

Dr. Borbély Katalin "Neuro-SPECT és PET: további lehetőségek PET/CT alkalmazások és feltételei" című akadémiai doktori értekezésének bírálata

A disszertáció két évtized munkájának legkiemelkedőbb eredményeit fogja össze, melyeket nehéz a szerzőnek egy jól érthető és tartalmas címbe belefoglalni. A "célkitűzések" is retrospektíven fogalmazódtak meg, igazítva az eredményekhez. A szép és meggyőző adatok nem egy előre kigondolt vezérfonal mentén születtek, hanem mindennapi magas színvonalú munkában, ahogy hozták a szükségletek és a lehetőségek. Utána történt a válogatásuk, csoportosításuk. A fő célkitűzések közül elegendő csak az első: megvizsgálni, összegezni a rendelkezésre álló nucleáris diagnosztika lehetőségeit, szerepét neuropsychiátriai és oncológiai betegségekben. Ebben benne van a további három.

A konkrét feladatok világosan, érthetően vannak felsorolva. Ennek sorrendjét tartja a jelölt mind a betegek és módszerek, mind az eredmények fejezetben, mind a megbeszélés során. Így az olvasást nagyon megkönnyíti.

A megírás módja feszegeti a szokványos disszertáció kereteit. Pl. eredmény jellegű adatok vannak a módszereknél (27. old.), az egyes résztémák (konkrét feladatok) eredményeit rögtön követi a megbeszélés, majd következik a további résztéma eredménye, annak a megbeszélése stb. Ez a fajta tagolás a tudományos munkákban szokatlan. Ráadásul nehezíti teszi a saját eredmények, a saját gondolati tartalom és az irodalmi adatokból származók elkülönítését. Azt az érzést kelti, hogy a megjelent dolgozatok egymás után vannak állítva. A disszertáció általában több ennél.

Szépen felsoroltak az új tudományos eredmények, de egyáltalán nincs összefoglalás, ami minden tudományos munkának a legolvasottabb része. A hivatkozások száma viszont túlzó. Van olyan egymondatos megállapítás, amit kb. 100 hivatkozás követ, de a számos 40 körüli is már sok. Bizonyos folyóiratok előírják a lehetséges maximális hivatkozási számot azért, hogy a szerző kénytelen legyen súlyozni a tartalmukat. Ennyit a szerzőnek is nehéz kezelni, melyre példa az 53. oldalon lévő 461 sz. hivatkozás, ugyanakkor a disszertáció 377-t tartalmaz összességében. A felsoroltak mindegyike formai kifogás.

A **Betegek** és **Módszerek** leírása informatív. Utalás történik arra, hogy nem csak hazai, hanem más európai és amerikai PET és PET/CT centrumokban is történt adatgyűjtés. A vizsgált betegségcsoportok betegeinek a száma nagyon eltérő. Van ami extrém magas (pl. 320 hydrocephalus), legtöbb betegségben elegendő, de néhányban nagyon alacsony (multisystemic atrophy 1, MPTP okozta Parkinson kór 1, progresszív supranucleáris bénulás 2, Wilson kór 2). Ilyen kevés esetből nem lehet általános következtetéseket levonni az adott kórképeket illetően és teljesen illuzórikus az "átlagéletkoruk" megadása az 1. táblázatban.

Erénye a disszertációnak, az egész vizsgálati eljárásnak, hogy a leírt módszerek mellé beilleszti mindig a szerző a klinikai adatokat, egyéb vizsgálatok eredményeit, a kezelésre

történő reagálást is. Így közvetlen szakterületéről messze túllépve, széles látókörrel hitelesen tájékoztat az eredményeiről.

Számos, saját maga által kifejlesztett, bevezetett, tökéletesített módszert használ, mellyel az adatnyerés és az értékelés objektivitása javult. Az általa jól ismert SPECT módszert bevezette a beszédközpontok oldaliságának meghatározására, a liquortér vizsgálatára.

