

**VÁLASZ DR. ZÁMBÓ KATALIN PROFESSZOR ASSZONY OPPONENSI
VÉLEMÉNYÉRE**

Tisztelt Professor Asszony!

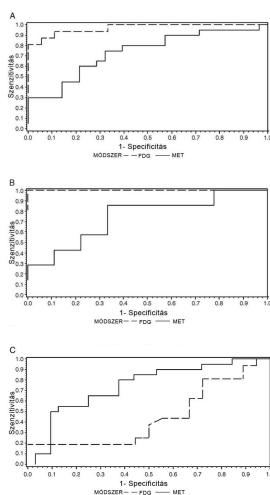
Köszönöm pályázatom véleményezését, kritikus megjegyzéseit és kérdéseit. Öröndetes számomra hogy az Opponens, a Pécsi Tudományegyetem Nukleáris Medicina Intézetének Intézetvezető egyetemi tanára, az eredményeimet, szakterületében hasznos és új ismereteknek tekinti. Köszönöm elismerő szavait eredményképeim kiváló minőségét illetően, ami egyik alapvető feltétele nemcsak a tudományos munkák eredményének, hanem a mindennapi rutinnak is.

2.3.1. Schwannomák és gliomák

Az Opponens azon megjegyzésére, hogy **(1.)„A ROI kijelölési technika során 6 és 8 mm átmérőjű ROI-kat alkalmaz, amelyek alig nagyobbak a PET készülék térbeli felbontóképességénél.”** Válaszom: a kamerák felbontási adottságainak függvényében, ezt tartottam megfelelőnek. Ezen átmérőjű ROI-kal megbízhatóan mérhető az anyagcsereszint-változás a legkisebb területben, viszont kiküszöbölhető az átlagolás, az egymás melletti területek nem mosódnak össze.

Az Opponens azon kérdésére, hogy **(2.)„Milyen statisztikai algoritmusokat használt, és milyen értékek alapján beszél szignifikanciáról és szoros korrelációról? Ezt a kérdést egyébként a több betegcsoport adatainak elemzése kapcsán is fel kell tenni, mivel ...szignifikancia számítással és korrelációt bizonyító értékekkel általában nem találoztam, csak a tény kijelentésével.”** Válaszom: a 148. oldalnyi terjedelmű értekezésemben, lévén nem módszertani vagy statisztikai irányultságú, nem a statisztikai számítások részletezését prioritáltam, hanem a klinikai szempontból fontos eredményekre fókuszáltam. Úgy ítélem meg, hogy a kutatási eredményeimhez vezető statisztikai számításokat, a szignifikancia értékeket szükséges mértékben ismertetem a pályázatomban, a betegek és módszer részeknél meghivatkozom az idevonatkozó forrásmunkákat, ahol részletes betekintés nyerhető az adott témába. A statisztikai módszer kiválasztása minden témakörben alapos mérlegelést kívánt, szükség szerint szakértő biostatistikus bevonását. Helyenként a gyógyszeripar gyakorlatából merítve, a legnagyobb követelményeknek megfelelő statisztikai módszereket alkalmaztuk a vizsgálat céljának és a hipotézisnek alárendelve. A schwannomák és gliomák esetében, a kapott, normalizált alapú regionális metabolikus adatokat, több anatómiai struktúra cukorfelvételéhez viszonyítottam, keresve az optimális diagnosztikai index

megjelölésének lehetőségét és a kapott adatokat a sebészi, szövettani és betegkövetési adatokkal korreláltam. Ezek a korrelációs adatok megerősítették az arány-viszonyok különbözőségére vonatkozó hipotézist, nemcsak csoportokba bontva a betegeket, de esetenként is. A választott statisztikai számítások és azok eredményeinek ismertetését, itt például, a tumorok optimális diagnosztikai paramétereinek keresése alkalmával, jól prezentálja az „**1. táblázat**”, a „Normalizált regionális glükózmétabolikus értékek” összevetését a sebészi és maximum 8 éves posztoperatív követéssel. A „**2. táblázat**” a „Regionális glükóz-halmozási értékeket szemlélteti szövettani grádus szerint csoportosítva”, a teljes betegcsoportban, low-grade és high-grade, primer és recidív tumorokra bontva. A „**3. diagram**” szemlélteti a legjobb diagnosztikai paraméter keresésében a hatásfokjellemző karakterisztikus görbét (Receiver Operating Characteristic Curve, ROC), ahol FDG PET esetében a ROC görbe alatti terület erősen megközelítette az 1-et (az elméletileg elérhető maximális értéket) (AUC=0.975, [0.915,1]) (3. B. diagram).



3. diagram A) a tumor átlagos trészervetvéti értékének aránya a fehérállományi értékhez; B) a maximális tumorfelvételi érték aránya a fehérállományi értékhez; C) a tumorfelvételi érték aránya a tükrörégió trészervetvéti értékéhez.

Az Opponens azon megjegyzésre, hogy **(3.)„az alkalmazott paraméterek megfelelőek, kivéve a legjobbnak tartott tumor maximális aktivitás érték/fehérállomány felvételi érték...”** Feltehetően félreértés történt, a „... **kivéve...**” helyett a „különösen” kifejezés felel meg. A malignitás eldöntésében, a legmegbízhatóbb diagnosztikai indexnek a „tumor maximális aktivitás érték és fehérállomány felvételi érték” aránya bizonyult, ahogy az előzőekben szó volt róla (a hatásfokjellemző karakterisztikus görbe elemzésből egyértelműen kitűnik, ld. 3. B. diagram).

