

dc_515_12

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

A ^{99m}Tc -DTPA alkalmazása a nukleáris medicinában gyulladások és kapilláris keringészavarok kimutatására

Dr. Galuska László



Debreceni Egyetem
Orvos és Egészségtudományi Centrum
Általános Orvostudományi Kar

Nukleáris Medicina Intézet

Debrecen

2012

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK MAGYARÁZATA	4
BEVEZETÉS	5
A kitűzött feladatok összefoglalása.....	5
A 99mTc-DTPA radiokémiai és biológiai tulajdonságai, az alkalmazott leképezési technikák bemutatása	6
A LEKÉPEZŐ ESZKÖZÖK, FELVÉTELI ÉS KÉP ÉRTÉKELÉSI TECHNIKÁK RÖVID LEÍRÁSA.....	8
1. A DINAMIKUS INHALÁCIÓS TÜDŐSZCINTIGRÁFIA (DIT) ALKALMAZÁSA A GYERMEK PULMONOLÓGIAI ÉS FELNÖTT IMMUNOLÓGIAI GYAKORLATBAN	9
1.1. Előzmények az irodalom tükrében	9
1.2. Saját klinikai vizsgálataink bemutatása.....	10
1.2.1. A vizsgált betegcsoportok, az alkalmazott módszer, bemutatása:.....	10
1.3. A DIT vizsgálatokkal kapott eredményeink:	10
1.4. Az eredmények tudományos - szakmai szempontú összegzése.....	11
2. A DTPA KÉZ PERFÚZIÓS MÓDSZER ALKALMAZÁSA A KLINIKAI GYAKORLATBAN	12
2.1. Szakirodalmi előzmények.....	12
2.2. Saját klinikai vizsgálataink bemutatása.....	13
2.2.1. A vizsgált betegcsoportok és a módszer jellemzése	13
2.3. A klinikai vizsgálatok eredményei, értékelésük.....	14
2.4. A kézperfúziós eredmények tudományos - szakmai szempontú összegzése	15
3. A DTPA SZEM-SPECT AZ ENDOCRIN ORBITOPATHIA (EOP) KLINIKUMÁBAN	16
3.1. Szakirodalmi előzmények.....	16
3.2. Saját klinikai vizsgálataink bemutatása.....	17
3.2.1. A vizsgált betegcsoportok és módszerek	17
3.3. A klinikai vizsgálatok eredményeinek bemutatása	18

3.4. A ^{99m} Tc-DTPA szem-SPECT vizsgálatok tudományos - szakmai szempontú összegzése.....	19
4. A DISSZERTÁCIÓ ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEINEK ÖSSZEFOGLALÁSA	21
4.1. A három módszer hazai és nemzetközi szakmai jelentősége	21
5. AZ EREDMÉNYEK KLINIKAI HASZNOSÍTHATÓSÁGA.....	22
6. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK	24
SCIENTOMETRIA	28

Rövidítések magyarázata

CAS	Clinical activity score
DIT	dinamikus inhalációs tüdőszcintigráfia
EOP	endocrin ophthalmopathia
99mTc-DTPA	99m-Tc jelzett dietilén-triamin-penta-acetát
FA	felvett aktivitás, kiszámolt felvételi érték. (A beadott aktivitás milliomod részében fejezi ki a kijelölt térrész cm^3 -enkénti aktivitás felvételét (mértékegység: $\times 10^{-6}\text{ID}/\text{cm}^3$)
GB	Graves- Basedow kór
SPECT	single photon emission computer tomography
ROI	region of interest (a számítógép képernyőjén kijelölt mezőt jelenti)
VOI	volume of interest-(Több ismert vastagságú ROI összeadásából származó térfogatot jelenti)
MBq	Mega Becquerel (A radioaktivitás egysége. Egy Becquerel 1 bomlás/min)
FPR	finger to palm ratio (Ujj-tenyér hányados). Minél kisebb érték, annál nagyobb az ujjak capilláris keringési deficitje)
MCTD	mixed connective tissue disease (immunológiai kórkép, kevert kötőszöveti betegség)
ILD	interstitial lung disease (aktív gyulladás stádiumában levő intersticiális tüdőfolyamat)

Bevezetés

Hevesy György 1943-ban Nobel díjjal elismert munkássága - a molekulák izotópos jelölésének elve - alapozta meg a mai nukleáris medicinát. A nukleáris medicina az izotópokkal jelzett molekulák- a radiofarmakonok- nélkül működésképtelen. Használatuk összetéveszthetetlenül elkülöníti a nukleáris medicinát minden más diagnosztikai szakmától. Az emberi testben zajló molekuláris biológiai folyamatok leképezésére használt eszközök ebben a szakmában önmagukban használhatatlanok, ha nem történt meg a beteg vizsgálni kívánt élettani folyamatába bekapcsolódó radiofarmakon előzetes beadása.

Jelen értekezés vezérfonalaként szolgáló radiofarmakon az 1970-es évek óta ismert ^{99m}Tc -DTPA. Ez a jelzett komplex molekula az *in vitro* jelölés után az emberi testen belül is tartósan stabil marad, és mozgásának, halmozódásának eltérései sokoldalúan felhasználhatók a különböző szervek rejtett funkcionális eltéréseinek korai kimutatására.

Több mint 20 évvel ezelőtt, amikor a rutin izotópdiaosztikai munkában még elsősorban vesevizsgálatokra használták ezt a radiofarmakont, olyan humán diagnosztikai problémák kimutatására, és jellemzésére kezdtem klinikai kutatásaim során alkalmazni, amelyek más módszerekkel nem voltak kielégítően megoldhatók. Ezt a kutatási tevékenységet kívánja összefoglalni a disszertáció.

A kitűzött feladatok összefoglalása

Célkitűzések:

Az orvosi betegellátó munka során a gyakoribb kórformák felismerése és ellátása legtöbbször problémamentesen, rutinosan zajlik. Ugyanakkor a ritkább, vagy különleges betegségek felismerése és követése csak megfelelő diagnosztikai módszer birtokában lehetséges.

Általános célként az előzőek miatt kezdtem olyan **hiánypótló, új izotópdiaosztikai vizsgálatok kidolgozásával, klinikai alkalmazásával** foglalkozni, amelyek egy átlagosan felszerelt nukleáris medicina munkahelyen, a meglévő eszközpark és egyszerű radiofarmakonok felhasználásával is lehetővé teszik néhány ritkábban előforduló, nehezen diagnosztizálható kórállapot felismerését, követését.

