

# MULTIMODALITY NEUROIMAGING IN MIGRAINE AND BRAIN TUMORS

**David Olayinka Kamson, M.D.**

*Ph.D. Thesis*  
(summary)

Department of Neurology, University of Pécs, Hungary

\*PET Center, Children's Hospital of Michigan, Detroit, USA

Leader of Doctoral School and Program:

Prof. Sámuel Komoly M.D., D.Sc.

Mentor: Zoltán Pfund M.D., Ph.D.

Co-mentor: Csaba Juhász M.D., Ph.D.\*

**Pécs**  
**2014**

## TABLE OF CONTENTS / TARTALOMJEGYZÉK

<b><u>MIGRÉN</u></b> .....	<b>3</b>
ETIOLÓGIA ÉS KÓRÉLETTAN .....	3
KOMORBIDITÁS ÉS HALÁLOZÁS .....	5
A TÉZISSEL KAPCSOLATOS MIGRÉNES TANULMÁNYAIM ÖSSZEFOGLALÁSA .....	6
<b><u>AGYTUMOROK</u></b> .....	<b>7</b>
AZ AGY NEOPLAZMÁI .....	7
AGYTUMOROK KONVENCIONÁLIS KÉPALKOTÁSA .....	8
AMT-PET HASZNÁLATA AZ AGY TUMORAIBAN.....	9
A TÉZISSEL KAPCSOLATOS AGYTUMOR TANULMÁNYAIM ÖSSZEFOGLALÁSA .....	10
<b>REFERENCES/REFERENCIÁK</b> .....	<b>12</b>
<b><u>BIBLIOGRAPHY/BIBLIOGRÁFIA</u></b> .....	<b>21</b>
<b><u>MIGRAINE</u></b> .....	<b>24</b>
ETIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY .....	24
COMORBIDITIES AND OUTCOMES .....	26
SUMMARY OF MIGRAINE RESEARCH SUPPORTING THE THESIS .....	27
<b><u>BRAIN TUMORS</u></b> .....	<b>28</b>
NEOPLASMS OF THE BRAIN .....	28
CONVENTIONAL IMAGING IN BRAIN TUMORS .....	29
AMT-PET – FROM SEROTONIN TO BRAIN TUMORS.....	30
SUMMARY OF BRAIN TUMOR RESEARCH SUPPORTING THE THESIS.....	31

## MIGRÉN

A migrén egy primér fejfájástípus amit visszatérő féloldali lüktető karakterű fejfájások jellemeznek, melyeket hányinger, és/vagy hányás, foto- vagy fonofóbia, illetve a napi rutin tevékenységek hanyagolása kíséri (International Headache Society, 2013 and 2004). A betegek többségének a fő tünete a fejfájás, ezért őket az „aura nélküli migrénes” (régébbi nevén közönséges migrén, vagy hemicrania simplex) csoportba soroljuk. Ezzel szemben, a betegek nagyjából egyharmadában a fejfájást fokális neurológiai tünetek előzik meg, melyeket aurának nevezünk, s őket „aurás migrénesként” klasszifikáljuk (korábbi nevén klasszikus migrén, vagy komplikált migrén)(Ferrari, 1998; International Headache Society, 2013 and 2004). A migrénes fejfájások Észak-Amerika és Európa lakosságának nagyjából 12%-át érintik, s nőkben az élettartamincidenciájuk eléri a 43%-ot míg a férfiak 18%-át úgyszintén érinti a betegség életük valamely szakaszán (Stewart et al., 2008). A migrén jelentős mértékű munkakiesést illetve életminőség csökkenést okoz (Lipton et al., 2000; Terwindt et al., 2000), mely összességében évi 112 millió ágyhoz kötött napként manifesztálódik az Egyesült Államokban (Hu et al., 1999). Mivel a fejfájások a legtöbb migrénes életé legproduktívabb szakaszában súlytják, az általuk okozott indirekt gazdasági károk méretét nagyjából 15 millárd dollárra becsülik az Egyesült Államokban, és 27 milliárd euróra az Európai Unióban (Andlin-Sobocki et al., 2005; Hu et al., 1999). Ennek tükrében a betegséggel kapcsolatos apró javulások is hatalmas járulékos haszonnal kecsegtetnek, izgalmassá téve a migrénkutatást.

### **ETIOLÓGIA ÉS KÓRÉLETTAN**

A migrén pontos etiológiája nem teljesen ismer, habár az utóbbi évszázad tüzetes kutatómunkája egy sokoldalú kórélettani hátterű betegséget tárt fel, melynek kialakulásában nagy szerepet játszanak bizonyos genetikai faktorok (Cutrer & Smith, 2013; Edvinsson et al., 2012; Gasparini et al., 2013), intra- és extrakraniális neuropeptid és monoamin diszreguláció és szekunder steril gyulladás (Kaiser & Russo, 2013; Messlinger et al., 2011), valamint az agy keringésének és fájdalom szabályozó illetve feldolgozó pályáinak változásai(Borsook & Hargreaves, 2010; Colombo et al., 2012; Goadsby, 2005; Schwedt & Dodick, 2009; Tedeschi et al., 2012).

Az első és legfontosabb kérdés a migrénnel kapcsolatban, hogy „*vajon mi fáj valójában?*”. Ezt a kérdést Ray és Wolf tanulmányozta 1940-ben. Az ő publikációjuk szerint a fájdalom a szupratentoriális struktúrákból vetítődik ki az arcra (t.k. a fülek előtti területre), a trigeminális rendszer afferentációs tartományába esik. Míg a legtöbb extrakraniális képlet a fejen fájdalom-érzékeny (különösképpen az artériák), addig intrakraniálisan csupán a koponyaalap struktúrái kapcsolhatók egyértelműen össze fájdalommal (Ray & Wolff, 1940). Napjaink kutatási eredményei alapján az alaphelyzetben fájdalom-érzéketlen intrakraniális területek, mint például a dura illetve pia mater is fájdalmassá válhat perzisztens ezen képletek perzisztens stimulációját követően (Olesen et al., 2009). Ez a szenzitizálódás legalább részben megmagyarázhatja mi okozza a fej mozgása által kiváltott fájdalmat migrénesekben.

A következő felmerülő kérdés, hogy „*vajon mi történik egy migrénes roham közben?*”. Történelmi szempontból két domináns, egymástól relatíve független modell van elterjedve ami a migrénes roham alatti történéseket megmagyarázni hivatott. Az egyik a vaszkuláris, a másik pedig a neuronális teória (Gasparini et al., 2013; Tfelt-Hansen & Koehler, 2011). Ezek egyike sem alkalmas önmagában az összes migrénes tünet megmagyarázására, azonban a két teória közötti jelentős átfedések viszont a betegség ma aktuális *neurovaszkuláris* megközelítéshez vezettek (Edvinsson et al., 2012; Gasparini et al., 2013; Tfelt-Hansen & Koehler, 2011). A vaszkuláris elmélet szerint, a migrént intrakraniális vazokonstrikció majd az azt követő vazodilatáció okozza (Gasparini et al., 2013; Tfelt-Hansen & Koehler, 2011). Ezt az elképzelést támasztják alá klasszikussá vált kísérleti eredmények (Graham & Wolff, 1938), valamint nagy mennyiségű újkeletű agyi képalkotásból nyert adat mely migrénnel összeköthető agyi keringésváltozásokról árulkodik (Borsook & Hargreaves, 2010; Colombo et al., 2012; Goadsby, 2005; Schwedt & Dodick, 2009; Tedeschi et al., 2012). Ezzel szemben a neuronális elmélet szerint a migrént egy elsődleges központi idegrendszeri esemény indítja be, ami az erre fogékony egyéneknél a neuronális hálózatok működészavarát váltja ki (Edvinsson et al., 2012; Gasparini et al., 2013). Ilyen esemény lehet például egy abnormális trigeminusz aktiváció, melynek következtében felszabaduló neuropeptidok szenzitizálhatják a normálisan non-nociceptív struktúrákat, neurogén gyulladást és vazodilatációt kiváltva, melynek egy lehetséges társtüneteként alakulhat ki fájdalom érzet (Kaiser & Russo, 2013; Messlinger et al., 2011; Olesen et al., 2009). Az agy működésének megváltozása megmagyarázhatja a fono- és fotofóbiát, továbbá összefüggésben lehet az aura tünetek kialakulásával is. Ennek a megközelítésnek alapján feltételezhető, hogy a migrénnel kapcsolatba hozható elváltozások nem korlátozódnak a fehérállományra.

A genetikai tényezők jelentősége a migrén mechanizmusában már régóta sejthető volt, tekintve a betegség magasabb incidenciáját elsősorú migrénes rokonok között (Lemos et al., 2009; Stewart et al., 1997). A migrénre való hajlam örökölhetőségét több ikertanulmány is megerősíti (Gervil et al., 1999; Larsson et al., 1995). Újabban bizonyos genetikai polimorfizmusok lettek a fejfájással kapcsolatba hozva, köztük olyanok melyek a szerotonin lassabb eltávolítását okozzák a szinaptikus résekből (Liu et al., 2011), különösképp európai származású populációkban (Schurks et al., 2010b). Efféle szerotonin anyagcsereváltozások fontosak lehetnek a migrénesek fehérállományában megfigyelt mikrovaszkuláris változások kialakulásában, figyelembe véve a szerotonin erős vazokonstriktív hatását, (Tfelt-Hansen & Koehler, 2011), s a szerotonerg idegvégződések szoros kapcsolatát az intracerebrális kiserekkel, különösképp a frontoparietális kéregben (Cohen et al., 1996; Cohen et al., 1995). Más géneket is kapcsolatba hoztak a migrénesekben megfigyelt mikrovaszkuláris sérülésekkel, mint például *metiléntetrahydrofolát reduktázt* (MTHFR) kódoló gént (Gasparini et al., 2013). Az MTHFR bizonyos mutációi emelkedett szérumban homocisztein szinttel hozhatóak összefüggésbe, melyek gyorsítván az ateroszklerózist kardiovaszkuláris rizikófaktorként vannak számontartva (Hofmann et al., 2001; Veeranna et al., 2011). Ezek szintén összeköthetőek a migrénre – kiváltképp az aurás altípusra – való hajlammal (Kowa et al., 2000). Éppen ezért saját kutatásunkban figyelembe vettük a szérumban homocisztein szintjét a migrénes fehérállományi abnormalitások vizsgálatánál.

Végezetül, mitokondriális diszfunkció következtében kialakuló oxidatív foszforilációs zavarok szerepe is felmerült a migrén pathomechanizmusában (Gasparini et al., 2013; Sparaco et al., 2006). Erre utal, hogy korábban mágneses rezonanciás spektroszkópa (MRS) segítségével emelkedett laktát koncentrációt mutattak ki migrénesek agyában (Watanabe et al., 1996), illetve

ebbe az irányba mutat még a tény, hogy bizonyos mitokondriális betegségek mint például MELAS (mitokondriális encefalopátia laktát acidózissal és stroke-szerű epizódokkal) migrénes fejfájásokkal járnak együtt (Sparaco et al., 2006). Ennek a jelenség tanulmányozására, egyik tanulmányunkban magunk is megvizsgáltuk MRS használatával a Laktát (Lac) valamint Kreatinin/Foszfokreatinin (Cr) koncentrációinak változását migrénesek normálisnak, illetve abnormálisnak imponáló fehlérállományi területeiben.

## KOMORBIDITÁS ÉS HALÁLOZÁS

A migrént hagyományosan a pszichoszomatikus szindrómák közé sorolják, s habár nagy mennyiségű bizonyíték áll rendelkezésre a betegség biológiai meghatározottságával kapcsolatban, fontos megemlíteni a depresszió (17-26%) és szorongás (~19%) magas incidenciáját a migrénesek között (Buse et al., 2010). A krónikus fájdalom mint gyakori társbetegség sem meglep a migrénnel kapcsolatban (Buse et al., 2010). Ennél váratlanabb felfedezés a migrén és cerebrovaszkuláris illetve kardiovaszkuláris rizikó közötti kapcsolat. Egy metaanalízis szerint, mely 25 gondosan kiválasztott tanulmány alapján készült (Schurks et al., 2009), a migrénesek összevont relatív rizikója (RR) az iszkémiás stroke-ra 1.73 volt (95% CI: 1.31-2.29), ami még magasabb volt ha a migrénes nő volt (RR 2.08), fiatalabb mint 45 év (2.65), dohányzott (9.03), vagy gyógyszeres fogamzásgátlón volt (7.02). Schürks és kollégáinak további analízise szorosabb kapcsolatot mutatott ki az aurás migrén fenotípus és a stroke között (RR 2.16, 95% CI: 1.53-3.03). A nők akiknek aurás migrénje van fogékonyabbak még miokardiális anginára illetve infarktusra (Kurth et al., 2006). Míg ezek a tanulmányok egyértelmű kapcsolatot fedtek fel az aurás migrén és cerebro-/kardiovaszkuláris rizikó között, addig ezeknek a betegségeknek a kapcsolata az aura nélküli migrénnel már kevésbé egyértelmű. Habár ezeknek az adatoknak az ismeretében feltételezhető lenne, hogy az aura státusz a fehéralományi abnormitások gyakoriságát, esetleg súlyosságát is érinteni hivatott, erre semmiféle bizonyítékot nem találtunk egyik tanulmányunkban sem (Aradi et al., 2013; Kamson et al., 2012; Trauninger et al., 2011).

