

Multimodális képalkotás az agyi léziókkal járó neurológiai betegségek kiterjesztett vizsgálatában

Dr. John Flóra

Doktori (PhD) értekezés

Témavezető, Programvezető: Prof. Dr. Pfund Zoltán, az MTA Doktora

A Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Janszky József, az MTA Doktora



Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

OGYDHT

Pécs, 2025

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK

I. BEVEZETÉS

I.1. Agydaganatok

I.2. Sclerosis multiplex és migrén

II. CÉLKITŰZÉSEK

III. NÉGY TANULMÁNY ÖSSZEGZÉSE

III.1. Tanulmány 1.

III.1.1. Célkítűzés

III.1.2. Betegek és módszerek

III.1.3. Eredmények

III.1.4. Összefoglalás

III.2. Tanulmány 2.

III.2.1. Célkítűzés

III.2.2. Betegek és módszerek

III.2.3. Eredmények

III.2.4. Összefoglalás

III.3. Tanulmány 3.

III.3.1. Célkítűzés

III.3.2. Betegek és módszerek

III.3.3. Eredmények

III.3.4. Összefoglalás

III.4. Tanulmány 4.

III.4.1. Célkítűzés

III.4.2. Betegek és módszerek

III.4.3. Eredmények

III.4.4. Összefoglalás

IV. ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

V. PUBLIKÁCIÓK

VI. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

RÖVIDÍTÉSEK

ADC: látszólagos diffúziós hányados
AMT: alfa-[¹¹C]-metil-L-triptofán
BDI-II: Beck Depressziós Kérdőív-II
Cr: kreatin
CT: computer tomográfia
DWI: diffúzió-súlyozott képalkotás
[¹⁸F]-FDG: 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glükóz
[¹⁸F]-FET: O-(2-[¹⁸F]fluoroetil)-L-tirozin
FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery
IDH1: izocitrát-dehidrogenáz 1
IDO1: indolamin-2,3-dioxigenáz 1
KIR: központi idegrendszer
KPS: Karnofsky teljesítménypontozó skála
LAT1: L-típusú aminosav transzporter 1
MDD: major depressziós zavar
MGMT: O⁶-metilguanin-DNS metiltranszferáz
mI: mio-inozitol
MRI: mágneses rezonancia képalkotás
MRS: mágneses rezonancia spektroszkópia
NAA: N-acetil-aszpartát
NAWM: normálisnak látszó fehérállomány
PET: pozitron emissziós tomográfia
PWI: perfúzió-súlyozott képalkotás
rCBV: relatív cerebrális térfogat
SM: sclerosis multiplex
T/N ratio: tumor/kontralaterális normális arány
T1-Gad: T1-súlyozott, gadolínium-halmozott
WMHs: fehérállományi hiperintenzitások
WMLs: fehérállományi léziók

I. BEVEZETÉS

A multimodális képalkotás, mely a különböző neuroimaging modalitásokból származó információk összegzését jelenti, rohamosan fejlődött az utóbbi évtizedekben. A korszerű mágneses rezonancia vizsgálatok (MRI) és hibrid eszközök (pl.: pozitron emissziós tomográfia [PET]/computer tomográfia [CT] vagy PET/MRI készülékek) nagyobb térhódítása elősegítette ezt a folyamatot, csakúgy, mint a multimodális adatok klinikai előnyeinek felismerése is.

A korszerű MRI technikák, mint pl. a diffúzió-súlyozott képalkotás (DWI), perfúzió-súlyozott képalkotás (PWI) és mágneses rezonancia spektroszkópia (MRS), képesek kiegészítő, mérhető diagnosztikus információt nyújtani a konvencionális, strukturális MR vizsgálatok mellett. A DWI módszerrel a szövetek cellularitását tudjuk megítélni a látszólagos diffúziós hányados (ADC) mérésével, így vizsgálva a daganatok sejtsűrűségét, a peritumorális ödémát, hypoxiás területeket, illetve a fehérállományi pályák integritását és posztoperatív sérüléseket is. A dinamikus szuszceptibilitás kontraszt módszer, amely a jelen tanulmányokban használt PWI technika, az angiogenezist képes megítélni a relatív cerebrális vér volumen (rCBV) alapján. A rCBV megemelkedhet tumorokban és csökkenhet különböző, nem-daganatos léziókban, mint pl. demyelinizációban. Az MRS tájékoztatást nyújthat olyan major neurotranszmitterek és metabolitok koncentrációjáról, mint a kolin, laktát, kreatin (Cr), mio-inozitol (mI), N-acetil-aszpartát (NAA), így segítve a vizsgált agyi szövet struktúrájának megértését.

A fent említett MRI technikák mellett a PET képalkotás képes detektálni és jellemezni különböző elváltozásokat bizonyos metabolikus tulajdonságaik alapján, mint a megváltozott glükóz, nukleozid és aminosav metabolizmus. A 2-deoxy-2-[^{18}F]fluoro-D-glükóz ([^{18}F]-FDG) a leggyakrabban használt PET tracer a neuroradiológiában. Használatával meghatározhatók az epileptogén léziók és a lézió körüli funkcionális elváltozások, képes differenciálni a demenciákat és megkülönböztetni a benignus vs. malignus tumorokat, valamint a rekurrens daganatokat az irradiációs károsodástól. A radioaktívan jelölt aminosavak, különösen a triptofán származékok, értéke potenciális képalkotó molekulaként régóta ismert a szervek és daganatok megjelenítésében, és hasznos kiegészítő képalkotó eszközként van jelen a tumorképalkotásban. Jelenleg a leggyakrabban használt aminosav tracerek a L-metil-[^{11}C]-metionin, O-(2-[^{18}F]fluoro-etil)-L-tirozin ([^{18}F]-FET), [^{18}F]fluoro-deoxy-fenilalanin, és az alfa-[^{11}C]-metil-L-triptofán (AMT). Az aminosav PET képalkotás képes kimutatni interiktális vagy periiktális kérgi fokozott felvételt (a nem epilepsziás kéreghez képest) tumor-asszociált epilepsziában, és képes megkülönböztetni a tumorszövetet a nem-tumoros lézióktól.

