Dr. Galuska László „A 99mTc-DTPA alkalmazása a nukleáris medicinában gyulladások és kapilláris keringészavarok kimutatására” című nagydoktori értekezésének bírálata

1. Formai bírálat

Az értekezés összesen 90 oldal, ebből 7 és fél oldal az irodalomjegyzék, amelyben 23 közleményre hivatkozik más szerzőktől, nagy részét pedig saját, a témával összefüggő közleményei teszik ki. Szokatlan megoldás, hogy a hivatkozott közleményeket és saját közleményeit együtt jeleníti meg a tárgyalt témakörök szerint. Ezek között Jelöltnek a kandidátusi fokozat megszerzése után 26 saját publikációja van, amelyek közül 13 elsőszerzős, 2 utolsó szerzős közlemény magyar vagy külföldi lektorált tudományos folyóiratban jelent meg.

Az MTA „mtmt” adatbázisában regisztrált tudománymetriai paraméterei megfelelőek, összesített impakt faktora 90.1, Hirsch indexe 14, független hivatkozásainak száma 477.

A disszertáció formailag nem követi a megszokott „bevezetés-módszer-eredmények-mebeszélés-összefoglalás” tagolást, a dolgozatban taglalt három különböző módszert külön-külön elemezve nagyjából követi ezt a felépítést, de így óhatatlanul ismétlések is kialakulnak, mivel bizonyos alapvető megállapítások újra és újra leírásra kerülnek. A tartalomjegyzék és a rövidítések jegyzéke nagyrészt pontos. A dolgozat 21 táblázatot és 33 ábrát tartalmaz, utóbbiak egy része színes vizsgálati eredmény-kép, amelyek minősége jó, a jelzett eltérések rajtuk – néhány kivételtől eltekintve - jól demonstrálhatók. A táblázatok szerkesztése nem egységes, egyes táblázatok felirata angol nyelvű, ami nem szerencsés egy magyar nyelvű dolgozatban. Írásmódja sem egységes, többnyire a magyaros írásmódot használja, azonban egyes anatómiai képletek és betegségek megnevezésénél latinos írásmódot is látunk. Az elütések száma minimális, a megértést nem zavarja.

2. Tartalmi bírálat

A dolgozat célkitűzése világos, egy – a mindennapi rutin diagnosztikában alkalmazott radiofarmakon, a 99mTc-DTPA – felhasználási körének kiterjesztése különleges esetekre, betegségekre, mint a dinamikus inhalációs tüdő vizsgálatok, a kéz-perfúzió és az endokrin orbitopátia aktivitásának, stádiumának kimutatása. A dolgozat elejéről hiányzik azonban egy átfogó irodalmi áttekintés, bevezetés, amely megvilágítja, hogy az általa kidolgozott módszerek mennyire hiánypótlók a nukleáris medicinai módszertani palettán. Ugyanezen

okokból hiányzik egy részletesebb megbeszélés fejezet, amelyben elhelyezné saját eredményeit az irodalomban eddig közöltek tükrében.

2.1 Dinamikus inhalációs tüdő (DIT) vizsgálatok

A dinamikus inhalációs tüdőszcintigráfia Jelölt által történő kivitelezése és értékelése megfelelő módszernek látszik az alveolokapilláris membrán károsodások kimutatására különböző kórállapotokban. Megállapítja, hogy a CT½ (clearence half time) értéke életkor-függő, ezen kívül függ a dohányzástól is. Aspecifikus módon ugyan, de jól használható különböző eredetű alveolitisek kimutatására még a morfológiai eltérés kialakulása előtt.

A vizsgált beteganyag adatainak pontos leírása hiányzik, nem tudjuk pontosan hány betegcsoport vizsgálata történt. Nem látjuk a betegek életkori, nemi megoszlását. Pl. 39. oldal: „… a gyermek tüdőgyógyászati esetek több mint 100 fős csoportja …, vagy „…felnőtt pulmonológiai és immunológiai betegek mintegy 350 fős csoportja…”

A dinamikus inhalációs tüdővizsgálat hosszú idejű ülő helyzetű mozdulatlanságot igényel. Hogyan biztosította ezt kis gyermekeknél, hiszen 6 éves kortól végezte a vizsgálatokat?

Miért alkalmazott ennél a vizsgálatnál LEGP kollimátort? Mennyiben jobb ez az általánosságban használt LEHR kollimátornál?

A 4. és 5. ábrán nincs ROI kijelölés, nem tudjuk, melyik tüdő terület az idő-aktivitás görbéjét látjuk. A két ábra vizuális „összevetésénél” jobb lenne a görbék felezési idejét, meredekségét vagy ürülési sebességét feltüntetni.

Nem világos, hogy a normális felezési idők meghatározása hogyan történt, milyen „betegeken” mellék-vizsgálatként, vagy esetleg egészséges önkénteseken? Különösen fontos lehet a kérdés a kiskorú gyermekek vizsgálatánál, hiszen 6 és 14 év között is meghatározza a normál értékeket. Volt-e etikai engedély a vizsgálatokra?

Felmerül a kérdés, hogy szükséges-e az alkalmazott nukleáris medicinai módszerek olyan „elemi szintű” leírása, ahogyan a dolgozatban történik?