Egy érdekes megfigyelés a migrén-stroke komorbiditással kapcsolatban, hogy a migrénesekben megfigyelt fehéralományi eltérésekre szubklinikai stroke-okként is lehet tekinteni. Az egyik felvetett mechanizmus a két betegség között repetitív paradox mikroembolizáció nyitott foramen ovalen keresztül (Carod-Artal et al., 2006; Lechat et al., 1988; Nozari et al., 2010), azonban ez a felvetést nem támogatják sem egy friss metaanalízis (Davis et al., 2013), sem saját migrénes populációs tanulmányunk eredményei (Trauninger et al., 2011).

Míg a tenziós fejfájások prevalenciája nem emelkedett szklerózis multiplexesek (SM) között, addig a migrén háromszor gyakoribb ezek között a betegek között mint az átlagnépességben (Kister et al., 2010; Truini et al., 2013). A klinikai relevanciája ennek a kapcsolatnak, hogy néha migrénes fejfájás az első tünete egy újonnan kialakuló SM-nek (D'Amico et al., 2004; Freedman & Gray, 1989; Lin et al., 2013). Továbbá, a migrénes fehéralományi léziók utánozhatják az SM által okozottakat (Casini et al., 2013). Épp ezért, ezen esetekben a migrén okozta fehéralományi léziók azonosítása elősegítheti az SM-ben szenvedő és SM mentes migrénesek megkülönböztetését.

## A TÉZISSEL KAPCSOLATOS MIGRÉNES TANULMÁNYAIM ÖSSZEFOGLALÁSA

Elsőként, a labor és képalkotó paramétereit vizsgáltuk meg 186 gondosan kiválasztott betegnek akik 2007 és 2009 között migrénes fejfájás miatt keresték fel a Pécsi Neurológiai Klinikát (Trauninger et al., 2011). A zavaró tényezők kiküszöbölése végett, a tanulmányból kizártunk minden beteget aki valamiféle súlyos komorbiditással rendelkezett, mint pl. diabétesz, magasvérnyomás, vagy abnormális T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> hormon szintje volt, vaszkulitise, demielinizáló betegsége vagy valamilyen genetikai kórképben szenvedett (pl. CADASIL). Fehérállományi lézióként a T1 izointenz FLAIR hiperintenz voxeleket vettünk. A betegek 31%-ának volt fehérállományi léziója. A migrénes rohamgyakoriság és a betegség fennállásának ideje független prediktorai voltak a fehérállományi léziók jelenlétének. Hasonlóan, gyakoribban voltak ezek az eltérések hiperhomociszteinémiában és szubklinikus pajzsmirigy működészavarban (értsd abnormális TSH szint). Nem találtunk különbséget léziók tekintetében az aurás és aura nélküli migrénes csoportok között.

Következőként, a fehérállományi léziók eloszlását tanulmányoztuk migrénesekben és SM-esekben (Kamson et al., 2012). A migrénes léziók kisméretűek voltak és egyenletes eloszlást mutattak a lebenyek között, főként a szubkortikális U-rostokat és mély fehérállományt érintve az anterior keringési territóriumokon belül. Ezzel szemben az SM betegek léziói nagyobbak voltak. Habár minden bizonnyal morfológiai jegyeik és eloszlásuk alapján nem lehet egyértelműen megkülönböztetni a két betegség okozta léziókat, a fő különbség a két csoport között a kisebb lézió méret, szám, és összerhelés a migrénesek occipitális és temporális lebenyeiben.

Ezt követően a migrénesek ugyanezen csoportját fejlett kvalitatív MRI módszerekkel vizsgáltuk mint például diffúziós MRI (ADC), T1- és T2-relaxometria, MRS, és perfúziós MRI (cerebrális vértérfogat [CBV] és cerebrális vértáramlás [CBF]) s hasonlítottuk össze normal kontroll alanyokkal. A migrénesek hagyományos MRI-n normálisnak tűnő fehérállománya nem mutatott különbséget a kontrollokhöz képest. Ezzel szemben a léziók megnövekedett diffúziót és T2-relaxációs időt mutattak, amely a szabad víz frakciójának megnövekedésére utal, s valószínűsíthetően szöveti károsodás eredménye. Továbbá, az MRS csökkent N-acetyl-aszpartát (NAA) és kreatinin (Cr) frakciókat mutatott. Mivel a NAA egy neuronális marker, csökkenése axonvesztésére vagy demielinizációra utalhat, míg a Cr gliális és mitokondriális markerként ezen struktúrák diszfunkciójára utalhat.

Összefoglalásként, a fehérállományi léziók igen gyakoriak a migrénesek között, és összefüggést mutatnak fontos migrénes klinikai paraméterekkel, mint például a betegség fennállásának ideje, illetve a rohamgyakoriság. A migrénes léziók nagyon hasonlítanak az SM-ben megfigyelhetőkhöz, ám azoknál kisebbek, egyenletesebb a méretbeli és lebenybeli eloszlásuk, és ritkán jelennek meg a temporális vagy occipitális lebenyekben. A migrénesek normálisnak tűnő fehérállományi régiói metabolikusan és perfúziósan is normális eredményeket adtak, ezzel szemben a léziókban gliális/mitokondriális, illetve neuronális károsodás volt kimutatható. A jövő céljai között a léziók longitudinális, illetve a cortex analízise (pl. Kortikális vastagság) s azok fehérállományi léziókkal való kapcsolata szerepel.

## **AGYTUMOROK**

Epidemiológiai szempontból az agy tumorai a migrén ellentéteikén foghatók fel. Míg a migrén kolosszális prevalenciával, ám igencsak korlátozott mortalitással bír az átlagnépességben (Schurks et al., 2011), az agytumorkok relatíve ritkák, azonban nagyon magas mortalitással járnak (Dolecek et al., 2012). Ezt a különbséget jól tükrözik az ezen betegségek kezelésre költött összegek különbségei is (Olesen et al., 2012): 2010-ben a migrén 49,900,000 embert érintett Európában, összességében €18,463,000,000-os egészségügyi költségeket generálva, azonban ebből az egy betegre jutó éves költség csupán €370 volt. Ezzel szemben, az agytumorkok 200,000 Európait érintettek €5,174,000,000-os összköltséggel, viszont az egy főre jutó költségek €21,590-t tettek ki átlagosan. Az agytumorkokhoz köthető költségek legnagyobb részét a standard terápiát képező műtéti reszekció és az azt követő kemo- és sugárterápia (kemoradiáció) teszik ki (Stupp et al., 2005). Mivel az agyi képzőanyag fontos szerepet játszik az agytumorkok diagnosztikájában, kezelésének megtervezésében, illetve követésében, több lehetőség nyílik különböző modern, fejlett és drága képzőanyag technikák alkalmazására ezekben a betegekben. A neoplasztikus betegségek neuroradiológiáját ez az igény teszi igazán izgalmas területté, ahol a kísérleti agyi képzőanyag beférkőzhet a klinikum világába.

### **AZ AGY NEOPLAZMÁI**

Az agy neoplazmái olyan abnormális szöveti góccok melyek kontrollálatlan sejtproliferáció következtében jönnek létre az agyszövetben, vagy annak közvetlen közelében. A primér agytumorkok kor-illesztett éves incidenciája nagyjából 21/100.000, melyek közül 7 az agyhártyák tumora (meningiómák), 6 pedig glia-eredetű neoplazma (glióma) (Dolecek et al., 2012; Ostrom et al., 2013). A gliómák többsége asztrocitákból származik, mint például a diffúz vagy az anaplasztikus asztrocitóma szubtypusok, továbbá a glioblasztómák melyek a gliómák több mint felét, az összes malignus primér agytumornak pedig a 80%-át teszik ki (Dolecek et al., 2012; Louis et al., 2007; Ostrom et al., 2013). A metasztatikus agytumorkok éves incidenciája közelítőleg 10/100.000 habár ez minden bizonnyal alulbecslése a valós (Barnholtz-Sloan et al., 2004; Walker et al., 1985). Függetlenül attól hogy a koponyaűrből származó primér, vagy oda metasztatizálként érkeznek, az agy daganatai egyazon speciális környezeten osztozkodnak mely nagyban megkülönbözteti őket az extrakraniális elhelyezkedésű tumoroktól. Egy egyszerű példája ennek a különleges jellegnek a non-neoplasztikus gliális sejtek tevékenysége, mely elősegíti bizonyos tumorok agyi invázióját rejtve és segítve őket a növekedésben (Fitzgerald et al., 2008; Loriger & Felding-Habermann, 2010; Marchetti et al., 2000).

Habár a WHO grádusbeosztás jelenleg a goldstandard a primér agytumorkok terápiájának kiválasztásához és a túlélés megjósolására, növekvő számú molekuláris marker került felfedezésre melyek képesek tovább finomítani ezen tumorok diagnosztikáját és prognosztizálását. Az immunosuppresszív kynurenine útvonal egy ezen markerek közül, melynek aktiválódása az indolamin-2,3-dioxigenáz (IDO) enzimnek köszönhetően rövidebb túléléssel hozható kapcsolatba gliómákban feltételezhetően az antitumor immunválasz elkerülése révén. Ezt a mechanizmust hivatott az AMT-PET kiaknázni az agytumoros betegek

prognózisának megállapításánál (Alkonyi et al., 2012a; Kamson et al., 2014; Mitsuka et al., 2013; Munn & Mellor, 2007; Uyttenhove et al., 2003; Wainwright et al., 2012).

## **AGYTUMOROK KONVENCIONÁLIS KÉPALKOTÁSA**

Az agytumrok képalkotásának jelenlegi sarokköveit a T1-súlyozású gadolinium kontraszt (T1-gad), illetve a T2/FLAIR szekvenciák képezik (Ahmed et al., 2014; Dhermain et al., 2010). A legtöbb magas-grádusú glióma, illetve metasztázis kontraszt halmozó gócként vizualizálódik a T1-gad képeken. A kontraszthalmozás olyan területeken alakul ki ahol a vér-agy-gát sérülése mutatható ki (Graif & Steiner, 1986; Whelan et al., 1987), továbbá ahol a mikrovaszkuláris permeabilitás megnövekedett (Vaquero et al., 2002). A permeabilitás növekedés gyakori jelenség intenzív neovaszkularizációt mutató tumoroknál, s szoros összefüggésben áll a tumor grádussal (Assimakopoulou et al., 1997; Kracht et al., 2003). Sajnos a kontraszthalmozó terület mérete jócskán alulbecsüli az infiltratív tumor méreteit, ráadásul a malignus agytumrok egyharmada semmilyen kontraszthalmozást nem mutat (Scott et al., 2002). Habár a T2/FLAIR nagyon szenzitív markerei az agyödémának, és sokszor használják a nem-halmozó tumor térfogat helyettesítő markereként (Pope et al., 2011), alkalmatlan a tisztán vazogén és tumor-infiltrált ödéma megkülönböztetésére – ahogy ez demonstrálva is lett non-infiltratív meningeómákon – s emiatt túlbecsüli a tumorok összterfogatát az agyban (Bitzer et al., 1997). Az imént említett tényezők következtében, a konvencionális MRI nem alkalmas a tumortérfogat pontos felmérésére, ami pedig kritikus feltétele az optimális tumorreszekció és besugárzási terület megtervezéséhez, melyek mindegyike jelentős faktora a túlélésnek (Chaichana et al., 2014; Liang et al., 1991). Továbbá, mind a recidív tumor, mind a kezelés által indukált változások (pl. nekrozis) megemelkedett T1-gad kontraszt halmozással és T2/FLAIR hyperintenzitással járnak, megnehezítve a kezelésre adott válasz és a prognózis felbecsülését konvencionális MRI használatával (Pope et al., 2011; Quant & Wen, 2011). Ezeket a nehézségeket tovább tetézi az antiangiogén tumor terápia megjelenése, ami könnyedén maszkolja a recidív vagy reziduális tumor térfogatát a T1-gad és T2/FLAIR képeken (Pope et al., 2011). Végezetül, a konvencionális MRI nem alkalmas direkt információ nyerésére a tumorok metabolikus aktivitásával kapcsolatban, s így a nekrotikus illetve ödémás szövetek azonosításán túl nem ad lehetőséget a tumorok hisztológiai differenciálására.