A fent említett képalkotó technikák részletes, objektív, kvantitatív, így összehasonlítható adatokkal szolgálhatnak számos neurológiai betegségről; így a multimodális képalkotás nemcsak a látható elváltozásokkal járó betegségekben (pl. agydaganatok, migrén, sclerosis multiplex [SM]), hanem olyan állapotokban is elősegítheti a pontos differenciáldiagnózist, a specifikusabb kezelést és prognózist, ahol a mikroszerkezeti vagy anyagcsere-elváltozások nem láthatók konvencionális MRI vizsgálatok során (pl. demencia, depresszió).

Ebben a tanulmányban, három, kimutatható agyi lézióval járó neurológiai betegségre (agydaganatok, SM, migrén) összpontosítottunk és vizsgáltuk őket multimodális képalkotással, köztük korszerű MRI (DWI, PWI, MRS) és PET vizsgálatokkal.

I.1. Agydaganatok

A rosszindulatú agyi és egyéb központi idegrendszeri (KIR) daganatok az összes invazív rákos megbetegedések körülbelül 1%-át teszik ki, de ezek a leggyakrabban diagnosztizált szolid daganatok gyermekeknél és serdülőknél, illetve a vezető daganatos halálozás okai a 40 év alatti férfiak és a 20 évnél fiatalabb nők körében. Az Egyesült Államok Központi Agydaganat-Regisztrének (CBTRUS) populációalapú adatalemzése alapján a rosszindulatú daganatok az összes agyi és egyéb KIR daganatok kevesebb, mint egyharmadát teszik ki, de a betegség miatti halálozások többségét okozzák; melyek közt a diffúz gliómák és ezen belül is a glioblasztómák (49%) a leggyakoribbak. Bár a gliómák az egész KIR-ben előfordulhatnak, a diffúz gliómák többnyire az agy supratentorialis régiójában mutathatók ki, különösen felnőtteknél. Kevés bizonyított kockázati tényező létezik, mint például az ionizáló sugárzás és a genetikai hajlam; az agydaganatok többsége sporadikus. Az összes rosszindulatú agydaganat ötéves relatív túlélése 1975 és 1977, valamint 2009 és 2015 között 23%-ról 36%-ra nőtt, míg az 5 éves túlélés glioblasztóma esetén csak 4%-ról 7%-ra emelkedett ugyanebben az időszakban. A glioblasztóma klinikai prognosztikai tényezői közé tartozik az életkor, a fizikai teljesítmény, a tumor radiológiai jellemzői és a kezdeti tumor reszekció mértéke. A molekuláris jellemzők közül a magas Ki-67 nukleáris jelölési index kedvezőtlen prognózist hordoz, míg az izocitrát-dehidrogenáz 1 (IDH1) mutáció meghosszabbodott túléléssel jár.

A gliómák osztályozása számos módosításon esett át az elmúlt években párhuzamosan a növekvő molekuláris megértéssel, valamint a detektálás és diagnosztika fejlődésével. Ez a folyamat vezetett az Egészségügyi Világszervezet (WHO) jelenlegi klasszifikációjához, amely molekuláris markereket épített be a nomenklatúrába, hogy jobban tükrözze a klinikai jellemzőket és a prognózist; pl. több altípus megkülönböztetése jelenleg az IDH-1/IDH-2 gének mutációi és az 1p/19q ko-deleció alapján történik.

Az agydaganatok leggyakoribb klinikai tünetei között szerepelnek a görcsrohamok, fokális neurológiai deficit, kognitív károsodás, de ezeknél betegeknél fokozott a depressziós tünetek kockázata is. Egy közelmúltban végzett review az agydaganatos betegek összesített depressziós prevalenciáját 21,7%-ban állapította meg. Míg a legtöbb korábbi tanulmány nem talált egyértelmű összefüggést az agydaganat-asszociált depresszió és a klinikai változók között (ideértve a nemet, a funkcionális állapotot, a daganat méretét, agyi lebenyt, oldaliságot vagy a kezelési módszereket), a depresszió csökkent fizikai teljesítménnyel, kognitív károsodással és az életminőség romlásával járt együtt. Ezenkívül a magas grádusú gliómában szenvedő betegeknél a depresszió rövidebb túlélési idővel járt. A tumor-asszociált depressziós tünetek

összefüggésbe hozhatók a tumor patológiájában és a depresszióban szerepet játszó molekuláris mechanizmusok átfedésével.

A glioblasztómák diagnózisa, kezelésének megtervezése és nyomon követése többnyire *konvencionális MRI*-jellemzőkön alapul, beleértve a T1-súlyozott gadolínium-halmozott (T1-Gad), a T2-súlyozott és a fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) szekvenciákat. A glioblasztóma kezelés, beleértve a reszekatív műtétet és a frakcionált sugárkezelést is, elsődleges célpontja a kontrasztanyag-halmozó tumorszövet. A glioblasztómák azonban kifejezetten infiltratív daganatok, melyek esetében a rosszindulatú sejtek jóval túlterjednek a kontraszthalmozó tumortömegben. A gliómával beszűrt, nem-halmozó régiók általában nagy jelintenzitást mutatnak T2/FLAIR szekvenciákon, de nem különböztethetők meg egyértelműen a tiszta vazogén ödémától, amely hasonló jelintenzitást mutat az MRI felvételeken. A nem-halmozó glioblasztómával infiltrált régiókat ezáltal nehéz kimutatni, így fennáll a lehetősége, hogy kezelés nélkül maradnak. A progresszív kontraszthalmozás jelezheti a glioblasztóma progresszióját vagy sugárkárosodást a kezelést követő MRI felvételeken, de ezt a két patológiát (amelyek egyidejűleg is előfordulhatnak) nehéz megkülönböztetni konvencionális MRI-vel, amelyet a RANO munkacsoport javasol.

A *korszerű MRI technikák* közül a DWI képes sejtsűrűség alapján megkülönböztetni a daganatos infiltrációt a vazogén ödémától, melyek hiperintenz régiókként mutatkoznak a FLAIR-felvételeken; míg a PWI segíthet megkülönböztetni a sugárnekrózist a valódi daganat kiújulásától (magas vaszkularizációt és fokozott vér-agy gát permeabilitást mutatva) a kezelésen átesett betegeknél, akiknél a T1-Gad képeken mindkettő esetben gadolínium-halmozást mutat.