Ez a gyakorlatban a gyermek és felnőttkori akut és idült **alveoláris-interstitiális tüdőbetegségek**, a **kéz keringészavarát okozó állapotok** és az exophthalmusszal járó **endokrin orbitopáthiák** felismerésére és számszerű jellemzésére alkalmas 3 új izotópdiagnosztikai módszer kidolgozását, kipróbálását és terápiakövetésre történő alkalmazását jelentette számomra.

Az általam kidolgozott és bevezetett **diagnosztikai módszerek közös vonása**, hogy mindegyik esetben ugyanazt a radiofarmakont, a **$^{99m}\text{Tc-DTPA}$** t használtuk.

A disszertáció tehát a **dinamikus inhalációs tüdőscintigráfia** (továbbiakban **DIT**) az izotópos kézperfúzió (**kézperfúzió**) és az endokrin orbitopáthia gyulladásos aktivitásának megítélésére kidolgozott SPECT eljárás (**szem-SPECT**) módszertanát, a módszerekkel kapott klinikai diagnosztikai eredményeket foglalja össze.

A $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ radiokémiai és biológiai tulajdonságai, az alkalmazott leképezési technikák bemutatása

A $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ (továbbiakban DTPA) radiokémiai jellemzői:

A ^{99m}Tc jelzett dietilén-triamin-penta-acetát (DTPA) komplex nem toxikus, stabil 492 Dalton tömegű radiofarmakon, amely stabilitását *in vivo* körülmények között is megtartja. Rutinszerű alkalmazása a nukleáris medicinában, az 1970-es években indult, amikor kiderült, hogy a nehézfém mérgezésekben terápiás célból intravénás alkalmazott komplex kizárólag a vese glomerulusokon át történő filtrációval távozik a szervezetből. A mai napig, a vesék glomeruláris filtrációjának pontos jellemzésére, mérésére alkalmas egyik alapvető radiofarmakon maradt, annak ellenére, hogy néhány százaléka a plazmafehérjékhez kötődhet. A steril DTPA porampulla formájában érkezik az izotópdiagnosztikai munkahelyre. A lyophilizált porampullában CaNa_3 DTPA só található, kevés Ón(II) klorid jelenlétében. A megfelelő aktivitású ^{99m}Tc pertechnetát oldatot hozzá adva kettős negatív töltésű hidrofил radiofarmakont kapunk, amelyben igen kevés az olyan szennyezőanyagok mennyisége, mint a szabad pertechnetát, vagy a hidrolizált, redukálódott DTPA komplex. A megfelelő Sn/Tc arány fontos nemcsak a radiokémiai tisztaság és stabilitás de az *in vivo* biodistribúció szempontjából is. Az így előállított radiofarmakon néhány perc várakozás után a betegeknek intravénásan, vagy más módon beadható.

A klinikai diagnosztikai kérdéstől függően a betegekbe történő DTPA beadásnak több módja van:

- **Inhaláció:** Ez a teljesen fájdalomtalan beviteli mód különösen nagy előny gyermekek vizsgálata során. A tüdő ventiláció megítéléséhez, illetve az alveólusokból a tüdő bazális membrán rendszerén át a kapillárisokba jutó radiofarmakon tisztulási sebességének meghatározásához megfelelően kisméretű ^{99m}Tc-DTPA **aerosol inhalációja** szükséges.
- **Intravénás beadás** után a vérkeringés eljuttatja szinte minden szövetbe. A kapilláris sűrűség, a szöveti vértartalom függvényében ábrázolódnak az eltérően kapillarizált szövetek. A kapillárisokból normálisan is kijut a sejt közötti térbe, de az intracelluláris bejutást hidrofíl természete nem teszi lehetővé. Ha a kapilláris keringés körülírtan csökkent, (mint pl. Raynaud betegségben a kezujjak területén) a csökkent izotóp aktivitású terület már vizuálisan is szembetűnik. Ha a keringésgyulladás következtében körülírtan fokozódik, és a tágult kapillárisok pórusain a DTPA a normálnál fokozottabb mértékben áramlik ki az interstítiumba, ez körülírt aktivitásemelkedés formájában jól kimutatható. Ez a kóreltani mechanizmus teszi lehetővé a retrobulbáris gyulladások leképezését az endocrin orbitopáthiás betegeknél. Az értekezésben szereplő kéz perfúziós és a retrobulbáris gyulladás kimutatására irányuló szem-SPECT vizsgálat indítása intravénás injekcióval történik.
- Munkánk során a DTPA aerosol inhalációt és az intravénás beadást alkalmaztuk.

A bevitel előbbi módjaitól függetlenül a DTPA minden esetben a veséken át glomeruláris filtrációval, a vizelettel ürül ki a szervezetből. Ezért ez a radiofarmakon széles körben használható a mikrocirkulációs zavarokkal, illetve a keringésdinamika változásával járó humán kórképek funkcionális diagnosztikájában.

A bemutatásra kerülő három vizsgálatípus közös vonása, hogy nem invazívak, a betegek speciális előkészítést nem igényelnek, rövid ideig tartanak, kis sugárterheléssel járnak, ismételhetők.

A leképező eszközök, felvételi és kép értékelési technikák rövid leírása

Leképező eszközök:

A **DIT** és **kéz perfúziós** vizsgálatok az **MB9100** vagy **MB9200** típusú gammakamerákkal, történtek. Ezekkel a kamerákkal a számítógépes adatgyűjtés igen gyors, akár tized másodperces, vagy lassúbb egyperces begyűjtési idejű képek hosszú sorozatának tárolását biztosítja. A képsorozatok utólagos vizuális és kvantitatív értékelését erre a célra kifejlesztett szoftverek biztosítják.

A **szem-SPECT-eket** a MEDISO cég Nucline X-ring **4-fejes SPECT** kamerájával végeztük. Ezt a berendezést kimondottan koponyavizsgálatokra fejlesztették ki. A 4 fej alkalmazása lehetővé teszi, hogy mindössze 90 fokos elfordulással, rövid idő (15-20 perc alatt) nagymennyiségű (120 db) magas foton hozamú, vetületi kép begyűjtése történhet.

Képfelvételi és értékelési módszerek:

A **DIT** végzésekor a vizsgálatok ülő helyzetben 2 percig tartó aerosol belégzéssel indulnak. Majd a függőlegesre állított látóterű gamma kamera előtt, ugyancsak ülő helyzetben összesen 32 db fél percig tartó kép felvétel történik. A vizsgálat számítógépes kiértékelésekor történik a képsorozat összeadásából keletkezett összegképen a teljes tüdővetületet takaró ROI (region of interest) rajzolása és a ROI-k idő-aktívás görbéiből számított paraméter a clearance félidő megadása.

