

Opponensi vélemény dr. Borbély Katalin „Neuro-SPECT és PET: További lehetőségek. PET/CT: Alkalmazások és feltételei” című MTA Doktori Értekezéséről

Borbély Katalin doktor a funkcionális képalkotás modern kutatási területével foglalkozik, keresve a választ a kutatási szempontból kihívást jelentő és klinikai szempontból is fontos kérdésekre. A kutatási témák és az alkalmazott módszerek korszerűek.

Borbély doktor a klinikai és nukleáris medicina szakvizsgáit, illetve gyakorlati ismereteit kutatói munkássága során tudatosan kamatoztatta, érdeklődési területeit ez alapján, illetve ebből kifolyólag választotta. A világ kiemelkedő kutatóműhelyeiben dolgozott, illetve dolgozik Amerikában és Európában egyaránt, ahol az agyi elváltozásokat, a funkcionális elváltozások lehető legkorábbi stádiumában tanulmányozta és kutatta. Másik érdeklődési területe az egyes idegrendszeri kórképekben a korai stádiumokra jellemző funkcionális mintázattérképek háttérének kutatása, és a terápiás beavatkozások során tapasztalható változások tanulmányozása. E térképek megjelenítésével, biomarkerek alkalmazásával kutatta és tanulmányozta a napi klinikai gyakorlatban felmerülő kérdésekre a választ.

A disszertáció témaválasztása időszerű és fontos, hazánkban különösen hiánypótló. Eredményeit és következtetéseit human anyagon, klinikai, képalkotó és patológiai módszerekkel elemezte. Alkalmazott módszerei nemzetközi szinten is korszerűek. 1990-től hosszú éveken át kutatott az NIH (National Institutes of Healths, USA), a Zürichi Egyetem és az OITI falai között. Számos tudományos és klinikai munkacsoportban vett részt, illetve szervezett; folyamatosan és tudatosan „építkezett”, és széleskörűen oktatta az általa nemzetközi színvonalon művelt területének, az új, modern PET és SPECT funkcionális képalkotás alkalmazásának lehetőségeit. Elérte, hogy szakmai vezetésével elsőként telepítették az akkori idők legmodernebb SPECT kameráját az OITI-ban, ahol később megépítették az ország első PET/CT centrumát is. A jelölt nemzetközi szintre hozta a magyarországi neuronukleáris medicinát és a SPECT és PET vizsgálati módszerek vezető specialistájává vált itthon és külföldön egyaránt.

Az izotóp eljárások alapuló technikák legfőbb előnye, hogy elméletileg bármilyen funkció mérhető az élő szervezetben, ha megtalálják a megfelelő biomarkert és az azt jelölő izotópot.

A szerző elsősorban, az idegrendszeri kórcsoportokban tapasztalható korai elváltozásokra jellemző funkcionális térképeket mérte, tanulmányozta és már munkássága kezdetétől, több szemszögből megközelítve próbált, multiparametrikus feltérképezésen keresztül, rávilágítani, a vizsgált kórképekben az együtttható tényezőkre, amelyek a betegségek igen korai szakaszában már jellemzőek lehetnek az adott kórképekre, pl. mozgászavarokban, demenciákban, epilepsziában, agytumorokban, stb..

Borbély dr., a tudományos szempontból feldolgozott anyagában, összesen **1126** beteget **1701** alkalommal vizsgált nukleáris medicina módszereivel, nevezetesen, SPECT-el és PET –tel különböző trészereket alkalmazva.

Munkájának eredményeit foglalta össze pályázatában. Az értekezés **10 fő-pontba, csoportba** szedett célkitűzéseiben fogalmazta meg az izotópos technikai eljárásokon alapuló, objektív mérési technikákkal végzett vizsgálatainak irányát. Borbély dr. által felvetett kérdések adekvátak és az értekezés tartalmazza és kimeríti a rájuk adott válaszokat.

A betegcsoportok és az alkalmazott módszerek leírása tiszta, jól áttekinthető, könnyen érthető, képekben és táblázatokban mértéktartóan, jól dokumentált.

A pályázat nyelvezete könnyen érthető; gépelési és helyesírási hibák szinte nem találhatók. A pályázatban fellelhető rövidítéseket a 145-146. oldalakon található „Rövidítések jegyzéke” melléklet megadásával oldotta meg.