Az *aminosav PET*-et egyre gyakrabban használják újonnan-diagnosztizált és rekurrens gliómák vizsgálatára; hitelesen különbözteti meg a tumorszövetet a normál agyi és nem-tumoros elváltozásoktól, valamint hatékonyan mutatja ki a gliómával infiltrált agyi területeket az MRI kontraszthalmozó régiókon túl. Ezekből a nem-halmozó, infiltratív, emelkedett aminosav-felvételt mutató glióma területekből sztereotaktikusan vett sebészeti szövetmintákban kimutatták a gliómasejtek jelenlétét. Mindezek mellett az aminosav PET-jellemzőknek prognosztikai értéke is lehet. Például, egy [¹⁸F]-FET-PET vizsgálat kimutatta, hogy az újonnan-diagnosztizált glioblasztómákban a PET által meghatározott biológiai tumortérfogat radiológiai prognosztikai biomarker volt túlélés szempontjából, függetlenül a tumorok O⁶-metilguanin-DNS metiltranszferáz (MGMT) promotor metilációs állapotától.

A gyakrabban használt aminosav PET tracerek, beleértve a jelen tanulmányokban használt AMT-t is, azonos transzport mechanizmusokat használnak az L-típusú aminosav transzporter-1 (LAT1) révén, amely rosszindulatú gliómákban upregulálódik. A tumoros AMT felhalmozódást az immunosuppresszív kinurenin útvonalon keresztüli metabolizmus is elősegíti, amelynek upregulációja hozzájárul a tumor progressziójához és a kedvezőtlen túléléshez. Az indoleamin-2,3-dioxigenáz 1 (IDO1), az immunosuppresszív kinurenin útvonal egyik kulcsenzimének, immunmediált aktiválása és a 3-hidroxikinurenin ágán keresztüli megnövekedett metabolizmus a neurotoxikus

kinolinsav szintjének emelkedéséhez vezethet. Ezt összefüggésbe hozták major depressziós zavarral (MDD) és öngyilkossággal, valamint szerepet játszhat a szisztémás gyulladás, a rák és a depressziós tünetek patomechanizmusában is. Az MDD-ben szenvedő vagy öngyilkossági kísérleten átesett betegek AMT-PET vizsgálata során fokális rendellenességeket találtak a fronto-limbikus struktúrákban, főleg a cingulumban és a frontális/prefrontális kéregben, ami ezen régiók abnormális szerotonerg aktivitására utalhatnak. Korábbi vizsgálataink kóros AMT-felvételt és kinetikus változókat mutattak ki nemcsak agydaganatokban, ahol értékei korreláltak a kinurenin útvonal kulcsfontosságú enzimeivel a reszekált tumormintákban, hanem az ellenoldali, nem-tumoros féltekében is. Ezen túlmenően, a thalamusban történő nagymértékű felvétel rövidebb túléléssel járt a kezelésen átesett gliómákban. Egy előzetes vizsgálatban az AMT-PET-tel a tumorról kontralaterális thalamusban, striatumban és frontális kéregben mért triptofán transzport és anyagcsere sebessége összefüggést mutatott az agydaganatos betegek depressziójának mértékével.

I.2. Sclerosis multiplex és migrén

A *sclerosis multiplex* az egyik leggyakoribb immunmediált KIR rendellenesség, amely demyelinizációt, gyulladást, gliózist és neuronvesztést okoz, a KIR különböző területein terjed, és különböző időpontokban fordul elő. A fehérállományi léziók (WML) SM-ben jellemzően a juxtacorticalis, corticalis, periventricularis, pericallosalis, callosalis, infratentorialis és gerincvelői régiókban találhatók. Ezen túlmenően, az aktív fázisban kontraszthalmozó léziók is megfigyelhetők, míg a súlyos axonkárosodással vagy glia nekrózissal járó léziók esetén hipointenz régiók láthatók a T1-súlyozott felvételeken.

A *migrén* egy ismétlődő fejfájásokkal járó neurológiai betegség, amely az autonóm idegrendszer diszfunkciójának átmeneti tüneteivel társul, és egyes esetekben fokális aurákkal jár. A migrénes betegeknél megnövekedett a supratentorialis mély WML vagy a silent hátsó ischaemiás infarktus kialakulásának kockázata. A migrénnel összefüggő WML-ek kicsi, tojásdad elváltozások, amelyek többnyire a periventricularis és a mély agyi fehérállományban találhatók, megkímélve a juxtacorticalis régiót. Egyes esetekben azonban a migrénben előforduló WML-ek típusos SM területeken is előfordulhatnak, például juxtacorticalis vagy callosalis régiókban, valamint a fejfájásos betegek legalább 24,4%-a teljesítheti is az SM radiológiai diagnosztikai (McDonald) kritériumait. Mindemellett jól ismert az SM és a migrén közötti magas komorbiditás is.

A neuroimaging technikák fejlődésének ellenére a fent említett két betegség WML-einek megkülönböztetése továbbra is nehéz. Egy migrénes betegeken végzett MRS-vizsgálatokat összefoglaló review arra a következtetésre jutott, hogy migrénben károsodott energiafelhasználás és mitokondriális diszfunkció van jelen, ami csökkent NAA- és megnövekedett laktátszinteket eredményez. Mindazonáltal, a NAA-szint csökkenés gyakran észlelt eltérés az SM-léziókban is az emelkedett kolin- és mI-szintek mellett. Ennek ellenére csak néhány tanulmány hasonlította össze a migrénes és SM betegek WML-eit, és az adatok többnyire a DWI-re korlátozódnak. A frontális, fronto-parietális és temporális normálisnak látszó fehérállomány (NAWM) átlagos ADC-értékei

szignifikánsan magasabbak voltak az SM-csoportban, mint a fehérállományi hiperintenzitást (WMH) mutató alanyokban és a kontrollcsoportban. Egy közelmúltban végzett tanulmányunk pedig arra a következtetésre jutott, hogy a WML-ek pontos differenciáldiagnosztikája konvencionális MRI-vel individuális szinten valószínűleg nem lehetséges.

II. CÉLKITŰZÉSEK

Általános célunk az volt, hogy olyan korszerű, non-invazív képalkotó technikákat értékeljünk, amelyek a konvencionális radiológiai vizsgálatokkal összehasonlítva további információval szolgálhatnak a különböző, agyi léziókkal járó neurológiai betegségekről; így elősegítve az agydaganatban, sclerosis multiplexben vagy migrénben szenvedő betegek diagnosztizálását, kezelésének tervezését és nyomon követését.

