

VÁLASZ DR. ENGELHARDT JÓZSEF PROFESSZOR ÚR, AZ MTA DOKTORA OPPONENSI VÉLEMÉNYÉRE

Tisztelt Professor Úr!

Köszönöm munkám alapos, mindenre kiterjedő véleményezését. Kritikus megjegyzéseit köszönöm és elfogadom. Külön köszönöm kérdéseit, amelyek pályázatom alapos áttanulmányozását tükrözik.

Örvendetes számomra hogy az opponens, a neurológiai tudományok és patológiai ismeretek egyik legismertebb szakértője, kutatója és oktatója az eredményeimet saját szakterületében is hasznos és új ismereteknek tekinti.

- *A craniális és spinális Schwannomák biológiai természetére vonatkozó megfigyeléseim FDG PET metabolikus karakterizáció során. Műtét, ill. sugárterápiát követően a recidíva biztos kimutatásában is szerepe van az eljárásnak.*
- *A gliomák malignitásának becslése glükózm metabolikus térkép alapján: a legnagyobb aktivitási terület értékének és a fehérállomány aktivitásának összevetésével a legbiztosabb. Biopsziás mintavétel a legaktívabb területből indokolt. Az FDG PET a daganatok biológiai természetéről ad több felvilágosítást, míg a Metionin-PET a daganat körülhatárolásának a biztosabb módszere.*

Professzor Úr kérdésére, hogy **„Mivel magyarázható, hogy ilyen biztosnak látszó eredmények ellenére a különböző munkacsoportok véleménye eltérő és ellentmondásos a módszerek alkalmazásáról?”** Válaszom a következő:

A közelmúltban, 2010-ben megjelent cikkünkben (Borbély et al: The pre-requisite of a second-generation glioma PET biomarker. J Neurol Sci, 2010, 298(1-2):11-16.) részletesen tárgyaljuk a glioma trészerek és a különböző munkacsoportok által alkalmazott nem egységes kiértékelések előnyeit és hátrányait.

Az eltérő és ellentmondásos vélemények az eltérő eredményekkel, az azt eredményező kiértékelési módszerekkel magyarázhatók. A munkacsoportok számoltak teljes tumor-átlagot, viszont a gliomák heterogének. Az adatok átlagolásával elveszett az eredmény lényege. A tumor bármely kicsi részletében elég a malignitás detektálása, nem kell a teljes volumen malignitása hozzá. A vizsgálat indikációja biopsziavétel előtt pontosan ez, és ha a mintavétel helye nem megfelelő, akkor a szövettani vizsgálati eredmény sem lehet optimális. Ugyancsak buktató lehet, az úgynevezett szemi-quantitatív mérés, az ellenoldali régiókhöz történő viszonyítás. Ez valójában a tumor-szöveti aktivitásnak az agyszövethez történő viszonyítása, ami nem elfogadható, személyenként változó, ott is előfordulhatnak laesiók,

neuronális deficit területek, vagy ellenkezőleg; de találkozhatunk különböző diaschisis jelenségekkel, és a beteg-előkészítés változósága is meghatározó függvénye.

Epilepsiás fókuszban a pentetrazóllummal provokált roham, még ha ugyanúgy zajlik is, hypoperfúziót okoz. Mi ennek a magyarázata?

A SPECT detektálás során mindkét, ictális és posztictális fázisra jellemző mintázatot kaptunk, mint amikor megkésve kerül bejuttatásra a radiofarmakon. Az epileptogén áréában csökkent aktivitást mértünk, a nyugalmi mintázattól kifejezettebb, mínusz területet, környéki perfúzióváltozással a nyugalmi vizsgálatokhoz viszonyítva, rohamzajlásra utalóan. A cerebellaris aktivitás fokozottabb a nyugalminál, de alacsonyabb az ictálisnál. Ez postictalis fázisra jellemző mintázat, amikor már lezajlik a roham és az azzal szoros párhuzamot mutató agyi aktivitásváltozás tükröződik a perfúziós térképben.