Fejlett MRI vizsgálmódszerek, mint például az MR spektroszkópia (MRS), diffúzió- (DWI) és perfúzió-súlyozású (PWI) képalkotás segítségével a konvencionális MRI számos imént említett korlátán felül lehet kerekedni. Ezekkel a módszerekkel a kontraszthalmozó térfogaton túlra nyúló infiltratív és anaplasztikus tumor detektálhatóvá tehető (Dhermain et al., 2010). Az infiltráció szintje pedig további információt nyújthat a tumor grádusával kapcsolatban. Az MRS szintén alkalmas bizonyos tumor típusok elkülönítésére azok spektroszkópiás profilja alapján. Mindezek ellenére, a DWI kivételével melynek megvannak a maga limitációi ezen MR szekvenciák egyike sem biztosít volumetriai információt, mely a pontos műtéti és radioonkológiai tervezéshez közvetlenül szükséges. Ezzel szemben az aminosav alapú PET, beleértve az AMT-PET-et, alkalmas volumetrikus információk nyerésére, s így képes kiegészíteni mind a konvencionális, mint a fejlett MRI nyújtotta adatokat az agytumrosok túlélések lehetséges javításával kecsegtetve (Juhász et al., 2014).



## AMT-PET HASZNÁLATA AGYTUMOROKBAN

Az alfa-[<sup>11</sup>C]-metil-L-tryptofán radiotrészter eredetileg a szerotonin szintézis *in vivo* kvantifikálására lett feltalálva (Chugani et al., 1998b; Diksic et al., 1990a; Diksic et al., 1990b; Muzik et al., 1997; Nagahiro et al., 1990). Az AMT vizsgálatok célkeresztjébe akkor kerültek lézionális betegségek miután emelkedett AMT felvételt fedeztek fel epileptikus léziókban, mint például epileptogén tuberekben szklerózis tuberóza betegeknél (Chugani et al., 1998a; Fedi et al., 2003; Juhász et al., 2014). Ezt az emelkedett trészterfelvételt az AMT az indolamin-2,3-dioxigenáz (IDO) aktivitásának emelkedéséből vonatkoztatják, mely a kinurenin útvonal meghatározó eleme (Chugani & Muzik, 2000; Yamazaki et al., 1985). Ezen útvonal végtermékei között szerepel a quinolonsav, melyet régóta összekötnek az epileptogenezis folyamatával (Lapin, 1978; Nakano et al., 1993). Az IDO enzim és a kinurenin útvonal aktivációja immunosuppresszióval hozható összefüggésbe, mely eredményeként bizonyos tumorkok képessé válnak elkerülni az ellenük kialakuló immunválaszt (Munn & Mellor, 2007; Uyttenhove et al., 2003). A kezdeti agytumor tanulmányok jelentős AMT felvételt mutattak ki mind extrakraniális (tüdő és emlőrák) (Juhász et al., 2009; Juhász et al., 2012b), mind intrakraniális tumorokban (Alkonyi et al., 2012b; Juhász et al., 2006; Juhász et al., 2011) melyek expresszálják az IDO-t (Juhász et al., 2014). Az IDO expresszió és magas AMT felvételt mutató tumorok közti összefüggést előzetes hisztopathológiai vizsgálatok is alátámasztják (Batista et al., 2009; Juhász et al., 2012b; Zitron et al., 2013). Végezetül, az AMT-PET alkalmasnak bizonyult arra, hogy megkülönböztessük a radiációs nekrozist a recidív tumortól előzőleg kezelt glioblasztómákban (Alkonyi et al., 2012a), előrevetítve hogy triptofán metabolizmus változásainak vizsgálata AMT-PET-tel klinikailag releváns információk kinyerésére lehet alkalmas.

## A TÉZISSEL KAPCSOLATOS AGYTUMOR TANULMÁNYAIM ÖSSZEFOGLALÁSA

Az AMT-PET-es kutatásokba gliómák volumetrikus analízisének a végrehajtásával kapcsolódtam be. Miközben a gliómák pontos térfogata nem mérhető fel konvencionális MRI-vel a tumorok infiltrációs hajlama miatt, a tumor határainak optimális megállapítása kritikus fontosságú a terápiás tervezéshez. A műtéti reszekció totalitása, illetve az ezt követő sugárterápia nagyon fontos meghatározói a túlélésnek ezekben a betegekben. A konvencionális T1-gadolínium szekvencia hajlamos alulbecsülni a tumortérfogatot, míg a T2/FLAIR definiált tumor térfogat nagy mennyiségű tumorinfiltráció mentes, ödémás szövetet is magába foglal. Ennek tükrében nagy szükség van egy modalitásra ami lehetővé teszi a tumor térfogat és infiltráció pontos felmérését. Ebből a célból AMT-PET, T1-gad, T2/FLAIR által meghatározott tumor volumeneket mértünk II-től IV-ig terjedő WHO grádusú gliómákban, s felmértük a konkordanciákat és diszkordanciákat a különböző modalitásokkal létrehozott tumortérfogatokban (Kamson et al., 2013b; Kamson et al., 2012c; Mittal et al., 2012). A abetegek egy részében a tumorsejtek jelenléte hisztológiailag ellenőrizve volt a konkordáns és diszkordáns területeken belül. Az AMT-definiálta térfogatok magasabbak voltak a T1-gad által meghatározott térfogatoknál, de kisebbek a T2/FLAIR térfogatainál. Az MR-hez képest diszkordáns AMT pozitív területek térfogata korrelált a hisztopathológián mért tumor proliferatív indexszel. Minden szövetminta tartalmazott tumorsejteket az AMT-pozitív területen belülről, de egy sem azokon kívülről. A tumorsejtek koncentrációja az AMT-T1-gad között átfedő területeken volt a legnagyobb. Ezek az eredmények támogatják a hipotézist, miszerint az AMTüPET képes a tumortérfogat pontos megállapítására, s ezen keresztül optimalizálhatja a tumor terápiát. Egy későbbi tanulmányban tovább teszteltük ezt a hipotézist, előzőleg sugárkezelt magas-grádusú gliómák recidíválási mintázatainak vizsgálatával (Christensen et al., 2013; Christensen et al., 2012). Azt találtuk, hogy habár az MRI és AMT-PET definiált radiációs mezők hasonló térfogattal bírnak, a kezdeti recidív térfogathoz az AMT-PET jobb fedést biztosított (52% vs 68%). A fedés még jobb volt az MRI és AMT térfogatok kombinálását követően (73%). Az így létrehozott kombinált térfogat teljes fedte volna a recidív térfogatot az esetek 71%-ában. Ezek az eredmények tovább támogatják az AMT-PET potenciális hasznosságát tumor körvanalazásában terápiás tervezéshez.

A következő tanulmányunkban metasztatikus agytumороkat vizsgáltunk AMT-PET-tel, s ezen tumorok glioblasztómáktól való elkülönítésére használható markerek azonosítását tűztük ki célul (Juhász et al., 2012a; Kamson et al., 2013c). Az elkülönítés klinikai relevanciája, hogy az egyedüli (értsd egy helyre lokalizálódó) agyi metasztázisok 15%-ában az agytumor azonosításakor ismeretlen a primér tumor forrása. Mivel ezek a tumorok hajlamosak utánozni a gliómákat, korrekt azonosításuk a rezektív műtét előtt módosíthatja a kezelés menetét, s ezáltal javíthat a kimenetelen ezekben az esetekben. A tanulmány másik célja az volt, hogy megvizsgáljuk vajon a metasztatikus agytumороk megőriznek-e tulajdonságokat melyek a primér tumoraikra jellemzők. Ezt a kérdést különösképp érdekessé teszi – ahogy a fenti szövegben is meg lett említve – hogy a metasztatikus agytumороk a gliasejtek támogatását élvezik az agyban, se ezáltal a primér agytumороkhoz hasonló tulajdonságokra tehetnek szert. Az AMT-PET-es kinetikus analízis azt mutatta, hogy az agyi metasztázisok és glioblasztómák egymástól megkülönböztethetők, s az MRI és AMT-PET kombinálásával a megkülönböztetés pontossága akár 93%-ot is elérhet. Az AMT-PET kinetikus paraméterek ugyancsak alkalmasak voltak, hogy

megkülönböztessék a tüdő és emlőrák áttéteket, szemben a konvencionális MRI-vel ami alkalmatlannak bizonyult erre a feladatra.

Az utolsó a tézishez kapcsolódó vizsgálatom céljaként az AMT-PET prognosztikus értékének vizsgálatát tűztük ki előzőleg kezelt magas-grádusú gliómákban. Előzőleg ki lett mutatva, hogy az AMT-PET alkalmas radiációs nekrozis és recidív tumor elkülönítésére, azonban ismeretlen volt, hogy ezen információ mennyi prognosztikus értékkel bír a túlélés tekintetében. Épp ezért III-IV-es grádusú asztrocitómák különböző AMT-PET paramétereit vizsgáltuk az egyéves, illetve hosszútávú túlélés függvényében (Juhász et al., 2013; Kamson et al., 2013a; Kamson et al., 2014). Több AMT paramétert alkalmasnak találtunk mind az egyéves, mind a hosszútávú túlélés megjósolására. Azok a betegek, akiknek a kezelt agyterületében alacsony AMT felvételt mértünk, több mint 20-szor nagyobb valószínűséggel éltek túl a PET-et követő egy évet, és hosszútávon 5-ször tovább éltek mint azok akiknél az AMT felvétel magas volt. Ezek a prognosztikus információk függetlenek voltak a betegek korától, illetve tumorának grádusától (III vs. IV). Az AMT paraméterek olyan esetekben is képesek voltak pontosabb prognosztikus információval szolgálni ahol a konvencionális MRI egyértelműen tumorprogressziót jelzett.

Összességében, az AMT-PET ígéretes kiegészítő eszköznek tűnik a preoperatív és preradiációs terápiás tervezéshez, valamint az agytumороk követéséhez. Az indirekt jelek ellenére, az AMT felvétel és az IDO enzim valamint kynurenin útvonal aktivitása közötti kapcsolat egyelőre nem világos. Ettől függetlenül az AMT-PET olyan képalkotó markernek imponál mely alkalmas lehet azon esetleges betegek azonosítására akiknek hasznára válhatnának a jelenleg fejlesztés alatt álló gyógyszerek melyek az IDO-t és/vagy kynurenine útvonalat célozzák.