A **bevezetésben** a pályázó ismerteti a radionuklid technikai eljárásokon alapuló módszerek alkalmazhatóságának nemzetközi és hazai tudományos és történelmi előzményeit. Áttekintést nyújt az alkalmazott módszerek kialakulásának fontosságáról, a mindennapi gyakorlatban történő felhasználások szükségszerűségéről, a betegségek kialakulásának mechanizmusait feltérképező, a különböző tényezők, multifaktoriális okok, különböző terápiás hatások objektív mérésének a lehetőségeiről, stb. Fontosnak tartja a vizsgált témakörökben, a betegségekre jellemző legkorábban regisztrálható funkcionális mintázattérképek, biomarkerek kutatását.

Célkitűzései reálisak, világosan megfogalmazottak.

Módszerek. A célok megvalósításához, a radionuklid technikai eljárásokon alapuló SPECT és PET technikákat választotta, különböző trészereket alkalmazva, és betegcsoportonként, szükség szerint, MR technikával fuzionálva a kapott térképeket.

Az **eredmények** kedvezőek, részben a „kutatás” további alapjául szolgálnak, részben pedig a „klinikai gyakorlat, szempontjából értékesek és fontosak.

A **diskusszió** során felvetett kérdések megválaszolása korrekt, mértéktartó.

Borbély dr. pályázata értekezés formában készült, a követelményeknek megfelel. **148 oldalban** foglalja össze vizsgálatait, ehhez **377 közleményt** tartalmazó irodalom jegyzéket csatol. A szövegbe ágyazott **58 ábra, 13 táblázat és 18 diagram** jól illusztrálja vizsgálatainak eredményeit és igényességét. A Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Tudományok Osztálya által kidolgozott követelményrendszert a jelölt betartotta. A munka az alaki és formai előírásoknak megfelel. Publikációi nemcsak magas impakt

faktorú külföldi folyóiratokban (Journal of Nuclear Medicine, Neuroimage, Stroke, stb.), hanem nagy számban hazai tudományos folyóiratokban (Orvosi Hetilap, Magyar Radiológia, Ideggyógyászati Szemle, stb.) is megjelentek. Ezekben a szerző csaknem mindenütt első vagy utolsó szerző. A szerző nagy gondot fordít új ismereteinek, magyar nyelven történő hazai ismertetésére is. Ezt itthoni publikációi, könyvfejezetei, általa szervezett kongresszusok, tudományos ülések, munkaértekezletei, kiterjedt oktatási tevékenysége és a Medicina Könyvkiadó által kiadott, **431. oldalon**, több mint **300 ábrával** illusztrált könyve, továbbá 300 hazai előadása is megerősíti. Valamennyi eredeti közleményének összegzett impakt faktora (absztraktok és nem lektorált levelek nélkül) **28,047**. Az utolsó **10 év éves átlaga 3,588**. Figyelemre méltó, hogy a közleményeire történt hivatkozások száma **404**, független, nem kereszt-hivatkozás **257**; Hirsch indexe: **10/7**.

A pályázó eredményei közül az alábbiak fogadhatók el új eredményként:

1. Craniális és spinális schwannomák

- ❖ Elsőként számolt be a nemzetközi irodalomban, (^{18}F -FDG PET vizsgálatok) arról, hogy metabolikus karakterizáció alapján *preoperative valószínűsíthető a schwannomák biológiai viselkedése, növekedési üteme, recidíva készsége*.

2. Gliomák

- ❖ Elsőként közölte a nemzetközi irodalomban, nagy betegszám alapján a gliomák megbízható kiértékelését lehetővé tevő metabolikus mérési indexek alkalmazását, az ^{18}F -FDG (malignitás kérdése) és ^{11}C -Metionin (tumor-szövet körülhatárolása) PET vizsgálatok kombinált alkalmazásának jelentőségét.
- ❖ A gliomák malignitásának tisztázásában a legmegbízhatóbb mutató „a tumorszövet maximális FDG felvételének aránya a fehérállomány FDG felvételéhez” (maximális tumor-aktivitás/fehérállományi aktivitás).
- ❖ Bizonyította, hogy a daganatszövet körülhatárolásában a ^{11}C -metionin PET vizsgálat a legmagasabb szenzitivitással bíró diagnosztikai módszer, de a tumor malignitásának tisztázásában a ^{11}C -Metionin PET szenzitivitása és prognosztikai értéke elmarad a ^{18}F -FDG PET vizsgálatától.
- ❖ Fontosnak tartja e két mérési paraméter kombinálását, az ^{18}F -FDG és ^{11}C -metionin trészek együttes alkalmazását.