Örömmel tölt el, hogy a Bíráló, a szakma kiváló képviselője elismerően, új eredményként fogadja el a *beszéd féltekei dominanciájának meghatározását, az agyi plaszticitás feltérképezését vérátáramlás SPECT térképek alapján, ami kiválthatja az esetleg nem elvégezhető fMRI vagy PET vizsgálatot.*

Megtisztelő Professzor Úr érdeklődése és elismerése a Parkinson-kór betegekben végzett anyagcsere- és receptor-PET, -SPECT vizsgálatok eredményeit illetően. Kérdésére „...**a dopamin transporter SPECT-tel kapcsolatos vizsgálati eredmények. Voltak-e ilyen vizsgálatok?** Válaszom: igen, voltak, de ezek és más kutatási eredmények, megkésve vagy nem kerülhettek befejezésre, feldolgozásra, mivel 2005.-ben, az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézetben, az ország első PET/CT telepítésének befejezésével csaknem egy időben, az Országos Onkológiai Intézetbe kerültem dolgozni. Tekintettel, az új feladatokra, intézeti érdekekre, más feladatok, új szakmai területek kerültek prioritásra. A dopamin transporter SPECT-vizsgálatok eredményeit 2010-ben a szakma európai képviselőivel, multicentrikus vizsgálatok keretében /Mirzaei S., ..., Borbély K.,: *Fully automated 3D basal ganglia activity measurement in dopamine transporter scintigraphy (Spectalyzer)*. *Ann Nucl Med*, 2010, 24(4):295-300/ publikáltuk. Ezek az eredmények nemcsak a preszinaptikus dopaminrendszer/dopamin transporter módszer fontosságát jelölik, hanem az adatok kiértékelését segítő szoftver-programok klinikai jelentőségét is tárgyalja a megbízhatóság, reprodukálhatóság szemszögéből.

Professzor Úr megjegyzésére, hogy „A *”hazánkban elsőként” nem jelent semmiféle tudományos prioritást. A tudomány nemzetközi*, tisztelettel megjegyzem, hogy 23 éves koromban, kemény iskola után, orvosként kerültem Magyarországra és otthonról ered, velem maradt a kifejezés. Az *”elsőik között a nemzetközi irodalomban” pedig homályos megfogalmazás. Meddig számít az elsőik között lenni?* Körülbelül egy éven belül, hasonló üzenettel, más szerzőktől is jelent meg publikáció, de az eredmény saját és nem más közlés ötletének az átvételéből ered.

Professzor Úr kérdésére, hogy „**Egy esetből, különösen egy toxicus hatásnak tulajdonított Parkinson kórról lehet-e általános érvényű következtetéseket levonni az idiopáthiás**

betegségre? Lehetett-e igazolni valóban a toxicus (MPTP-MPP) eredetet, vagy csak valószínűsíthető a foglalkozási expositio alapján?

A covariációs mintázatok feldolgozását segítő statisztikai módszerek, referencia adatbázis, kontrollcsoportok alkalmazása, valamint a dopamin és szerotonin rendszert jelölő trésszer PET vizsgálatokban alkalmazott trésszerkinetikai modellek megbízhatósága alapján értékeltük az eredményeinket és vetettük fel az eredmények mögött valószínűsíthető következtetéseket, amit a munkacsoport és más későbbi kutatási eredmények megerősítettek. A publikált beteg anyaga azért lett kiemelve az e típusú vizsgálati csoportból, mert a vizsgálat idejében feltételeztük a **toxicus (MPTP-MPP) eredetet**, ami később igazolódott. A 37 éves férfibeteg metabolikus és receptor PET vizsgálatai az akkori munkahelyemen, Amerikában, a National Institutes of Health-ben történtek, és a későbbiekben, a beteget Dániában, kutató kollégám követette. A beteget 28. éves korában diagnosztizálták Parkinson-kórral. A beteg gyógyszereszként MPTP-t szintetizált kg-okban, amikor az MPTP toxikus hatása nem volt ismert.

Perfúziós SPECT és glucose metabolikus PET vizsgálatokat végzett és olyan eltéréseket mutatott ki 5 kényszerbetegségben szenvedőn, amelyek az orbito-frontális subcorticalis, striato-pallidális pályák és a cinguláris posterior régiók működésváltozásával függenek össze. A mintázatok még ebben az öt betegben is jelentős egyéni variációkat mutattak, melyek megváltoztak a pszichochirurgiai műtétek után. Ilyen jelentős variabilitással, a 4. táblázatban bemutatott mindegyiküket érintő különböző comorbiditásokkal terhelten, feltehetően különböző pszichiátriai kezeléseken átesett, kis számú beteg vizsgálatából le lehet-e vonni hitelesen azt a következtetést, hogy a vizsgálatok jól alkalmazhatók a betegek műtetre való optimális kiválasztásában, a therapiás hatás mérésében?