A **kéz perfúzió** vizsgálatokor a beteg tenyereit ülő helyzetben a gammakamera vizsgáló felszínére helyezi. A DTPA intravénás beadása után a vizsgálat 60 db 1 perces kép felvételével indul, majd egy statikus összegkép készítésével fejeződik be a vizsgálat. A számítógépes képbegyűjtés után az ujj- tenyér hányados számítása a kézujjak és a tenyér régiójára tett ROI-beütésszám értékek alapján történik.

A **szem-SPECT** vizsgálatokat 400-440 MBq aktivitású radiofarmakon iv. adásával indítottuk, majd pontosan 20 perc várakozás után kezdődött a 4 fejes SPECT-el a koponya régiójáról az adatgyűjtés. A vizsgálatok értékelése a kamerák esetében DIAG, míg a szem-SPECT-ek értékelése DIAG és INTERVIEW (MEDISO) programcsomagokkal történt.

1. A dinamikus inhalációs tüdőszcintigráfia (DIT) alkalmazása a gyermek pulmonológiai és felnőtt immunológiai gyakorlatban

1.1. Előzmények az irodalom tükrében

Hill és munkatársai 1996-ban közölték dermatomyositisben szenvedő betegekben a DTPA-gyorsult kiürülését a tüdőből. O'Doherty és munkatársai 1997-ben, részletesen leírták az alveolocapilláris membránon zajló folyadékátvitel elméleti alapjait és rögzítették a tüdő clearance értéket meghatározó tényezőket. Ugyanők a klinikai kórformák közül nemcsak az alveolitisek, sarcoidosis, a felnőttkori légzési distresszindrómák és immunsuppressiót igénylő szisztémás gyulladásos kórképek, de intersticiális pneumónia valamint a külső besugárzás okozta pneumonitis kimutatására is ajánlották a módszert. Susskind és munkatársai ugyancsak hasznosnak találták a módszert a pneumonitis kimutatásában.

A DIT elvégzése tehát olyan kórállapotokban indikált, amikor az adott betegnél az alveolocapilláris membrán-rendszer akut károsodását, sérülését vagy abban zajló rejtett gyulladásos folyamatot feltételez az orvos. Ilyen kórkép számos akad, ezeknek a kórképeknek a diagnosztikája meglehetősen megoldatlan. A DTPA DIT elsősorban az alábbi kórképekben szolgál hasznos diagnosztikai információkkal:

Különböző intersticiális pneumoniák (pneumocistis carinii, AIDS betegséghez társuló intersticiális pneumoniák)

Alveolitisek, ezen belül mind az exogen allergiás alveolitis mind az un. fibrotizálóalveolitis szóba jön

Felnőttkori autoimmun kórképekhez társuló alveolitisek (scloderma, kevert kötőszöveti betegségek, immunaleveolitisek)

Dohányzás okozta alveoláris károsodás felismerése

1.2. Saját klinikai vizsgálataink bemutatása

1.2.1. A vizsgált betegcsoportok, az alkalmazott módszer, bemutatása:

Az általunk vizsgált betegeket klinikai pulmonológiai szempontból két csoportra oszthatjuk: Az egyik a **gyermek tüdőgyógyászati esetek** több mint 100 fős csoportja, a másik a **felnőtt pulmonológiai és immunológiai** betegek mintegy 350 fős csoportja.

A **DIT kivitelezése** a gyermekpulmonológiai betegcsoportban nem tért el a felnőttekétől, tehát ugyanolyan standard körülmények között, ülő helyzetben végzett két perces DTPA inhalációval indult, majd 16 percig posterior irányból történt képbegyűjtés után fejeződött be a vizsgálat a kisgyermekeknél és a felnőtteknél is.

A DIT értékeléséhez mindkét tüdővetület kijelölése után idő-aktivitás görbéket generáltunk. A görbék meredekségét a kezdeti 100%-ról az 50%-ra történt csökkenésig eltelt idővel jellemeztük. Ez az ún. Clearance félidő, röviden CT1/2 érték. A betegek CT1/2 értékeit normál életkori populációs értékekkel vetettük össze és ennek alapján véleményeztük normálisnak vagy kórosnak.

1.3. A DIT vizsgálatokkal kapott eredményeink:

I. Fibrotizáló alveolitisben szenvedő 7 gyermeknél több éves pulmonológiai után követést végeztünk, átlagosan 3,7 évig. Ezalatt összesen 29 DIT vizsgálatot végeztünk.

A DIT vizsgálatok eredményeként bemutattuk a CT1/2 értékek változását, és a betegcsoport klinikai adatait is felhasználtuk a betegség kimenetelének jellemzésére. Mindezek alapján az esetenként igen rossz prognózisú fibrotizáló alveolitiszes betegek esetében **3 különböző kórlefolyású csoportot lehetett elkülöníteni:**

- Az eleinte kórosan rövid CT1/2 értékekkel rendelkező, de az immunosuppresszív kezelések hatására javuló értékeket mutató esetek 3 fős csoportja hosszabb távon jó prognózisúnak bizonyult. Ezt a csoportot az immunosuppresszív kezelésre **jól reagáló** csoportnak nevezhetjük.

- A kezelések ellenére tartósan kórosan rövid CT1/2 értékekkel jellemezhető, vagyis az immunosuppresszív kezelésre alig reagáló 2 beteg **prognózisa rossznak** bizonyult, egyikük 16 éves korában elhunyt.

- 2 esetben az után követés indulásakor már kimutatható CT eltérésekkel is rendelkező betegnél a mérsékelt kóros CTI/2 értékek nem változtak, állapotukat **stagnálónak** véleményeztük.

Bár a követett beteg csoport létszáma nem volt nagy, adatainkkal a gyermek tüdőgyógyászati szakirodalomban **elsőként igazoltuk**, hogy a nem invazív DIT módszerrel nemcsak az alveolitis fennállása támasztható alá, de a terápia hatásának monitorozásával a betegség prognózisa is jól becsülhető.

II. Hazai viszonylatban elsőként ismertettük 2000-ben egy 9 éves, szövettanilag igazolt **dermato-myositisben** szenvedő kisleány pulmonológiai esetét, akinél DIT-el lehetett igazolni a kezdetben aktív, majd az immunosuppresszió hatására javuló alveolitis jelenlétét.

III. **144 MCTD**-ben szenvedő, DIT el és HRCT-vel is vizsgált beteg adatai alapján 96-nál (66.6 %) activ intersticiális tüdőfolyamat (ILD) is igazolható volt. A DTPA clearance gyorsult volt mind a 96 betegnél (CTI/2 érték átlag: 28.7 + -8.2 min,- normál átlag > 40 min). A kezelés hatására a DTPA CTI/2 összesen 79 (82.3 %) beteg esetében normalizálódott.

