns vérátáramlás növekedést. Ugyanez a munkacsoport egy másik tanulmányában (Berman és mtsai 1990) az oldaldifferencia meghatározására, nyugalomban és 9 különböző teszttel aktivált állapotban végeztek ^{133}Xe -al agyi vérátáramlás vizsgálatokat krónikus schizophren betegekben, illetve egészséges kontroll személyekben. Raven teszttel végzett aktiváció során a kontroll és a betegcsoportban egyaránt észleltek perfúzió növekedést a bal prefrontális régióban, míg a kontroll csoportban a bal temporalis, a betegcsoportban a jobb temporalis régióban láttak kisebb mértékű hyperperfúziót.

Vizsgálatainkban Raven teszttel aktivált állapotban úgy a betegcsoportban, mint a kontroll csoportban főleg a bal hemisphaeriumban észleltünk perfúzió növekedést. Eredményeink egyeznek több szerző észlelésével, miszerint a bal hemisphaerium a Raven teszttel könnyebben aktiválható. Bár az esetek zömében főleg a prefrontális régióban észleltünk perfúzió növekedést, néhány esetben a temporalis régióban is megfigyelhettünk relatív vérátáramlás növekedést, hiszen a nyugalmi vizsgálat során ezekben a betegekben hypoperfúziót mutattunk ki, amely az aktiváció hatására megszűnt. Megfigyelésünk részben egyezik Berman és mtsai eredményeivel, miszerint Raven teszttel végzett aktivációkor a temporalis régióban is észlelhető perfúzió növekedés. Ők azonban



schizophreniás csoportban a jobb temporalis, a kontroll csoportban a bal temporalis régióban mutattak ki vérátáramlás növekedést. Magunk csak betegekben figyeltünk meg 3 esetben mérsékelt vérátáramlás növekedést 2 betegben a bal, 1 betegben a jobb temporalis régióban. Úgy gondoljuk, hogy az eltérések tisztázására további vizsgálatok szükségesek.

Vizsgálatainkban a vizuális értékelés mellett szemiquantitatív analízist is alkalmaztunk. A szemiquantitatív értékelés során a vizuálisan kórosnak ítélt területekre illetve a temporalis valamint a prefrontalis régiókra helyeztük a ROI-kat és A/N aktivitásarányokat számoltunk. Mivel a temporalis és prefrontalis régiókban továbbra sem tisztázott, hogy melyik hemispheriumban legzetesebb a vérátfolyáseltérések egy, az agy összes régióját értékelő quantifikáló program alkalmazása talán kisebb, de szignifikáns vérátáramlás eltérések kimutatását is lehetővé teszi majd.

8. Összefoglalás

Az 1970-es években megjelent és azóta széles körben elterjedt emissziós komputer tomográfia új perspektívát nyitott a központi idegrendszer vizsgálatában. Az új eljárásokkal lehetőség nyílt az agy különböző funkcionális folyamatainak in vivo tanulmányozására.

Munkám során intézetünkben, a nemzetközi irodalomban ismertetett eljárások felhasználásával beállítottuk illetve továbbfejlesztettük a ^{99m}Tc -MIBI SPECT módszert. 41 különböző típusú agydaganatban szenvedő betegben az eljárással ismételt (korai és kései) vizsgálatokat végeztünk. A daganatok MIBI felvételének és időbeli változásának mérésével a daganatok malignitási fokát kívántuk meghatározni. Hét primer és 7 recidív gliomában szenvedő betegben ^{99m}Tc -MIBI-SPECT és ^{18}F FDG-PET módszerekkel tanulmányoztuk a daganatok biológiai viselkedését. 29 subarachnoidalis vérzésben szenvedő betegben ^{99m}Tc -HMPAO-val agyi vérátáramlás SPECT vizsgálatot végeztünk. Tanulmányoztuk a módszer alkalmazhatóságát a vérzést követően az esetek mintegy 30% -ban kialakuló vasospasmus kimutatásában. Intézetünkben beállítottuk a Raven teszttel kombinált agyi vérátáramlás SPECT módszert. 11 schizophreniában szenvedő betegben és 4 kontroll személyben vizsgáltuk az eljárás teljesítőképességét a frontális funkciózavar kimutatásában.

Vizsgálataink eredményei illetve megállapításai:

1. Bevezettük és hazánkban elsőként alkalmaztuk az agydaganatok természetének vizsgálatára alkalmas ^{99m}Tc -MIBI-SPECT vizsgálatot. A konvencionális agyi perfúziós SPECT módszert pszichiátriai teszttel kombinált eljárássá fejlesztettük. Az eljárásokkal Magyarországon elsőként végeztünk eredményes vizsgálatokat.

2. Negyvenegy különböző szövettani típusú agydaganatban szenvedő betegekben mások által korábban nem alkalmazott eljárással, ismételt (korai és kései) ^{99m}Tc -MIBI-SPECT vizsgálatokkal nyert eredmények alapján megállapítottuk, hogy a kettős módszer segíti a jó és rosszindulatú daganatok preoperatív elkülönítését és malignitási fokuk becslését.

3. Hét primér és 7 recidív gliomában szenvedő betegekben végzett összehasonlító ^{99m}Tc -MIBI-SPECT és ^{18}F -FDG-PET vizsgálataink alapján megállapítottuk, hogy mindkét módszer közel azonos hatásfokkal alkalmas az alacsony és nagy malignitású gliomák elkülönítésére, valamint a tumor recidívák kimutatására. A két eljárás közvetlen összehasonlítása a szakirodalomban hiánypótló.

4. Hazánkban elsőként 29 subarachnoidalis vérzésben szenvedő betegben végzett agyi vérátáramlás SPECT vizsgálatok eredménye alapján megállapítottuk, hogy a módszer jól használható a vérzést követően kialakuló vasospasmus igazolására. A non invazív vizsgálóeljárásokkal történő összehasonlítással nemzetközi viszonylatban az elsők között bizonyítottuk az agyi vérátáramlás vizsgálat alkalmazhatóságát subarachnoidalis vérzés következményeként kialakuló agyi ischaemia felismerésében.

5. Egységes szempontok szerint szelektált 11 krónikus schizophreniában szenvedő, gyógyszeresen kezelt betegben és 4 kontroll személyben nyugalmi és Raven teszttel aktivált állapotban ^{99m}Tc -HMPAO-val elsőként végeztünk agyi vérátáramlás SPECT vizsgálatokat. Nyugalmi állapotban a betegcsoportban az esetek 73%-ban hypoperfúziót mutattunk ki a temporalis régióban. Raven teszttel aktivált állapotban az esetek 45%-ában a prefrontalis régióban kifejezett, 27%-ában a temporalis régióban kevésbé kifejezett perfúzió növekedést észleltünk. Kontroll személyeknél az aktiváció hatására az esetek 100%-ban észleltünk kifejezett perfúzió növekedést a prefrontalis régióban.

9. Summary

Emission computer tomography becoming widespread after its appearance in the 1970s has opened up new vistas of researches on the central nervous system. By means of the new procedures the in vivo study of different functional processes of the brain has become possible.

During my research work in our institute we set up the ^{99m}Tc -MIBI SPECT method using the new procedures outlined in the literature. Applying this method we carried out repeated (early and late) examinations on 41 patients suffering from different types of brain tumours. By measuring the MIBI uptake of the tumours and its changes in time we intended to determine the degree of malignancy in them. With ^{99m}Tc -MIBI-SPECT and ^{18}F FDG-PET methods we studied the biological behaviour of tumours on 7 patients with primary and 7 with recurrent glioma. With ^{99m}Tc -HMPAO we conducted cerebral blood flow SPECT on 29 patients suffering from subarachnoidal haemorrhage. We investigated the applicability of the method to detect vasospasm developing after haemorrhage in almost 30% of the cases. In our institute we set up the cerebral blood flow SPECT method combined with Raven test. We checked the efficiency of the procedure in the detection of frontal function abnormalities by performing experiments on 11 schizophrenic patients and 4 control persons.

On the basis of our research results we pointed out:

1. We worked out and introduced the ^{99m}Tc -MIBI-SPECT investigation, which is suitable to study the nature of brain tumours. We developed the conventional brain perfusion SPECT method into a procedure combined with psychiatric test. By the aid of the introduced procedures we initiated successful experiments.