Az Opponens megjegyzi, hogy **(4.)„Bár a normális fehérállomány ROI aktivitása feltehetően egyenletesen alacsony, korrektebb lenne itt is a maximális aktivitást figyelembe venni.”** Válaszom: A programok automatikusan adják a maximális ROI értékeket, mindenütt azzal számoltunk. A fehérállomány aktivitásszintje relatíve homogén, ellentétben, a

daganatokkal. Kivételt képezhetnek a nukleáris medicinában ismert jelenség miatt, a szórás következményeként, a cortex közeli fehérállományi ROI-k, amelyeket ez okból nem javasolt alkalmazni.

2.3.2. Epilepszia

Az Opponens azon megjegyzésére, hogy (1.)**„...olyan betegek anyagát vizsgálták, ...akiknek az ictális SPECT eredménye korrelált a klinikai adatokkal...” Nem önkényes ez a betegválogatás a módszer teljesítőképességének vizsgálata szempontjából?”** Válaszom: A vizsgálatom célja a „**provokált ictális** vizsgálatok perfúziójának” tanulmányozása és a megbízható kiértékelését célzó, „**mintázattérkép kialakítása**” volt, amelyhez az ictális vizsgálatok úgynevezett „marker-értékű” ictális mintázattérkép alapul szolgáltak. Ezért a betegválogatás célzott volt. A preoperatív kivizsgálás részeként végzett ictális vizsgálatok roppant idő-, költség-, és technika-igényesek, speciális tudás, odafigyelés, speciális csapatmunka feltételeket kíván. Rohamozni nem az időbeosztásunknak megfelelően kezd a beteg, ezért fontosnak gondoltam a provokáció lehetőségét alkalmazó kollégák munkáját segíteni, megbízható kiértékelési mintázat kidolgozásával. Munkámban nem tartottam elegendőnek és megbízhatónak a csak nyugalmi vizsgálatokkal történő összehasonlítást, hanem típusos, „marker-értékű ictális mintázat térkép” kialakítását dolgoztam ki, amihez viszonyíthattam a „**provokált**” ictális-mintázatot. A nyugalmi vizsgálat mindegyik mintázat-térkép szerves része volt.

2.3.3. Neuronális aktiváció, agyi plaszticitás

Az Opponens azon megjegyzésére, hogy (1.)**„a beszédaktivációs oldaldifferenciát...(BAL-JOBB)/[(BAL+JOBB)/2]x100” képlet...”** majd „**epilepsziában ugyanezt... a ((BAL-JOBB)/JOBBx100) képlet alapján számította ki a szerző.**” A későbbiekben „**gliomákban és Parkinsonban...**”. „**A két képlet valóban különbözik, vagy elírás történt?**” „**Ha valóban más a képlet, akkor mivel magyarázható a két számítási mód különbözősége?**” Válaszom: A két képlet valóban különbözik. A biostatistikai módszer kiválasztása minden esetben alapos mérlegelést kíván, esetleg szakértő biostatistikus véleményét. A választást befolyásoló legfontosabb tényező minden esetben a vizsgálat célja és hipotézise volt. A Parkinson-kór betegeknél, például az aszimmetria a betegség egyik klinikai jellemzője volt, és a vizsgálat célja ennek az aszimmetriának PET általi kimutatása volt, csakúgy az epilepszia preoperatív kivizsgálásában, míg a beszédaktivációs SPECT vizsgálatban az aszimmetria nem a betegség tüneteként jelent meg, hanem a féltekei dominancia meghatározására szolgált. A kérdésben említett különböző képletek közt egyébként az egyetlen különbség, hogy mit tekintettünk

viszonyítási alapnak – ezt mindig a vizsgálat céljának megfelelően választottuk ki. Az aszimmetrikus Parkinson-kór betegeknél a klinikai szempontból nem érintett oldalt tekintettük „jobb oldalnak”, hasonlóan az egészséges kontrollokhoz; míg a féltekei dominancia vizsgálatában a két oldal átlagát számoltuk.

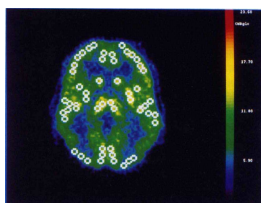
A gliomák vizsgálatában ennél bonyolultabb volt a helyzet, ott a vizsgálat egyik célja a tumor malignitást legjobban jellemző (pontosabban: a malignitási fokokat egymástól legjobban szétválasztó) paraméter megtalálása volt. Az egyszerű százalékszámítás ebben az esetben nem lett volna elegendő, a diagnosztikai próbák statisztikájának teljes eszköztárát fel kellett használnunk, és ROC (Receiver Operating Characteristic Curve – hatásfokjellemző karakterisztikus görbe) elemzést alkalmaztunk. A legjobb elválasztást az a paraméter biztosítja, amelyiknek esetében a legnagyobb a ROC görbe alatti terület.