Nem csak öt beteget vizsgáltunk, de műtétben csak ez az öt gyógyszer rezisztens beteg részesült, akiknek a műtét jelentette az egyedüli terápiás lehetőséget. A képalkotó vizsgálatok közül a PET és SPECT mérések mutattak eltérést. A preoperatív és posztoperatív adatok igen szoros párhuzamot mutattak a klinikummal. A betegek hosszú távú követése, az irodalmi adatok, későbbi tapasztalatok alátámasztották az eredményeket. Kis betegszámú esetekben, a covariációs mintázatokkal járó kórképekben, a megfelelő statisztikai módszerek alkalmazása, referencia adatbázis alkalmazása fontos, mivel objektív feldolgozást eredményez és jelentősen csökkenti „az intra- és interobserver variabilitás”-t.

20 Tourette syndromában szenvedő betegben is a perfúziós mintázat nagy variációit találta. A változások több helyet érintenek. Az adatokból kissejlik-e az, hogy a Tourette syndromában a SPECT módszer biomarker értékű lehet? Az orbitofronto-striato-pallido-thalamo-corticalis hurok túlaktivált működését maguk állapították meg, vagy irodalmi adat? A vérátáramlási SPECT vizsgálatok eredményei a klinikai kép különbözőségét erősítették meg, de szoros párhuzamban álltak a korábbi PET metabolikus vizsgálatok eredményeivel. Ez utóbbiakat ki végezte? Ugyanazon a betegeken végezték-e, vagy csak irodalmi adatok? Az 1. táblázatban ezek a vizsgálatok nem szerepelnek.

Terápia rezisztens Tourette szindróma (TS) betegekben a perfúziós mintázat széles variációt mutatott, megerősítve a klinikai kép sokrétűségét. Eltérő mintázatot találtunk a csak TS, TS és OCD, TS és ADHD betegekben, de ilyen jellegű következtetések levonásához tervezett követésre, későbbi kontroll vizsgálatokra lett volna szükség. A mintázatok hátterében felmerült orbitofronto-striato-pallido-thalamo-corticális hurok túlaktivált működését, mint az anyagból látható, nem mi, hanem PET vizsgálatok alapján más munkacsoportok vetették fel. A TS patofiziológiájában, fontos jelentőség tulajdonítható különböző receptorrendszerek, dopamin-, szerotoninrendszerek érintettségének, ezért ezekben a betegekben is fontosak lehetnek a multiparametrikus, multitrésszer technikai mérések.

Az utolsó vizsgálatokban, de számos többiben is csak utalás történik kontrollok használatára az összehasonlítások érdekében. A megbízható klinikai vizsgálatok használnak normál és beteg (más betegségben szenvedő, mint a vizsgált csoport) kontrollokat. Megtudhatunk-e többet a kontroll csoportokról? Ezeknek az ismertetése csaknem olyan fontos a disszertációban, mint a betegek vizsgálati eredményeié. Nem megfelelő kontrollok használata hamis következtetésekhez vezethet. A bíráló számára a kontrollok nem ismerete bizonytalansági faktor az adatok értékelését illetően.

A PET és SPECT munkákban kontrollcsoportok, referencia csoport adatbázisokat / (pl. *Pagani M., Salmaso D., Borbely K.*: Optimisation of statistical methodologies for a better diagnosis of neurological and psychiatric disorders by means of SPECT. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2005, 8(2):140-149.)/ alkalmaztunk, kor-és nem szerinti bontásban. A SPECT munkák során alkalmazott szoftverek saját szakmai koncepció, ismereteken alapuló, illetve szakmai igényeknek megfelelően készültek. Ezek a programok ugyancsak fontosak a standardizált agyi képalkotásban, az objektív, jól reprodukálható mérésekben. Kiküszöbölhető, de legalább is minimálisra csökkenthetők a szubjektív faktorok.

És végül megköszönöm Engelhardt Professzor Úr elismerő szavait, megjegyzéseit, érdekes szakmai kérdéseit és eredményeim új eredményként való elfogadását az Ön által felsorolt, illetve megjelölt területekben és témákban.

Budapest, 2011-02-11

Tisztelettel:

Dr. Med.habil. Borbély Katalin
Főorvos, egyetemi magántanár
Országos Onkológiai Intézet
PET/CT Ambulancia
1122 Bp., Ráth György u. 7-9.
Tel.: 06-1-224-8600
Fax: 06-1-224-8720
E-mail: katalin.borbely@oncol.hu