## **REFERENCES**

- Ahmed, R., Oborski, M. J., Hwang, M., Lieberman, F. S., & Mountz, J. M. (2014). Malignant gliomas: current perspectives in diagnosis, treatment, and early response assessment using advanced quantitative imaging methods. *Cancer Manag Res*, *6*, 149-170. doi: 10.2147/CMAR.S54726
- Alkonyi, B., Barger, G. R., Mittal, S., Muzik, O., Chugani, D. C., Bahl, G., Robinette, N. L., Kupsky, W. J., Chakraborty, P. K., & Juhász, C. (2012a). Accurate differentiation of recurrent gliomas from radiation injury by kinetic analysis of alpha-11C-methyl-L-tryptophan PET. *J Nucl Med*, *53*(7), 1058-1064. doi: 10.2967/jnumed.111.097881
- Alkonyi, B., Mittal, S., Zitron, I., Chugani, D. C., Kupsky, W. J., Muzik, O., Chugani, H. T., Sood, S., & Juhász, C. (2012b). Increased tryptophan transport in epileptogenic dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *J Neurooncol*, *107*(2), 365-372. doi: 10.1007/s11060-011-0750-y
- Andlin-Sobocki, P., Jonsson, B., Wittchen, H. U., & Olesen, J. (2005). Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol*, *12 Suppl 1*, 1-27. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01202.x
- Aradi, M., Schwarcz, A., Perlaki, G., Orsi, G., Kovács, N., Trauninger, A., Kamson, D. O., Erdélyi - Bótor, S., Nagy, F., & Nagy, S. A. (2013). Quantitative MRI studies of chronic brain white matter hyperintensities in migraine patients. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *53*(5), 752-763.
- Assimakopoulou, M., Sotiropoulou-Bonikou, G., Maraziotis, T., Papadakis, N., & Varakis, I. (1997). Microvessel density in brain tumors. *Anticancer Res*, *17*(6D), 4747-4753.
- Barnholtz-Sloan, J. S., Sloan, A. E., Davis, F. G., Vigneau, F. D., Lai, P., & Sawaya, R. E. (2004). Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*, *22*(14), 2865-2872. doi: 10.1200/JCO.2004.12.149
- Batista, C. E., Juhász, C., Muzik, O., Kupsky, W. J., Barger, G., Chugani, H. T., Mittal, S., Sood, S., Chakraborty, P. K., & Chugani, D. C. (2009). Imaging correlates of differential expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in human brain tumors. *Mol Imaging Biol*, *11*(6), 460-466. doi: 10.1007/s11307-009-0225-0
- Berney, A., Nishikawa, M., Benkelfat, C., Debonnel, G., Gobbi, G., & Diksic, M. (2008). An index of 5-HT synthesis changes during early antidepressant treatment: alpha-[11C]methyl-L-tryptophan PET study. *Neurochem Int*, *52*(4-5), 701-708. doi: 10.1016/j.neuint.2007.08.021
- Bitzer, M., Wockel, L., Morgalla, M., Keller, C., Friese, S., Heiss, E., Meyermann, R., Grote, E., & Voigt, K. (1997). Peritumoural brain oedema in intracranial meningiomas: influence of tumour size, location and histology. *Acta Neurochir (Wien)*, *139*(12), 1136-1142.
- Borsook, D., & Hargreaves, R. (2010). Brain imaging in migraine research. *Headache*, *50*(9), 1523-1527. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01761.x
- Buse, D. C., Manack, A., Serrano, D., Turkel, C., & Lipton, R. B. (2010). Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *81*(4), 428-432. doi: 10.1136/jnnp.2009.192492

- Carod-Artal, F. J., da Silveira Ribeiro, L., Braga, H., Kummer, W., Mesquita, H. M., & Vargas, A. P. (2006). Prevalence of patent foramen ovale in migraine patients with and without aura compared with stroke patients. A transcranial Doppler study. *Cephalalgia*, 26(8), 934-939. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01156.x
- Casini, G., Yurashevich, M., Vanga, R., Dash, S., Dhib-Jalbut, S., Gerhardstein, B., Inglese, M., Toe, W., & Balashov, K. E. (2013). Are Periventricular Lesions Specific for Multiple Sclerosis? *Journal of Neurology & Neurophysiology*.
- Chaichana, K. L., Jusue-Torres, I., Navarro-Ramirez, R., Raza, S. M., Pascual-Gallego, M., Ibrahim, A., Hernandez-Hermann, M., Gomez, L., Ye, X., Weingart, J. D., Olivi, A., Blakeley, J., Gallia, G. L., Lim, M., Brem, H., & Quinones-Hinojosa, A. (2014). Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol*, 16(1), 113-122. doi: 10.1093/neuonc/not137
- Chandana, S. R., Behen, M. E., Juhász, C., Muzik, O., Rothermel, R. D., Mangner, T. J., Chakraborty, P. K., Chugani, H. T., & Chugani, D. C. (2005). Significance of abnormalities in developmental trajectory and asymmetry of cortical serotonin synthesis in autism. *Int J Dev Neurosci*, 23(2-3), 171-182. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2004.08.002
- Christensen, M., Kamson, D. O., Snyder, M., Kim, H., Robinette, N. L., Mittal, S., & Juhász, C. (2013). Tryptophan PET-defined gross tumor volume offers better coverage of initial progression than standard MRI-based planning in glioblastoma patients. *Journal of Radiation Oncology*, 1-8. doi: 10.1007/s13566-013-0132-5
- Christensen, M. E., Kamson, D., Snyder, M., Hallock, A., Kim, H., Mittal, S., & Juhász, C. (2012). Tumor Volume for Glioblastoma as Defined by Tryptophan PET Offers Superior Coverage of Recurrence Site Than Standard MRI-based GTV. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 84(3), S271.
- Chugani, D. C., Chugani, H. T., Muzik, O., Shah, J. R., Shah, A. K., Canady, A., Mangner, T. J., & Chakraborty, P. K. (1998a). Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography. *Ann Neurol*, 44(6), 858-866. doi: 10.1002/ana.410440603
- Chugani, D. C., & Muzik, O. (2000). Alpha[C-11]methyl-L-tryptophan PET maps brain serotonin synthesis and kynurenine pathway metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab*, 20(1), 2-9. doi: 10.1097/00004647-200001000-00002
- Chugani, D. C., Muzik, O., Behen, M., Rothermel, R., Janisse, J. J., Lee, J., & Chugani, H. T. (1999a). Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Ann Neurol*, 45(3), 287-295.
- Chugani, D. C., Muzik, O., Chakraborty, P., Mangner, T., & Chugani, H. T. (1998b). Human brain serotonin synthesis capacity measured in vivo with alpha-[C-11]methyl-L-tryptophan. *Synapse*, 28(1), 33-43. doi: 10.1002/(SICI)1098-2396(199801)28:1<33::AID-SYN5>3.0.CO;2-D
- Chugani, D. C., Muzik, O., Rothermel, R., Behen, M., Chakraborty, P., Mangner, T., da Silva, E. A., & Chugani, H. T. (1997). Altered serotonin synthesis in the dentatohalamocortical pathway in autistic boys. *Ann Neurol*, 42(4), 666-669. doi: 10.1002/ana.410420420
- Chugani, D. C., Niimura, K., Chaturvedi, S., Muzik, O., Fakhouri, M., Lee, M. L., & Chugani, H. T. (1999b). Increased brain serotonin synthesis in migraine. *Neurology*, 53(7), 1473-1479.

- Cohen, Z., Bonvento, G., Lacombe, P., & Hamel, E. (1996). Serotonin in the regulation of brain microcirculation. *Prog Neurobiol*, *50*(4), 335-362.
- Cohen, Z., Ehret, M., Maitre, M., & Hamel, E. (1995). Ultrastructural analysis of tryptophan hydroxylase immunoreactive nerve terminals in the rat cerebral cortex and hippocampus: their associations with local blood vessels. *Neuroscience*, *66*(3), 555-569.
- Colombo, B., Dalla Costa, G., Dalla Libera, D., & Comi, G. (2012). From neuroimaging to clinical setting: what have we learned from migraine pain? *Neurol Sci*, *33 Suppl 1*, S95-97. doi: 10.1007/s10072-012-1050-9
- Cutrer, F. M., & Smith, J. H. (2013). Human studies in the pathophysiology of migraine: genetics and functional neuroimaging. *Headache*, *53*(2), 401-412. doi: 10.1111/head.12024
- D'Amico, D., La Mantia, L., Rigamonti, A., Usai, S., Mascoli, N., Milanese, C., & Bussone, G. (2004). Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalalgia*, *24*(11), 980-984. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00790.x
- Davis, D., Gregson, J., Willeit, P., Stephan, B., Al-Shahi Salman, R., & Brayne, C. (2013). Patent foramen ovale, ischemic stroke and migraine: systematic review and stratified meta-analysis of association studies. *Neuroepidemiology*, *40*(1), 56-67. doi: 10.1159/000341924
- Dhermain, F. G., Hau, P., Lanfermann, H., Jacobs, A. H., & van den Bent, M. J. (2010). Advanced MRI and PET imaging for assessment of treatment response in patients with gliomas. *Lancet Neurol*, *9*(9), 906-920. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70181-2
- Diksic, M., Nagahiro, S., & Sourkes, T. L. (1990a). Biological model for the in vivo measurement of rate of serotonin synthesis in the brain. *J Neural Transm Suppl*, *29*, 131-140.
- Diksic, M., Nagahiro, S., Sourkes, T. L., & Yamamoto, Y. L. (1990b). A new method to measure brain serotonin synthesis in vivo. I. Theory and basic data for a biological model. *J Cereb Blood Flow Metab*, *10*(1), 1-12. doi: 10.1038/jcbfm.1990.2
- Dolecek, T. A., Propp, J. M., Stroup, N. E., & Kruchko, C. (2012). CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol*, *14 Suppl 5*, v1-49. doi: 10.1093/neuonc/nos218
- Edvinsson, L., Villalon, C. M., & MaassenVanDenBrink, A. (2012). Basic mechanisms of migraine and its acute treatment. *Pharmacol Ther*, *136*(3), 319-333. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.08.011
- Fedi, M., Reutens, D. C., Andermann, F., Okazawa, H., Boling, W., White, C., Dubeau, F., Nakai, A., Gross, D. W., Andermann, E., & Diksic, M. (2003). alpha-[11C]-Methyl-L-tryptophan PET identifies the epileptogenic tuber and correlates with interictal spike frequency. *Epilepsy Res*, *52*(3), 203-213.
- Ferrari, M. D. (1998). Migraine. *Lancet*, *351*(9108), 1043-1051. doi: 10.1016/S0140-6736(97)11370-8
- Fitzgerald, D. P., Palmieri, D., Hua, E., Hargrave, E., Herring, J. M., Qian, Y., Vega-Valle, E., Weil, R. J., Stark, A. M., Vortmeyer, A. O., & Steeg, P. S. (2008). Reactive glia are recruited by highly proliferative brain metastases of breast cancer and promote tumor cell colonization. *Clin Exp Metastasis*, *25*(7), 799-810. doi: 10.1007/s10585-008-9193-z
- Freedman, M. S., & Gray, T. A. (1989). Vascular headache: a presenting symptom of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*, *16*(1), 63-66.

- Frey, B. N., Skelin, I., Sakai, Y., Nishikawa, M., & Diksic, M. (2010). Gender differences in alpha-[(11)C]MTrp brain trapping, an index of serotonin synthesis, in medication-free individuals with major depressive disorder: a positron emission tomography study. *Psychiatry Res*, *183*(2), 157-166. doi: 10.1016/j.psychres.2010.05.005
- Gasparini, C. F., Sutherland, H. G., & Griffiths, L. R. (2013). Studies on the pathophysiology and genetic basis of migraine. *Curr Genomics*, *14*(5), 300-315. doi: 10.2174/13892029113149990007
- Gervil, M., Ulrich, V., Kyvik, K. O., Olesen, J., & Russell, M. B. (1999). Migraine without aura: a population-based twin study. *Ann Neurol*, *46*(4), 606-611.
- Goadsby, P. J. (2005). Migraine pathophysiology. *Headache*, *45 Suppl 1*, s14-24. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.4501003.x
- Graham, J. R., & Wolff, H. G. (1938). Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Archives of Neurology & Psychiatry*, *39*(4), 737-763.
- Graif, M., & Steiner, R. E. (1986). Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of tumours of the central nervous system: a clinical review. *Br J Radiol*, *59*(705), 865-873.
- Headache Classification Committee of the International Headache, S. (2013). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, *33*(9), 629-808. doi: 10.1177/0333102413485658
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache, S. (2004). The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*, *24 Suppl 1*, 9-160.
- Hofmann, M. A., Lalla, E., Lu, Y., Gleason, M. R., Wolf, B. M., Tanji, N., Ferran, L. J., Jr., Kohl, B., Rao, V., Kisiel, W., Stern, D. M., & Schmidt, A. M. (2001). Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. *J Clin Invest*, *107*(6), 675-683. doi: 10.1172/JCI10588
- Hu, X. H., Markson, L. E., Lipton, R. B., Stewart, W. F., & Berger, M. L. (1999). Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch Intern Med*, *159*(8), 813-818.
- Juhász, C., Buth, A., Kamson, D. O., Kupsky, W. J., Barger, G. R., & Mittal, S. (2012a). Quantitative analysis of tryptophan PET can help differentiate glioblastomas from lung and breast cancer metastases. *Neuro-Oncol*, *14*(suppl 6), 122-123. doi:10.1093/neuonc/nos236
- Juhász, C., Chugani, D. C., Muzik, O., Wu, D., Sloan, A. E., Barger, G., Watson, C., Shah, A. K., Sood, S., Ergun, E. L., Mangner, T. J., Chakraborty, P. K., Kupsky, W. J., & Chugani, H. T. (2006). In vivo uptake and metabolism of alpha-[11C]methyl-L-tryptophan in human brain tumors. *J Cereb Blood Flow Metab*, *26*(3), 345-357. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600199
- Juhász, C., Dwivedi, S., Kamson, D. O., Michelhaugh, S. K., & Mittal, S. (2014). Comparison of Amino Acid Positron Emission Tomographic Radiotracers for Molecular Imaging of Primary and Metastatic Brain Tumors. *Molecular Imaging*, *13*(1), 1-16. doi: 10.2310/7290.2014.00015
- Juhász, C., Kamson, D. O., Robinette, N. L., Muzik, O., Chakraborty, P. K., Barger, G. R., & Mittal, S. (2013). Low tryptophan uptake in contrast-enhancing lesions predicts long-term survival in patients with a previously treated glioblastoma: A PET study. *J Neurol Sci*, *333*, e614.