Nagyon fontosnak tartjuk még a statisztikai eredmények közlésénél, hogy ne csak a pontbecslést, hanem a becslés pontosságának valamilyen jellemzőjét (pl. konfidencia-intervallum) is mindig megadjuk. Ennek kiszámításához szükség esetén biostatistikus segítségét vesszük igénybe.

Az Opponens azon megjegyzésére, hogy **(2.)„...Jobb féltekei dominanciával rendelkező betegből mindössze kettő van, ebből csak erős fenntartással lehet következtetéseket levonni.”** Válaszom: a balkezesek táborá elenyésző a jobbkezesekhez viszonyítva, ezért a 2 balkezes, illetve a 2 jobb féltekei dominanciával rendelkező egyén jelentősen erősítette az eredményeket. A megfelelő biostatistikai módszerek, adatbázisok alkalmazása egy mintázatterkép alapján is felismerheti, vagy elvetheti a feltett hipotézist. Ugyanakkor örömmel tölt el, hogy az Opponens meggyőzőnek és szépnek véleményezi az eredményképeimet. A több mint 6 impakt faktoros Neuroimage folyóirat elsőként közölte az adatokat.

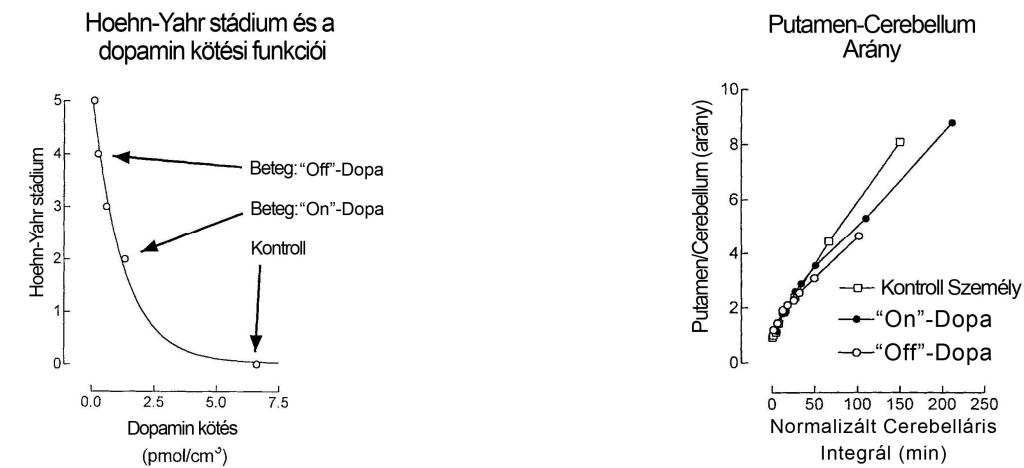
2.3.4. Mozgászavarok

Az Opponens e témakörben is megjegyzi a **(1.)”...a 8 mm-es ROI felhelyezést...ugyancsak az említett képletet alkalmazza: BAL-JOBB/JOBBx100”.** Válaszom: a ROI-típusok, ROI-méretek választását a korábbiakban indokoltam és a mellékelt, (a pályázatban 2.) ábra jól illusztrálja, hogy az alkalmazott ROI-kijelölés az agyszeletek teljes egészéről nyújt adatokat. A fehérállományi metabolikus-szint értékeket elsősorban a centrum semiovale ROI-ból nyertük.



1. ábra ROI template-szelet

További Bíráló-i megjegyzés: (2.) „Az eredményeknél a 6. diagramon a látványnál meggyőzőbb lett volna a korrelációs koefficiens értékének feltüntetése.”



1. diagram Hoehn-Yahr stádium és dopamin kötési funkciói.

2. diagram Putamen-cerebellum arányok, normalizált idő-aktivitás koncentrációk a beteg és egészséges önkéntes személy referencia régiójában (cerebellum).

A 6. diagram a klinikai stádiumban bekövetkezett változást illusztrálja „On”-Dopa-terápiás hatásban, 11C-NMSP vizsgálat alkalmával. Ez szakmailag fontos, mert ez alapján merült fel a háttérben álló mechanizmus tisztázásának szükségszerűsége. A 7. diagram viszont illusztrálja a normalizált cerebellaris integrál változásokat és a putamen/cerebellum arányok összefüggését, illetve a receptortelítettség-szint változásokat „Off”-Dopa és „On”-Dopa-terápiás hatásban, egészséges önkéntes személy 11C-NMSP vizsgálatával összehasonlítva, igazolva a felmerült hipotézist.

Az Opponens azon megjegyzéséhez, hogy a (3.) „26. oldalon a fejezet címben „...11C-NMSP (metilspiperon) PET posztzinaptikus receptor térkép” szerepel, miközben maga a fejezet 18F-fluorodopa preszinaptikus D2 receptor markerrel végzett vizsgálatokról szól.”