2. We began to perform repeated (early and late) ^{99m}Tc -MIBI-SPECT experiments on 41 patients suffering from brain tumours of different histological types. As a result the method was proved to be applicable to separate benign tumours from malignant ones before operation, also to estimate the degree of malignancy in them.

3. As a result of the comparative ^{99m}Tc -MIBI-SPECT and ^{18}F -FDG-PET experiments conducted on 7 patients with primary and 7 with recurrent glioma both methods proved to be suitable to separate gliomas of low and high grade malignancy and to detect tumour recurrence. The experiment of direct comparison meets a long felt need in scientific literature.

4. In Hungary we started to conduct cerebral blood flow SPECT experiments on 29 patients suffering from subarachnoidal haemorrhage. As a result the method was demonstrated to be employable for the detection of vasospasm developing after haemorrhage. Through non invasive comparative investigation we had the possibility to be one of the first also in international relations to prove the sensitivity of cerebral blood flow test in subarachnoidal haemorrhage.

5. We performed cerebral blood flow SPECT tests with ^{99m}Tc -HMPAO on 11 chronic schizophrenic patients undergoing medicinal treatment selected according to standard measures and 4 control persons both at rest and activated by Raven test. At rest we detected hypoperfusion predominantly in the temporal region in 73% of the schizophrenic patients. Activated by Raven test we noticed definite growth of perfusion in the temporal region in 45% of the cases, while in 27% of the cases only less definite growth was observed. In control persons as an effect of activation we noticed a definite growth of blood flow in the prefrontal region in 100% of the cases.

10. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt PhD alprogram és korábbi munkahelyi vezetőmnek, dr. Csernay László professzor úrnak szeretném megköszönni mindazt a támogatást, amit egyetemi tanulmányaim befejezése óta tudományos fejlődésemhez nyújtott. Az Ő érdeme, hogy érdeklődésem a nuclearis medicina és ezen belül a SPECT és PET technika neurológiai illetve onkológiai alkalmazása felé fordult. Állandóan biztatott a kijelölt feladatok pontos végrehajtására és az adatok kézbentartására.

Külön köszönöm jelenlegi munkahelyi vezetőmnek, dr. Pávics László professzor úrnak azt a segítséget, amit tudományos kutatómunkám során nyújtott. Tapasztalataival és tanácsaival folyamatosan segítette, felügyelte munkámat. Mindkettőjüknek köszönöm továbbá, hogy az intézetben olyan körülményeket biztosítottak, amelyek a lehetővé tették tudományos tevékenységemet.

Munkatársaimnak, a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Központi Izotóplaboratórium minden dolgozójának szeretném megköszönni munkám támogatását.

Köszönöm dr. Almási Lászlónak és dr. Séra Teréznek a statisztikai analízisek elvégzését. Dr. Láng Jenőnek a radiofarmakológiai problémák megoldásáért tartozom köszönettel.

A Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Idegsebészeti Klinika munkatársainak, dr. Bodosi Mihály professzor úrnak, és munkatársainak dr. Kuncz Ádámnak, dr. Barzó Pálnak és dr. Baráth Barnának a sebészi beavatkozások elvégzéséért, a betegek klinikai adatainak feldolgozásáért és értékes szakmai tanácsaikért mondok köszönetet.

A Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Pszichiátriai klinikájáról dr. Janka Zoltán professzor úrnak, dr. Szekeres György és Kéri Szabolcs egyetemi tanársegédeknek a schizophreniában szenvedő betegek aktivációs vizsgálatának elvégzését és a betegek adatainak rendelkezésemre bocsátását köszönöm.

A Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Radiológiai klinikájáról dr. Vörös Erika adjunktusnő munkám neuroradiológiai háttérét biztosította.

A Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Pathológiai intézetéből dr. Tiszlavicz Lászlónak a szövettani vizsgálatok elvégzéséért mondok köszönetet.

A Debreceni Orvostudományi Egyetem PET Centrumából külön köszönettel tartozom dr. Trón Lajos professzornak és munkatársainak, dr. Balkay Lászlónak, dr. Emri Miklósnak és dr. Szakáll Szabolcsnak a PET vizsgálatok kivitelezésében és értékelésében nyújtott segítségükért.

Végül, de nem utolsó sorban családomnak mondok köszönetet munkám során tanúsított türelmükért és megértésükért.

11. IRODALOM

- Aaslid R., Huber P., Nornes H.: Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 1984; 60: 7-41.
- Aktolun C., Bayhan H., Kir M.: Clinical experience with Tc-99m MIBI imaging in patients with malignant tumors. *Clin Nucl Med* 1992; 3: 171-176.
- Alavi A., Ferris S., Wolf A. és mtsai.: Determination of cerebral metabolism in senile dementia using F-18-deoxyglucose and positron emission tomography. *J Nucl Med* 1980; 21: 21-25.
- Albuquerque L., Baillet G., Delattre J. Y., és mtsai.: Technetium MIBI SPECT imaging of brain tumors: Increased uptake in high grade gliomas. *Eur J Nucl Med* 1992; 19: 728 (abs)
- Ambrus E., Pávics L., Dóczi T. és mtsai.:
Regionális agyi vérátfolyás és vérvolumen kombinált vizsgálata SPECT-el
Magy Radiol 1991; 65: 83-87
- Ambrus E., Pávics L., Sztriha L. és mtsai.:
A regionális agyi vérátfolyás SPECT vizsgálat szerepe az epilepszia diagnosztikájában
Ideggy Szle/Clin Neurosci 1992; 45: 35-42
- Arnett CD., Wolf AP., Shive CY. és mtsai.: Improved delineation of human dopamine receptors using (18F)-N-methylspiroperidol and PET. *J Nucl Med* 1986; 27: 1878-1882.
- Asenbaum S., Brücke T., Pirker W. és mtsai.: Imaging of cerebral blood flow with technetium 99m-HMPAO and technetium-99m-ECD: A comparison. *J Nucl Med* 1998; 39: 613-618.
- Babich JW., Keeling F., Flower MA., és mtsai.: Initial experience with Tc-99m-HMPAO in the study of brain tumors. *Eur J Nucl Med* 1988; 14: 39-44.
- Baillet GY., Mena IG., Kuperus JH., és mtsai.: Simultaneous technetium-99m-MIBI angiography and myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1989; 20: 38-44.
- Baillet G., Albuquerque L., Chen Q és mtsai.: Evaluation of single-photon emission computerized tomography imaging of supratentorial brain gliomas with technetium-99m sestamibi. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 1061-1066.
- Bajc M., Medved V., Basic M. és mtsai.: Cerebral perfusion inhomogenities in schizophrenia demonstrated with single photon emission computed tomography and Tc-99m-hexamethylpropyleneamineoxim. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80: 427-433.
- Ballinger JR., Reid RH., Gulenchyn KY.: Radiochemical purity of Tc-99m HMPAO. Letter to the editor. *J Nucl Med* 1988; 29: 572.
- Baron JC., Bousser MG., Comar D. és mtsai.: Crossed cerebellar diaschisis in human supratentorial brain infarction. *Trans Am Neurol Assoc* 1981; 105: 459.

Bartenstein P., Ludolph A., Schober O. és mtsai.: Benzodiazepine receptors and cerebral blood flow in partial epilepsy. *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 111-118.

Barzó P., Bodosi M., Dóczi és mtsai.: Transcranialis Doppler-vizsgálat jelentősége az occlusiv agyi érbetegségek kórismézésében. *Ideggy Szle* 1990; 43: 360-368.

Barzó P., Borda L., Vörös E. és mtsai.: Transcranialis Dopplerrel mért agyi vérátáramlássebesség-változások subarachnoidalis vérzést követő vasospasmus időszakában. *Ideggy Szle* 1993; 46: 242-247.

Battistin L., Pizzolatao G., Dam M. és mtsai.: Regional cerebral blood flow study with 99mTc-hexamethyl propyleneamine oxime single photon emission computed tomography in Alzheimer's and multi-infarct dementia. *Eur Neurol* 1990; 30: 296-301.

Baxter LR., Schwartz JM., Mazziotta JC. és mtsai.: Cerebral glucose metabolic rates in non-depressed patients with obsessive-compulsive disorders. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1560-1563.