A vizsgálat klinikai konklúziójaként megállapítható volt, hogy a HRCT ugyan gold standardnak tekinthető az ILD diagnózisában, de a korábban nem alkalmazott DTPA DIT az MCTD diagnózisában fontos kiegészítő adatokat szolgáltat, ami egyéb kóros laboratóriumi adatok mellett az alveolocapilláris membrán sérülését jelzi. Ez a károsodás szerepet játszhat az MCTD kapcsán kialakuló ILD-ben.

Megállapításaink a szakirodalmi adatokkal összhangban vannak.

1.4. Az eredmények tudományos - szakmai szempontú összegzése

A hazai gyermek és felnőtt (immunológiai) tüdőgyógyászat számára korábban kandidátusi disszertációban összegzett módon elsőként dolgoztuk ki a dinamikus inhalációs tüdőszcintigráfia (DIT) módszerét, amely igazoltan alkalmas az alveolitis korai felismerésére, és a bevezetett terápia felfüggesztése nélkül a terápia hatásának követésére. Ennek felhasználásával:

Az életkortól függő normál CT1/2 értékek ismeretében jól reprodukálható módszerrel elsőként közöltünk külföldi szaklapokban is több éves betegkövetési adatokat.

- Hazánkban elsőként igazoltuk hogy a gyermek tüdőgyógyászati gyakorlatban a DIT módszerrel kapott adatoknak pótolhatatlan prognosztikai, preventív értéke van.
- Hazánkban elsőként nagyszámú felnőtt immunológia betegcsoporton mutattuk be más módszerekkel összevetve a DIT klinikai használhatóságát.
- Megállapítottuk hogy a módszer nagy előnye, hogy már a CT-vel felfedezhető eltérések előtt, a gyulladásszerű folyamat reverzibilis stádiumában jelzi a biológiailag aktív folyamatot.

2. A DTPA kéz perfúziós módszer alkalmazása a klinikai gyakorlatban

2.1. Szakirodalmi előzmények

A végtagok perfúziójának vizsgálata a keringészavarok nem invazív módon történő megjelenítésének céljából a nukleáris medicinában régóta ismert. A keringő vér nyomjelzésére vagy a vörösvérsejtek, vagy a plazma jelölése a szokásos gyakorlat.

Az alsó végtagok claudikációs panaszokat okozó kifejezett keringészavarainak vizsgálatára például *Parkins és mtsai* a ^{99m}Tc -HSA-t (humán serum albumin) használták összefoglaló tanulmányukban. A végtagok keringésének állatgyógyászati alkalmazásáról *Goggin* a humán kéz keringés zavarainak izotópos vizsgálatáról *Greenstein* számoltak be.

Jómagam *Bang* és munkacsoportjának eredményei és *Al-Nahhas* Reynaud szindrómás esettel foglalkozó közleménye alapján kezdtem a kéz keringészavarainak izotópos vizsgálatával foglalkozni.

2.2. Saját klinikai vizsgálataink bemutatása

2.2.1. A vizsgált betegcsoportok és a módszer jellemzése

Három nagyobb betegcsoport vizsgálatát végeztük el ugyanazzal a standard módon végzett DTPA kéz perfúziós technikával, amit a módszertani bevezetőben is említettünk:

A beteg tenyereit ülő helyzetben a gammakamera vizsgáló felszínére helyezte. A vizsgálat 60 db 1 perces kép felvételével indult, majd egy statikus összegkép készítésével fejeződött be. A számítógépes képbegyűjtés után az ujj- tenyér hányados megadása a kezujjak és a tenyér régiójára tett ROI-beütésszám értékek alapján történt.

A módszer bevezetésekor a DTPA-val végzett kéz perfúziós módszer kidolgozásakor célul tűztük ki, hogy nemcsak vizuális, de szemi-quantitatív adatokkal is jellemezzük az ujjak microcirkulációs zavarát.

Összesen **48** személyt vizsgáltunk az **első** tanulmányban. A klinikai adatok alapján 3 csoportot képeztünk. Az első csoportban 10 egészséges kontroll személy adatai szerepelnek. A második csoport 15 betegénél az **MCTD** (Mixed Connective Tissue Disease) valamennyi klinikai jele megvolt. A harmadik csoportban 23 primer **Raynaud-kóros** beteg szerepelt, tipikus klinikai tünetekkel.

A **második** tanulmányba **kizárólag primer és secunder Raynaud** szindrómában szenvedő **84 beteget** vontunk be. Mindegyikükénél megfigyelhető volt az ujjak epizodikus ischaemiája, amely klasszikusan háromfázisú színváltozásban jelent meg.

A **harmadik** vizsgálatban a radioizotópos, a kapillár-mikroszkópos és lézerszkenneres kéz perfúziós módszerek összehasonlítását végeztük el. Ebbe az összehasonlító vizsgálatba összesen **58** Raynaud szindrómás beteget, 6 férfit, és 52 nőt vizsgáltunk. Átlagéletkoruk $40,1 \pm 1,308$ év, betegségük időtartama a vizsgálat végzésekor átlagosan hat év volt. A vizsgálat célja a lézerszkennerek technika bemutatása volt. Az izotópos technika összehasonlítási alapul szolgált, az előzőekben leírt.

Tehát a DTPA-val végzett kéz perfúziós klinikai vizsgálatba a három különböző csoportban **összesen 190 beteget** vontunk be.

2.3. A klinikai vizsgálatok eredményei, értékelésük

A első tanulmányban nem találtunk szignifikáns eltérést az első vér átfolyásos képsor összegéből, és a statikus képből számolt FPR értékek ($P > 0,05$), valamint ugyanazon beteg két kezére kapott FPR értékek között ($P > 0,1$).

Az ujj- tenyér hányados a 10 fős egészséges egyénekből álló kontrollcsoport adatai alapján **0,94 + -0,18** értéknek adódott.

Nem volt szignifikáns különbség az első vérátfolyás összegképein és a statikus képeken számított FPR értékek ($P > 0,05$) illetve a különböző oldali kezek FPR értékei között ($P > 0,1$).

A variancia-analízis szerint az FPR érték jelentősen függ a betegségtől ($P < 0,001$): leginkább a Raynaud-szindrómás csoportban s valamivel kisebb mértékben az MCTD-nél is csökkent a normál kontroll csoporthoz képest. A különbség a két betegcsoport között is szignifikáns volt (d-próba $P < 0,01$). Tovább bontva az MCTD-s csoportot megállapítható, hogy az aktív stádiumú betegek FPR értéke jelentősen alacsonyabbak az inaktív stádiumban levőkénél (2 mintás t-próba, $P < 0,05$), azaz vizsgálatunk az aktív stádiumban kifejezettebb mikrocirkulációs zavart igazolt.