Válaszom: a 18F-fluorodopa preszinaptikus D2 receptor vizsgálatok elemzését két okból is elkerülhetetlennek gondoltam. Egyik, a betegség megfelelő tisztázása. A másik ok, hogy MPTP-okozta Parkinson-kór betegről van szó, akinél „On”-Dopa-terápiában végzett NMSP PET vizsgálata során észleltük a nagymértékű állapotromlást. Az ideig sem az irodalomban, sem magunk nem talákoztunk hasonló esettel, annak ellenére, hogy multi-centrikus, több kutató intézet együttes munkájáról volt szó. Sokan szerettük volna tisztázni a klinikai állapot hátterét. A megfelelő választ keresve, nem éreztem elegendően megbízhatónak, ha csak a posztzinaptikus rendszer lehetséges állapotait elemzem.

2.3.5. Demenciák

Az Opponens megjegyzi, hogy (1.), **a 21. ábrán látható FDG PET felvétel metszetsorain az occipitális régiók egy részében is hipometabolizmus figyelhető meg, az ábra aláírásában azonban megtartott metabolizmus szerepel.** Válaszom: a vizsgálatokat minden betegben,ingerszegény környezetben és a lehetőség szerint füldugó és szemtakarás alkalmazásával végeztük. Ezért megtartott és nem alacsony a metabolizmus. A nyitott szem melletti beadásnál valóban magasabb aktivitásértékekkel lehetett volna találkozni.

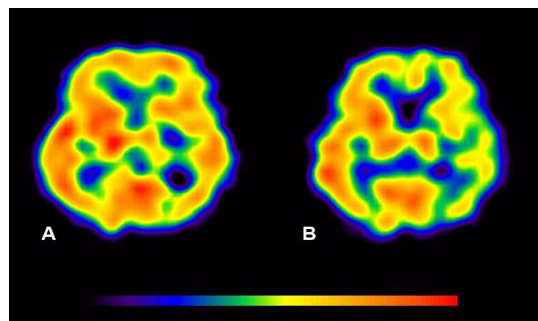
Az Opponens megjegyzése, hogy a (2.), **Jelölt nem fejtette ki, hogy hogyan segíti az acetazolamid terhelés és nyugalmi vizsgálat együttes értékelése a differenciál-diagnózist, illetve mit eredményezett a perfúziós és receptor SPECT vizsgálatok összevetése.**

Válaszom: az acetazolamid terhelés és nyugalmi vizsgálat együttes értékelése a betegszelekció célját szolgálta. Segítségével a választott betegeinkben a differenciáldiagnosztikát céloztam pontosítani, mivel magas szenzitivitással derít fényt az esetleges vascularis tényezőkre, míg a receptor vizsgálatok alkalmazása a lehető legkorábbi információt nyújtja adott receptor rendszerek érintettségéről, aminek korai tisztázása a beteg számára egyértelműen a legoptimálisabb, de akár személyre szabott terápiás vezetést is eredményezhet.

2.3.6. Cerebrovaszkuláris folyamatok

Örömmre szolgál, hogy az Opponens itt is meggyőzőnek és szépnek ítéli a munkám minőségét. Ezek a képek, a standard és minőség szem előtt tartásával nyújtják a megbízhatóságot a kutatásban és napi rutinban egyaránt.

Az Opponens azon megjegyzésére, hogy (1.), **A 28. ábra B képen stroke szubakut stádiumában a bal oldali thalamusz tracer-felvétele nem magas, legfeljebb magasabb az akut stádiumban látható csökkenésnél, a képen az ellenoldalival megegyezik. A képen teljes bal agyfélteke alacsonyabb aktivitást mutat, nem csak a frontotemporális régió.**

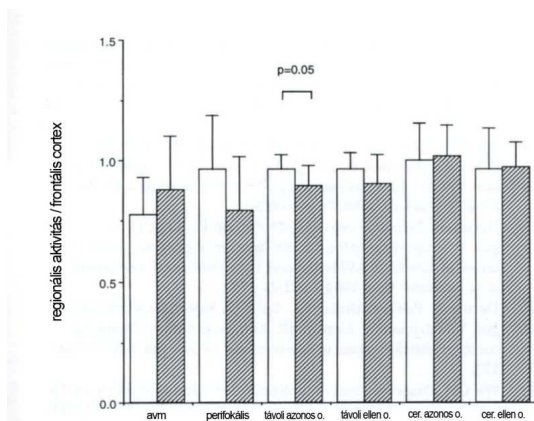


2. ábra Nyugalmi vérátáramlás SPECT transzverzális metszetképek (A, B). Stroke, akut stádium: a bal oldali thalamusz csaknem teljes területében csökkent perfúzió, kismértékű frontotemporális hipoperfúzióval (A). Szubakut stádium: magas tréserfelvétel a bal oldali thalamusz teljes területében, kiterjedt frontotemporális perfúzió csökkenéssel (ipszilaterális diaschisis) (B).

Válaszom: Örülök az Opponens megjegyzésének, mert jó példa arra, hogy milyen buktatói lehetnek az ellenoldali régiókhoz történő viszonyításnak. A laedalt területek feldolgozásában

fontos a normalizált adatokkal történő véleményezés, normális adatbázisok és lehetőség szerint adott betegség-csoportokra jellemző „marker” mintázatok alkalmazása. Az ábraszövegben jelöltem, hogy a thalamus (A) perfúziója nagymértékben *csökkent*, és csak kismértékben az azonos oldali fronto-temporalis régióban. Míg szubakut stádiumban (B), a fronto-temporalis régió perfúziója tovább romlik / a perfúziócsökkenés kifejezettebb, ellentétben a thalamussal, ahol a tréserfelvétel *nagyobb*, az *előző* mérési adatokhoz viszonyítva. Ez a fokozódás szignifikáns.