Beer HF., Blauenstein P., Hasler P. és mtsai.: First studies in humans with an I-123 labelled benzodiazepine, a receptor binding tracer. *Eur J Nucl Med* 1988; 14: 251.

Bergström M., Litton J., Eriksson L. és mtsai.: Determination of object contour from projection for attenuation correction in cranial positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1982; 6: 365-372.

Bergström B., Muhr C., Ericson K. és mtsai.: The normal pituitary examined with positron emission tomography and (methyl-11C)-L-methionine and (methyl-11C)-D-methionine. *Neuroradiology* 1987; 29: 221-225.

Berman KF., Illowsky BP., Weinberger DR.: Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. IV. Further evidence for regional and behavioral specificity. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 616-622.

Berman KF., Weinberger DR.: Lateralisation of cortical function during cognitive tasks: regional cerebral blood flow studies of normal individuals and patients with schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990; 53: 150-160.

Berridge MS., Adler LP., Nelson AD. és mtsai.: Measurement of human cerebral blood flow with ¹⁵O-butanol and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11: 707-715.

Biersack HJ., Coenen HH., Stöcklin G. és mtsai.: Imaging of brain tumors with L-(123)iodo-alpha-methyl tyrosine and SPECT. *J Nucl Med* 1989; 30: 110-112.

Biersack H.J., Grünwald F., Kropp J.: Single photon emission computed tomography imaging of brain tumors *Sem Nucl Med* 1991; 1: 2-10.

Billings JB., Kung MP., Chumpradit S és mtsai.: In vivo characterization of (123I) TISCH: A high affinity and selective imaging agent for the CNS D1 dopamine receptor. *J Neurochem* 1991; 58: 227-236.

- Black K.L., Hawkins R.A., Kim K.T.: Use of thallium-201 SPECT to quantitate malignancy grade of gliomas. *J Neurosurg* 1989; 71: 342-346.
- Bogstrud TV., Rootwelt K., Russel D és mtsai.: Acetazolamide effect on cerebellar blood flow in crossed cerebral-cerebellar diaschisis. *Stroke* 1990; 21: 52-55.
- Bonte FJ., Devous MD., Reisch JS. és mtsai.: The effect of acetazolamide on regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease or stroke as measured by single-photon emission computed tomography. *Invest Radiol* 1989; 24: 99-103.
- Borbély K., Fulham M., Brooks R. és mtsai.: PET-fluorodeoxyglucose of cranial and spinal neuromas. *J Nucl Med* 1992; 33: 1931-1934.
- Borbély K.: Az emissziós komputertomográfia (SPECT, PET) szerepe a stroke-betegek ellátásában. *Agyérbetegségek* 1998; 3: 3-6.
- Borbély K., Balogh A., Juhos V. és mtsai.: Provoked ictal SPECT studies by using pentetrazol. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 842 (abs)
- Borbély K., Brooks RA., Chase T. és mtsai.: Mapping of cerebral metabolic dysfunction in asymmetric parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1066 (abs)
- Brooks DJ., Ibanez V., Sawle GV. és mtsai.: Differing patterns of striatal 18F-Dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1990; 28: 547-555.
- Brooks DJ., Salmon EP., Matuias CJ. és mtsai.: The relationship between locomotor disability, autonomic dysfunction and the integrity of the striatal dopaminergic system in patients with multiple system atrophy, pure autonomic failure and Parkinson's disease studies with PET. *Brain* 1990; 113: 1539-1552.
- Brucke T., Podreka I., Angelberger P. és mtsai.: Dopamine D2 receptor imaging with SPECT: studies in different neuropsychiatric disorders. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11: 220-228.
- de Bruine JF., Limburg M., van Royen EA. és mtsai.: SPECT brain imaging with 201 diethyldithiocarbamate in acute ischaemic stroke. *Eur J Nucl Med* 1990; 17: 248-251.
- Brunetti A., Berg G., Di Chiro G és mtsai.: Reversal of brain metabolic abnormalities following treatment of AIDS Dementia Complex with 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine: A PET-FDG study. *J Nucl Med* 1989; 30: 581-590.
- Buck A., Westera G., Sutter M. és mtsai.: Iodine-123-IBF SPECT evaluation of extrapyramidal disease. *J Nucl Med* 1995; 36: 1196-1200.
- Budinger TF., Gullberg GT.: Three-dimensional reconstruction in nuclear medicine emission imaging. *IEEE Trans Nucl Sci* 1974; 21: 2.
- Buell U., Niendorf H.P., Kazner E. és mtsai.: Computerized transaxial tomography and cerebral serial scintigraphy in intracranial tumors - Rate of detection and tumor-type identification: Concise communication. *J Nucl Med* 1978; 19: 476-479.

Burke HR., Bingham WC.: Raven's Progressive Matrices: More on construct validity. *J Psychology* 1969; 72: 247-251.

Bushnell DL., Gupta S., Barnes WE. és mtsai.: Evaluation of perfusion reserve using 5% CO₂ and SPECT neuroperfusion imaging. *Clin Nucl Med* 1991; 16: 263-267.

Caner B., Kitapel M., Enlu M. és mtsai.: Technetium-99m-MIBI uptake in benign and malignant bone lesions: A comparative study with technetium-99m-MDP. *J Nucl Med* 1992; 33: 319-324.

Carvalho P.A., Chiu M.L., Kronauge J.F. és mtsai.: Subcellular distribution and analysis of technetium-99m-MIBI in insulated perfused rat hearts. *J Nucl Med* 1992; 33: 1526-1521.,

Catafau AM., Paralleda E., Lomena FJ. és mtsai.: Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia. *J Nucl Med* 1994; 35: 935-941.

Celesia GG., Polcyn RE., Holden JE. és mtsai.: Determination of regional cerebral blood flow in patients with cerebral infarction. *Arch Neurol* 1984; 41: 262-267.

Chase TN., Mann U.: Cerebral muscarinic receptors in primary degenerative dementia as evaluated by SPECT with iodine-123QNB. In: Wurtmann RJ. és mtsai (eds) *Proceedings of Fifth Meeting of Memory Disorders Associated With Aging*. 1989; 20-22: 491-495.

Chiu M.L., Kronauge J.F., Piwnica-Worms D.: Effect of mitochondrial and plasma membran potentials on accumulation of hexakis (2-methoxyisonbutylisonitrile) technetium in cultured mouse fibroblast. *J Nucl Med* 1990; 31: 1646-1653.

Coleman RE., Hoffman JM., Hanson MW. és mtsai.: Clinical application of PET for the evaluation of brain tumours. *J Nucl Med* 1991; 32: 616-622.

Crawley JCW., Crow TJ., Johnstone EC. és mtsai.: Uptake of ⁷⁷Br-spiroperone in the striata of schizophrenic patients and controls. *Nucl Med Biol* 1986; 7: 599-607.

Davis S., Andrews J., Lichtenstein M., és mtsai.: A single-photon emission computed tomography study of hypoperfusion after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1990; 21: 252-259.

Davis S., Andrews J., Lichtenstein M. és mtsai.: Correlation between cerebral arterial velocities, blood flow and delayed ischaemia after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1992; 23: 492-497.

Defer G., Moretti JL., Cegaro P. és mtsai.: Early and delayed SPECT using N-isopropyl-p-iodoamphetamine iodine-123 in cerebral ischaemia. *Arch Neurol* 1987; 44: 715-718.

Delbeke D., Meyerowitz C., Lapidus R.L. és mtsai.: Optimal cutoff levels of F-18 fluorodeoxyglucose uptake in the differentiation of low-grade from high grade brain tumors with PET. *Radiol* 1995; 195: 47-52.

Derenzo SE., Budinger TF., Cahoon JL. és mtsai.: The Donner 280-crystal high resolution positron tomograph. *IEEE Trans Nucl Sci* 1979; 26: 2790-2793.

De Roo M., Mortelmans L., Devos P. és mtsai.: Clinical experience with Tc-99m HM-PAO high resolution SPECT of the brain in patients with cerebrovascular accidents. *Eur J Nucl Med* 1989; 15: 9-15.