3. Epilepszia

- ❖ A pályázó meghatározta, ami gyakorlati szempontból is jelentős, hogy a „gyógyszeresen provokált” ictális SPECT perfúziós térkép mintázata szignifikánsan eltér a „nem provokált” ictális SPECT mintázattól – pontosan az „ellentéte”: fokális hipoperfúzió az epileptogén áréában, magas cerebellaris aktivitással.

4. Neuronális aktiváció, féltekei dominancia meghatározása

- ❖ Elsőként számolt be a nemzetközi irodalomban és értékes megfigyeléseket tett, amelyeket Magyarországról elsőként közölt a féltekei dominancia meghatározása céljából végzett beszédaktivációs SPECT vizsgálatok jó alkalmazhatóságáról, miszerint markáns hiperperfúzió észlelhető az aktivált régióban. Beszédaktivációs SPECT vizsgálatokban az rCBF mintázattérkép széles egyéni variációval társul, és a legszignifikánsabb véráramlásfokozódás/aktivációs válasz a beszédközpontnak megfelelően és a cerebellumban mérhető.

5. Neuronális aktiváció, agyi plaszticitás

- ❖ Elsőként számolt be a nemzetközi irodalomban, elsőként vezette be és eredményesen alkalmazta az rCBF SPECT vizsgálatokat eloquens área, illetve környéki laesios betegekben.
 - Az aktivációs SPECT térképek a neuronális aktivitás és a perfúzió közötti szoros párhuzamot jól illusztrálják és a neuronális beszédhálózatban bekövetkező kompenzációs viszonyok ismerete, a hemisphaerális dominancia mintázatának változása utal a beszédfunkció mértékének felépülésére.

6. Mozgászavarok

Dopaminerg rendszer és ¹⁸F-FDG PET glükózfelhasználási térkép

- ❖ Elsők között számolt be a nemzetközi irodalomban a Parkinson-kór korai stádiumában végzett ¹⁸F-FDG PET vizsgálatok alapján - a tünetekkel ellenoldali nucleus lenticularis és mindkét thalamus hipermetabolizmusáról, a covariációs metabolikus mintázat társulásáról.
- ❖ Klinikai tüneteket megelőző pozitív funkciótérkép: a frontális régiókban regisztrálható csökkent glükóz felhasználási szint, a betegség időtartamának arányában további csökkenő tendenciát mutat.

7. Mozgászavarok

Dopaminerg rendszer és ^{11}C -NMSP PET poszt-szinaptikus receptor térkép

- ❖ Elsőként számolt be a nemzetközi irodalomban, az NMSP kötődési szint fokozódásáról Dopa terápia hatására. Rámutatott és bizonyította, hogy a receptor vizsgálatok trésszerkinetikai modellen alapuló kvantitatív elemzése az endogén-exogén dopaminért történő versenyben a különböző mértékű kötési szintváltozásokat megbízhatóan tükrözi. Az NMSP-nek a szerotonin receptorokhoz történő kötése alacsonyabb „On”-Dopa, mint „Off”-Dopa állapotban, a csökkent szerotonin-szinaptikus állapotra utalva. „On”-Dopa Parkinson-betegekben tapasztalható depresszió hátterében az alacsony szerotonin-szinaptikus állapot állhat.

8. Mozgászavarok

Dopaminerg rendszer és ^{123}I -IBZM SPECT poszt-szinaptikus receptor térkép

- ❖ Hazánkban elsőként igazolta a Dopa terápiás hatás mérésében az ^{123}I -IBZM SPECT vizsgálatok jó alkalmazhatóságát:
 - Az L-Dopa terápiára jól reagáló betegek normális receptor kötési kapacitással bírnak.
 - Alacsony ^{123}I -IBZM kötéssel a betegek L-Dopa terápiára alig, vagy nem reagálnak.

9. Demenciák

- ❖ Elsőként igazolta, hogy az agyi perfúzió és liquortéri SPECT adatok kombinálása prediktív értékkel bír a demenciával társult hydrocephalusok műtéti elbírálásában. Hydrocephalus talaján kialakult demencia betegek posztoperatív véráramlás SPECT mintázata önmagában (liquortéri SPECT nélkül) is elegendő a terápiás hatékonyság mérésében.