Az Opponens azon megjegyzése, hogy a (2.), **12. diagramon – AVM embolizáció előtti és utáni regionális metabolikus aktivitás – nem egyértelmű, hogy mely oszlopokra vonatkozik a szignifikáns különbség.**



Arteriovenous malformációk embolizációjának hatása a regionális metabolikus aktivitásra. Normalizált regionális glükózmétabolikus aktivitás embolizációt megelőzően (fehér oszlop), és követően (fekete oszlop).

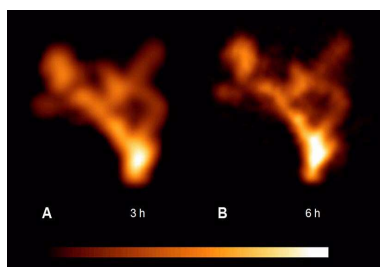
Válaszom: Az oszlop-párok közötti metabolikusszint-különbségek nagyságát a $p=0.05$ alatti megjelölés illusztrálja. Szignifikáns különbséget legkifejezettebben perifokálisan (a 2. oszlop-pár illusztrálja), a nádusban (1. oszlop-pár); és kisebb mértékben, de szignifikáns értékben az azonosoldali és ellenoldali távoli régiókban (3. és 4. oszlop-párok) mértünk.

2.3.7. Liquortéri pathológia

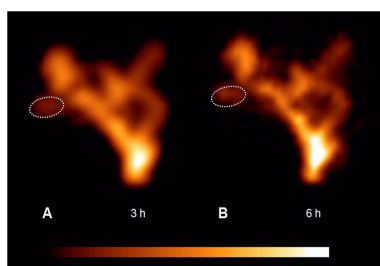
Az Opponens azon megjegyzésére, hogy (1.), **A 42. és 43. ábra csak szagittális SPECT metszeteket mutat, pedig az oldaliság eldöntésére szükséges lenne a transzverzális vagy horizontális metszetek bemutatása is.** **Válaszom:** A liquorcsorgás SPECT vizsgálatokban ez a rutin, kivéve az otorrhoea diagnosztikáját. A szummációs, régi kamera felvételek esetében, az oldaliság eldöntésére fontos a coronalis és transzverzális metszetek bemutatása.

Az Opponens azon megjegyzésére, hogy a (2.), **42. ábrán klinikailag jobb oldali liquorcsorgás kivizsgálásakor bal oldali radiofarmakon halmozást talált a lamina cribrosa középső harmadában, bár ezek a szagittális felvételeken nem láthatók.**

Válaszom: jelölő nyilakat a kép egyértelműsége miatt nem alkalmaztam, kifejezett aktivitás látható a liquor/radiofarmakon kilépésének területében, amit a 42. „Magyarázó” ábrán jelölök.



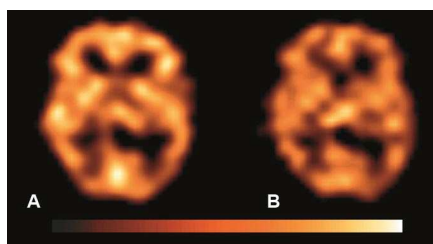
3. ábra ^{99m}Tc -DTPA liquoric SPECT 3 (A) és 6 órás (B) bal oldali sagittális metszetsorok. Klinikailag *jobb oldali*, liquorcsorgás. A radiofarmakon extracranialisan, *baloldalon* detektálható a lamina cribrosa középső harmadában (A, B). Műtétileg igazolt.



42. „Magyarázó” ábra. A fehér szaggatott ellipszis területében látható az extracranialisan megjelent nyomjelző, a liquorcsorgás igazolásaként és rámutat a sipoly helyére, ami műtétileg igazolt.

2.3.8. Pszichiátria

Az Opponens megjegyzésére, hogy **(1.)„Nehezen értelmezhető a 48. ábra, ahol - az aláírással ellentétben - a preoperatív felvétel tűnik normálisnak, és a posztoperatív felvételeken látható egyenetlen aktivitás eloszlás, perfúzió csökkenés”.**



4. ábra Nyugalmi agyi vérátáramlás SPECT transzverzális metszetképek (A,B). Terápiarezisztens kényszerbeteg. Preoperatív felvételen a nucleus caudatusokban aszimmetrikus perfúzió, jobb oldali túlsúllyal a striatumokban, bal oldali túlsúllyal a thalamusokban, a cingularis és mindkét oldali frontális régióban intenzív, egyenetlen perfúziófokozódás (A). Posztoperatív felvételen szignifikánsan rendeződött perfúziós viszonyok (B), ami párhuzamban állt a klinikai javulással.

