

# AGYI GLÜKÓZMETABOLIZMUS TÉRKÉPÉNEK KÉSZÍTÉSE KVANTITATÍV IN VIVO KÉPALKOTÓ MÓDSZEREK SEGÍTSÉGÉVEL

Varsányi István

BSc-hallgató,  
Eötvös Loránd Tudományegyetem  
stvnvrnsn@gmail.com

Máthé Domokos

PhD, ügyvezető igazgató,  
CROmed Kft.,  
domokos.mathe@cromedresearch.com

Horváth Ildikó

vezető képalkotó asszisztens,  
SOTE Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet  
horvath.ildiko@med.semmelweis-univ.hu

Veres Dániel Sándor

PhD, tudományos segédmunkatárs,  
SOTE Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet  
veres.daniel@med.semmelweis-univ.hu

Szigeti Krisztián

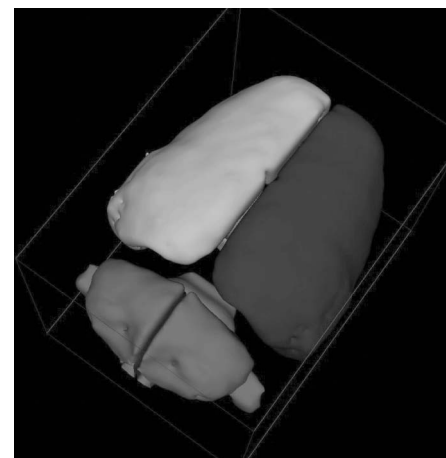
PhD, In vivo Képalkotó Labor vezetője,  
Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet  
szigeti.krisztian@med.semmelweis-univ.hu

A molekuláris képalkotás az elmúlt huszonöt évben az általános klinikai gyakorlat részévé vált. A klasszikus, anatómiai alapú röntgen képalkotás segítségével kapott – morfológiai alapú képalkotás mellett – megjelent a funkcionális képalkotás. Ennek segítségével kvantitatívan határozhatjuk meg egy szerv vagy sejtszövet működésére jellemző biokémiai paramétereket. Jellemzően ezek normálistól való eltéréseiből vagy térbeli elhelyezkedésük megváltozásából fontos diagnosztikai eredményeket kaphatunk.

A molekuláris képalkotásban mind a radiofarmakonok, mind a képalkotási modalitások és protokollok fejlődnek. A kutatók újabb receptorokat, jelátviteli folyamatokban kulcsszerepet játszó fehérjéket keresnek, ame-

lyek új radiofarmakonok célpontjai lehetnek. A radiokémikusok a korábrinál specifikusabb és szelektívebb molekulákat terveznek és tesztelnek preklinikai, valamint klinikai munkakörnyezetben. A radiofarmakonok biodisztribúciójának meghatározása a módszerek fejlődésével pedig egyre szenzitív, jobb időbeli és térbeli felbontású lett. Az újabb módszerek segítségével olyan élettani különbségek váltak kvantitatívan meghatározhatóvá, amelyeket korábban lehetetlen volt megmérni.

A glükózfelvétel az agy legfontosabb energetikai tényezője. Ennek segítségével meg tudjuk határozni, mely agyterületekben zajlik nagyobb mértékű anyagcsere. Ennek meghatározására jelenleg két módszer alkalmas. Az



1. ábra

egyik, a szélesebb körben is ismertebb fMRI, amely közvetetten, az oxigénfogyáson keresztül mutatja ki a metabolikus folyamatokat. A másik, a radioaktív, pozitronsugárzó fluor-18 atommal jelzett glükóz, vagyis FDG. Az FDG időbeli és térbeli megoszlásának vizsgálatával meg tudjuk határozni a fontosabb biokémiai paramétereket, mint a felvételi érték (Ki) és a megoszlási hányados (DV). Míg az első az irreverzibilis folyamatokat, vagyis a valódi glükózhasználatot, a második a reverzibilis folyamatokat, vagyis a glükóztranszporterek funkcióját jellemzi.

A kvantitatív képalkotási módszerek fejlesztése az elmúlt tíz-tizenöt évben jelentős lendületet kapott a laboratóriumi állatok vizsgálati képalkotás fejlődésével. Például számos, az agyi gyulladásos folyamatok vizsgálatára alkalmas betegségmodell jelent meg a gyakorlatban. A gyulladási folyamatok modellezése nagyon fontos a öregkori krónikus neurológiai betegségek mechanizmusának felderítéséhez. A képalkotás segítségével a biokémiai paraméterek monitorozásával nagyon hasznos diagnosztikai módszereket fejleszthetünk ki.

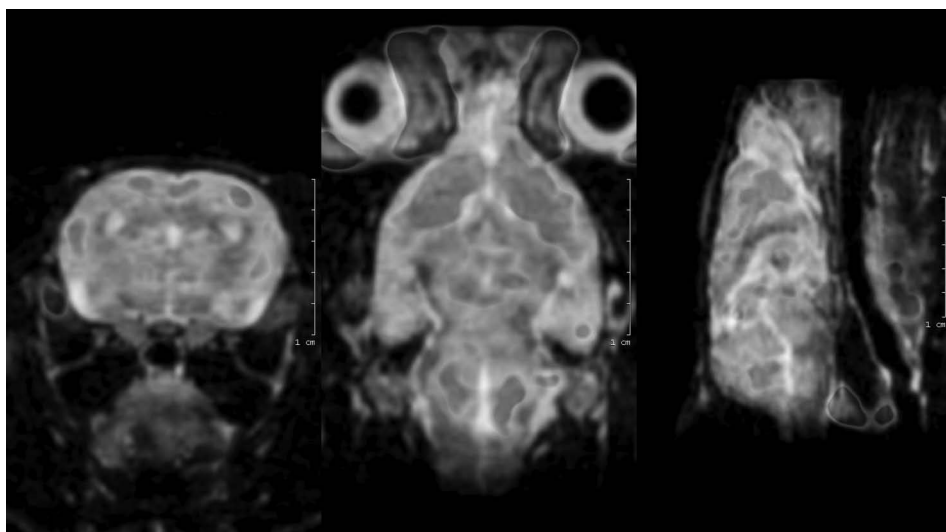
A klinikai gyakorlatban ismert, hogy a különböző nemű emberek eltérően viselkednek egyes kezelések hatására, és egyes biokémiai (például metabolikus ráta) paraméterek más tartományban mozognak. Sajnálatos módon azonban az állatok nemére vonatkozólag ezt a problémakört nem vizsgálták behatóbban, és a kísérletek során gyakran csak hím egyedeket vizsgálnak, ezzel kikerülve a problémát, és elszalasztva a különbségek okainak megértését.