Az *1. vizsgálatban* DWI-vel kiegészített MRI-t és AMT-PET-et használva próbáltuk igazolni a metabolikus heterogenitást glioblasztómák kontraszthalmozó tumortömegében, miközben összehasonlítottuk az aminosavfelvételt és a cellularitást a különböző glioblasztóma alrégiókban. Ezen túlmenően, értékeltük az ADC és AMT-felvétel potenciális prognosztikai értékét ezekben a képalkotással meghatározott tumor-alrégiókban, miközben egyéb prognosztikai klinikai, szövettani, molekuláris és képalkotó jellemzőket is figyelembe vettünk.

A *2. vizsgálatban* értékeltük, hogy a PWI-ből nyert rCBV mennyire képes azonosítani az AMT-PET által meghatározott, nem-halmozó, tumor-infiltrált régiókat, és ezt teszteltük újonnan-diagnosztizált és rekurrens glioblasztómákban. Emellett megvizsgáltuk, hogy a nem-halmozó tumorrégiók alacsony rCBV-értékei képesek-e megjósolni az alacsony aminosav-felvételt.

A *3. vizsgálatban* újonnan-diagnosztizált és rekurrens primer agydaganatban szenvedő betegek klinikai és tumorjellemzőinek és depressziós pontszámainak kapcsolatát vizsgáltuk. Ezen túlmenően, értékeltük a regionális kérgi és szubkortikális triptofán metabolizmust AMT-PET segítségével, és megvizsgáltuk, hogy a radiológiai változók specifikusak-e a depresszió három fő aspektusának (szomatikus, affektív, kognitív) bármelyikére. Végül felmértük, hogy a Beck Depressziós Kérdőív-II (BDI-II) pontszámai összefüggésben állnak-e a plazma triptofán metabolitok váltoásaival ebben a betegcsoportban.

A *4. vizsgálatban* célunk az volt, hogy korszerű MRI technikák (MRS, PWI, DWI) segítségével megvizsgáljuk a WML-eket migrénben és sclerosis multiplexben szenvedő betegeknél. Ezen kívül összehasonlítottuk az eredményeket egy kontrollcsoporttal, hogy meghatározzuk a két betegség közötti különbségeket.

III. NÉGY TANULMÁNY ÖSSZEGZÉSE

Multimodális képalkotó tanulmányaink során primer agydaganatban (1-3. vizsgálat) és migrénben vagy SM-ben (4. vizsgálat) szenvedő felnőtt betegek csoportjait vizsgáltuk. Az első három tanulmányt a Wayne State Egyetem (Detroit, Michigan, USA) Kutatási Etikai Bizottsága (Institutional Review Board) hagyta jóvá, míg a negyedik vizsgálatot a PTE Klinikai Központ Regionális Kutatásetikai Bizottsága. Minden résztvevőtől, azok felvilágosítása után, írásos beleegyezést kaptunk. A statisztikai elemzést a tanulmányokban az IBM SPSS Statistics 24.0-s verziójával (1-3. tanulmány) vagy 25.0-s verziójával (4. vizsgálat) végeztük. A p értékeket $<0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak

III.1. Multimodal imaging-defined subregions in newly-diagnosed glioblastoma: impact on overall survival (John et al. Neuro-Oncol, 2019)

III.1.1. *Célkitűzés:* Bár a glioblasztómák heterogén, infiltratív daganatok, kezelésük leginkább a kontraszthalmozó daganattömegre összpontosul. Ebben a tanulmányban a konvencionális MRI-t, DWI-t és AMT-PET-et kombináltuk, hogy feltárjuk a képalkotással meghatározott glioblasztóma alrégiókat, és értékeljük azok potenciális prognosztikai értékét.

III.1.2. *Betegek és módszerek:* Kontrasztanyagot T1, T2/FLAIR MR képeket, DWI-ből származó ADC térképeket és AMT-PET képeket elemeztünk 30 újonnan-diagnosztizált glioblasztómában szenvedő betegben. Öt tumor-alrégiót azonosítottunk az MRI kontraszthalmozás, a T2/FLAIR jelintenzitás és az AMT-felvétel alapján. ADC és AMT felvétel tumor/kontralaterális normál kéreg (T/N) arányokat ezekben a tumor-alrégiókban korreláltattuk, és meghatároztuk prognosztikai értéküket.

III.1.3. *Eredmények:* Összesen 115 MRI/PET által meghatározott alrégiót elemeztünk. A legtöbb daganat nemcsak magas AMT-felvételt mutatott (T/N arány $> 1,65$, $N = 27$), hanem egy alacsony felvételi alrégiót is ($N = 21$) a kontraszthalmozó daganattömegben belül. A kontraszthalmozáson túl terjedő magas AMT-felvétel szintén gyakori volt ($N = 25$), és alacsony ADC-vel társult ($r = -0,40$, $p = 0,05$). A magas AMT-felvétel (2,38-as T/N arány küszöbértékét meghaladó) a kontrasztanyag-halmozó tumor-alrégióban erősen prognosztikus volt a teljes túlélés tekintetében (kockázati arány: 7,83; 95% CI: 1,98-31,02, $p = 0,003$), klinikai és molekuláris genetikai tényezőktől függetlenül. A nem-reszekált, magas AMT-felvételű alrégiók előre jelezték a tumor progressziójának helyét a 10 betegben végzett kezelést követő PET vizsgálaton.

III.1.4. *Összefoglalás:* A glioblasztómák heterogén aminosavfelvételt mutatnak, ahol a magas felvételt mutató régiók gyakran terjednek a nem-halmozó, magas sejtsűrűséggel rendelkező agyterületre; ezen területek reszekciójának elmaradása előre jelzi a kezelést követő progresszió helyét. A magas triptofánfelvétel az MR-kontraszthalmozó tumor alrégiókban egy erős, független képalkotó biomarker a hosszabb általános túléléshez.

III.2. Multimodal imaging of non-enhancing glioblastoma regions (John et al. Mol Imaging, 2019)

III.2.1. *Célkitűzés:* A klinikai glioblasztóma kezelés elsősorban a kontraszthalmozó daganattömegre fókuszál. Az aminosav-PET további, nem-halmozó glioblasztóma-infiltrált agyi régiókat képes kimutatni, amelyeket nehéz megkülönböztetni konvencionális MRI-vel. PWI-vel kiegészített MRI-t aminosav PET-tel kombináltuk, hogy értékeljük eme nem-halmozó glioblasztóma régiókat.