Devous MD., Paulman RG., Herman J. és mtsai.: Single-photon tomography studies with schizophrenic patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 1988; 10: 321-322.

Devous MD., Leroy RF., Homan RW.: Single photon emission computed tomography in epilepsy. *Sem Nucl Med* 1990; 20: 325-341.

Devous MD., Thisted RA., Morgan GF. és mtsai.: SPECT brain imaging in epilepsy: A meta-analysis. *J Nucl Med* 1998; 39: 285-293.

Di Chiro G., DeLaPaz. R.L., Brooks R.A. és mtsai.: Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [18F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* 1982; 32: 1323-1329.

Di Chiro G., Odfield E., Wright D.C. és mtsai.: Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumours: PET and neuropathologic studies. *AJR* 1988; 150: 189-197.

Dierckx R., Dobbeleir A., Franken Ph.: Thallium-201 and Tc-99m MIBI brain SPECT: preliminary findings. *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 678 (abs)

Di Piero V., Lenzi GL., Collice M. és mtsai.: Long-term noninvasive single photon emission computed tomography monitoring of perfusional changes after EC-IC bypass surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 988-996.

Doyle W.K., Budinger T.F., Levin V.A. és mtsai.: Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumour recurrence by 18F FDG and Rb-82 positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11: 563-570.

Dresel S., Kung MP., Huang XH. és mtsai.: SPECT imaging using Tc-99m TRODAT-1: in vivo binding to the serotonin transporter. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 888.

Dresel S., Tatsch K., Dahne I. és mtsai.: Iodine-123-iodobenzamide SPECT assessment of dopamine D2 receptor occupancy in risperidone-treated schizophrenic patients. *J Nucl Med* 1998; 39: 1138-1142.

Ebmeier KP., Prentice N., Ryman A. és mtsai.: Temporal lobe abnormalities in dementia and depression: a study using high resolution single photon emission tomography and magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 597-684.

Eckelman WC., Reba RC., Rzeszutarski WJ és mtsai.: External imaging of cerebral muscarinic acetylcholine receptors. *Science* 1984; 223: 291-292.

Emri M., Ésik O., Repa I., és mtsai.: A metszetképző eljárások (PET/CT/MRI) képi fúziója hatékonyan elősegíti a terápiás döntést. *Orv Hetil* 1997; 138: 2919-2924.

- Engel JJ., Rausch R., Lieb JP. és mtsai.: Correlation of criteria used for localizing epileptic foci in patients considered for surgical therapy of epilepsy. *Ann Neurol* 1980; 9: 215-224.
- Engel J., Kuhl DE., Phelps ME. és mtsai.: Local cerebral metabolism during partial seizures. *Neurology* 1983; 133: 400-413.
- Eriksson L., Farde L., Nordström AL. és mtsai.: Comparison of methods used with ^{11}C -raclopride and ^{11}C -NMSP for determination of central D2-dopamine receptor characteristics. *J Nucl Med* 1990; 31: 1583.
- Farde L., Stone-Elander S., Halldin C. és mtsai.: D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 213-219.
- Farkas T., Wolf AP., Jaeger J. és mtsai.: Regional brain glucose metabolism in chronic schizophrenia. A positron emission transaxial tomographic study. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 293-300.
- Frackowiak RSJ., Lenzi GL., Jones T. és mtsai.: Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using ^{15}O and positron emission tomography: Theory procedures and normal values. *J Comput Assist Tomogr* 1980; 4: 727-736.
- Franck G., Sadzot B., Salmon E. és mtsai.: Regional cerebral blood flow and metabolic rates in human focal epilepsy and status epilepticus. *Adv Neurol* 1986; 44: 935-948.
- Frey KA., Koeppe RA., Mulholland GK és mtsai.: Quantification of regional muscarinic receptors with use of (^{11}C)tropanyl benzilate and positron emission tomography. *J Nucl Med* 1990; 31: 779 (abs)
- Frost JJ., Mayberg HS., Fisher RS. és mtsai.: Mu-opiate receptors measured by positron emission tomography in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1988; 23: 231-237.
- Frost JJ., Szadot B., Price J. és mtsai.: Measurement of opiate receptor density (B_{max}) and ligand affinity (K_d) in man using PET and C-11 diprenorphine at high and low specific activities. *J Nucl Med* 1989; 30: 740-741.
- Fulham MJ.: PET with (^{18}F) fluorodeoxyglucose (PET-FDG): An indispensable tool in the proper management of brain tumours, in Hubner KF, Collmann J., Buonocore et al (eds): *Clinical positron emission tomography*. St Louis, Mosby Year Book, 1992; pp 50-609.
- Garnett ES., Nahmias C., Firnau G.: Central dopaminergic pathways in hemiparkinsonism examined by positron emission tomography. *Can J Neurol Sci* 1980; 11: 174-179.
- Genna S., Smith AP.: The development of ASPECT, an annular single crystal brain camera for high efficiency SPECT. *IEEE Trans Nucl Sci* 1988; NS-35: 654-658.
- Goffinet AM., De Volder AG., Gillian C. és mtsai.: Positron emission tomography demonstrates frontal lobe hypometabolism in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1989; 25: 131-139.
- Goldman A., Vivian G., Gordon I. és mtsai.: Immunolocalization of neuroblastoma using radiolabeled monoclonal antibody UJ13A. *J Pediatr* 1984; 10: 252-256.

Gordon R., Herman GT.: Three dimensional reconstruction from projections: a review of algorithms. *Int Rev of Cytol* 1974; 38: 11.

Grady C., Haxby J., Horwitz B. és mtsai.: Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. *J Clin Exp Neuropsychol* 1988; 10: 576-596.

Grünwald F., Menzel C., Pietsch T. és mtsai.: Increased technetium-99m-HMPAO uptake in grade II astrocytoma. *J Nucl Med* 1995; 36: 804-806.

Grünwald F., Menzel C., Elger CE és mtsai.: Die klinische Bedeutung der Nuklearmedizin in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik. *Nuklearmedizin* 1997; 36: 3-5.

Gupta S., Bushnell DL., Mlcoch A. és mtsai.: Utility of late N-isopropyl-p-(iodine-123)-iodoamphetamine brain distribution in predicting outcome following cerebral infarction. *Stroke* 1991; 22: 1512-1518.

Habert MO., Spampinato U., Mas JL. és mtsai.: A comparative technetium 99m hexamethylpropylene amine oxime SPECT study in different types of dementia. *Eur J Nucl Med* 1992; 18: 3-11.

Harders A., Gilsbach J.: Time course of blood flow velocity changes related to vasospasm in the circle Willis measured by transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 1987; 66: 718-728.

Hashimoto J., Sasaki T., Itoh Y. és mtsai.: Brain SPECT imaging using three different tracers in subacute cerebral infarction. *Clin Nucl Med* 1998; 23: 275-277.

Hassan I. M., Sahweil A., Constantinides A. és mtsai.: Uptake and kinetics of Tc-99m hexakis 2-methoxy isobutyl isonitrile in benign and malignant lesions in the lungs. *Clin Nucl Med* 1989; 14: 333-340.

Haxby JV., Duara R., Grady CL. és mtsai.: Relations between neuropsychological and cerebral metabolic asymmetries in early Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985; 4: 193-200.

Haxby JV., Grady CL., Koss E. és mtsai.: Longitudinal study of cerebral metabolic asymmetries and associated neuropsychological patterns in early dementia of Alzheimer type. *Arch Neurol* 1990; 47: 753-760.

Hayashida K., Hirose Y., Kaminaga T. és mtsai.: Detection of postural cerebral hypoperfusion with technetium-99m-HMPAO brain SPECT in patients with cerebrovascular disease. *J Nucl Med* 1993; 34: 1931-1935.

Henry TR., Mazziotta JC., Engel J.: Interictal metabolic lobe anatomy of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1990; 50: 582-589.

Henry TR., Mazziotta JC., Engel J. és mtsai.: Quantifying interictal metabolic activity in human temporal lobe epilepsy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10: 748-757.

Herholz K., Perani D., Salmon E. és mtsai.: Comparability of FDG PET studies in probable Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 1993; 34: 1460-1466.

Heros R., Zervas N., Varsos V.: Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: An update. *Ann Neurol*. 1983; 14: 599-608.