10. Cerebrovaszkuláris folyamatok

- ❖ Elsőként számolt be és hívta fel a figyelmet a nemzetközi irodalomban (^{18}F -FDG PET vizsgálatok) metabolikus karakterizáció alapján, a vascularis malformációktól távol eső régiók veszélyeztetettségének lehetőségére transzarterialis embolizációs beavatkozások alkalmával.

11. Liquortéri patológiák

- ❖ Elsőként számolt be a liquortéri SPECT jó alkalmazhatóságáról liquortéri patológiák preoperatív kivizsgálásában és a vérátáramlás mérésekkel történő kombinálás eredményességéről. A SPECT technika jelentősen javította a hagyományos technikák megbízhatóságát:
 - a shuntvezetési zavarok tisztázásában, az esetleges szövődmények kimutatásában.

- *a liquorcsorgások kimutatásának legérzékenyebb, legmegbízhatóbb képalkotó eljárása.*
- *megbízhatóan informál a liquortéri patológiák miatt végzett terápiás beavatkozások eredményességéről.*

12. Pszichochirurgiai kezelésben részesült terápia rezisztens kényszerbetegek

- ❖ *Elsőként igazolta hazánkban és elsőik között az irodalomban, a vérátáramlás és metabolikus térképek jó alkalmazhatóságát pszichochirurgiai kezelésben részesült, terápia rezisztens OCD betegekben, azok terápiás hatásának mérésében.*

Kérdéseim a jelölthöz:

1. Miért preferálja a szerző a glükóz metabolikus és Metionin, illetve aminosav transzport / fehérjeszintézist jelző PET/CT vizsgálatok együttes alkalmazását? Irodalmi adatok alapján a Metionin vizsgálat önmagában is megfelelő lehet a gliomák diagnosztikájában, mivel különböző halmozást mutat a tumorokban. A daganatok diagnosztikájában, agresszivitásuk megítélésében az irodalomban nem a ¹¹C-Metionint, hanem, számos munkacsoport a ¹⁸F-ral jelzett vegyületeket tartja megfelelőnek. A nagy glükóz metabolizmus zavaró lehet pont az agyban. Az úgynevezett diagnosztikus indexek alkalmazását nem teheti feleslegessé, ha a PET képeket fuzionáljuk MR-rel?
2. Beszédaktivációs vizsgálatait során miért választott ilyen komplikált mérési feldolgozást? Miért nem választotta a SPECT és PET vizsgálatokban általánosan használt cerebellaris vagy frontális, vagy más régiókhoz való viszonyítást?
3. Receptor PET vizsgálatait prezentálása során miért tartja szükségesnek a trészerek-kinetikai modellek alkalmazását? NMSP PET vizsgálataiban, MPTP okozta Parkinson betegségben, Dopa terápia hatására észlelt változások, jelentenek-e fontos üzenetet? Az FDG PET vizsgálatok Parkinson-kór és Parkinson-szindróma korai stádiumában járhatnak-e szignifikáns eltéréssel? Idegsebészeti szempontból hordozhat-e fontos információt?
4. Az irodalmi és a pályázó saját, publikált, bemutatott, feldolgozott eredményei egyértelműek, meggyőzőek. Ezért, bár sejtem, hogy a kérdés kényes lehet, megkérdezem, hogy a pályázó szerint miért végeznek Magyarországon ilyen elenyésző számban agyi PET és SPECT vizsgálatot más európai országokhoz viszonyítva?
5. A pályázatban alkalmazott szoftverprogramok, normál adatbázisok hazai alkalmazását fontosnak tartaná-e a rutin klinikai munka során?

6. Mivel elismert kutatója és szakértője a liquortéri patológia témáknak, mint idegsebész, megkérdezem, hogy a saját tapasztalatai alapján mennyire tartja szenzitívnek a liquortéri SPECT vizsgálatokat a CT és MR korában?

Az opponens megállapítja, hogy a pályázat hiteles adatokon alapul, a pályázó felé támasztott mutatókat magasan teljesíti, értekezése megfelel az MTA doktora cím elvárásainak, tudományosan számos, nemzetközi szintű megfigyelést tett, amit publikált, és amelyeket magas hivatkozási index-szel regisztráltak az MTA kpa-ban. A doktori értekezés tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez. Mindezek alapján javaslom a nyilvános védés kitűzését, az értekezés nyilvános vitára bocsátását.

Javaslom a Doktori Bizottság számára az értekezés elfogadását és az MTA Doktora fokozat odaítélését.

Budapest, 2011. január 3.

Dr. Julow Jenő

az MTA doktora