A vizsgálatok célját mindig indokolja. A betegségek rövid leírása is olvasmányossá teszi az általában unalmas metodikai ismertetéseket. Korrigálni szükséges a 16. oldalon található kijelentést: "Jól ismert tény, hogy a kontrasztanyag halmozású területeket a vér-agy gát károsodásával járó tumor részekkel asszociálják ...". A tumorokban nem sérül a vér-agy gát, hanem nincs. Ott vér-tumor gátról szoktak beszélni. Hasonlóan téves a ventrális "segmentális" area dopaminerg sejtjeiről írni a ventrális tegmentális area helyett (27. old.), ill. hálónak fordítani az Alzheimer kórban előforduló neurofibrilláris fonadékot (tangle)(38. old.). Tudományos dolgozatba nem illik bele a politikai felhangú Elbától keletre kifejezés, (mely a debreceni PET centrum időbeli elsőségére vonatkozik). Annál is inkább, mert az Elbától keletre fejlettebb országok is vannak, pl. Japán.

Méltányolom a jelölt munkáját a PET/CT alkalmazások és indikációs listák tudatosításában, a PET szakmaközi Bizottságban, de van elég tudományos eredménye ahhoz, hogy a bírálónak ne kelljen ezt nemzetközi szinten új tudományos eredményeket közvetlenül hozó tevékenységnek tekinteni.

Az **Eredmények** imponálóak, meggyőzőek, nagyon szépen demonstráltak, lényegrelátóan, röviden megfogalmazottak. A csatolt irodalom jegyzék alapján is saját munka termékei.

Az alábbiakat fogadom el új eredményeknek.

FDG PET-el kimutatta, hogy a craniális és spinális Schwannomák biológiai természete, azok növekedési és recidiva készsége párhuzamos a glucose metabolismusuk intenzitásával. Műtét ill. sugártherápiát követően a recidiva biztos kimutatásában is szerepe van az eljárásnak. A gliomák malignitásának becslése ezzel a módszerrel az aktivitásuknak és a fehérállomány aktivitásának összevetésével a legbiztosabb. A glucose metabolismus mintázata a tumorokban heterogén. 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. **Mivel magyarázható, hogy ilyen biztosnak látszó eredmények ellenére a különböző munkacsoportok véleménye eltérő és ellentmondásos a módszerek alkalmazásáról?**

Epilepsiás fókuszbán a SPECT térképeken körülírt hyperperfúzió látható. A pentetrazóllummal provokált roham, még ha ugyanúgy zajlik is, hypoperfúziót okoz. **Mi ennek a magyarázata?**

A beszéd féltekei dominanciájának meghatározása a vérátáramlás mérése alapján mind SPECT, mind transcraniális Doppler vizsgálattal a dolgozat legeredetibb, magas impakt

faktorú lapban megjelent része. Kiválthatja az esetleg nem elvégezhető fMRI vagy PET vizsgálatot. Hasonlóan igen értékes az agyi plaszticitás feltérképezése is SPECT módszerrel.

Parkinson kórban a vérátáramlást, a receptorokat-, dopamin transportert jelölő SPECT vizsgálatok nem nélkülözhetők a korszerű betegvizsgálatban és a kutatásban. A szerző kimutatta a tünetekkel kontralaterálisan a glucose metabolismus fokozódását az ellenoldali putamenben, globus pallidusban a Parkinson kór korai **klinikai** stádiumában. Érdemes jelölni, hogy klinikai stádiumról van szó, mert a károsodás ennél sokkal hamarabb kezdődik. A frontális glucose felhasználás csökkenése is előrehalad a betegséggel. Ez is korrelál a Parkinson kórban ritkán vizsgált frontális lebenyi (**nem régió**) klinikai deficit tünetekkel. Magyarországon "elsőként" mutatta ki IBZM SPECT-tel, hogy a dopamin receptor kapacitás megőrzött az L-DOPA terápiára jól reagáló betegekben, vagyis a Parkinson kórban. Ugyanakkor a striatum sérülésével is járó ún. Parkinson plusz betegségekben, az értelemszerűen kevesebb dopamin receptor miatt a reaktivitás nem jó. **Ide kíváncsnának a dopamin transporter SPECT-el kapott vizsgálati eredmények is. Voltak-e ilyen vizsgálatok?** Szeretnék kitérni a jelölt által gyakran használt két kifejezésre. A "házánkban elsőként" nem jelent semmiféle tudományos prioritást. A tudomány nemzetközi. Az "első között a nemzetközi irodalomban" pedig homályos megfogalmazás. **Meddig számít az első között lenni?** A fontos az, hogy pár hónappal, esetleg évvel az első közlés megjelenése után is nyilvánvaló legyen, hogy a saját eredmény nem annak a bizonyos első közlés ötletének az átvételéből ered.