Hierholzer J., Cordes M., Venz S. és mtsai.: Loss of dopamine-D2 receptor binding sites in parkinson plus syndromes. *J Nucl Med* 1998; 39: 954-960.

Hill TH., Lovett RD., McNeil BJ. és mtsai.: Observation on the clinical value of emission tomography. *J Nucl Med* 1980; 21: 613-616.

Hirono N., Mori E., Ishii K. és mtsai.: Frontal lobe hypometabolism and depression in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50: 380-383.

Hoffmann EJ., Phelps ME., Huang SC.: Performance evaluation of a positron tomograph designed for brain imaging. *J Nucl Med* 1982; 24: 245-257.

Holman BL., Gibson RE., Hill TC. és mtsai.: Muscarin acetylcholine receptors in Alzheimer's disease. In vivo imaging with iodine-123-labelled 3 quinuclidinyl-4-iodobenzylate and emission tomography. *JAMA* 1985; 254: 263.

Holte S., Ostertag H., Kesselberg M.: A preliminary evaluation of a dual crystal positron camera. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11: 691-697.

Holthoff VA., Sandman J., Pawlik G. és mtsai.: Positron emission tomography in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1990; 47: 1035-1038.

Howse PC., Carronna JJ., Duffy TE. és mtsai.: Cerebral energy metabolism, pH and blood flow during seizures in cat. *Am J Physiol* 1974; 227: 1444.

Ingvar DH., Franzen G.: Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1974; 50: 425-462.

Józan Péter: Az agyérbetegségek halandóságának néhány fontosabb jellemzője. *Agyérbetegségek* 1998; 4: 2-6.

Junck L., Olson JMM., Ciliax BJ. és mtsai.: PET imaging of human gliomas with ligands for the peripheral benzodiazepine binding site. *Ann Neurol* 1989; 26: 752-758.

Kahn D., Follett K.A., Bushnell D.L. és mtsai.: Diagnosis of recurrent brain tumor: value of 201Tl SPECT vs 18F-fluorodeoxyglucose PET. *AJR* 1994; 163: 1459-1465.

Kao C.H., Shen Y.Y., Lee J.K. és mtsai.: Skull meningioma demonstrated with Tc-99m tetrofosmin SPECT. *Clin Nucl Med* 1997; 22: 650-651.

Kaplan WD., Takvorian T., Morris JH. és mtsai.: Thallium-201 brain tumor imaging: A comparative study with pathologic correlation. *J Nucl Med* 1987; 28: 47-52.

Kazumata K., Dhawan V., Chaly T. és mtsai.: Dopamine transporter imaging with fluorine-18-FPCIT and PET. *J Nucl Med* 1998; 39: 1521-1530.

Keller E., Ries F., Grünwald F. és mtsai.: Multimodal carotid occlusion test for determineng risk of infarct before therapeutic internal carotid occlusion. *Laryngo Rhino Otol* 1995; 74: 307-311.

Kessler RM., Votaw JR., De Paulis T. és mtsai.: (I123) labelled epidepride SPECT studies of D2 receptor in man. *J Nucl Med* 1990; 31: 779. (abs)

Kessler RM., Ansari MS., De Paulis T. és mtsai.: High affinity dopamine D2 receptor ligands. 1. Regional rat brain distribution of iodinated benzamides. *J Nucl Med* 1991; 32: 1593-1600.

Khalkhali I., Mena I., Diggles L.: Review of imaging techniques for diagnosis of breast cancer: a new role of prone scintimammography using technetium-99m sestamibi. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 357-362.

Kim K.T., Black K.L., Marciano D.: Thallium-201 SPECT imaging of brain tumors: Methods and results. *J Nucl Med* 1990; 31: 965-969.

Kleihues P., Burger PC., Scheithauer BW.: Histological typing of tumours of the central nervous system. Springer Verlag Budapest 1993. II kiadás

Koepppe RA., Holden JE., Polcyn RE. és mtsai.: Quantitaion of local cerebral blood flow and partition coefficient without arterial sampling: Theory and validation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985; 5: 214-223.

Kramer EL., Sanger JJ.: Brain imaging in acquired immunodeficiency syndrome dementia complex. *Sem Nucl Med* 1990; 20: 353-363.

Kuhl DE., Edwards RQ. : Image separation radioisotope scanning. *Radiology* 1963; 80: 653.

Kuhl DE., Engel JJ., Selin C.: Epileptic patterns of local cerebral metabolism and perfusion in humans determined by emission tomography of ^{18}F FDG and ^{13}N H₃. *Ann Neurol* 1980; 8: 348-360.

Kuhl DE., BarioJR., Huang SC. és mtsai.: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-(123I)-iodoamphetaamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* 1982; 23: 196-203.

Kuhl DE., Phelps ME., Markham CH. és mtsai.: Cerebral metabolism and atrophy in Huntington's disease determined by FDG and computed tomographic scan. *Ann Neurol* 1982; 12: 425-434.

Kuhl DE., Metter EJ., Riege WH és mtsai.: Local cerebral glucose utilization in elderly patients with depression, multi-infarct dementia and Alzheimer's disease. *J cereb Blood Flow Metab* 1983; 3: S494-495.

Kuhl DE., Metter EJ., Riege WH.: Patterns of glucose utilization determined in Parkinson's disease by the (18) Fluorodeoxyglucose method. *Ann Neurol* 1984; 15: 419-424.

Kuikka JT., Laulamaa V., Bergström K. és mtsai.: Imaging and kinetics of I-123 Iomazenil in focal epilepsy. *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 611 (abs)

Kuikka JT., Bergström KA., Ahonen A. és mtsai.: Comparison of iodine-123 labelled 2 β carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl) tropane and 2 β carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl) -N-(3fluoropropyl) nortropane for imaging of dopamine transporter in the living human brain. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 356-360.

Kung HF., Tramposch KM. Blau M.: A new brain perfusion imaging agent: (I-123) HIPDM: N,N,N'-trimethyl-N'-(2-hydroxyl-3-methyl-5-benzyl)-1,3 propanediamine. *J Nucl Med* 1983; 24: 66-72.

Kung HF., Alavi A., Chang W. és mtsai.: In vivo SPECT imaging of CNS D-2 dopamine receptors: Initial studies with iodine-123-IBZM in humans. *J Nucl Med* 1990; 31: 573-579.

Kung HF., Kung MP., Billings J. és mtsai.: In vivo study of I-123 TISCH: A new D1 dopamine receptor imaging agent. *J Nucl Med* 1991; 32: 1069 (abs)

Kuwert T., Morgenroth C., Woesler B. és mtsai.: Uptake of iodine 123- α -methyl tyrosine by gliomas and non-neoplastic brain lesions. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 1345-1353.

Kuwert T., Woesler B., Morgenroth C. és mtsai.: Diagnosis of recurrent glioma with SPECT and iodine-123- α -methyl tyrosine. *J Nucl Med* 1998; 39: 23-27.

Lamberts SJW., Bakker WH., Reubi JC. és mtsai.: Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med* 1990; 323: 1246-1249.

Lang W., Podreka I., Suess E. és mtsai.: Single photon emission computed tomography during and between seizures. *J Neurol* 1988; 235: 277-284.

Langen KJ., Roosen N., Herzog H és mtsai.: Investigation of brain tumours with ^{99m}Tc-HMPAO SPECT. *Nucl Med Commun* 1989; 10: 325-334.

Langen KJ., Roosen N., Coenen HH. és mtsai.: Brain and brain tumor uptake of L-3-(123I)iodo-alpha-methyl tyrosine: competition with natural L-amino-acids. *J Nucl Med* 1991; 32: 1225-1229.
Laplane D., Levasseur M., Pillon B. és mtsai.: Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions. *Brain* 1989; 112: 699-725.

Launes J., Sulkava R., Erkinjutti T. és mtsai.: ^{99m}Tc-HMPAO SPECT in suspected dementia. *Nucl Med Comm* 1991; 12: 757-765.