III.2.2. *Betegek és módszerek:* Strukturális MRI-t, PWI-ből származó rCBV-térképeket és AMT-PET képeket elemeztünk 20 glioblasztómában szenvedő betegben. Az AMT-felvételt és az rCBV-t (T/N arányban kifejezve) nem-halmozó tumorrészekben hasonlítottuk össze, amelyek fokozott jelintenzitást mutattak a T2/FLAIR felvételeken.

III.2.3. *Eredmények:* AMT-PET képeken 13 tumor (65%) mutatott erőteljes heterogenitást a nem-halmozó, T2/FLAIR hiperintenz területeken, míg a nem-halmozó régiók a fennmaradó 7 esetben homogén AMT-felvételt mutattak (6 alacsony, 1 magas). Az AMT és az rCBV T/N arányok csak mérsékelt korrelációt mutattak a nem-halmozó régiókban ($r = 0,41$, $p = 0,017$), de a nagyon alacsony rCBV-vel ($<0,79$ T/N arány) rendelkező régiókban minden esetben alacsony volt az AMT felvétel.

III.2.4. *Összefoglalás:* Eredményeink a nem-halmozó, T2/FLAIR-hiperintenz glioblasztóma régiók metabolikus és perfúziós heterogenitását mutatják. Ezen régiók aminosav PET vizsgálatával kimutatható a gliómával infiltrált agyterület a kezelés pontosabb célzása érdekében; míg a kontraszthalmozó tumortömeg kívüli, nagyon alacsony rCBV-értékek valószínűtlenné teszik a megnövekedett AMT-felvételt ezekben a nem-halmozó glioblasztóma régiókban.

III.3. Depression and tryptophan metabolism in patients with primary brain tumors: Clinical and molecular imaging correlates (John et al. Brain Imaging Behav. 2021)

III.3.1. *Célkitűzés:* Az agydaganatban szenvedő betegeknél fokozott a depresszió kockázata, melynek hátterében a triptofán/kinurenin metabolizmusának zavara állhat. Ebben a tanulmányban primer agydaganatban szenvedő betegekben elemeztük a depressziós tünetek összefüggését klinikai és daganatos jellemzőkkel, valamint az agyi és szisztémás triptofán metabolizmussal.

III.3.2. *Betegek és módszerek:* Hatvan újonnan-diagnosztizált vagy rekurrens primer agydaganatban szenvedő beteget vizsgáltunk BDI-II-vel, és 34 betegnél AMT-PET vizsgálatot is végeztünk. A BDI-II pontszámokat korreláltattuk klinikai és tumoral kapcsolatos változókkal, valamint a nem-tumoros féltekében mért agyi regionális AMT metabolizmussal és a plazma triptofán-metabolitok szintjével.

III.3.3. *Eredmények:* Tizenhat beteg (27%) BDI-II pontszáma utalt depresszióra, köztük 6 mutatott közepesen súlyos/súlyos depressziót. A magas BDI-II pontszámok függetlenek voltak a klinikai és a tumoral kapcsolatos változóktól, kivéve az alacsonyabb Karnofsky

teljesítménypontozó skála (KPS) pontszámot. A rekurrens malignus gliómában szenvedő betegeknél a depresszió rövidebb túléléssel járt (kockázati arány: 3,7; $p = 0,048$). A magas BDI-II össz- és szomatikus alsókálak magasabb frontális kérgi és thalamicus AMT metabolikus értékekkel jártak együtt. Ezzel szemben a plazma triptofán- és kinurenin-metabolitok szintje nem korrelált a BDI-II pontszámokkal.

III.3.4. *Összefoglalás:* Eredményeink megerősítik a korábbi adatokat, miszerint a depresszió a primer agydaganatban szenvedő betegek több mint $\frac{1}{4}$ -ét érinti, nagymértékben független a daganat jellemzőitől, és rövidebb túléléshez vezet a rekurrens malignus gliómában szenvedő betegeknél. A PET képalkotás során magasabb triptofán-metabolizmust találtunk a frontális kéregben és a thalamusban a tumor-asszociált depresszióban szenvedőkben, mely alátámasztja a diszregulált triptofán/kinurenin metabolizmus szerepét ebben az állapotban.

III.4. Differentiation of hemispheric white matter lesions in migraine and multiple sclerosis with similar radiological features using advanced MRI (John et al., Front Neurosci, 2024)

III.4.1. *Célkitűzés:* A T2-súlyozott vagy FLAIR MRI-szekvenciákon látható fehérállományi hiperintenzitások az emberi agy olyan léziói, melyek migrénben és sclerosis multiplexben is megfigyelhetők.

III.4.2. *Betegek és módszerek:* Tizenhét migrénben és 15 relapszáló-remittáló SM-ben szenvedő WMH-s beteget, valamint 17, életkor és nem alapján migrén-csoporthoz illesztett, egészséges alanyt vizsgáltunk, konvencionális és korszerű MRI-technikákat (DWI, PWI, MRS) használva.

III.4.3. *Eredmények:* Mindkét betegcsoportban emelkedett T2 relaxációs idő, ADC értékek és csökkent NAA szint volt megfigyelhető az intraléziós fehérállományban az ellenoldali NAWM-hez képest, míg a kontroll személyek agyféltekéi között nem volt különbség. A migrénes betegeknél volt a legalacsonyabb intraléziós Cr és mI érték a három csoport közül, míg az SM betegeknél volt a legmagasabb az intraléziós T1 és T2 relaxációs idő, ADC és mI érték. Az ellenoldali NAWM-ben hasonló tendencia volt észlelhető az mI változásaiban migrénes és SM betegeknél. A perfúziós változókban nem találtunk különbséget egyik csoportban sem.

III.4.4. *Összefoglalás:* Multimodális tanulmányunk igazolta, hogy szövetkárosodás mindkét betegségben kimutatható. Annak ellenére, hogy a különböző korszerű MRI-mérésekben eltérések mutatkoztak (súlyosabb károsodást észlelve az SM-léziókban), nem tudtuk egyértelműen megkülönböztetni a két fehérállományi léziótípust.