A második tanulmányban a primer és secunder Raynaud szindrómában szenvedő betegekre vonatkozó DTPA kéz perfúziós eredményeink:

Vizuális értékeléssel a szekunder csoportban észleltünk több regionális perfúziózavart (51 beteg közül 37-nél), míg a primer kórformában 33 beteg közül mindössze két esetben ($p < 0,001$). **Az ujj/tenyér hányados viszont a primer Raynaud csoportban bizonyult szignifikánsan kisebbnek ($p < 0,05$) a normálisnál.** A nemek és a jobb, illetve a bal kéz között nem mutatkozott szignifikáns különbség az FPR értékekben. A vizsgálat az eredmények vizuális értékelése mellett a számszerű eredmények fontosságára hívta fel a figyelmet.

A harmadik, módszertani összehasonlító tanulmányban a radioizotópos a kapillármikroszkópos és lézerszkenneres kéz perfúziós módszerek összehasonlítása után a következő eredményeket kaptuk:

Kapillármikroszkóppal a primer és secunder Raynaud szindrómás betegek többségénél **(84%) normális kapillármikroszkópos képet láttunk**, esetleg avascularis területekkel. Néhány esetben (9%) tágult kapillárist figyeltünk meg, míg mindössze két esetben (3%) láttunk úgynevezett bushy (seprűszerű kapillárist).

A lézerszkenneres vizsgálatokkal a Raynaud-szindrómban szignifikánsan alacsonyabb perfúziós értékeket mértünk (PUmin, PUmox, PUmear) mint az egészségeseken.

Nem volt különbség a betegek lézerrel mért ujj- és tenyér perfúziós értékei között! Mandzsettás leszorítás után, az egészséges és betegcsoport között az ujj és tenyér perfúziós értékek sem különböztek.

2.4. A kézperfúziós eredmények tudományos - szakmai szempontú összegrzése

A DTPA-val végzett **kéz perfúziós** módszert hazánkban elsőként közöltük.

Bevezettük a mikrocirkulációs zavar számszerű jellemzésére alkalmas FPR értéket. Ez a paraméter a keringészavar súlyosságának jellemzése mellett lehetővé teszi a különböző mikrocirkulációs provokációs próbák kivitelezését is.

- Megállapítottuk az FPR normál értékét, és nagyobb betegcsoportok klinikai adatainak összevetésével az egyes kórformákra jellemző kóros értékeket.

- Kimutattuk, hogy a módszer alkalmas mindazon terápiás beavatkozások és kezelések monitorozására, amelyek az ujjak mikrocirkulációs viszonyait befolyásolják.

- A külföldi szakirodalomban is közöltük a kapillármikroszkópiával történt összehasonlító vizsgálati eredményeinket. A lézer doppler módszerrel elsőként végeztünk összehasonlító vizsgálatokat. Lézer dopplerrel nemcsak az ujjak, hanem a teljes kéz bőrének keringészavarát mutattuk ki Raynaud-szindrómában, ami a szindróma patomechanizmusának új aspektusát jelenti.

- Mivel a DTPA kéz perfúzió az FPR meghatározására, a kéz mikrocirkulációs zavarának jellemzésére, a kezelés hatásának megítélésére alkalmas költség hatékony módszer, a rutin izotópdiagnosztikai gyakorlatba bevezetésre ajánljuk.

3. A DTPA szem-SPECT az endocrin orbitopathia (EOP) klinikumában

3.1. Szakirodalmi előzmények

Graves 1835 és Basedow 1840-ben megjelent közleményei óta a róluk elnevezett kórképpel együtt járó szemtünetek oka, diagnosztikája és kezelése napjainkig komoly klinikai probléma maradt. Az (EOP) a Graves-Basedow (GB) kór súlyos szövődménye, de a szemtünetek a hyperthyreosis kialakulását meg is előzhetik, és ritkán az EOP hypothyreosishoz is társulhat. Az EOP gyakorisága GB betegekben a diagnosztikus kritériumok szigorúságától függően 10-50% között van.

A hazai szerzők közül Leövey 1995-ben az EOP aetiológiáját, diagnosztikáját és kezelési elveit összefoglaló közleményében az endocrin ophthalmopathiát (EOP) még a Graves-Basedow (GB) kór egyik legtöbbet vitatott és legnehezebben kezelhető komponensének nevezte annak ellenére, hogy klasszifikációját már 1977-ben amerikai szerzők megalapozták, előfordulási gyakoriságát elemezték.

Időről-időre diagnosztikai és kezelési ajánlások jelentek meg és hazai szerzők - *Péter Mózés és munkatársai* - már 1995-ben közöltek az EOP diagnosztikában jól használható MR módszert. Mivel a megfelelő kezelés alapja a pontos diagnózis, illetve a megfelelő diagnosztikai eljárás, mely a stádium megállapítás mellett a kezelés hatásosságának követésében is alkalmazható, célszerűnek látszott olyan izotóp diagnosztikai módszer kidolgozása mely segíti a kórképben szenvedő betegek klinikai ellátását.

A kilencvenes évek végén jelentek meg a nukleáris medicina szakirodalmában olyan közlemények, amelyek az EOP autoimmun gyulladós biológiai természetét ismerve, a specifikusnak tartott szomatostatin analógokkal végzett szcintigráfiával kísérelték meg az EOP biológiai aktivitását jellemezni.

De kiderült, hogy a szomatostatin analógokhoz hasonlóan, néhány órás várakozási idő után a ^{99m}Tc-vel jelzett, immunológiai szempontból nem specifikus humán serum albumin is halmozódhat az EOP-ra jellemző retrobulbáris gyulladásban.

Célkitűzések:

- **Célul tűztük ki, hogy a ^{99m}Tc-mal jelzett DTPA-komplex, és 4 detektoros kis látóterű koponya-SPECT alkalmazásával olyan új módszert dolgozunk ki, mely EOP-ban a retrobulbaris tér gyulladásos aktivitásának megítélését rövid vizsgálati idő alatt, költség hatékonyan biztosítja.**

„Standard” diagnosztikai eljárás hiányában az új módszerrel kapott eredményeket először a MR T2 relaxációs idő mérésén alapuló aktivitási pontszám (score) értékekkel kívántuk összevetni.

(Az MR score értéke a gyulladás jeleit mutató szemizmok számát jelenti. Ha nincs ilyen izom, a score értéke 0. Ha egy izom érintett, a score is 1. Mivel 3 szemizom van az orbitában a maximális MR score érték 4 lehet.).