Láng J., Barbarics E., Lázár J. és mtsai.: A novel d,l-HM-PAO kit formulation providing high in vitro lipophilic complex stability. *Eur J Nucl Med* 1990; 16: 541

Lee HK., Kang DY., Ryu JS. és mtsai.: A comparative study of acetazolamide and dipyridamole stress brain SPECT in cerebrovascular disease. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1063 (abs)

Lee JR., Choi CW., Lim SM. és mtsai.: Improved activity estimation using combined scatter and attenuation correction in SPECT. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1143. (abs)

Lenzi GL., Frackowiak RSJ. Jone T.: Cerebral oxygen metabolism and blood flow in human cerebral ischaemic infarction. *J Cereb Blood Flow Metab* 1982; 2: 321-335.

Levine RL., Sunderland JJ., Lagreze HL. és mtsai.: Cerebral perfusion reserve indexes determined by fluoromethane positron emission scanning. *Stroke* 1988; 19: 19-27.

Lewis D., Eskridge J., Newell D. és mtsai.: Brain SPECT and the effect of cerebral angioplasty in the delayed ischemia due to vasospasm. *J Nucl Med* 1992; 33: 1789-1796.

Lewis SW., Ford RA., Syed GM. és mtsai.: A controlled study of ^{99m}Tc -HMPAO single-photon emission tomography. *Psychol Med* 1992; 22: 27-35.,

Liang Z., Turkington TG., Gilland DR. és mtsai.: Simultaneous compensation for attenuation, scatter and detector response for SPECT reconstruction in three dimension. *Phys Med Biol* 1992; 37: 587-603.

Links JM.: Multidetector single-photon emission tomography: are two (or three of four) heads really better than one? *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 440-447.

Links JM.: Advances in nuclear medicine instrumentation consideration in the design and selection of an imaging system. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1453-1466.

Maffioli L., Gasparini M., Chiti A. és mtsai.: Clinical role of technetium- 99m sestamibi single-photon emission tomography in evaluating pretreated patients with brain tumours. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 308-311.

Maini CL., Castello G., Benech F. és mtsai.: ^{99m}Tc -HM-PAO brain SPECT in subarachnoid haemorrhage. *Nucl Med Commun* 1990; 11: 491-502.

Martin WR., Powers WJ., Raiche ME.: $\text{C}^{(13)\text{N}}$ ammónia cerebral blood volume measured with inhaled ^{15}CO and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7: 421-426.

Mather EU., Bomanji J., Ellison D. és mtsai.: Pituitary imaging using a labelled somatostatin analogue in acromegaly. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 147-150.

Matsuda H., Higashi S., Kinuya K. és mtsai.: SPECT evaluation of brain perfusion reserve by acetazolamide test using Tc-^{99m} HMPAO. *Clin Nucl Med* 1991; 16: 572-579.

Mayberg M., Batjer H., Dacey R. és mtsai.: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage - a statement for health-care professionals from a special writing group of the strokecouncil, American-Heart-Association. *Stroke* 1994; 25: 2315-2328.

Maziere B., Loc'h C., Bourguignon M. és mtsai.: Imaging D2 receptors with SPECT and 123-iodolisuride. *Eur J Nucl Med* 1990; 16: S112. (abs)

Mazziotta JC., Engel J.: The use and impact of positron computed tomography scanning in epilepsy. *Epilepsia* 1984; 25: S86.

McGeer EG., Peppard RP., McGeer PL. és mtsai.: ^{18}F Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in presumed Alzheimer cases, including 13 serial scan. *Can J Neurol Sci* 1990; 17: 1-11.



Mejia AA., Makamura T., Masatoshi I és mtsai.: Estimation of absorbed doses in humans due to intravenous administration of fluorine-18-fluoro-deoxyglucose in PET studies. *J Nucl Med* 1991; 32: 699-706.

Mertens J., Bossuyt-Piron C., Bossuyt A.: Influence of the specific activity on the brain uptake of 2-radioiodo-ketanserin related to log P. In: Eckelman WC. és mtsai (eds) *Eight International Symposium of Radiopharmaceutical Chemistry*. 1990: 375. (abs)

Messa C., Volonté MA., Fazio F. és mtsai.: Differential distribution of striatal (123I)β-CIT in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy, evaluated with single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1270-1276.

Miller TR., Wallis JW.: Clinically important characteristics of maximum-likelihood reconstruction. *J Nucl Med* 1992; 33: 1678-1684.

Minn H., Clavo AC., Grenman R. és mtsai.: In vitro comparison of cell proliferation kinetics and uptake of tritiated fluorodeoxyglucose and L-methionine in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *J Nucl Med* 1995; 36: 252-258.

Montaldi D., Brooks DN., McColl JH. és mtsai.: Measurement of regional cerebral blood flow and cognitive performance in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 52: 33-38.

Moore SC., Kouris K., Cullum I.: Collimator design for single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1992; 19: 138-150.

Moretti JL., Defer G., Cinotti L. és mtsai.: "Luxury perfusion with 99mTc-HMPAO and 123I-IMP SPECT imaging during the subacute phase of stroke. *Eur J Nucl Med* 1990; 16: 17-22.

Mountz JM., Modell JG., Foster NL. és mtsai.: Prognostication of recovery following stroke using the comparison of CT and technetium-99m HMPAO SPECT. *J Nucl Med* 1990; 31: 61-66.

Mozley PD., Plösel K., Dresel S. és mtsai.: Biokinetics of a Tc-99m labeled TROPANE for imaging dopamine transporters in the brain and GI tract. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 888 (abs)

Mullani NA., Gould KL., Hartz RK. és mtsai.: Design and performance of posicam 6.5 BGO positron camera. *J Nucl Med* 1990; 31: 610-616.

Muller S.T., Piotrowski B., Guth-Tougelides B. és mtsai.: Tc-99m MIBI and Tl 201 uptake in thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1988; 29: 854 (abs)

Nakano S., Kinoshita K., Jinnouchi S és mtsai.: Comparative study of regional cerebral blood flow images by SPECT using xenon-133, iodine-123 IMP and technetium-99m HMPAO. *J Nucl Med* 1989; 30: 157-164.

Neary D., Snowden JS., Burjan AWI. és mtsai.: Single photon emission tomography using 99mTc-HM-PAO in the investigation of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1101-1109.

Nechvatal G., Canning LR., Cumming S. és mtsai.: New derivatives of Tc-99m PnAO as potential regional cerebral blood flow agents. In Nicolini M., Bandoli G., Mazzi U. (eds) technetium in chemistry and nuclear medicine vol 2. New York, NY, Raven 1984: 187.

Neirinckx RD., Canning LR., Piper IM. és mtsai.: Technetium-99m-d,l-HMPAO: A new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion J Nucl Med 1987; 28: 191-202.

Neray D., Snowden JS., Northen B. és mtsai.: Dementia of frontal lobe type. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1988; 51: 353-360.

Newell D., Grady S., Eskrodge J. és mtsai.: Distribution of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Implication for diagnosis by transcranial Doppler ultrasonography. Neurosurgery 1990; 27: 574-577.

Nyáry I., Kuhl DE., Reivich M.: Measurement of local cerebral blood volume in three dimensions in the baboon. Magyar Radiológia Különfüzet. VII. Magyar Radiológus Kongresszus 1974; 26: 88.

O'Connel RA., Van Heertum RL., Billick SB és mtsai.: Single photon emission computed tomography (SPECT) with IMP in the differential diagnosis of psychiatric disorders. J Neuropsychiatry 1989; 1:145-153.

Olivero W.C., Dulebohn S.C., Lister J.R.: The use of PET in evaluating patients with primary brain tumours: is it useful? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 58: 250-252.

Oriuchi N., Tamura M., Shibasaki T. és mtsai.: Clinical evaluation of thallium-201 SPECT in supratentorial gliomas: relationship to histologic grade, prognosis and proliferative activities. J Nucl Med 1993; 34: 2085-2089.

Oriuchi N., Tomiyoshi K., Inoue T. és mtsai.: Independent thallium-201 accumulation and fluorine-18-fluorodeoxyglucose metabolism in glioma. J Nucl Med 1996; 37: 457-462.

O'Tuama L.A., Packard A.B., Treves T.: SPECT imaging of pediatric brain tumor with Hexakis (Methoxyisobutylisonitrile) technetium. J Nucl Med 1990; 31: 2040-2041.

Pantano P., Baron JC., Samson Y. és mtsai.: Crossed cerebellar diaschisis. Further studies. Brain 1986; 109: 677-694.