Vizsgálataink során a dinamikus glükózfelvétel paramétereit vizsgáltuk *in vivo* multimodális kvantitatív képalkotó rendszerek segítségével. Az alkalmazott radiofarmakon a klinikumban is használt glükózanalóg (FDG) volt. A kisállatok (n=12 egészséges Wistar-patkány, hét nőstény és öt hím) képalkotását a jelenleg klinikumban még éppen csak elterjedő PET/MRI-készülék segítségével végeztük. Kísérleteinkben a jelenlegi legmodernebb nanoScan PET/MRI multimodális kisállat képalkotó eszközt használtuk, amelyet a Mediso Kft. bocsátott rendelkezésünkre. Ezen eszközben egy iT kriogénmentes – vagyis He-hűtésű szupravezető elektromágnes helyett egy statikus mágneset használó – mágnes segíti a morfológiai képalkotást, amelyet kisállatok laboratóriumi képalkotására optimalizált FDG-detektálást lehetővé tevő PET-gyűrű egészít ki, lehetővé téve a radiofarmakonok biodisztribúciójának meghatározását. A kisállatok agyának anatómia felépítését az MRI-képek segítségével analizáltuk. Az MRI szerepe csak annyi volt, hogy meg tudjuk állapítani az egyes agyterületek elhelyezkedését (1. ábra). A vizsgált agyterületek a kortex, striatum, cerebellum, hippokampusz, amygdala, talamusz, hipotalamusz, pons és medulla oblongata voltak. Természetesen az egyes állatok között voltak minimális eltérések, de

kijelenthetjük, hogy anatómia eltérés nem mutatkozott a hím és nőstény állatok között.

Az FDG-vizsgálatokhoz szükséges  $12,07 \pm 2,03$  MBq aktivitásokat farokvénán keresztül injektáltuk. Az injektálást követően a radiofarmakon eloszlását dinamikus vizsgálat keretében időben és térben nyomon követtük a beadást követően hatvan percig. A kiértékeléshez az úgynevezett grafikus analízis modelljeit alkalmaztuk (Logan-, Gjedde-Patlak-, RE-plot), amelyek segítségével az adott szerv sejtjeiben lévő biokémiai folyamatokra (GLUT1 és 3 transzporter, hexokináz enzimek működése) következtethetünk az FDG alkalmazása esetében (2. ábra).

Ezen matematikai algoritmusok nagyon elterjedtek a klinikai gyakorlatban, és felhasználásuk széles körben alkalmazott. Számos új radiofarmakon esetében nagyon hasznos biokémiai folyamatokat mutattak meg, ezzel segítve a jobb klinikai radiofarmakonok fejlesztését. Sajnálatos módon Magyarországon nem alkalmazzák még FDG esetében sem. Pedig a dinamikus mérés a statikus méréshez



2. ábra

képest számos előnnyel bír, egyetlen hátránya, hogy hosszabb ideig tart a betegben a radiofarmakon-eloszlás meghatározása, így nem minden klinikai esetben alkalmazható.

A fenti paramétereket meghatározó matematikai modellek kritikus pontja a vérben mérhető radiofarmakon időben változó koncentrációjának pontos ismerete. A klinikai képalkotásban alkalmazható módszerek – a) a vérvételből *ex vivo* határozzák meg a vér radiofarmakon-tartalmát, b) a vizsgált szervet tápláló artéria *in vivo* szegmentációjából számítják a radiofarmakon-koncentrációt, vagy c) a véraktivitás tartalmára előzetesen felállított modell segítségével számolnak – csak korlátozottan alkalmazható a kisállatok esetében. Ennek oka az anatómiai méretkülönbség és az érzékenység (jel/zaj viszony). Szerencsére az *in vivo* módszerek gyorsan fejlődnek, és ha sikerült egy érzékeny módszert kifejleszteni, az gyorsan átültethető a klinikai gyakorlatba.

A hím és nőstény patkányok egyes agyterületeiben találtunk különbséget a glükózfel-

vétel és a metabolikus ráta között. Ezen eredmények megvitatása azonban még számos kérdést vet fel, amelyek megválaszolása még várat magára. Az előadásban bemutattuk a fenti terveinket és olyan algoritmusokat, amelyek segítségével a jövőben pontosabban tudjuk ezen eredményeket interpretálni.

Célunk volt, hogy létrehozzunk egy olyan agyi glükóz metabolizmusra jellemző adatbázist vagy más néven térképet, amely jó kiindulási alap lehet a későbbi kisállatokon végzett kutatásokhoz, így segítve például egy korai, egyszerű, de érzékeny humán Alzheimer-diagnosztikai módszer kifejlesztését.

Kulcsszavak: *metabolizmus, in vivo képalkotás, glükózanalóg, patkány, agy*