Ugyanazokon a betegeken a specifikusabbnak tartott szomatostatin-analóg Depreotid (^{99m}Tc-Neospect) segítségével kapott SPECT eredményeket össze kívántuk hasonlítani a DTPA-val kapott eredményekkel, hogy a két radiofarmakon dúsulása közötti különbséget és az UA értékek közötti korrelációt megállapítsuk.

- Végül a kidolgozott, standard körülmények között kivitelezett és értékelt módszert alkalmazni kívántuk az EOP-ban szenvedő betegek klinikai ellátásában. Egyrészt az EOP stádiumának jellemzésére és ennek alapján a kezelés prognózisának megadására, illetve a betegek állapotának követésére.

3.2. Saját klinikai vizsgálataink bemutatása

3.2.1. A vizsgált betegcsoportok és módszerek

Munkahipotézisünk szerint az EOP kimutatására a DTPA-komplex is alkalmas, mivel SPECT leképezéssel a gyulladás kísérő jelenségei, pl. a vérbőség, a kapilláris tágulat,

az ödéma, megjeleníthetők. Várható, hogy a radiofarmakon az orbitában a kapillárisok megnőtt permeabilitása miatt az extravazális intercelluláris térbe nagyobb mennyiségben kiáramlik és az interstitiumban plazmafehérjékhez kötődve jelzi a gyulladásos aktivitást, az oedemát. Ez a halmozódás ugyan nem sejt- vagy receptorspecifikus, de az orbitában zajló immunológiai folyamat biológiai aktivitásának mértékével arányos.

A szem-SPECT vizsgálatokat 400-440 MBq aktivitású radiofarmakon iv. adásával indítottuk, majd pontosan 20 perc várakozás után kezdődött a 4 fejes SPECT-tel a koponya régiójáról az adatgyűjtés.

A vizsgálatok értékelése DIAG és INTERVIEW (MEDISO) programcsomagokkal történt.

Először **14** beteg vizsgálatát hasonlítottuk össze az MR vizsgálatok score eredményeivel 2002-ben, majd később **21 beteg** összehasonlító vizsgálatának eredményeiről számoltunk be, amikor az MR score, 99mTc-Neospect és a klinikai gyakorlatban az EOP jellemzésére széles körben használt clinical activity score (CAS) összehasonlítását végeztük el ugyanazokon a betegeken.

2003-ban nagyobb betegcsoporton **10** kontrol személy és **64** EOP-ban szenvedő beteg hasonló összehasonlító vizsgálatáról számoltunk be.

2009-ben pedig **57** beteg immunoszuppresszív terápiájának a módszerrel történt után követési eredményeit ismertettük.

Összesen tehát 166 beteg bevonásával végeztük klinikai kutatásainkat.

3.3. A klinikai vizsgálatok eredményeinek bemutatása

- Az MR score értékekkel történt összehasonlító vizsgálataink során megállapítottuk, hogy az orbita és az agy jobb temporális lebenyére illesztett ROI-k beütésszám hányadosai alacsony értéket adnak inaktív EOP estében. De az 1-4 közötti MR score értékek alapján aktívnek tartható betegek beütésszám hányadosainak átlaga szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrolcsoport átlaga.

Kontrol (inaktív EOP) átlag: **6.37** ± 1,17 Kóros átlag.: **8.35** ± 1.67 2.59 Az eredmények megfelelnek az irodalomban ismerteknek.

- Az orbita és agyi ROI-k beütésszám hányadosainak normál és kóros értékek közötti különbsége miatt a megbízhatóbb és szélesebb kóros tartományban mozgó „felvett aktivitás érték” számolására tértünk át. A DTPA felvétel (Uptake activity = UA) és az MR score között jó korrelációt találtunk.

- A gyulladási folyamatok lymphocitáihoz kötődő, ezért specifikusabbnak tartott ^{99m}Tc -Neospect (szomatostatin analóg radiofarmakon) és az eltérő mechanizmussal dúsuló DTPA UA mértéke ugyancsak jó korrelációt mutatott. ($r = 0.71$; $P < 0.001$).

Ezek alapján elmondható, hogy a DTPA a költségigényesebb szomatostatin analógokhoz hasonlóan jól halmozódik az aktív EOP régiójában. Bár főleg az orrűregi aktivitás vonatkozásában vannak eltérések a kétféle radiofarmakon dúsulásban, az orbita régiójában a magas DTPA aktivitás hasonlóan kórjelző aktív EOP-ban mint a Neospect dúsulása.

Nagyobb beteg csoporton más statisztikai módszerek alkalmazásával is hasonló eredményeket kaptunk.

- Eredményeink azt is igazolták, hogy a széles körben alkalmazott CAS értékek, nem egyeznek jól az MR score értékekkel, és az irodalomban leggyakrabban használt (és általunk is kipróbált) ROI technikák kevésbé megbízhatóak.

- A felvett aktivitás (UA) a normál csoportban átlagosan $6,26 \pm 1,6$ -nak adódott DTPA alkalmazásakor. Ez az érték kóros esetben, a kezelés előtti florid gyulladás állapotában akár 20 - 25-ös érték is lehet. Tehát az UA érték mérés széles értékhatárú, folyamatos skálán tette lehetővé a biológiai aktivitás megítélését (Napi leletezési gyakorlatunkban a 8 feletti aktivitást kezdjük kórosnak vélemezni).

3.4. A ^{99m}Tc -DTPA szem-SPECT vizsgálatok tudományos - szakmai szempontú összegzése

A DTPA szem-SPECT-et alkalmas módszernek tartjuk az EOP biológiai aktivitásának rutinszerű mérésére a következő *előnyök* miatt:

- nem invazív, költség hatékony, kis sugárterhelésű 1 órán belül elvégezhető vizsgálat.

- az egyes orbita régiókra vonatkozóan szeparáltan magas foton hozamú, részlet gazdag képeket ad, megbízható ROI-kijelölést, egyszerű paraméterszámítást biztosítva.

- a felvett aktivitás (UA) kiszámolt paramétere sokkal szélesebb skálán jellemzi az EOP biológiai aktivitását, mint akár a koponyakontúrre vagy agyra illesztett ROI-k hányadosai. Ezért lehetőség szerint ezt a paramétert kell használni a betegellátásban.

- az EOP aktív és inaktív stádiumát jól elkülöníti, ezért alkalmas lehet a megfelelő terápia kiválasztására, a terápia várható eredményének előrejelzésére, valamint a terápia hatásának mérésére, betegkövetésre.

A módszer hátránya, hogy rutinszerű alkalmazásához SPECT-készülék és izotóplaboratórium szükséges. (Ez a feltétel hazai viszonylatban, a megyei kórházakban valamennyi endokrin centrum mellett megvan, a kétféles SPECT-ek izotóp kalibrálása, és értékelő szoftverrel való ellátása után).