Pávics L., Kuba A., Csernay L.:
A regionális agyi vérátfolyás vizsgálata SPECT-tel (Gondolatok egy új eljárás bevezetéséhez).
Magy Radiol 1989; 63: 310-318.

Pávics L., Ambrus E., Katona É. És mtsai. :
Acetazolamid provokációval kombinált vérátfolyás vizsgálatok lehetőségei az ischaemiás cerebrovascularis betegségek diagnosztikájában. Orv Hetil 1992; 133: 1495-2500.

Pávics L., Janka Z., Ambrus E. és mtsai.:
Regionális agyi vérátfolyás vizsgálatok SPECT-tel Alzheimer típusú primer degeneratív demenciában. Psychiat Hung 1992; 7: 439-446.

- Pávics L., Kuncz Á., Ambrus E. és mtsai.: A regionális agyi vérátfolyás és vértérfogat kombinált SPECT vizsgálatának jelentősége agyi értorzképződmények vizsgálatában. *Orv Hetil* 1992; 133: 335-340.
- Pávics L., Katona E., Ambrus E. és mtsai.: Cerebrovascularis insultust követően végzett agyi vérátfolyás SPECT vizsgálatok. *Orv Hetil* 1992; 133: 1959-1963.
- Pávics L., Grünwald F., Barzó P. és mtsai.: Evaluation of cerebral vasoreactivity by single photon emission tomography and transcranial Doppler sonography using acetazolamide test. *Nuklearmedizin* 1994; 33: 239-243.
- Pávics L., Grünwald F., Menzel C. és mtsai.: Ictal and interictal brain SPECT studies in epilepsy using 99mTc-ECD. *Eur J Nucl Med* 1994;21:S42 (abs)
- Pávics L., Reichmann K., Grünwald F. és mtsai.: 99mTc-HMPAO and 99mTc-ECD distribution in normals (Semiquantitative approach with SPECT). *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 842.
- Pávics L., Grünwald F., Horn R. és mtsai.: Dementia evaluated with (Tc-99m) HMPAO rCBF SPECT and acetazolamid test. *J Nucl Med* 1996; 37S: 275 (abs)
- Pávics László, Janka Zoltán: Agyi emissziós komputer tomográfia demenciában *Psychiat Hung* 1996; 11: 375-388.
- Pávics L., Dibó Gy., Séra T. és mtsai.: 123I-IBZM-SPECT investigation in patients with Parkinson's syndrome. *Clinical Neurosci* 1998; 51: 11-12
- Perani D., Di Piero V., Vallar G és mtsai.: Remote effect of subcortical cerebrovascular lesions: A SPECT cerebral perfusion study. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; 8: 560-567.
- Perani D., Di Piero V., Vallar G. és mtsai.: Technetium-99m HM-PAO-SPECT study of regional cerebral perfusion in early Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 1988; 29: 1507-1514.
- Perret G., Nishioka H.: Report on the cooperative study of intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage. Section IV. Cerebral angiography. An analysis of the diagnostic value and complication of carotid and vertebral angiography in 5484 patients. *J Neurosurg* 1966; 25: 98-114.
- Phelps ME., Hoffmann EJ., Mullani NA. és mtsai.: Transaxial emission reconstruction tomography: coincidence detection of positron emitting radionuclides. In: deBlanc H., Sorenson JA. (eds) *Non-invasive brain imaging radionuclides and computed tomography*. New York, Society of Nuclear Medicine, 1975: 87.
- Phelps ME., Hoffman EJ., Huang SC. és mtsai.: A new computerized tomographic imaging system for positron emitting radiopharmaceuticals. *J Nucl Med* 1978; 19: 635-647.
- Phelps ME., Huang SC., Hoffman EJ. és mtsai.: Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Validation of method. *Ann Neurol* 1979; 6: 371-388.

Podreka I., Duess E., Goldberg G. és mtsai.: Initial experience with technetium-99m HMPAO brain SPECT. *J Nucl Med* 1987; 28: 1657-1666.

Powers WJ., Raichle ME.: Positron emission tomography and its application to the study of cerebrovascular disease in man. *Stroke* 1985; 16: 361-376.

Prangere T., Bowden AD., Beauchat V. és mtsai.: A study of the behaviour of cobalt chloride during the labelling of leukocytes with ^{99}Tcm -HMPAO stabilised in vitro by the addition of cobalt chloride solution. *Nucl Med Commun* 1997; 18: 258-261.

Quarles RP., Mintum MA., Larson KB. és mtsai.: Measurement of regional cerebral blood flow with positron emission tomography: A comparison of (15O) water to (11C) butanol with distributed-parameter and compartmental models. *J Cereb Blood Flow* 1993; 13: 783-747.

Ramsay SC., Yeates MG., Reginald SL. és mtsai.: Use of technetium-HMPAO to demonstrate changes in cerebral blood flow reserve following carotid endarterectomy. *J Nucl Med* 1991; 32: 1382-1386.

Reid IC., Besson JAO., Best PV. és mtsai.: Imaging of cerebral blood flow markers in Huntington's disease using single photon emission computed tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1264-1268.

Reintgen D.S., Shimuzu K., Coleman E. és mtsai.: Immunodiagnosis of tumours in vivo using radiolabeled monoclonal antibody A2B5. *J Sur Oncol* 1983; 23: 205-211.

Rhodes CG., Wise RJ., Gibbs JM. és mtsai.: In vivo disturbance of oxidative metabolism of glucose in human cerebral gliomas. *Ann Neurol* 1983; 14: 614-624.

Rinne JO., Kuikka JT., Bergstrom KA. és mtsai.: Striatal dopamine transporters in different disability stages of Parkinson's disease studied with (123I) β -CIT SPECT. *Parkinsonism and Related Disorders* 1995; 47-51.

Rottenberg DA., Ginos JZ., Kearfott KJ. és mtsai.: In vivo measurement of brain tumor pH using (11C)DMO and positron emission tomography. *Ann Neurol* 1985; 17: 70-79.

Rowe CC., Berkovic SF., Sia STB. és mtsai.: Localization of epileptic foci with postictal single photon emission computed tomography. *Ann Neurol* 1989; 26: 660-668.

Russel J., Early T., Patterson J. és mtsai.: Temporal lobe perfusion asymmetries in schizophrenia. *J Nucl Med* 1997; 38: 607-612.

Saoudi A., Rouieau D., Lecomte R és mtsai.: Performance studies of depthencoding multicrystal detectors using avalanche photodiodes. *J Nucl Med* 1998; 39: 92P (abs)

Sasaki M., Kuwaba Y., Yoshida T. és mtsai.: A comparative study of thallium-201 SPET, carbon-11 methionine PET and fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET for the differentiation of astrocytic tumours. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1261-1269.

Savic I., Roland P., Sedvall G. és mtsai.: In vivo demonstration of reduced benzodiazepine receptor binding in human epileptic foci. *Lancet* 1988; 2: 863-866.

Schmand M., Dahlbom L., Eriksson L. és mtsai.: Performance of a LSO/Na(Tl) phoswich detector for a combined PET/SPECT imaging system. *J Nucl Med* 1998; 35: 9P (abs)

Schmidt M., Scheidhauer K., Luyken C. és mtsai.: Somatostatin receptor imaging in intracranial tumours. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 675-686.

Schwartz JM, Baxter LR., Mazziotta JC. és mtsai.: The differential diagnosis of depression: relevance of positron emission tomography studies of cerebral glucose metabolism to the bipolar-unipolar dichotomy. *JAMA* 1987; 258: 1368-1374.

Seibyl J., Wallace E., Smith E. és mtsai.: Whole body biodistribution, radiation absorbed dose, and brain SPECT imaging with (123I) β -CIT in healthy human subjects. *J Nucl Med* 1994; 200: 369-370.

Seibyl JP., Marek KL., Quinlan D. és mtsai.: Decreased single photon emission computed tomography (123I) β -CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 589-598.

Seiderer M., Krappel W., Moser E. és mtsai.: Detection and quantification of chronic cerebrovascular disease: Comparison of MR imaging, SPECT and CT. *Radiology* 1989; 170: 545-548.