Válaszom: a perfúziós mintázattal a klinikai kép preoperatív és posztoperatív egyaránt korrelált. Műtét előtti felvételeken hiperaktív területek mérhetők, számos, az ábraszövegben felsorolt régiókban (striatumokban, thalamusokban, a cingularis, mindkét frontális lebenyben) (A). A műtét utáni képeken a magas aktivitású területek intenzitása szignifikánsan csökken, *normalizálódott perfúziós viszonyok, ami jól korrelált a klinikai adatokkal.*

2.3.9. Statisztikai analízisek, szoftverprogram-könyvtárak, adatbázisok

Örvendetes számomra, hogy az Opponens saját szakterületében, illetve ebben a fejezetben is az eredményképeket szépeknek és meggyőzőeknek véleményezi. Mivel az Opponens számára ennek a területnek az eredménye nem jelent új eredményt, bár alapja a képalkotó szakma megbízhatóságának, ezért nem látom szükségét a véleményem további kifejtésének.

2.3.10. A PET diagnosztika és kutatás applikációjának szükséges eszközei

Az Opponens megjegyzi, hogy **(1.)„...a felvetés inkább szakmapolitikai, mint tudományos jellegű”**. Megköszönöm Zámbó Professor Asszony megjegyzését, szavaival élve, **„múlhatatlan érdemeim”**-et illetően e területben. A kidolgozott PET diagnosztikai algoritmus egyes részei 1995.-ben a világon egyedülállóak voltak.

Az Opponens azon **kérdésére**, hogy **„1. Schwannomák és gliomák: Mi indokolja a kisméretű, 6-8 mm-es ROI területek kijelölését? Mit jelent számítástechnikailag az, hogy „minden ROI értéket a beteg saját adataihoz normalizálva kaptunk...”? Milyen statisztikai algoritmusokat használt, és milyen értékek alapján beszél szignifikanciáról és szoros korrelációról?”** Válaszom: A korábbiakban részben válaszoltam. A többnyire heterogén tumorokban, a tumorok-átlagolása hibához vezethet, a tumor-adatok átlagolásával elvész az eredmény. Ha malignitás detektálható a tumor egy kicsiny részletében, az malignitást feltételez. A gépek felbontása engedélyezi a 6-8 mm átmérőjű ROI-méréseket, lehetővé válik a daganat legmalignusabb részének, maximális aktivitási értékének regisztrálása. Pontosan ezt célozzák meg és ennek a függvénye a biopsziavétel céljából végzett vizsgálatok. A ROI-k minden esetben úgy kerültek elhelyezésre, hogy fedik a tumor teljes kiterjedését. Automatikus teljes agykontúr kijelölés után a kapott szeletek átlagolásával teljes agy átlagszámítás történik. Minden ROI normalizálása adott személy teljes agy átlagához történt, ami objektív mérési adatokat eredményez. A normalizált adatokat hasonlítottam a sebészi, szövettani eredményekkel, egyes betegcsoportokban a betegek klinikai követésével.

Az Opponens azon **kérdésére**, hogy **„2. Epilepszia: A SPECT vizsgálatok iktális, provokált iktális, periiktális és interiktális állapotban történtek. Mi a pontos definíciója ezeknek az állapotoknak? Mi a magyarázata az iktális (hiperperfúziót mutató) és provokált iktális (hipoperfúziót mutató) vizsgálatok során kapott pontosan ellentétes perfúziós viszonyoknak?”** Válaszom: Epilepszia betegeink preoperatív kivizsgálásának részeként végzett iktális, provokált iktális és interiktális agyi véráramlás SPECT vizsgálatait minden esetben szigorúan, előre megtervezetten, a megfelelő szakmai felkészültséggel rendelkező személyzettel, olykor beteg hozzátartozók bevonásával, *EEG, video monitorozás*, és *szoros*

klinikai observatio mellett végeztük. Ezáltal pontosan megítélhetővé vált a vizsgált betegek ictális, interictális, periictális állapotainak, illetve fázisainak meghatározása *a nyomjelzőanyag bejuttatásának idejében*, ami kulcsfontosságú a vizsgálati mintázat jellegének megítélésében.

A *provokált ictalis* SPECT detektálás során mindkét, az ictalis és postictalis fázisra is jellemző mintázatot kaptunk, mint amikor megkésve kerül bejuttatásra a perfúziós marker. 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.

Az Opponens azon kérdésére, hogy „3. Neuronális aktiváció, agyi plaszticitás: A számítások alapját „...a beszédaktivációs és nyugalmi vizsgálatok során nyert perfúziós adatok különbsége, az rCBF oldaldifferencia értéke képezte $(BAL-JOBB)/[(BAL+JOBB)/2] \times 100$ ” képlet alapján. A dolgozat 23. oldalán epilepsziában ugyanezt az rCBF oldaldifferencia értéket a $((BAL-JOBB)/JOBB \times 100)$ képlet alapján számította ki. A két képlet valóban különbözik, vagy elírás történt? Ha valóban más a képlet, akkor mivel magyarázható a két számítási mód különbözősége?” Válaszom: A képletek leírása helyes, a két képlet különbözik. A válaszat a 2.3.3. pontok alatt, a 3.-és 4. oldalakon részletesen megadom. /A biostatistikai módszer kiválasztása minden esetben alapos mérlegelést kíván, esetleg szakértő biostatistikus véleményét. A választást befolyásoló legfontosabb tényező minden esetben a vizsgálat célja és hipotézise volt. A Parkinson-kór betegeknél, például az aszimmetria a betegség egyik klinikai jellemzője volt, és a vizsgálat célja ennek az aszimmetriának PET általi kimutatása volt, csakúgy az epilepszia preoperatív kivizsgálásában, míg a beszédaktivációs SPECT vizsgálatban az aszimmetria nem a betegség tüneteként jelent meg, hanem a féltekei dominancia meghatározására szolgált. A kérdésben említett különböző képletek közt egyébként az egyetlen különbség, hogy mit tekintettünk viszonyítási alapnak – ezt mindig a vizsgálat céljának megfelelően választottuk ki. Az aszimmetrikus Parkinson-kór betegeknél a klinikai szempontból nem érintett oldalt tekintettük „jobb oldalnak”, hasonlóan az egészséges kontrollokhoz; míg a féltekei dominancia vizsgálatában a két oldal átlagát számoltuk.