Részletesen és szépen elemzi egy MPTP által okozottnak vélt Parkinson kóros beteg vizsgálati eredményeit. Valóban elsőként kaptak eredményeket a ^{11}C jelölt N-metil-spiperon kötődéssel, mely alapján feltételezi, hogy "on"-DOPA állapotban a depressio hátterében alacsony serotonin szinaptikus állapot van. **Egy esetből, különösen egy toxicus hatásnak tulajdonított Parkinson kórról lehet-e általános érvényű következtetéseket levonni az idiopáthiás betegségekre? Lehetett-e igazolni valóban a toxicus (MPTP-MPP) eredetet, vagy csak valószínűsíthető a foglalkozási expositio alapján?**

Sikeresen használta a vérátáramlási SPECT eredményeket, az FDG PET-t a különböző demenciák elkülönítésében: Alzheimer kór, fronto-temporális demencia, Huntington kór, cerebrovasculáris betegségek, a Parkinson kórhoz társuló demencia, az ún. normál nyomású hydrocephalus. Ezeknek a vizsgálatoknak a klinikai értéke nagyon jelentős.

A cerebrovasculáris betegségeket jellemző vérátáramlási megfigyeléseiket országosan használják.

A FDG PET vasculáris malformációk okozta metabolikus mintázatait is vizsgálták. A postembolizációs transiens neurológiai tünetek korreláltak a távolieső areákban detektált metabolikus zavarral.

Bevezette a liquortéri SPECT vizsgálatokat, melyeket kombináltak a vérátáramlási mérésekkel. Az intermittálisan emelkedett („normál”) nyomású hydrocephalusok esetében

jól prediktálni tudják a shunt műtétek alkalmazhatóságát. A teljes test liquortéri és shunt vezetési, a liquorcsorgás helyének felderítésére szolgáló és a liquorcystáknak a liquortérrel való kommunikációját kimutató vizsgálataik megbízhatóak, a mindennapi klinikai munkában nagyon jól használhatók fel.

Perfúziós SPECT és glucose metabolikus PET vizsgálatokat végzett és olyan eltéréseket mutatott ki 5 kényszerbetegségben szenvedőn, amelyek az orbito-frontális subcortális , 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 pszichológiai 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 terápiás hatás mérésében?**

20 Tourette szindrómában szenvedő betegben is a perfúziós mintázat nagy variációit találta. A változások több helyet érintenek. **Az adatokból kisejlik-e az, hogy a Tourette szindrómában 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.**

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 statisztikai analízisek, software programok, könyvtárak, adatbázisok létrehozása fontos. Legtöbb a jelölt és a kamerát szállító cég munkájának az eredménye. Az elterjedésükkel összehasonlíthatóvá válnak a különféle centrumok eredményei. Ennek a munkának a tudományos értéke nehezen mérhető és az alkotók egyéni hozzájárulásának mértéke sem ítélni lehet meg.

Összefoglalva: Dr. Borbély Katalin doktori munkájában leírt eredményeket elegendőnek tartom az MTA Doktora cím megszerzésére a szakterületén. A mű a korábbi tudományos fokozat megszerzését követően jelentős eredeti tudományos eredményekkel gyarapította a tudományterületet, hozzájárult a tudomány továbbfejlődéséhez. Elősegítette más szakterületek, pl. a neurológia fejlődését, annak magasabb szinten végezhető művelését is.

Hiteles adatokat tartalmaz. Az értekezés nyilvános vitára való kitűzését és elfogadását javasolom.

Szeged, 2011-01-24.

Dr. Engelhardt József
egyetemi tanár
SZTE Neurológia
MTA Doktora