Seiler R., Grolimund P., Aaslad R. és mtsai.: Cerebral vasospasm evaluated by transcranial ultrasound correlated with clinical grade and CT visualized subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1986; 64: 594-600.

Sheppard G., Manchanda R., Gruzelier J. és mtsai.: Oxygen-15 positron emission tomography scanning in predominantly never treated acute schizophrenic patients. *Lancet* 1983; 2: 1448-1452.

Soler C., Beauchesne P., Maatugui K. és mtsai.: Technetium-99m sestamibi brain single-photon emission tomography for detection of recurrent gliomas after radiation therapy. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1649-1657.

Soucy JP., McNamara D., Mohr G. és mtsai.: Evaluation of vasospasm secondary to subarachnoid haemorrhage with technetium-99m-hexamethyl-propyleneamine oxime (HM-PAO) tomoscintigraphy. *J Nucl Med* 1990; 31: 972-977.

Stöcklin G., Pike VW. (eds): Radiopharmaceuticals for positron emission tomography. Dordrecht: Kluwer, 1993: 189.

Suess E., Malessa S., Ungersböck K. és mtsai.: Technetium-99-m-d.l-hexamethylpropyleneamine oxime (HMPAO) uptake and glutathione content in brain tumors. *J Nucl Med* 1991; 32: 1675-1681.

Suhara T., Fukada H., Inoue O. és mtsai.: Age-related changes in human D1 dopamine receptors measured by positron emission tomography. *Psychopharmacology* 1991; 103: 41-45.

Syed GM., Barrett JJ., Toone BK.: What does rCBF SPECT offer schizophrenia? Nucl Med Commun 1992; 13: 879-884.

Szabó S., Rózsa L., Gombi R.: Transcranialis Doppler-sonographiás vizsgálatok aneurysma rupturát követő subarachnoidalis vérzésben. Ideggy Szle 1990; 44: 263-270.

Tatsch K. Schwarz J., Oertel WH. és mtsai.: SPECT imaging of dopamine D2 receptors with 123-IBZM: initial experience in controls and patients with Parkinson's syndrome and Wilson's disease. Nucl Med Commun 1991; 12: 699-707.

Ter-Pogossian MM., Phelps ME., Hoffmann EJ. és mtsai.: A positron emission transaxial tomograph for nuclear medicine imaging (PETT). Radiology 1975; 14: 89.

Ter-Pogossian MM., Mullani NA., Hood J. és mtsai.: A multislice positron emission computed tomograph (PETT IV) yielding transverse and longitudinal images. Radiology 1978; 128: 477-484.

Ter-Pogossian MM., Ficke DC. Hood JT. és mtsai.: PETT VI: A positron emission tomograph utilizing cesium fluoride scintillation detectors. J Comput Assist Tomogr 1982; 6: 125-133

Theodore WH., Dorwart R., Holmes M. és mtsai.: Neuroimaging in refractory partial seizures. Comparison of PET, CT, and MRI. Neurology 1986; 36: 75-759.

Thompson CJ., Yamamoto YL., Meyer E.: Positome II: A high efficiency positron imaging device for dynamic brain studies. IEEE Trans Nucl Sci 1979; NS-26: 483-589.

Tóth Gy., Mikec P., Molnár T. és mtsai.: A 2-dezoxi-2-(18F)-fluoro-D-glükóz és prekursorainak szintézise humán diagnosztikai célokra. Izotóptechnika, Diagnosztika 1992; 35: 47-52.

Tran Dink YR., Mamo H., Cervoni C. és mtsai.: Disturbances in the cerebral perfusion of human immune deficiency virus-1 seropositive asymptomatic subjects: a quantitative tomography study of 18 cases. J Nucl Med 1990; 31: 1601-1607.

Tranquart F., Ades P., Groussin P. és mtsai.: Postoperative assessment of cerebral blood flow in subarachnoid haemorrhage by means of 99mTc-HMPAO tomography. Eur J Nucl Med 1993; 20: 53-58.

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

Uzler JM., Bennett LR., Mena I és mtsai.: Human CNS perfusion scanning with 123-I-iodoantipyrine. Radiology 1975; 115: 197.

Vallabhajosula S., Zimmerman RE., Picard M. és mtsai.: Technetium ECD: A new brain imaging agent: In vivo kinetics and biodistribution studies in human subjects. J Nucl Med 1989; 31: 599-604.

Vallabhajosula S., Hirschowitz J., Machac J.: Effect of haloperidol dose on iodine-123-IBZM brain SPECT imaging in schizophrenic patients. J Nucl Med 1997; 38: 203-207.

Varga L., Lang J.: New, rapid QC method for ^{99m}Tc -Sestamibi. *Eur J Nucl Med* 1992; 19: 740 (abs)

VeraRuiz H., Marcus CS., Pike VW. és mtsai.: Report of an International Atomic Energy Agency's Advisory groups meeting on "Quality control of cyclotron-produced radiopharmaceuticals". *Int J Rad Appl Instrum B* 1990; 17: 445-456.

Verhoeff NPLG.: Pharmacological implications for neuroreceptor imaging. *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 482-502.

Volkow ND., Wang GJ., Fowler JS. és mtsai.: Measuring age-related changes in dopamine D2 receptors with ^{11}C -raclopride and ^{18}F -N-methylspiroperidol. *Psychiatry Res* 1996; 67: 11-16.

Wahl R.L.: Positron emission tomography: Application in oncology. In: Murry I.P.C., Ell P.J. ed. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. Churchill Livingstone 1994. pp. 801-820.

Walovitch RC., Williams SJ., Morgan RA: és mtsai.: Pharmacological characterization of Tc-^{99m} ECD in human primates as a new agent for brain perfusion. *J Nucl Med* 1988; 29: 788 (abs)

Watson NE., Cowan RJ., Ball MR és mtsai.: A comparison of brain imaging with gamma camera, single photon emission computed tomography and transmission computed tomography. *J Nucl Med* 1980; 21: 507-511.

Waxman A.D., Rosen G., Ramana L.: Comparison of thallium-201 and Tc-^{99m} Hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl isonitrile (MIBI) in patients with neoplasia. *Clin Nucl Med* 1991; 16: 716 (abs)

Weinberger DR., Berman KF., Zec RF.: Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 114-124.

Weinberger DR., Gibson RE., Coppola R. és mtsai.: Distribution of muscarinic receptors in patients with dementia: A controlled study of ^{123}I QNB and SPECT. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9: S57.

Weisner PS., Bower GR., Dollimore LA. és mtsai.: A method for stabilising technetium- 99m -exametazime prepared from commercial kit. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 661-666.

Wise RJS., Bernardi S., Frackowiak RSJ. És mtsai.: Serial observations on the pathophysiology of acute stroke: transition from ischemia to infarction as reflected in the regional oxygen extraction. *Brain* 1983; 106: 197-222.

Wolkin A., Jaeger J., Brodie JD. és mtsai.: Persistence of cerebral metabolic abnormalities in chronic schizophrenia as determined by positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 564-572.

Wong DF., Wagner HN. Sr, Dannals RF. és mtsai.: Effect of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron tomography in the living human brain. *Science* 1984; 226: 1393-1396.

Wong DF., Wagner HN., Tune LE és mtsai.: Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug naive schizophrenics. *Science* 1986; 234: 1558-1563.

Yamamoto YL., Thompson CJ., Meyer E. és mtsai.: Dynamic positron emission tomography for study of cerebral hemodynamics in a cross-section of the head using positron-emitting ^{68}Ga -EDTA and ^{77}Kr . *J Comput Assist Tomogr* 1977; 1: 43.

Yonekura Y., Iwasaki S., Saji H. és mtsai.: SPECT imaging of dopamine D-2 receptor: kinetics of I123-2'-iodospiperone in normal subjects. *J Nucl Med* 1990; 31: 885 (abs)

Yousef KA., Volkow ND., Schlyer DJ. és mtsai.: Haloperidol bloks the uptake of $(^{18}\text{F})\text{N}$ -methylspiroperidol by extrastriatal dopamine receptors in schizophrenic patients. *Synapse* 1995; 19: 14-17.

Yudd AP., Van Heertum RL., Masde JC. és mtsai.: Interventions and functional brain imaging. *Sem Nucl Med* 1991; 21: 153-158.