IV. ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

Új megfigyelések:

- Az aminosav felvétel megkülönböztetheti a metabolikusan aktív glioblasztóma alrégiókat (amelyek gyakran magas sejtsűrűséget mutatnak) a nekrotikus vagy ödémás területektől, a daganaton belüli halmozó és nem-halmozó területeken.
- Összefüggés található az ADC és AMT-felvétel között az alrégiók teljes halmazában, amelyet a nem-halmozó, magas AMT-felvételű daganatos alrégiók (tumorrally infiltrált agy) és a nem-halmozó, alacsony AMT-felvételű, T2/FLAIR hiperintenz terület (peritumorális vazogén ödéma) vezérelt.
- A magas triptofánfelvétel az MRI-kontraszthalmozó tumor-alrégiókban erős, független képalkotó biomarkernek tűnik a hosszabb túléléshez az újonnan-diagnosztizált glioblasztómában szenvedő betegeknel.
- Az AMT-PET a tumorok többségében képes mind a tumor-infiltrált, mind a vazogén ödémát kimutatni, de a felvételi értékek csak gyenge összefüggést mutattak az azonos régiókban mért rCBV értékekkel. A nagyon alacsony rCBV-vel rendelkező területek azonban mindig alacsony triptofánfelvétellel jártak, ami inkább vazogén ödémára utal, az aktív infiltráló daganat helyett.
- A primer agydaganatban szenvedő betegek esetében nem volt szignifikáns összefüggés a BDI-II depressziós pontszámok és a klinikai vagy tumorrally kapcsolatos változók között, a KPS-pontszámok kivételével.
- A magasabb BDI-II pontszámok magasabb frontális kérgi és thalamicus (és kisebb mértékben temporális kérgi) AMT K értékekhez kapcsolódtak a nem-daganatos agyféltekében mérve, ami arra utal, hogy ezen területek diszregulált triptofán metabolizmusa szerepet játszhat a tumor-asszociált depresszióban.
- Nem volt összefüggés a depresszió mértéke és a plazma triptofán- és kinurenin-metabolitok szintjei között.
- Emelkedett T2 relaxációs időt, ADC értékeket és csökkent NAA értékeket találtunk az intraléziós fehérállományban az ellenoldali NAWM-hez képest migrénes és SM betegekben, míg a kontroll egyénekben nem volt különbség az agyféltekék között.
- A migrénes betegeknel volt a legalacsonyabb intraléziós Cr és mI érték a három csoport közül, míg az SM betegeknel volt a legmagasabb az intraléziós T1, T2 relaxációs idő, ADC és mI érték. Az ellenoldali NAWM-ben hasonló mI-tendenciát figyeltünk meg mindkét betegcsoportban.

Vizsgálataim azon a korábbi megfigyelésen alapultak, hogy a konvencionális MRI és a korszerű képalkotó technikák kombinálása további információkkal szolgálhat a különböző neurológiai betegségek képalkotásában. A fent összefoglalt négy tanulmány hangsúlyozza a multimodális képalkotás, például az aminosav-PET vagy MRS technikákkal kombinált MRI vizsgálatok értékét, amelyek pontosabb és kvantitatív információkkal szolgáltathatnak a különböző neurológiai betegségek (mint pl.: agydaganatok, migrén, SM) diagnosztizálásában és megkülönböztetésében. A fent

említett tanulmányok közül három bemutatta az AMT-PET hasznosságát a neuroonkológiában, mivel képes pontosan rávilágítani a glioblasztóma heterogenitására, és megkülönböztetni a metabolikusan aktív tumor alrégiókat a kontrasztanyagot halmozó és nem-halmozó területeken egyaránt. Ezen túlmenően, az eredmények igazolták a triptofán-felvétel prognosztikai értékét újonnan-diagnosztizált és rekurrens agydaganatokban szenvedő betegekben, valamint összefüggését a tumor-asszociált depresszióval, ami segíthet jobban megérteni a háttérben megbúvó mechanizmust és értékelni a diszregulált kinurenin útvonalat célzó farmakológiai beavatkozásokat. Bár ezek az adatok biztatóak, az AMT klinikai alkalmazása korlátozott a ^{11}C rövid felezési ideje (~20 perc) és az AMT bonyolult és nehézkes radioszintézise miatt. Kutatócsoportunk minduntalan kereste annak lehetőségét, hogy újabb, klinikailag megvalósíthatóbb, [^{18}F]-mal jelölt triptofán analóg tracereket fejlesszen ki, hogy leküzdje ezeket a korlátokat. Az újonnan kifejlesztett [^{18}F]-mal jelölt triptofán analógokkal végzett preklinikai vizsgálatok áttekintése után, az 1-(2- ^{18}F -fluoroetil)-L-triptofán ígéretes jelöltnek bizonyult a humán vizsgálatokban, mivel a kinurenin-útvonalon keresztül metabolizálódott, és erőteljes felvételt mutatott betegekből származó xenograft modellekben. Egy közelmúltban végzett kísérleti tanulmány igazolta, hogy nagy potenciállal rendelkezik a klinikai agydaganat-képalkotásban. További vizsgálatok kiterjeszthetik kezdeti eredményeinket egy nagyobb betegcsoportra, így segítve az agydaganatok kezelés előtti és utáni vizsgálatát.

Bár a negyedik vizsgálat számos különbséget talált migrénes és SM betegek fehérállományi lézióinak képalkotó markereiben, egyértelmű különbség nem volt kimutatható. További, nagyobb elemszámú tanulmányokban vizsgálva a közölt különbségeket, akár egy olyan küszöbérték meghatározásához is vezethet, amely segíthet a közeljövőben megkülönböztetni a két betegséget egymástól.