- Juhász, C., Muzik, O., Chugani, D. C., Chugani, H. T., Sood, S., Chakraborty, P. K., Barger, G. R., & Mittal, S. (2011). Differential kinetics of alpha-[(11)C]methyl-L-tryptophan on PET in low-grade brain tumors. *J Neurooncol*, *102*(3), 409-415. doi: 10.1007/s11060-010-0327-1
- Juhász, C., Muzik, O., Lu, X., Jahania, M. S., Soubani, A. O., Khalaf, M., Peng, F., Mangner, T. J., Chakraborty, P. K., & Chugani, D. C. (2009). Quantification of tryptophan transport and metabolism in lung tumors using PET. *J Nucl Med*, *50*(3), 356-363. doi: 10.2967/jnumed.108.058776
- Juhász, C., Nahleh, Z., Zitron, I., Chugani, D. C., Janabi, M. Z., Bandyopadhyay, S., Ali-Fehmi, R., Mangner, T. J., Chakraborty, P. K., Mittal, S., & Muzik, O. (2012b). Tryptophan metabolism in breast cancers: molecular imaging and immunohistochemistry studies. *Nucl Med Biol*, *39*(7), 926-932. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2012.01.010
- Kaiser, E. A., & Russo, A. F. (2013). CGRP and migraine: could PACAP play a role too? *Neuropeptides*, *47*(6), 451-461. doi: 10.1016/j.npep.2013.10.010
- Kamson, D. O., Barger, G. R., Robinette, N. L., Muzik, O., Chakraborty, P. K., Kupsky, W. J., Mittal, S., & Juhász, C. (2013a). Tryptophan PET has a strong prognostic value in post-treatment high-grade gliomas. *Neuro-Oncol*, *15*(suppl 3), iii198. doi:10.1093/neuonc/not18
- Kamson, D. O., Illes, Z., Aradi, M., Orsi, G., Perlaki, G., Leel-Ossy, E., Erdelyi-Botor, S., Poto, L., Trauninger, A., & Pfund, Z. (2012). Volumetric comparisons of supratentorial white matter hyperintensities on FLAIR MRI in patients with migraine and multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*, *19*(5), 696-701. doi: 10.1016/j.jocn.2011.07.044
- Kamson, D. O., Juhász, C., Buth, A., Kupsky, W. J., Barger, G. R., Chakraborty, P. K., Muzik, O., & Mittal, S. (2013b). Tryptophan PET in pretreatment delineation of newly-diagnosed gliomas: MRI and histopathologic correlates. *J Neurooncol*, *112*(1), 121-132. doi: 10.1007/s11060-013-1043-4
- Kamson, D. O., Juhász, C., Buth, A., Kupsky, W. J., Muzik, O., Robinette, N. L., Barger, G. R., & Mittal, S. (2012c). Improved delineation of infiltrating gliomas by positron emission tomography: A volumetric study. *Neuro-Oncol*, *14*(suppl 6), 120-123. doi:10.1093/neuonc/nos236
- Kamson, D. O., Mittal, S., Buth, A., Muzik, O., Kupsky, W. J., Robinette, N. L., Barger, G. R., & Juhász, C. (2013c). Differentiation of glioblastomas from metastatic brain tumors by tryptophan uptake and kinetic analysis: a positron emission tomographic study with magnetic resonance imaging comparison. *Mol Imaging*, *12*(5), 327-337.
- Kamson, D. O., Mittal, S., Robinette, N. L., Muzik, O., Kupsky, W. J., Barger, G. R., & Juhász, C. (2014). Increased tryptophan uptake on PET has strong independent prognostic value in patients with a previously treated high-grade glioma. *Neuro Oncol*. doi: 10.1093/neuonc/nou042
- Kister, I., Caminero, A. B., Monteith, T. S., Soliman, A., Bacon, T. E., Bacon, J. H., Kalina, J. T., Inglese, M., Herbert, J., & Lipton, R. B. (2010). Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course. *J Headache Pain*, *11*(5), 417-425. doi: 10.1007/s10194-010-0237-9
- Kowa, H., Yasui, K., Takeshima, T., Urakami, K., Sakai, F., & Nakashima, K. (2000). The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. *Am J Med Genet*, *96*(6), 762-764.



- Kracht, L. W., Friese, M., Herholz, K., Schroeder, R., Bauer, B., Jacobs, A., & Heiss, W. D. (2003). Methyl-[11C]- l-methionine uptake as measured by positron emission tomography correlates to microvessel density in patients with glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, *30*(6), 868-873. doi: 10.1007/s00259-003-1148-7
- Kurth, T., Gaziano, J. M., Cook, N. R., Logroscino, G., Diener, H. C., & Buring, J. E. (2006). Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA*, *296*(3), 283-291. doi: 10.1001/jama.296.3.283
- Lapin, I. P. (1978). Convulsions and tremor in immature rats after intraperitoneal injection of kynurenine and its metabolites. *Pharmacol Res Commun*, *10*(1), 81-84.
- Larsson, B., Bille, B., & Pedersen, N. L. (1995). Genetic influence in headaches: a Swedish twin study. *Headache*, *35*(9), 513-519.
- Lechat, P., Mas, J. L., Lascault, G., Loron, P., Theard, M., Klimczac, M., Drobinski, G., Thomas, D., & Grosogoeat, Y. (1988). Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*, *318*(18), 1148-1152. doi: 10.1056/NEJM198805053181802
- Lemos, C., Castro, M. J., Barros, J., Sequeiros, J., Pereira-Monteiro, J., Mendonca, D., & Sousa, A. (2009). Familial clustering of migraine: further evidence from a Portuguese study. *Headache*, *49*(3), 404-411. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01177.x
- Liang, B. C., Thornton, A. F., Jr., Sandler, H. M., & Greenberg, H. S. (1991). Malignant astrocytomas: focal tumor recurrence after focal external beam radiation therapy. *J Neurosurg*, *75*(4), 559-563. doi: 10.3171/jns.1991.75.4.0559
- Lin, G. Y., Wang, C. W., Chiang, T. T., Peng, G. S., & Yang, F. C. (2013). Multiple sclerosis presenting initially with a worsening of migraine symptoms. *J Headache Pain*, *14*, 70. doi: 10.1186/1129-2377-14-70
- Lipton, R. B., Hamelsky, S. W., Kolodner, K. B., Steiner, T. J., & Stewart, W. F. (2000). Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology*, *55*(5), 629-635.
- Liu, H., Liu, M., Wang, Y., Wang, X. M., Qiu, Y., Long, J. F., & Zhang, S. P. (2011). Association of 5-HTT gene polymorphisms with migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*, *305*(1-2), 57-66. doi: 10.1016/j.jns.2011.03.016
- Lorger, M., & Felding-Habermann, B. (2010). Capturing changes in the brain microenvironment during initial steps of breast cancer brain metastasis. *Am J Pathol*, *176*(6), 2958-2971. doi: 10.2353/ajpath.2010.090838
- Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvett, A., Scheithauer, B. W., & Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, *114*(2), 97-109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4
- Marchetti, D., Li, J., & Shen, R. (2000). Astrocytes contribute to the brain-metastatic specificity of melanoma cells by producing heparanase. *Cancer Res*, *60*(17), 4767-4770.
- Messlinger, K., Fischer, M. J., & Lennerz, J. K. (2011). Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine. *Keio J Med*, *60*(3), 82-89.
- Mitsuka, K., Kawataki, T., Satoh, E., Asahara, T., Horikoshi, T., & Kinouchi, H. (2013). Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase and correlation with pathological malignancy in gliomas. *Neurosurgery*, *72*(6), 1031-1038; discussion 1038-1039. doi: 10.1227/NEU.0b013e31828cf945

- Mittal, S., Buth, A., Kupsky, W. J., Kamson, D. O., Barger, G. R., & Juhász, C. (2012). Imaging tumor cell density in malignant gliomas: a stereotactic image-histologic analysis using tryptophan PET. *Neuro-Oncol*, 14(suppl 6), 122-123. doi:10.1093/neuonc/nos236
- Munn, D. H., & Mellor, A. L. (2007). Indoleamine 2,3-dioxygenase and tumor-induced tolerance. *J Clin Invest*, 117(5), 1147-1154. doi: 10.1172/JCI31178
- Muzik, O., Chugani, D. C., Chakraborty, P., Mangner, T., & Chugani, H. T. (1997). Analysis of [C-11]alpha-methyl-tryptophan kinetics for the estimation of serotonin synthesis rate in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab*, 17(6), 659-669. doi: 10.1097/00004647-199706000-00007
- Nagahiro, S., Takada, A., Diksic, M., Sourkes, T. L., Missala, K., & Yamamoto, Y. L. (1990). A new method to measure brain serotonin synthesis in vivo. II. A practical autoradiographic method tested in normal and lithium-treated rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 10(1), 13-21. doi: 10.1038/jcbfm.1990.2
- Nakano, K., Takahashi, S., Mizobuchi, M., Kuroda, T., Masuda, K., & Kitoh, J. (1993). High levels of quinolinic acid in brain of epilepsy-prone E1 mice. *Brain Res*, 619(1-2), 195-198.
- Nishikawa, M., Diksic, M., Sakai, Y., Kumano, H., Charney, D., Palacios-Boix, J., Negrete, J., & Gill, K. (2009). Alterations in brain serotonin synthesis in male alcoholics measured using positron emission tomography. *Alcohol Clin Exp Res*, 33(2), 233-239. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00820.x
- Nishizawa, S., Leyton, M., Okazawa, H., Benkelfat, C., Mzengeza, S., & Diksic, M. (1998). Validation of a less-invasive method for measurement of serotonin synthesis rate with alpha-[11C]methyl-tryptophan. *J Cereb Blood Flow Metab*, 18(10), 1121-1129. doi: 10.1097/00004647-199810000-00009
- Nozari, A., Dilekoz, E., Sukhotinsky, I., Stein, T., Eikermann-Haerter, K., Liu, C., Wang, Y., Frosch, M. P., Waeber, C., Ayata, C., & Moskowitz, M. A. (2010). Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale. *Ann Neurol*, 67(2), 221-229. doi: 10.1002/ana.21871
- Okazawa, H., Leyton, M., Benkelfat, C., Mzengeza, S., & Diksic, M. (2000). Statistical mapping analysis of serotonin synthesis images generated in healthy volunteers using positron-emission tomography and alpha-[11C]methyl-L-tryptophan. *J Psychiatry Neurosci*, 25(4), 359-370.
- Olesen, J., Burstein, R., Ashina, M., & Tfelt-Hansen, P. (2009). Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol*, 8(7), 679-690. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70090-0
- Olesen, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Wittchen, H. U., Jonsson, B., group, C. s., & European Brain, C. (2012). The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*, 19(1), 155-162. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x
- Ostrom, Q. T., Gittleman, H., Farah, P., Ondracek, A., Chen, Y., Wolinsky, Y., Stroup, N. E., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2013). CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol*, 15 Suppl 2, 1-56. doi: 10.1093/neuonc/not151
- Pfund, Z., Szapary, L., Jaszberenyi, O., Nagy, F., & Czopf, J. (1999). Headache in intracranial tumors. *Cephalalgia*, 19(9), 787-790; discussion 765.