Az EOP kivizsgálási algoritmusában az MR-t a pótolhatatlan strukturális információk szükségessége, a szemizmok gyulladással kapcsolatos aktivitásának becslési lehetősége miatt az első vizsgálatok között ajánljuk.

Bár a ^{99m}Tc-Neospect is igen jó képminőséggel biztosítja az EOP aktivitás megítélését, de magasabb ára és az ismétlésekben rejlő potenciális allergiás kockázat miatt terápiakövetésre kevésbé ajánlható.

Eredményeink alapján a DTPA szem-SPECT az endokrinológiai betegellátásban az EOP aktivitás felismerésére fokának mérésére, a megfelelő terápia kiválasztásának elősegítésére a terápia hatásának becslésére a beteg állapotának követésére ajánlott módszer.

4. A disszertáció új tudományos eredményeinek összefoglalása

4.1. A három módszer hazai és nemzetközi szakmai jelentősége

I.-A tüdőgyógyászat számára a hazánkban elsőként kidolgozott dinamikus inhalációs tüdőszcintigráfia igazolt módon alkalmas az alveolítisek korai felismerésére, és a terápia hatásának követésére, annak felfüggesztése nélkül is.

A módszer nagy előnye, hogy még a CT-vel felfedezhető eltérések előtt, a gyulladás reverzibilis stádiumában jelzi a biológiailag már aktív folyamatot.

- Hazánkban elsőként igazoltuk hogy a gyermek tüdőgyógyászati gyakorlatban ennek pótolhatatlan prognosztikai, preventív értéke van.

II.-A DTPA-val végzett kéz perfúziós módszert hazánkban elsőként közöltük.

- Bevezettük a mikrocirkulációs zavar számszerű jellemzésére alkalmas FPR értéket. Ez a paraméter a keringészavar súlyosságának jellemzése mellett lehetővé teszi a különböző mikrocirkulációs provokációs próbák kivitelezését is.

- Megállapítottuk az FPR normál értékét, és nagyobb betegcsoportok klinikai adatainak összevetésével az egyes kórformákra jellemző kóros értékeket.

- Kimutattuk, hogy a módszer alkalmas mindazon terápiás beavatkozások és kezelések monitorozására, amelyek az ujjak mikrocirkulációs viszonyait befolyásolják.

- A külföldi szakirodalomban is közöltük a kapillár-mikroszkópiával történt összehasonlító vizsgálati eredményeinket. A lézer doppler módszerrel elsőként végeztünk összehasonlító vizsgálatokat.

- Mivel az FPR meghatározás, a kéz mikrocirkulációs zavarának jellemzésére, a kezelés hatásának megítélésére költség hatékonysága révén is alkalmas ezért a rutin izotópdiagnosztikai gyakorlatba is bevezethetőnek tartjuk.

III. DTPA-val végzett szem-SPECT módszert elsőként dolgoztuk ki és közöltük a külföldi és hazai szakirodalomban.

MR-rel és szomatosztatin analóg radiofarmakonokkal nagyobb betegcsoportokon történt összehasonlító vizsgálatok alapján elsőként határoztuk meg a módszer helyét az EOP klinikai diagnosztikájában.

-A külföldi és hazai szakirodalomban elsőként számoltunk be a módszerrel végzett terápiakövetésről, és megállapítottuk hogy a módszer a szteroid terápia bevezetése előtt a kezelés prognózisának becslésére is alkalmas.

5. Az eredmények klinikai hasznosíthatósága

- Az értekezésben szereplő három módszer problémafelvetése a napi betegellátási gyakorlatból indult ki.

- Egy már korábban is jól ismert nephrológiai radiofarmakon új indikációs területeken történő izotóp diagnosztikai alkalmazhatóságát dolgozta ki a szerző.

- Mindhárom módszer fontos jellemzője hogy a klinikailag irreverzibilis szöveti strukturális eltérések kialakulása előtt adnak lehetőséget a diagnózisra, és a megelőzésre.

- Az ismertetett módszerek közül az első kettő egyszerűen kivitelezhető, **planáris gammakamerával** rövid idő alatt elvégezhető.

- A harmadik módszer ugyan speciális négy fejes **koponya SPECT kamerát** igényel, de az elterjedtebb két fejes SPECT-re is adaptálható. Két fejes SPECT valamennyi hazai megyei kórház nukleáris medicina munkahelyén rendelkezésre áll.

- További klinikai előnyt jelent, hogy más diagnosztikai eljárásokkal nem, vagy csak részben nyerhető paraméterekkel, folyamatos mérőskálával jól számszerűsíthető módszereket ad a klinikus kezébe, amelyek a klinikai stádiumbecslés mellett a terápiakövetésre is alkalmasak.

Összefoglalva: A bemutatott módszerek diagnosztikai munkánk részévé váltak, több száz beteg sikeres kivizsgálást és ellenőrzését tették lehetővé. Mindhárom módszer az átlagnak megfelelő eszközökkel rendelkező nukleáris medicina munkahelyen a napi rutin részeként alkalmazható.

6. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Galuska L., Góhér I., Cseh A. Különböző izotóp aeroszolok in vivo összehasonlítása. Izotóptechnikai, diagnosztika 1994. 37. 2. 71-75.
2. Galuska L., Márton H.: Az egyik oldali tüdőkeringés hiányának perfúziós tüdőszcintigráfiával való kimutatása és klinikai jelentősége. Orvosi Hetilap 1996. 137. 8. 411-414.
3. Bodolay E., Dévényi K., Galuska L., Garai I., Vánca A., Nemes Z., Szegedi Gy.: Computer tomográfia és tüdőszcintigráfia összehasonlító vizsgálata a pulmonális eltérések diagnosztikájában kevert kötőszöveti betegségben (MCDT). Magyar Belorvosi Archivum 1998. 4. 261-265.
4. Galuska L., Márton H., Szanyi A., Nagy B.: A DTPA-val végzett dinamikus inhalációs tüdőszcintigráfia jelentősége fibrotizáló alveolitiszben szenvedő gyermekek követésében és prognózisában. Allergológia és Klinikai Immunológia 2000. 3. 1. 12-17.
5. Galuska L., Márton H., Szanyi A., Nagy B.: The role and prognostic value of 99mTechnetium diethylene triamine penta acetic acid aerosol in lung clearance of children with allergic alveolitis. Int Rev Allergol Clin.Immunol. 2000. 6. 2. 64-66.
6. Galuska L., Szegedi A., Márton H., Hunyadi J.: Dermatomyositis tüdőszövődményének kimutatása dinamikus inhalációs tüdőszcintigráfiával egy eset kapcsán. Bőrgyógyászati és Venorológiai Szemle 2000. 76. 4. 169-172.
7. Bodolay E., Dévényi K., Galuska L., Szekanecz Z., Szegedi G., Bakó G., Garai I., Csipő I.: Fibrosing alveolitis in mixed connective tissue disease: comparison of high resolution computed tomography and Tc-DTPA clearance. Annals of the Rheumatic Diseases 2003. 62. 104.