A gliomák vizsgálatában ennél bonyolultabb volt a helyzet, ott a vizsgálat egyik célja a tumor malignitást legjobban jellemző (pontosabban: a malignitási fokokat egymástól legjobban szétválasztó) paraméter megtalálása volt. Az egyszerű százalékszámítás ebben az esetben nem lett volna elegendő, a diagnosztikai próbák statisztikájának teljes eszköztárát fel kellett használnunk, és ROC (Receiver Operating Characteristic Curve – hatásfokjellemző

karakterisztikus görbe) elemzést alkalmaztunk. A legjobb elválasztást az a paraméter biztosítja, amelyiknek esetében a legnagyobb a ROC görbe alatti terület.

Nagyon fontosnak tartjuk még a statisztikai eredmények közlésénél, hogy ne csak a pontbecslést, hanem a becslés pontosságának valamilyen jellemzőjét (pl. konfidencia-intervallum) is mindig megadjuk. Ennek kiszámításához szükség esetén biostatistikusi segítségét vesszük igénybe./

Az Opponens azon **megjegyzésére**, illetve **kérdésére**: **„4. Mogászavarok: Parkinson-kór korai stádiumában csökkent receptor aktivitást igazoltak a striatumban és a putamenben. Szerző jó differenciál-diagnosztikus markernek tartja, mivel pl. PSB-ben (progresszív szupranukleáris bénulás) diffúz 18F-DOPA felvétel csökkenést észleltek Ha mindkét betegségben csökkent a 18F-DOPA felvétel, minek alapján differenciál a módszer?”**

Válaszom: az eltérő mintázat alapján. Közel 20 éve a 18F-DOPA PET a nigrostriatalis dopaminerg funkció in vivo feltérképezését nyújtja és a preszinaptikus dopaminerg képződésben következetesen, predominantan a putament érintve, anterior-posterior gradienst mutat a dopaminerg diszfunkcióban. A Dopa PET értékes betekintést nyújt a nigrostriatalis degeneráció mechanizmusába és az ezek következtében fellépő kompenzáló változásokba. A striatumban a dopaminerg hipofunkció a későbbiekben negatív exponenciális mintázatot mutat, a hanyatlás leggyorsabb szintje a korai fázisban jellemző. Progresszív szupranukleáris bénulásban a trászervfelvétel diffúz csökkenése jellemző és nem respektál anatómiai régiókat.

Az Opponens **kérdésére** **„5. Demenciák: Hogyan segíti az acetazolamid terheléses és nyugalmi vizsgálat együttes értékelése a differenciál-diagnózist, illetve mit eredményezett a perfúziós és receptor SPECT vizsgálatok összevetése?”** Az előzőekben megválaszoltam.

/Válaszom: Az acetazolamid terheléses és nyugalmi vizsgálat együttes értékelése nagy szenzitivitással fényt derít a vascularis tényezőkre, illetve ellenkezőleg, kizárja azokat, míg a receptor vizsgálatok alkalmazása a lehető legkorábbi információt nyújtja adott receptor rendszerek érintettségéről, ami a beteg számára a legoptimálisabb terápiás vezetést eredményez(het)i./

Az Opponens **kérdésére**, hogy **„6. Cerebrovaszkuláris folyamatok: A 12. diagramon – AVM embolizáció előtti és utáni regionális metabolikus aktivitás - mely oszlopokra vonatkozik a szignifikáns különbség?”** Az előzőekben megválaszoltam. /Legkifejezettebb szignifikáns különbséget perifokálisan, majd magában az AVM nidusában, és kisebb mértékben, de szignifikáns értékben az azonosoldali és ellenoldali távoli régiókban mértünk./

Az Opponens **kérdésére**, hogy **„7. Liquortéri pathológia: A 42. ábrán klinikailag jobb oldali liquorcsorgás kivizsgálásakor bal oldali radiofarmakon halmozást talált a lamina cribrosa középső harmadában. Mivel magyarázza a kapott eredményt?”** **Válaszom:**

Orrsövényferdüléssel magyarázható, amit a sipoly idegsebészeti megoldását követően az orr-fül-gégészeink megoldottak.