- Pope, W. B., Young, J. R., & Ellingson, B. M. (2011). Advances in MRI assessment of gliomas and response to anti-VEGF therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, *11*(3), 336-344. doi: 10.1007/s11910-011-0179-x
- Quant, E. C., & Wen, P. Y. (2011). Response assessment in neuro-oncology. *Curr Oncol Rep*, *13*(1), 50-56. doi: 10.1007/s11912-010-0143-y
- Ray, B. S., & Wolff, H. G. (1940). Experimental studies on headache: pain-sensitive structures of the head and their significance in headache. *Archives of Surgery*, *41*(4), 813-856.
- Sakai, Y., Dobson, C., Diksic, M., Aube, M., & Hamel, E. (2008). Sumatriptan normalizes the migraine attack-related increase in brain serotonin synthesis. *Neurology*, *70*(6), 431-439. doi: 10.1212/01.wnl.0000299095.65331.6f
- Sakai, Y., Nishikawa, M., Diksic, M., & Aube, M. (2014). alpha-[11C] methyl-L tryptophan-PET as a surrogate for interictal cerebral serotonin synthesis in migraine without aura. *Cephalalgia*, *34*(3), 165-173. doi: 10.1177/0333102413506126
- Schurks, M., Rist, P. M., Bigal, M. E., Buring, J. E., Lipton, R. B., & Kurth, T. (2009). Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, *339*, b3914. doi: 10.1136/bmj.b3914
- Schurks, M., Rist, P. M., & Kurth, T. (2010b). STin2 VNTR polymorphism in the serotonin transporter gene and migraine: pooled and meta-analyses. *J Headache Pain*, *11*(4), 317-326. doi: 10.1007/s10194-010-0230-3
- Schurks, M., Rist, P. M., Shapiro, R. E., & Kurth, T. (2011). Migraine and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*, *31*(12), 1301-1314. doi: 10.1177/0333102411415879
- Schwedt, T. J., & Dodick, D. W. (2009). Advanced neuroimaging of migraine. *Lancet Neurol*, *8*(6), 560-568. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70107-3
- Scott, J. N., Brasher, P. M., Sevick, R. J., Rewcastle, N. B., & Forsyth, P. A. (2002). How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology*, *59*(6), 947-949.
- Sparaco, M., Feleppa, M., Lipton, R. B., Rapoport, A. M., & Bigal, M. E. (2006). Mitochondrial dysfunction and migraine: evidence and hypotheses. *Cephalalgia*, *26*(4), 361-372. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.01059.x
- Stewart, W. F., Staffa, J., Lipton, R. B., & Ottman, R. (1997). Familial risk of migraine: a population-based study. *Ann Neurol*, *41*(2), 166-172. doi: 10.1002/ana.410410207
- Stewart, W. F., Wood, C., Reed, M. L., Roy, J., Lipton, R. B., & Group, A. A. (2008). Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia*, *28*(11), 1170-1178. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01666.x
- Stupp, R., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M. J., Belanger, K., Brandes, A. A., Marosi, C., Bogdahn, U., Curschmann, J., Janzer, R. C., Ludwin, S. K., Gorlia, T., Allgeier, A., Lacombe, D., Cairncross, J. G., Eisenhauer, E., Mirimanoff, R. O., European Organisation for, R., Treatment of Cancer Brain, T., Radiotherapy, G., & National Cancer Institute of Canada Clinical Trials, G. (2005). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, *352*(10), 987-996. doi: 10.1056/NEJMoa043330
- Tedeschi, G., Russo, A., & Tessitore, A. (2012). Functional neuroimaging in migraine: usefulness for the clinical neurologist. *Neurol Sci*, *33 Suppl 1*, S91-94. doi: 10.1007/s10072-012-1049-2

- Terwindt, G. M., Ferrari, M. D., Tijhuis, M., Groenen, S. M., Picavet, H. S., & Launer, L. J. (2000). The impact of migraine on quality of life in the general population: the GEM study. *Neurology*, *55*(5), 624-629.
- Tfelt-Hansen, P. C., & Koehler, P. J. (2011). One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. *Headache*, *51*(5), 752-778. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01892.x
- Trauninger, A., Leél-Óssy, E., Kamson, D. O., Pótó, L., Aradi, M., Kövér, F., Imre, M., Komáromy, H., Erdélyi-Botor, S., & Patzkó, A. (2011). Risk factors of migraine-related brain white matter hyperintensities: an investigation of 186 patients. *The journal of headache and pain*, *12*(1), 97-103.
- Truini, A., Barbanti, P., Pozzilli, C., & Cruccu, G. (2013). A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol*, *260*(2), 351-367. doi: 10.1007/s00415-012-6579-2
- Uyttenhove, C., Pilotte, L., Theate, I., Stroobant, V., Colau, D., Parmentier, N., Boon, T., & Van den Eynde, B. J. (2003). Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Med*, *9*(10), 1269-1274. doi: 10.1038/nm934
- Vaquero, J., Zurita, M., Morales, C., & Coca, S. (2002). Prognostic significance of tumor-enhancement and angiogenesis in oligodendroglioma. *Acta Neurol Scand*, *106*(1), 19-23.
- Veeranna, V., Zalawadiya, S. K., Niraj, A., Pradhan, J., Ference, B., Burack, R. C., Jacob, S., & Afonso, L. (2011). Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*, *58*(10), 1025-1033. doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.028
- Wainwright, D. A., Balyasnikova, I. V., Chang, A. L., Ahmed, A. U., Moon, K. S., Auffinger, B., Tobias, A. L., Han, Y., & Lesniak, M. S. (2012). IDO expression in brain tumors increases the recruitment of regulatory T cells and negatively impacts survival. *Clin Cancer Res*, *18*(22), 6110-6121. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2130
- Walker, A. E., Robins, M., & Weinfeld, F. D. (1985). Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology*, *35*(2), 219-226.
- Watanabe, H., Kuwabara, T., Ohkubo, M., Tsuji, S., & Yuasa, T. (1996). Elevation of cerebral lactate detected by localized 1H-magnetic resonance spectroscopy in migraine during the interictal period. *Neurology*, *47*(4), 1093-1095.
- Whelan, H. T., Clanton, J. A., Moore, P. M., Tolner, D. J., Kessler, R. M., & Whetsell, W. O., Jr. (1987). Magnetic resonance brain tumor imaging in canine glioma. *Neurology*, *37*(7), 1235-1239.
- Yamazaki, F., Kuroiwa, T., Takikawa, O., & Kido, R. (1985). Human indolylamine 2,3-dioxygenase. Its tissue distribution, and characterization of the placental enzyme. *Biochem J*, *230*(3), 635-638.
- Zitron, I. M., Kamson, D. O., Kioussis, S., Juhász, C., & Mittal, S. (2013). In vivo metabolism of tryptophan in meningiomas is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase 1. *Cancer Biol Ther*, *14*(4), 333-339. doi: 10.4161/cbt.23624

## **BIBLIOGRAPHY**

### **FULL PAPERS**

(Impact Factor: cumulative: 29.85; first authored 15.38)

#### **Increased tryptophan uptake on PET has strong independent prognostic value in patients with a previously treated high-grade glioma.**

David Olayinka Kamson, Sandeep Mittal, Natasha L Robinette, Otto Muzik, William J Kupsky, Geoffrey R Barger, Csaba Juhász

*Neuro-Oncology* 03/2014.

· 6.18 Impact Factor

#### **Differentiation of glioblastomas from metastatic brain tumors by tryptophan uptake and kinetic analysis: a positron emission tomographic study with magnetic resonance imaging comparison.**

David Olayinka Kamson, Sandeep Mittal, Amy Buth, Otto Muzik, William J Kupsky, Natasha L Robinette, Geoffrey R Barger, Csaba Juhász

*Molecular Imaging* 08/2013; 12(5):327-37.

· 3.41 Impact Factor

#### **Tryptophan PET in pretreatment delineation of newly-diagnosed gliomas: MRI and histopathologic correlates.**

David Olayinka Kamson, Csaba Juhász, Amy Buth, William J Kupsky, Geoffrey R Barger, Pulak K Chakraborty, Otto Muzik, Sandeep Mittal

*Journal of Neuro-Oncology* 03/2013; 112 (1), 121-132.

· 3.12 Impact Factor

#### **Patterns of structural reorganization of the corticospinal tract in children with Sturge-Weber syndrome**

David Olayinka Kamson, Csaba Juhász, Joseph Shin, Michael E. Behen, William C. Guy, Harry T. Chugani, Jeong-Won Jeong

*Pediatric Neurology* 12/2013.

· 1.42 Impact Factor

#### **Volumetric comparisons of supratentorial white matter hyperintensities on FLAIR MRI in patients with migraine and multiple sclerosis.**

David Olayinka Kamson, Zsolt Illés, Mihály Aradi, Gergely Orsi, Gábor Perlaki, Eszter Leél-Össy, Szilvia Erdélyi-Botor, László Pótó, Anita Trauninger, Zoltán Pfund

*Journal of Clinical Neuroscience* 03/2012; 19(5):696-701.

· 1.25 Impact Factor

**Comparison of Amino Acid Positron Emission Tomographic Radiotracers for Molecular Imaging of Primary and Metastatic Brain Tumors**

Csaba Juhász, Shalini Dwivedi, David O. Kamson, Sandeep Mittal. Publication date

*Molecular Imaging* accepted 4/2014; In press.

· 3.41 Impact Factor

**Tryptophan PET-defined gross tumor volume offers better coverage of initial progression than standard MRI-based planning in glioblastoma patients**

Michael Christensen, David Olayinka Kamson, Michael Snyder, Harold Kim, Natasha L Robinette, Sandeep Mittal, Csaba Juhász

*Journal of Radiation Oncology* 05/2013; 1(1):1-8.

· Impact Factor not yet available

**Quantitative MRI Studies of Chronic Brain White Matter Hyperintensities in Migraine Patients.**

Mihály Aradi, Attila Schwarcz, Gábor Perlaki, Gergely Orsi, Norbert Kovács, Anita Trauninger, David Olayinka Kamson, Szilvia Erdélyi-Bótor, Ferenc Nagy, Szilvia Anett Nagy, Tamás Dóczi, Sámuel Komoly, Zoltán Pfund

*Headache The Journal of Head and Face Pain* 12/2012; 53(5):752-763.

· 2.94 Impact Factor

**Bi-exponential diffusion signal decay in normal appearing white matter of multiple sclerosis.**

Szilvia A Nagy, Mihály Aradi, Gergely Orsi, Gabor Perlaki, David Olayinka Kamson, Andrea Mike, Hedvig Komaromy, Attila Schwarcz, Arpad Kovacs, Jozsef Janszky, Zoltan Pfund, Zsolt Illes, Peter Bogner

*Magnetic Resonance Imaging* 08/2012; 31(2):286-295.

· 2.06 Impact Factor

**Risk factors of migraine-related brain white matter hyperintensities: an investigation of 186 patients.**

Anita Trauninger, Eszter Leél-Ossy, David Olayinka Kamson, László Pótó, Mihály Aradi, Ferenc Kövér, Marianna Imre, Hedvig Komáromy, Szilvia Erdélyi-Botor, Agnes Patzkó, Zoltán Pfund

*The Journal of Headache and Pain* 02/2011; 12(1):97-103.

· 2.78 Impact Factor

**In vivo metabolism of tryptophan in meningiomas is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase 1.**

Ian M Zitron, David Kamson, Sam Kioussis, Csaba Juhász, Sandeep Mittal

*Cancer biology & therapy* 01/2013; 14(4) 333-339.

· 3.29 Impact Factor

## CITABLE CONFERENCE ABSTRACTS

### **Imaging tumor cell density in malignant gliomas: a stereotactic image-histologic analysis using tryptophan PET**

Sandeep Mittal, Amy Buth, William J Kupsky, David O Kamson, Geoffrey R Barger, Csaba Juhász  
*Neuro-Oncology* 01/2012; 14:122-123.

### **Quantitative analysis of tryptophan PET can help differentiate glioblastomas from lung and breast cancer metastases**

Csaba Juhász, Amy Buth, David O Kamson, William J Kupsky, Geoffrey R Barger, Sandeep Mittal  
*Neuro-Oncology* 01/2012; 14:122.

### **Improved delineation of infiltrating gliomas by positron emission tomography: a volumetric study**

David O Kamson, Csaba Juhász, Amy Buth, William J Kupsky, Otto Muzik, Natasha L Robinette, Geoffrey R Barger, Sandeep Mittal  
*Neuro-Oncology* 01/2012; 14:121.