8. Bodolay E., Szekanecz Z., Dévényi K., Galuska L., Csípő I., Végh J., Garai I., Szegedi G.: Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). *Rheumatology* 2005. 44. 5. 656-661.
9. Galuska L., Garai I., Csiki Z., Varga J., Bodolay E., Bajnok L.: Az ujj-tenyér keringési hányados radionuklid meghatározása mikrocirkulációs zavarokban *Érbetegségek* 1999. 6. 4. 127-131.
10. Galuska L., Garai I., Csiki Z., Varga J., Bodolay E., Bajnok L.: The clinical usefulness of the fingers-to-palm ratio in different hand microcirculatory abnormalities. *Nuclear Medicine Communications* 2000. 21. 7. 659-663.
11. Galuska L., Hunyadi J. Nukleáris Medicina a bőrgyógyászati diagnosztikában *Bőrgyógyászati és venerológiai szemle* 2000. 76. 5. 199-207.
12. Garai I., Galuska L., Csiki Z., Varga J.: Investigation of the circulation of fingers in patients with clinical signs of Raynaud disease. *Eur J Nucl Med* 2000. 27. 8. 1077.
13. Garai I., Galuska L., Varga J., Szűcs G., Csiki Z.: A kéz-mikrocirkuláció izotópos vizsgálatának jellegzetességei primer és szekunder Raynaud-szindrómában *Magyar Immunológia* 2003. 2. 1. 27-31.
14. Garai I., Csiki Z., Szűcs G., Varga J., Galuska L.: Visualizing the effect of pentoxiphyllin infusion therapy on the circulation of the hand by Tc-99m DTPA scintigraphy. *Clin.Nucl Med* 2003. 28. 7. 611-612.
15. Csiki Z., Garai I., Varga J., Szűcs G., Galajda Z., András C., Zeher M., Galuska L.: Microcirculation of the fingers in Raynaud's syndrome. *Nuklearmedizin* 2005. 44. 1. 29-32.
16. Csiki Z., Galuska L., Garai I., Szabó N., Varga J., Zeher M., Galajda Z.: A kézkeringés funkcionális vizsgálatai Raynaud szindrómában: a lézerszenneres és a radioizotópos kézperfúzió- vizsgálat összehasonlítása. *Magyar Immunológia* 2005. 4. 1. 26-32.
17. Szűcs-Farkas Zs., Tóth J., Balázs E., Galuska L., Szakáll Sz. jr., Péter M., Nagy EV.: MR vizsgálatok technikája endokrin ophthalmopathiában. *Magyar Radiológia* 2000. 74. 135-139.

18. Galuska L., Leövey A., Szűcs-Farkas Zs., Garai I., Szabó J., Varga J., Nagy EV.:
99mTc-DTPA SPECT for the assessment of disease in Graves Ophthalmopathy; a
comparison with the results from MRI.
Nucl Med Com 2002. 23. 12. 1211-1216.
19. Szűcs Farkas Zs., Tóth J., Balázs E., Galuska L., Burman D., Karányi Zs., Leövey A.,
Nagy EV.: Using Morphologic Parameters of Extraocular Muscles for Diagnosis and
Follow-Up of Graves' Ophthalmopathy: Diameters, Areas, or Volumes?
American Journal of Radiology. 2002. 179. 4. 1005-1010.
20. Galuska L., Varga J., Farkas Zs., Garai I., Boda J., Szabó J., Leövey A., Nagy EV.:
Active retrobulbar inflammation in Graves' ophthalmopathy visualized by Tc-99m
DTPA SPECT.
Clin Nucl Med 2003. 28. 6. 515-516.
21. Galuska L., Nagy E., Szűcs-Farkas Zs., Szabados L., Garai I., Szabó J., Varga J.,
Leövey A.: Az autoimmun folyamat aktivitásának megítélése izotópdiagnosztikai
módszerekkel endokrin orbitopathiában: a 99m-Tc-DTPA, a 99m-Tc depreotide
SPECT és az MR összehasonlítása.
Orvosi Hetilap 2003. 144. 41. 2017-2022.
22. Szűcs-Farkas Zs., Galuska L., Nagy VE.: Korszerű képalkotó eljárások endocrin
orbitopathiában
Orvosi Hetilap 2004. 145. 17. 891-899.
23. Galuska L., Varga J., Szűcs-Farkas Zs., Nagy EV, Burman KD.: Differences in SPET
analysis of thyroid-associated orbitopathy.
Eur J Nucl Med. Mol. Imaging 2004. 31. 5. 793-795.
24. Szűcs-Farkas Zs., Tóth J., Kollár J., Galuska L., Burman KD., Boda J., Leövey A.,
Varga J., Újhelyi B., Szabó J., Berta A., Nagy EV.: Volume Changes in intra and
extraorbital compartments in patients with Graves' ophthalmopathy: Effect of
Smoking.
Thyroid 2005. 15. 2. 146-151.
25. Galuska L., Leövey A., Szűcs-Farkas Zs., Szabados L., Garai I., Berta A., Balázs E.,
Varga J., Nagy E.V.: Imaging of disease activity in Graves' orbitopathy with different
methods: comparison of 99m-Tc-DTPA and 99m-Tc-depreotide single photon
emission tomography, magnetic resonance imaging and clinical activity scores.

Nucl Med Comm 2005. 26. 5. 407-414.

26. Újhelyi B., Erdei A., Galuska L., Varga J., Szabados L., Balázs E., Bodor M., Cseke B., Karányi Zs., Leovey A., Mezősi E., Burnan KD., Berta A., Nagy EV.: Retrobulbar ^{99m}Tc-Diethylentriamine-Pentaacetic-Acid Uptake May Predict the Effectiveness of Immunosuppressive Therapy in Graves' Ophthalmopathy. Thyroid 2009. 19. 4. 375-380.

dc_515_12

Scientometria

Közlemények száma: 142

Angol nyelvű közlemények száma: **47**

Magyar nyelvű közlemények száma: **49**

Elsőszerzős közlemények száma: **21**

Utolsó szerzős közlemények száma: **14**

Impact faktor:

Összesített impact faktor: **89,2**

Hirsch index: **12**

A PhD fokozat előtti IF **1,586**

A PhD fokozat utáni IF **87,7**

Idézettség összesen: önidézettség nélkül: 413 teljes 512

Könyvfejezet: 10