V. PUBLIKÁCIÓK

V.1. Tézishez kapcsolódó közlemények

1. **John F**, Bosnyák E, Robinette NL, Amit-Yousif AJ, Barger GR, Shah KD, Michelhaugh SK, Klinger NV, Mittal S, Juhász C. Multimodal imaging-defined subregions in newly-diagnosed glioblastoma: Impact on overall survival. *Neuro Oncol.* 2019 Feb 14;21(2):264-273. doi: 10.1093/neuonc/noy169. PMID: 30346623; PMCID: PMC6374760. **(IF: 10,247)**
2. **John F**, Robinette NL, Amit-Yousif AJ, Bosnyák E, Barger GR, Shah KD, Mittal S, Juhász C. Multimodal imaging of non-enhancing glioblastoma regions. *Mol Imaging.* 2019 Jan-Dec;18:1536012119885222. doi: 10.1177/1536012119885222. PMID: 31736437; PMCID: PMC6862774. **(IF: 2,763)**
3. **John F**, Michelhaugh SK, Barger GR, Mittal S, Juhász C. Depression and tryptophan metabolism in patients with primary brain tumors: Clinical and molecular imaging correlates. *Brain Imaging Behav.* 2021 Apr;15(2):974-985. doi: 10.1007/s11682-020-00305-7. PMID: 32767048; PMCID: PMC7865029. **(IF: 3,978)**
4. Bonomi R, **John F**, Patel S, Barger G, Robinette N, Amit-Yousif AJ, Dominello M, Juhász C. Multimodal neuroimaging of gliomatosis cerebri: A case series of four patients. *Acta Radiol Open.* 2020 Aug 21;9(8):2058460120942789. doi: 10.1177/2058460120942789. PMID: 32913666; PMCID: PMC7444143.
5. **John F**, Muzik O, Mittal S, Juhász C. Fluorine-18-labeled PET radiotracers for imaging tryptophan uptake and metabolism: A systematic review. *Mol Imaging Biol.* 2020 Aug;22(4):805-819. doi: 10.1007/s11307-019-01430-6. PMID: 31512038; PMCID: PMC7064410. **(IF: 3,488)**
6. **John F**, Kis-Jakab G, Komáromy H, Perlaki G, Orsi G, Bosnyák E, Rozgonyi R, Trauninger A, Eklics K, Kamson DO, Pfund Z. Differentiation of hemispheric white matter lesions in migraine and multiple sclerosis with similar radiological features using advanced MRI. *Front Neurosci.* 2024 May 9;18:1384073. doi: 10.3389/fnins.2024.1384073. PMID: 38784095; PMCID: PMC11112078. **(IF: 4,3*)**

V.2. Tézishez nem kapcsolódó közlemények

1. He M, Kis-Jakab G, Komáromy H, Perlaki G, Orsi G, Bosnyák E, Rozgonyi R, **John F**, Trauninger A, Eklics K, Pfund Z. Volumetric alteration of brainstem in female migraineurs with and without aura. *Clin Neurol Neurosurg.* 2024 Jan;236:108089. doi: 10.1016/j.clineuro.2023.108089. Epub 2023 Dec 19. PMID: 38141551. **(IF: 1,9)**
2. He M, Kis-Jakab G, Komáromy H, Perlaki G, Orsi G, Bosnyák E, Rozgonyi R, **John F**, Trauninger A, Eklics K, Pfund Z. The volume of the thalamus and hippocampus in a right-handed female episodic migraine group. *Front Neurol.*

- 2023 Oct 19;14:1254628. doi: 10.3389/fneur.2023.1254628. PMID: 37928149; PMCID: PMC10622660. (IF: 3,4)
3. Juhász C, **John F**. Utility of MRI, PET, and ictal SPECT in presurgical evaluation of non-lesional pediatric epilepsy. *Seizure*. 2020 Apr;77:15-28. doi: 10.1016/j.seizure.2019.05.008. Epub 2019 May 11. PMID: 31122814; PMCID: PMC6842677. (IF: 3,184)
 4. Jeong JW, Lee MH, **John F**, Robinette NL, Amit-Yousif AJ, Barger GR, Mittal S, Juhász C. Feasibility of multimodal MRI-based deep learning prediction of high amino acid uptake regions and survival in patients with glioblastoma. *Front Neurol*. 2019 Dec 17;10:1305. doi: 10.3389/fneur.2019.01305. PMID: 31920928; PMCID: PMC6928045. (IF: 2,889)
 5. Komáromy H, He M, Perlaki G, Orsi G, Nagy SA, Bosnyák E, Kamson Olayinka D, **John F**, Trauninger A, Pfund Z. Influence of hemispheric white matter lesions and migraine characteristics on cortical thickness and volume. *J Headache Pain*. 2019 Jan 10;20(1):4. doi: 10.1186/s10194-019-0959-2. PMID: 30630410; PMCID: PMC6734368. (IF: 4,797)
 6. **John F**, Maqbool M, Jeong JW, Agarwal R, Behen ME, Juhász C. Deep cerebral vein expansion with metabolic and neurocognitive recovery in Sturge-Weber syndrome. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018 Mar 12;5(4):502-506. doi: 10.1002/acn3.546. PMID: 29687028; PMCID: PMC5899918. (IF: 4,656)
 7. Darnai G, Nagy SA, Horváth R, Ács P, Perlaki G, Orsi G, Kovács N, Altbäcker A, Plózer E, Tényi D, Weintraut R, Schwarcz A, **John F**, Varga E, Bereczkei T, Clemens Z, Komoly S, Janszky J. Iron concentration in deep gray matter structures is associated with worse visual memory performance in healthy young adults. *J Alzheimers Dis*. 2017;59(2):675-681. doi: 10.3233/JAD-170118. PMID: 28671115; PMCID: PMC5523837. (IF: 3,476)
 8. Nagy SA, Horváth R, Perlaki G, Orsi G, Barsi P, **John F**, Horváth A, Kovács N, Bogner P, Ábrahám H, Bóné B, Gyimesi C, Dóczi T, Janszky J. Age at onset and seizure frequency affect white matter diffusion coefficient in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016 Aug;61:14-20. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.04.019. Epub 2016 May 24. PMID: 27232377. (IF: 2,631)
 9. Perlaki G, Horváth R, Orsi G, Aradi M, Auer T, Varga E, Kantor G, Altbäcker A, **John F**, Dóczi T, Komoly S, Kovács N, Schwarcz A, Janszky J. White-matter microstructure and language lateralization in left-handers: A whole-brain MRI analysis. *Brain Cogn*. 2013 Aug;82(3):319-28. doi: 10.1016/j.bandc.2013.05.005. Epub 2013 Jun 21. PMID: 23792788. (IF: 2,683)

V.3. Tézishez kapcsolódó prezentációk

1. Bosnyák E, **John F**, Robinette NL, Yousif A, Barger GR, Mittal S, Juhász C. Amino acid PET and perfusion MRI in contrast-enhancing and non-enhancing regions of glioblastomas. *Neuro Oncol* 2017;19 (suppl 6): vi161. Presented at the