### **Tryptophan PET has a strong prognostic value in post-treatment high-grade gliomas**

David O Kamson, Geoffrey R Barger, Natasha L Robinette, Otto Muzik, Pulak K Chakraborty, William J Kupsky, Sandeep Mittal, Csaba Juhász  
*Neuro-Oncology* 01/2013; 15:iii198

### **Tryptophan metabolism in the non-tumoral hemisphere: a PET study of 99 glioma patients**

David O Kamson, Tiffany J Lee, Kaushik Varadarajan, Natasha L Robinette, Otto Muzik, Pulak K Chakraborty, Geoffrey R Barger, Sandeep Mittal, Csaba Juhász  
*Neuro-Oncology* 01/2013; 15:iii198

### **Low tryptophan uptake in contrast-enhancing lesions predicts long-term survival in patients with a previously treated glioblastoma: A PET study**

Csaba Juhász, David O Kamson, Natasha L Robinette, Otto Muzik, Pulak K Chakraborty, Geoffrey R Barger, Sandeep Mittal  
*Journal of the Neurological Sciences* 10/2013; 333:e614.

### **Early Parietal Lobe PET Hypometabolism Predicts Non-Verbal Cognitive Changes in Children with Sturge-Weber Syndrome**

William C Guy, David O Kamson, Michael E Behen, Harry T Chugani, Csaba Juhász  
*Annals Of Neurology* 10/2013; 74:s177-178.

### **Tumor Volume for Glioblastoma as Defined by Tryptophan PET Offers Superior Coverage of Recurrence Site Than Standard MRI-based GTV**

Michael E Christensen, David Kamson, Michael Snyder, Abhirami Hallock, Harold Kim, Sandeep Mittal, Csaba Juhász  
*International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 11/2012; 84(3):s271.

## **MIGRAINE**

Migraine is a primary headache disorder that is characterized by recurrent unilateral throbbing head pain typically accompanied by nausea and/or vomiting, photo- or phonophobia and avoidance of routine physical activity (International Headache Society, 2013 and 2004). The majority of patients only experience the migraine headache and their disorder is classified as “migraine without aura” (formerly called common migraine or hemicrania simplex); whereas, in about one-third of the patients migraine headaches are preceded by focal neurological symptoms called an aura and are classified as migraineurs with aura (formerly named classic migraine or complicated migraine)(Ferrari, 1998; International Headache Society, 2013 and 2004). Migraine affects about 12% of the general population of North America and Europe and has a lifetime incidence of 43% in females and 18% in males (Stewart et al., 2008). It causes significant disability and decrease in quality of life (Lipton et al., 2000; Terwindt et al., 2000), resulting in a total of 112 million bed-ridden days yearly (Hu et al., 1999). As most migraine sufferers are in their most productive years, the economic impact of this is highly significant, with estimated indirect costs reaching \$15 Billion in the United States, and €27 Billion in Europe (Andlin-Sobocki et al., 2005; Hu et al., 1999). Therefore, even small improvements in the disease could have a huge overall impact, making migraine a disease worth studying.

### **ETIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY**

The exact etiology of migraine is not yet precisely known; however, extensive research of the past century revealed a multifaceted pathophysiology with involvement of genetic factors (Cutrer & Smith, 2013; Edvinsson et al., 2012; Gasparini et al., 2013), intra and extracranial dysregulation of neuropeptides and monoamines and secondary sterile inflammation (Kaiser & Russo, 2013; Messlinger et al., 2011), as well as changes of brain circulation and alteration of pathways responsible for the regulation and processing of pain (Borsook & Hargreaves, 2010; Colombo et al., 2012; Goadsby, 2005; Schwedt & Dodick, 2009; Tedeschi et al., 2012).

The first and foremost question regarding migraine is “*what is hurting actually?*” This has been studied and answered by Ray and Wolf in 1940. According to their report, pain from the supratentorial structures is referred to the face (i.e. the region anterior to the ears) thus belongs to the afferentation of the trigeminal system, and that most extracranial structures are pain-sensitive on the head, especially the arteries (Ray & Wolff, 1940). In contrast, intracranially only structures at the base of the skull are sensitive to pain. Nonetheless, recent reports argue that sensitization and/or persistent stimulation of the dural and pial surface in migraine could expand pain sensitivity and thus could at least in part explain the emergence of pain and sensitivity for head motion during the migraine headache (Olesen et al., 2009).

The next question is “*what is happening during a migraine attack?*” Historically, there have been two prevalent independent models to explain the occurrences in migraine: the vascular and the neuronal theories (Gasparini et al., 2013; Tfelt-Hansen & Koehler, 2011). While neither is capable of explaining all migraine symptoms, the tremendous overlaps between the two models lead to their integration into the current *neurovascular* view of the disease (Edvinsson et



al., 2012; Gasparini et al., 2013; Tfelt-Hansen & Koehler, 2011). The vascular theory postulates that migraine is mediated by intracranial vasoconstriction followed by vasodilatation (Gasparini et al., 2013; Tfelt-Hansen & Koehler, 2011). This is supported by historical experimental data (Graham & Wolff, 1938), along with emerging neuroimaging data demonstrating cerebral blood flow changes associated with migraine (Borsook & Hargreaves, 2010; Colombo et al., 2012; Goadsby, 2005; Schwedt & Dodick, 2009; Tedeschi et al., 2012). The neuronal theory postulates that migraine is triggered by a primary CNS event causing dysfunction of neuronal networks of the susceptible individual (Edvinsson et al., 2012; Gasparini et al., 2013). It may work operate through an abnormal trigeminal activation with release of neuropeptides that sensitize normally non-nociceptive structures resulting in neurogenic inflammation, vasodilatation, and the perception of pain as putative epiphenomena of the original event (Kaiser & Russo, 2013; Messlinger et al., 2011; Olesen et al., 2009). Altered brain functioning could explain phono- and photophobia, and has also been implicated in the development of the aura symptoms. This also suggests that migraine related structural damage is not restricted to the white matter changes.

A significant genetic component in the migraine mechanism has long been presumed on basis of higher incidence of migraine among first-degree relatives of migraineurs (Lemos et al., 2009; Stewart et al., 1997). Inheritability has also been confirmed by multiple twin studies (Gervil et al., 1999; Larsson et al., 1995). Genetic polymorphisms associated with slower serotonin removal from the synapses have been found in migraineurs (Liu et al., 2011), especially in patients of European descent (Schurks et al., 2010b). Such alterations of serotonin metabolism may be important in the microvascular changes in the white matter in migraineurs, considering serotonin is a potent vasoconstrictor (Tfelt-Hansen & Koehler, 2011) and serotonergic terminals are intimately associated with intracerebral small vessels, especially in the fronto-parietal cortex (Cohen et al., 1996; Cohen et al., 1995). Other genes linked to microvascular damage were also identified in relation to migraine, such as the *methylenetetrahydrofolate reductase* (MTHFR) gene (Gasparini et al., 2013). Certain mutations of the MTHFR gene are associated with increased serum homocysteine level, which accelerate atherosclerosis and therefore is a cardiovascular risk factor (Hofmann et al., 2001; Veeranna et al., 2011), and is also associated with predisposition to migraine, especially with the migraine with aura subtype (Kowa et al., 2000). Hence, we measured serum homocysteine levels in our study of risk for white matter abnormalities in migraine.

Finally, disturbance of the oxidative phosphorylation due to mitochondrial dysfunction has been implicated in the pathomechanism of migraine (Gasparini et al., 2013; Sparaco et al., 2006). Increased lactate in the brain of migraineurs as measured by magnetic resonance spectroscopy (MRS) (Watanabe et al., 1996) has been indicated previously, as well as an association between some mitochondrial diseases such as mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) pointing towards the direction of mitochondrial dysfunction (Sparaco et al., 2006). Therefore, in our advanced imaging study, we included MRS analyses of factors related to mitochondrial functioning such as Lactate (Lac), or the Creatinine/Phosphocreatinine (Cr) fraction and tested their changes within the white matter abnormalities as well as in normal appearing white matter.

## COMORBIDITIES AND OUTCOMES

Migraine has been traditionally thought of as a psychosomatic disorder, and although there is mounting evidence about the biological determination of the disease, it is important to mention that migraine is associated with a high incidence of depression (17-26%) and anxiety (~19%) (Buse et al., 2010). Unsurprisingly, chronic pain is also common among migraineurs (Buse et al., 2010). A link between migraine and cerebrovascular and cardiovascular risk has also been discovered. According to a meta-analysis of 25 carefully selected studies (Schurks et al., 2009), the pooled relative risk (RR) associated with migraine was 1.73 for ischemic stroke (95% CI: 1.31-2.29), which was even higher if the migraineurs were female (RR 2.08), aged younger than 45 years (2.65), smokers (9.03), or were current users of oral contraceptives (7.02). Further analysis by Schürks et al. of studies that reported aura status indicated that migraine with aura is stronger linked to stroke (RR 2.16, 95% CI: 1.53-3.03). Female migraineurs with aura were also found to have heightened risk for myocardial angina and infarction (Kurth et al., 2006). While these studies revealed a clear link between migraine with aura and cerebro-/cardiovascular risk, the association of these diseases and migraine without aura is not clear. Although based on these data, one would assume such differences in aura status would manifest in some form in the incidence or severity of WMLs in migraine, we found such difference in none of our WML studies (Aradi et al., 2013; Kamson et al., 2012; Trauninger et al., 2011).

An interesting notion of migraine-stroke comorbidity is that WMLs seen in migraineurs may be regarded as subclinical strokes. One of the proposed connections between the two diseases is repetitive paradoxical microembolisms via a patent foramen ovale (Carod-Artal et al., 2006; Lechat et al., 1988; Nozari et al., 2010). However, this notion has not been substantiated by a recent meta-analysis (Davis et al., 2013), neither was it associated with WMLs in our population study of migraineurs (Trauninger et al., 2011).

While the prevalence of tension type headaches is not increased in multiple sclerosis (MS), migraine is about three times more common among patients suffering from (MS) than in the general population (Kister et al., 2010; Truini et al., 2013). The clinical relevance of this connection is that MS may occasionally present with migraine as the first symptom (D'Amico et al., 2004; Freedman & Gray, 1989; Lin et al., 2013). Also, migraineurs may have radiographic presentation very similar to that of MS (Casini et al., 2013). Therefore, differentiation of WMLs secondary to migraine or MS could possibly facilitate the clinical distinction of migraineurs with and without MS.

## SUMMARY OF MIGRAINE RESEARCH SUPPORTING THE THESIS

First, we studied the lab and imaging parameters of 186 carefully selected patients who visited our Neurology Clinic at the University of Pécs between 2007 and 2009 for migraine headaches (Trauninger et al., 2011). To avoid bias, we excluded patients with severe comorbidity, such as diabetes, hypertension, abnormal T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> hormone levels, vasculitides, demyelinating disease, or genetically inherited syndromes (e.g. CADASIL). White matter lesion (WML) was defined as abnormal hyperintensity of FLAIR without hypointensity on T1-weighted images. We found WMLs in 31% of the patients, and only 4 of them had lesions infratentorially. Attack frequency and disease duration were independent predictors of WML presence. In addition, higher incidence of WMLs was also associated with hyperhomocysteinemia, and subclinical thyroid dysfunction (i.e. TSH outside the normal range). Nevertheless, the incidence of WMLs did not differ between the migraine with and without aura groups. Next, we studied and compared the distribution of WMLs in migraineurs with multiple supratentorial lesions to an MS patient group (Kamson et al., 2012). Migraine WMLs were uniformly distributed and small within the lobes, mainly affecting the subcortical U-fibers and the deep white matter and chiefly belonged to the anterior circulation. In contrast, MS patients had larger WMLs and higher total lesion load. Although most likely insufficient to distinguish the two groups, the main difference between the groups was the smaller lesion size, count and load in the occipital and temporal lobes in migraineurs compared to the MS patients.

As the next step, we studied and compared the same group of migraineurs with WMLs to a group of healthy controls, utilizing advanced quantitative MRI methods including measurement of the apparent diffusion coefficient (ADC), T1- and T2-relaxation times, the concentration of certain metabolites on MR spectroscopy (MRS) and the cerebral blood flow (CBF) and cerebral blood volume (CBV) (Aradi et al., 2013). No difference was found between the normal appearing white matter (NAWM) of migraineurs and the white matter of the controls. On the other hand, the WMLs had increased ADC and T2-relaxation times suggestive of increased free water fraction that is likely to be secondary to tissue damage within the lesion. Furthermore, on MRS the N-acetyl-aspartate (NAA) as well as the Creatinine (Cr) fractions were decreased. Since NAA is a neuronal marker, its decrease may indicate axonal loss or demyelination, whereas Cr is a glial and mitochondrial marker, thus its decrease suggests either glial or mitochondrial dysfunction, or both.