Az Opponens azon **kérdésére**, hogy „**8. Pszichiátria: A PET és SPECT metszeti képeken tényleges pre- és posztoperatív különbségről csak standardizált felvételi és kiértékelő módszer – azonos beadott aktivitás, háttérlevonás, expansió, reprodukálható fejtartás, azonos rekonstrukciós és reorientációs technika - mellett lehet nyilatkozni. Hogyan biztosította ezeket a feltételeket?**” Válaszom: Örömmel fogadom az Opponens megjegyzését, kérdését, amivel maga is rávilágít a munkahelyi alapfeltételek elengedhetetlen fontosságára egy adott osztályon. Megjegyzése nemcsak az agyi vizsgálatok alkalmával, és nemcsak a tudományos céllal végzett vizsgálatokra, mérésekre érvényes, hanem minden képalkotó eljárásra vonatkozik, hogy a vizsgálatokat csak standardizált felvételi és kiértékelő módszerrel javasolt végezni. „Az azonos beadott aktivitás, háttérlevonás, expansió, reprodukálható fejtartás, azonos rekonstrukciós és reorientációs technika”, stb., mindezek feltételei nemcsak a pszicho-sebészeti, idegsebészeti kezelésen átesett betegeknek, de minden más vizsgálati kérdést célzó eljárásnak. Ezek voltak az első feltételek, amit az osztályomon bevezettünk és alkalmaztunk. Talán részben ennek is köszönhattuk, hogy az OITI munkatársain túl, más intézetek idegsebészeinek, neurológusainak és pszichiátereinek is élvezhettük a bizalmát közel 20 éven át.

Az Opponens azon **kérdésére**, hogy „**9. Statisztikai analízisek, szoftverprogram-könyvtárak, adatbázisok: Nem szerepel a több fejezetben említett és feltehetően alkalmazott „ROI- technika” módszere, a kiértékelések tényleges számadatai, azok statisztikai elemzése és korrelációja a betegségek stádiumával, klinikai tüneteivel, valamint a normális kontrollcsoporttal történő összehasonlítások eredményei.**” Válaszom: A 148. oldal terjedelmű értekezésemben, a klinikai szempontokból fontos kérdésekre fókuszáltam. A betegek és módszerek leírásnál hivatkoztam az ezzel foglalkozó, illetve ezeket az információkat részletező cikkekre. A hazai beteganyagban a ROI-technika leírását a „Módszer – alkalmazott kiértékelési technikák” fejezetben ismertetem először és 64.-es sz. *hivatkozással* a „**Borbély K., et al.: Beszédaktivációs SPECT vizsgálatok a féltekei dominancia meghatározásában. Orvosi Hetilap, 1999, 140:2805-2809.**” cikkben, és annak 2806. és 2807. oldalain részletezem, amit a szakmai elképzeléseim, ismereteim alapján dolgoztunk ki az amerikai kameragyártókkal, a mindennapi munka megkönnyítése, lerövidítése és pontosítása céljából. Ugyanezeket a programokat alkalmaztuk a kutatási munkáinkhoz Magyarországon. Az USA-ban, vagy a Zürichi Egyetemen végzett kutatásaim és a velünk szorosan együttműködő kutatóhelyekről (a *Baltimore-i* The Johns Hopkins University, *Aarhusi* Egyetem,

Karolinska Egyetem, *Stockholm*, stb.) az általam megjelent cikkekben részletezem az alkalmazott ROI-technikákat, a választott statisztikai módszereket, a kapott eredményeket.

Az egészséges, illetve normális kontrollcsoport adatbázisok, betegség-mintázat adatbázisok fontos részei a megbízható kutatásnak és munkának. Ilyen anyagok kollaboráció révén is létrejöhetnek, erre említeném az általunk is publikált *Pagani M., ..., 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.* munkánkat, vagy a *DATscan SPECT* anyagot, *Mirzaei S., ... Borbély K., et al.: Fully automated 3D basal ganglia activity measurement in dopamine transporter scintigraphy (Spectalyzer). Ann Nucl Med, 2010, 24(4):295-300.*). Ugyanakkor, az *EJNM, 2010. 37-es számban* olvashatunk az „*ENC DAT-European*” adatbázisról, vagyis a *I-123-FP-CIT SPECT* adatbázisról *egészséges személyekben*, ami 10 európai ország 13 centrumában végzett vizsgálatok eredménye, és ami biztosítja a megbízhatóságot az FP-CIT vizsgálatokhoz.

Az Opponens azon megjegyzésére, hogy „**10. Hiányzik az egészséges kontroll csoporton végzett vizsgálatok etikai engedélye.**” Válaszom, hogy az **etikai engedély** természetesen nem hiányzik. Amerika a szigorú szabályozásairól is híres, de ugyanúgy az „önkéntesek országa” is. Az engedélyeztetések a megfelelő kutatási témáknál szerepelnek, és az is megjelölt, hogy melyik intézet etikai bizottságának engedélyezésével történtek. Ugyanez vonatkozik az Európai kutatóintézetekre. Az OITI-ban végzett vizsgálatok etikai engedélyét az OITI Etikai Bizottsága biztosította.

És végül megköszönöm Opponensem, Zámbó Professzor Asszony bírálatát, megjegyzéseit, érdekes szakmai kérdéseit.

Megtisztelő számomra, hogy az Opponens, a pályázatom bírálásának összegzéseként az általa felsorolt, illetve megjelölt területekben és témákban eredményeimet új tudományos eredményként fogadja el.

Budapest, 2011-02-27

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
E-mail: katalin.borbely@oncol.hu