- Annual Meeting of the Society for Neuro-Oncology, San Francisco, CA, Nov. 16-19, 2017.
2. **John F**, Bosnyák E, Robinette NL, Amit-Yousif AJ, Barger GR, Shah KD, Mittal S, Juhász C. Multimodal imaging-defined glioblastoma subregions: Impact on overall survival. *Neuro Oncol* 2018;20 (suppl 6):vi193. Presented at the Annual Meeting of the Society for Neuro-Oncology, New Orleans, LA, November 15-18, 2018. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy148.799>
 3. Juhász C, **John F**, Naveh A, Barger GR, Bomzon Z, Mittal S. Electric field intensities delivered by tumor-treating fields (TTFields) to glioblastoma regions: effect on treatment response assessed by amino acid PET. *Neuro Oncol* 2018;20 (suppl 6): vi187. Presented at the Annual Meeting of the Society for Neuro-Oncology, New Orleans, LA, November 15-18, 2018. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy148.775>
 4. Jeong JW, Lee MH, **John F**, Robinette NL, Amit-Yousif A, Barger GR, Shah KD, Mittal S, Juhász C. Automatic detection of high amino acid uptake regions in glioblastoma from multi-modal MRI: A full 3D U-net study of deep learned PET data. *Neuro Oncol* 2018;20 (suppl 6): vi189. Presented at the Annual Meeting of the Society for Neuro-Oncology, New Orleans, LA, November 15-18, 2018. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy148.785>
 5. Muzik O, **John F**, Mittal S, Juhász C. Fluorine-18-labeled PET radiotracers for imaging tryptophan uptake and metabolism in brain tumors. *Neuro Oncol*, 2019;21 (Supplement_3). Presented at the Meeting of the European Association of Neuro-Oncology, Lyon, September 19-22, 2019. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz126>
 6. **John F**, Barger GR, Mittal S, Juhász C. Depression in patients with primary brain tumors: Relation to clinical variables and tumor characteristics. *Neuro Oncol*, 2019;21 (Supplement_3). Presented at the Meeting of the European Association of Neuro-Oncology, Lyon, September 19-22, 2019. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz126>
 7. Juhász C, **John F**, Michelhaugh SK, Muzik O, Barger GR, Mittal S. Association of tryptophan metabolism and depression in patients with primary brain tumors. *Neuro Oncol*, 2019;21 (Supplement_3). Presented at the Meeting of the European Association of Neuro-Oncology, Lyon, September 19-22, 2019. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz126>
 8. Mittal S, **John F**, Naveh A, Bomzon Z, Barger GR, Juhász C. Evaluation of electric field intensity delivered by Tumor-Treating Fields therapy to PET-defined metabolic volumens in recurrent glioblastomas. *Neuro Oncol*, 2019;21 (Supplement_3). Presented at the Meeting of the European Association of Neuro-Oncology, Lyon, September 19-22, 2019. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz126>

VI. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretném kifejezni hálámat PhD. témavezetőmnek, Prof. Dr. Pfund Zoltánnak, aki lehetővé tette egyesült államokbeli utazásomat, aki bátorított ezekben az években, és akinek szakértelme és tudása felbecsülhetetlen volt a dolgozat írása során.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Juhász Csabának, az egyesült államokbeli (WSU) témavezetőmnek, hogy befogadott és támogatott az ott töltött éveim alatt, megtanított a neuroonkológiai képalkotás (főként AMT-PET) alapjaira, valamint a dolgozatom elkészítésében adott tanácsaiért.

Tanulmányaimat (1-3.) a National Cancer Institute (R01 CA123451 és P30 CA022453) kutatási ösztöndíjai támogatták (WSU). A 4. tanulmányt a TÁMOP-4.2.1/B, EFOP-3.6.2-16-2017-00008, TKP2021-EGA-16 és TKP-2021-EGA-13; továbbá a Magyar Agykutatási Program 2. és 3. (2017–1.2.1-NKP-2017-00002 és NAP 3.0), és a Translational Neuroscience National Laboratory (RRF-2.3.1-21-2022-00011) támogatta (PTE). Prof. Dr. Pfund Zoltán továbbá támogatást kapott volt a PTE ÁOK-KA-2017-23. EFOP-3.6.3-VEKOP_00009 grantekből.

Ez az értekezés sok ember munkájának segítségével jöhetett csak létre, mely személyeknek kifejezetten hálás vagyok.

Hálás vagyok Prof. Dr. Janszky Józsefnek és Prof. Dr. Komoly Sámuelnek, akik támogattak ebben a lehetőségben.

Szeretnék köszönetet mondani WSU-beli munkatársaimnak: Prof. Sandeep Mittal, MD (Chair, Neurosurgery), Geoffrey Barger, MD (Neurology), a WSU/Karmanos Cancer Institute Neuro-Oncology Multidisciplinary Team vezetői; Natasha L. Robinette, MD, és Alit Yousif, MD (Radiology), akik a klinikai MRI képek leletezését végezték; Thomas Mangner, PhD (PET Center, Children's Hospital of Michigan) az AMT előkészítésében kulcsszerepet játszó radiokémikus; Cathie Germain, Cynthia Burnett, betegtoborozásban és előjegyzésükben nyújtott segítségükért; és Lynda Ferguson, aki folyamatosan támogatta tevékenységünket a kutatásban végzett adminisztrációs munkájával.

Továbbá szeretnék köszönetet mondani Dr. Perlaki Gábornak és Dr. Orsi Gergelynek (Pécsi Diagnosztikai Központ) a spektroszkópiai adatok statisztikai elemzésében és értékelésében nyújtott segítségükért.

Hálás vagyok Dr. Horváth Rékának és Dr. Bóné Beátának minden támogatásért és tanácsért, amit a Pécsen töltött éveim alatt és azóta is kaptam tőlük.

Hálás vagyok továbbá a Children's Hospital of Michigan, PET Centrum, a PTE-KK Neurológiai Klinika és a Pécsi Diagnosztikai Központ a teljes személyzetének, a folyamatos tanácsokért, illetve a technikai részletekben nyújtott felbecsülhetetlen segítségükért.

Köszönettel tartozom még Dr. habil. Szakács Zoltánnak (ÉPC-Honvédkórház Neurológiai Osztály) a szakdolgozatom elkészítése során nyújtott támogatásáért.

Külön köszönetet szeretnék mondani minden barátomnak, akik mellettem álltak és végig támogatták munkám előrehaladását.

Végezetül szeretném kifejezni hálámat szüleimnek, testvéremnek, férjemnek, kislányomnak és nagyszüleimnek a szeretetükért, valamint az évek során nyújtott támogatásukért és bátorításukért.