In summary, WMLs are highly prevalent among migraineurs and are associated with important migraine metrics such as disease duration and attack frequency. They are very similar to the WMLs of MS patients, but smaller, uniform in size and relatively rare in the temporal and occipital lobes. The NAWM of migraineurs appears to have normal perfusion and metabolism, whereas signs of both glial/mitochondrial and neuronal damage are seen within the WMLs. Future directions of our research of migraineurs will be the longitudinal analysis of WMLs, and studying the cortex (e.g. cortical thickness) in relation to the presence or absence of WMLs.

## **BRAIN TUMORS**

From an epidemiologic standpoint neoplasms of the brain can be considered the opposite of migraine. While migraine has colossal prevalence but very limited mortality in the general population (Schurks et al., 2011), brain tumors are relatively rare yet cause very high mortality (Dolecek et al., 2012). This is well demonstrated by the estimated costs involved in the treatment of these diseases (Olesen et al., 2012): in 2010, migraine affected 49,900,000 people in Europe, generating an overall healthcare cost of €18,463,000,000, but a per patient cost of only €370; in contrast, brain tumors affected 200,000 Europeans with an overall cost of €5,174,000,000, yet per patient costs were €21,590 on average. The greatest part of brain tumor related expenses covers standard treatment with surgical resection with concomitant radiation and chemotherapy (chemoradiation) (Stupp et al., 2005). Also, since neuroimaging plays an important role in the diagnosis, treatment planning and follow-up in brain tumors, the usage of novel and expensive neuroimaging techniques is also well justified in this disease. This demand for innovation makes neuroradiology of neoplastic disease an exciting field where advanced neuroimaging can go beyond the scope of research and enter the clinical realm.

### **NEOPLASMS OF THE BRAIN**

Brain neoplasms are abnormal tissue masses caused by uncontrolled cell proliferation within the brain or in its direct vicinity. The age-adjusted annual incidence of primary brain tumors is approximately 21/100.000, 7 of which are tumors of the meninges (meningiomas) and 6 are glial neoplasms (gliomas) (Dolecek et al., 2012; Ostrom et al., 2013). The majority of gliomas are originated from astrocytes, such as diffuse and anaplastic astrocytoma subtypes, as well as glioblastomas that comprise more than half of all gliomas and 80% of all malignant primary brain tumors (Dolecek et al., 2012; Louis et al., 2007; Ostrom et al., 2013). The annual incidence of metastatic brain tumors is approximately 10/100.000 although these numbers are most likely underestimated (Barnholtz-Sloan et al., 2004; Walker et al., 1985). Irrespective of whether they originate from the intracranial cavity as primaries or arrive there as metastases, neoplasms of the brain share a special habitat that distinguishes them from extracranial tumors. A great example of this uniqueness is the supportive role of non-neoplastic glial cells in brain tumor invasion by sheltering and facilitating proliferation of cancer cells (Fitzgerald et al., 2008; Loriger & Felding-Habermann, 2010; Marchetti et al., 2000).

Although WHO grading is the current mainstay for determining treatment and predicting outcomes for patients harboring primary brain tumors, increasing numbers of molecular markers are discovered that can further refine brain tumor diagnosis and grading. The immunosuppressive kynurenine pathway is among these markers, the activation of which via the indoleamine 2,3 dyogeninase (IDO) has been associated with worse survival in gliomas via the evasion of antitumor immune response, a mechanism AMT-PET is intended to harness for imaging a survival prognostication for brain tumor patients (Alkonyi et al., 2012a; Kamson et al., 2014; Mitsuka et al., 2013; Munn & Mellor, 2007; Uyttenhove et al., 2003; Wainwright et al., 2012).

## CONVENTIONAL IMAGING IN BRAIN TUMORS

T1-gadolinium enhanced (T1-gad), and T2/FLAIR sequences are the mainstays of conventional imaging of brain neoplasms (Ahmed et al., 2014; Dhermain et al., 2010). Most high-grade gliomas as well as metastases are visualized as gadolinium-enhancing masses on T1-gad. Enhancement develops in areas where the integrity of the blood brain barrier is compromised (Graif & Steiner, 1986; Whelan et al., 1987) and where microvascular permeability is increased (Vaquero et al., 2002), which is commonly seen in tumors with intense neovascularization and is a correlate of tumor grade (Assimakopoulou et al., 1997; Kracht et al., 2003). However, the size of enhancement highly underestimates the infiltrative tumor volume, and one-third of malignant brain tumors show no enhancement at all (Scott et al., 2002). Although T2 and FLAIR hyperintensity is a highly sensitive marker of edema and is often used as a surrogate marker for non-enhancing tumor (Pope et al., 2011), it cannot differentiate purely vasogenic from tumor-infiltrated edema as demonstrated on edema caused by non-infiltrative meningiomas and thus overestimates the tumor volume (Bitzer et al., 1997). As a consequence of the above-mentioned, conventional MRI is not capable of accurate estimation of tumor volume, which is crucial for achievement of optimal resection and radiation field coverage, both important factors in terms of outcome (Chaichana et al., 2014; Liang et al., 1991). In addition, recurrent both tumor and treatment-induced changes (e.g. necrosis) appear as increased contrast enhancement on T1-gad and as hyperintensity of T2/FLAIR, making assessment of response to therapy and prognostication very difficult with the use of conventional MRI (Pope et al., 2011; Quant & Wen, 2011). This is further complicated by the advent of anti-angiogenic tumor therapy, which may mask the recurrent or residual tumor by decreasing the enhancing and T2/FLAIR hyperintense volume (Pope et al., 2011). Finally, conventional MRI does not provide direct information regarding the metabolic activity of tumors and thus beyond markers such as the presence of necrosis or excessive edema; it does not allow differentiation of histological tumor types.

Advanced MRI, such as MRS, DWI, PWI are capable of overcoming some of the above-mentioned limitations, and may detect infiltrating and anaplastic tumor beyond the enhancing volume (Dhermain et al., 2010). Level of infiltration can also provide some information about tumor grade. MRS may also help distinguish tumor types based on their spectroscopic profile, however, except from DWI that is also limited, in their present forms none of these modalities provide volumetric information that could be used for surgical and radiation planning directly. Aminoacid PET, including AMT-PET can be used to acquire volumetric information that can complement both conventional and advanced MRI and potentially improve outcomes in brain tumors (Juhász et al., 2014).

## AMT-PET – FROM SEROTONIN SYNTHESIS TO BRAIN TUMORS

The alpha-[<sup>11</sup>C]-methyl-L-tryptophan radiotracer was originally invented to quantify serotonin synthesis *in vivo* (Chugani et al., 1998b; Diksic et al., 1990a; Diksic et al., 1990b; Muzik et al., 1997; Nagahiro et al., 1990). The attention of AMT studies was drawn towards lesional brain disorders when increased AMT uptake was found in epileptic lesions such as epileptogenic tubers of tuberous sclerosis patients (Chugani et al., 1998a; Fedi et al., 2003; Juhász et al., 2014). This has been attributed to increased metabolism of AMT by indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), the rate-limiting enzyme of the kynurenine pathway (Chugani & Muzik, 2000; Yamazaki et al., 1985). The downstream products of which, such as quinolonic acid, have long been implicated in epileptogenesis (Lapin, 1978; Nakano et al., 1993). The role of IDO and the kynurenine pathway has also been linked to immunosuppression and consequent evasion of anti-tumor immune response in tumors (Munn & Mellor, 2007; Uyttenhove et al., 2003). Initial brain tumor studies did find substantial AMT uptake in both extracranial (in lung and breast cancer) (Juhász et al., 2009; Juhász et al., 2012b), and intracranial tumors (Alkonyi et al., 2012b; Juhász et al., 2006; Juhász et al., 2011) that are linked with expression of IDO (Juhász et al., 2014). The association of IDO expression and tumors with increased AMT uptake has been confirmed by preliminary histopathological studies (Batista et al., 2009; Juhász et al., 2012b; Zitron et al., 2013). Finally, AMT-PET was found to be able to distinguish radiation injury from recurrent tumor in previously treated glioblastomas (Alkonyi et al., 2012a), suggesting that tryptophan metabolism changes can be harnessed by AMT-PET to acquire clinically relevant information.

## SUMMARY OF BRAIN TUMOR RESEARCH SUPPORTING THE THESIS

My involvement with AMT-PET started with volumetric analyses of gliomas. While accurate assessment of glioma volume cannot be achieved via conventional MRI due to the infiltrative nature of these tumors, optimal tumor delineation is crucial for therapy planning, as the totality of initial surgical resection and subsequent radiation therapy are strong determinants of survival. On conventional MRI, T1-gad underestimates tumor volume, whereas T2/FLAIR tumor volume includes tissue with non-infiltrated edema. Therefore there is great need for a modality that is capable of accurate assessment of tumor volume and infiltration. For this reason, we studied AMT-PET, T1-gad, and T2/FLAIR defined tumor volumes in grade II-IV gliomas and assessed spatial concordance and discordance between the modalities (Kamson et al., 2013b; Kamson et al., 2012c; Mittal et al., 2012). Tumor presence was histologically verified in concordant and discordant regions in a group of patients. We found AMT-defined volumes to be larger than the T1-gad but smaller than the T2/FLAIR volume. AMT volume was discordant with MRI and correlated positively with the tumor proliferative index measured by histopathology. All tissue samples contained tumor cells within but not outside the AMT-defined volume. Tumor cell concentration was highest in samples from the sites of concordant AMT-T1-gad volume. These results support that AMT-PET is capable of accurate assessment of tumor volume that could optimize tumor therapy. In a subsequent study, we tested this notion by analyzing the patterns of radiation therapy failure (i.e. tumor recurrence) in patients with high-grade glioma (Christensen et al., 2013; Christensen et al., 2012). We found MRI- and AMT-defined radiation fields to have similar volumes, however, the coverage of initial recurrence volume was superior with AMT-PET (52% vs 68%) and even better when the AMT and MRI volumes were combined (73%). An extended combined AMT-MRI-based tumor volume would have completely covered the initial progression in 71% of the cases. These results do support the possible usefulness of AMT-PET for pretreatment tumor delineation.

Our next project included analyses of metastatic brain tumors with the intent of identifying markers that could distinguish them from glioblastomas (Juhász et al., 2012a; Kamson et al., 2013c). The clinical relevance of this is that 15% of solitary brain metastases present without a known a primary tumor source, mimicking gliomas, therefore correct identification of the tumor source before surgery can alter the course of treatment and thus may improve outcome in these cases. The other relevance of this study is that, to investigate whether metastases in the brain retain some of the features of tumors from their primary sources. This is especially an interesting question, since as described in the text above, metastatic brain cancer is sheltered by glial cells and thus may acquire similar features to primary brain tumors. We found that with the use of AMT kinetic analysis, glioblastomas and metastatic brain tumors can be differentiated, and with the combination of MRI and AMT the accuracy for this can reach up to 93%. AMT kinetic parameters were also able to distinguish lung and breast cancer metastases, whereas MRI did not allow such distinction.

My last project involved assessment of prognostic value of AMT-PET in previously treated high-grade gliomas. AMT has previously proved capable of accurate differentiation of radiation necrosis and recurrent tumor, however it was unknown how this translates to survival information. Therefore, we studied various AMT-PET parameters in grade III-IV astrocytic brain tumors and correlated these with 1-year and overall survival (Juhász et al., 2013; Kamson et al., 2013a; Kamson et al., 2014). We found multiple AMT parameters that predicted both 1-year and

overall survival. Patients with low AMT-uptake were more than 20-times more likely to be alive one year after the PET, and had a 5-times longer overall survival than those with high uptake. The prognostic information provided by AMT-PET was independent of age and tumor grade (III vs. IV). Furthermore, AMT parameters could provide highly prognostic information in a group of patients whose disease was in a progressive phase as indicated by MRI.

In summary, AMT-PET appears to be a very promising tool for surgical and radiation planning as well as for follow-up of brain tumors. Despite the indirect evidence, the involvement of IDO and the kynurenine pathway in the increase of AMT uptake is still not clear. Nevertheless, AMT poses as a potential imaging marker for identification of patients who would benefit from the administration of novel drugs targeting IDO and/or the kynurenine pathway.