2.2 Kéz-perfúziós vizsgálatok

A Jelölt által kidolgozott kéz-perfúziós technika jól alkalmazható az ujjak és a tenyér mikro- és makrocirkulációs zavarainak tisztázásra, amelyek így nemcsak vizuálisan, hanem szemikvantitatív adatokkal is jellemezhetők. A dolgozat előnyére válik, hogy saját vizsgálatait

kapillár mikroszkópos és lézerszkenneres kéz-perfúziós módszerekkel is összehasonlította. Ennek alapján megállapította, hogy az izotópos módszer költség-hatékony, sugárterhelése minimális, lehetőséget nyújt provokációs próbák kivitelezésére, valamint alkalmas a terápia monitorozására is.

A betegcsoportok adatait tartalmazó 7. táblázatban az MCTD-s betegek életkorának medián értéke – a szélső értékek ismeretében – hibás, megegyezik a betegszámmal.

Jelölt a „finger-to-palm", azaz FPR arányszámot alkalmazza az ujjak mikrocirkulációjának jellemzésére, amely így 1-nél kisebb értéket ad, hiszen a tenyerek perfúziója várhatóan nagyobb. Szerencsésebb lett volna egy fordított, un. „palm-to-finger" arány, amely mindjárt kifejezte volna, hogy hányszorosa a tenyerek vértartalma az ujjakénak.

Jelölt kezdetben a vizsgálathoz a lábháti vénás beadást alkalmazta, később azonban áttért a könyökvénába történő beadásba. Miért változtatott? Előbbit sokkal jobbnak tartom, mivel az egyik kar leszorítása pangást, az izotóp injekció beadása féloldali aktivitásbeli aszimmetriát okozhat. Ha mindkét kéz érintettsége volt várható, hogyan döntötte el, hogy melyik karba adja a radiofarmakont?

A statisztikai feldolgozásokban a nem szignifikáns eltérések p értékének feltűntetése érdektelen.

2.3 Endokrin orbitopátiás (EOP) vizsgálatok

Az exoftalmusz a Graves-Basedow kór legnehezebben kezelhető komponense, így annak pontos diagnosztikája, stádiumának megállapítása, illetve a kezelés hatásosságának követése vetette fel az igényt az izotópos technika kidolgozására. A Jelölt által alkalmazott módszer eredményei jól korrelálnak a szomatosztatin analógokkal végzett vizsgálat eredményeivel, előnye azonban a jelentős költség-hatékonyság, miközben a jelzett DTPA halmozódása arányos az orbitában zajló gyulladásos folyamat aktivitásával. Eredményei jól korrelálnak a MR T2 relaxációs idő mérésén alapuló score értékekkel és CAS (clinical activity score) értékekkel is.

Bár Jelölt eredményeinek az MR vizsgálatok eredményeivel történő összehasonlítása előrevivő, az MR módszer 4 oldalas részletes leírása véleményem szerint felesleges, az eredmények elemzése szempontjából szükségtelen.

A módszer leírásánál a 13.,14. és 15. ábra megjelenítése szerencsésebb lett volna egymás után a könnyebb összehasonlítás céljából.

Az eredmények elemzésénél a 20. táblázatból hiányoznak az életkor szélső értékei, a 21. táblázat fejléce és adatai feltehetően elcsúsztak, így nem tudjuk, hogy pontosan mik az ott felsorolt értékek. A 32. ábra x tengelyén MBq/cm^3 helyett MBq^3 szerepel (ha lenne ilyen mértékegység), az aláírásban viszont MB/cm^3.

A megértés szempontjából zavaró, hogy a felvett aktivitást hol a magyar „FA”, hol az angol „UA” néven említi miközben a rövidítések jegyzékében az angol rövidítés „AU”-ként szerepel

Logikusnak tűnik, hogy a felvett aktivitás alacsonyabb volta, azaz a kevésbé aktív folyamat miért reagál kevésbé a terápiára, mint az aktívabb, jó lett volna azonban ennek részletesebb diszkussziója. Minek alapján választotta a 12.28 MBq/cm^3 határértéket? ROC analízis elvégzése meggyőzőbb lehetett volna.

A tudományos munka kifejezett érdeme, hogy mindhárom kidolgozott módszer könnyen bevezethető és a napi rutinban alkalmazható valamennyi hazai nukleáris medicina munkahelyen.

Új tudományos eredmények

1. A nem invazív DIT módszerrel nemcsak az alveolitis fennállása támasztható alá - még a gyulladásos folyamat reverzibilis stádiumában -, hanem a terápia monitorozásával a betegség prognózisa is jól becsülhető.
2. A módszernek fontos prognosztikai, preventív jelentősége van a gyermek tüdőgyógyászati gyakorlatban is.
3. A DTPA-val végzett kéz-perfúziós módszerrel nemcsak vizuálisan, hanem az FPR meghatározásával, szemi-kvantitatív adatokkal is jellemezni lehet az ujjak mikrocirkulációs zavarát.
4. A módszer az FPR normál értékének, valamint az egyes kórformákra jellemző értékhatárok meghatározásával a terápia monitorozására is alkalmas.
5. Az EOP szcintigráfiával a retrobulbáris tér gyulladásos aktivitásának megítélésére alkalmas, rövid idő alatt elvégezhető és költség-hatékony módszert dolgozott ki, amely jól helyettesítheti a jóval drágább szomatosztatin analógokkal végezhető vizsgálatot.

6. A módszer a terápia nyomon követésére és a szteroid terápia bevezetése előtt a kezelés prognózisának becslésére is alkalmas.

Mindezek alapján a disszertáció nyilvános vitára bocsátását javaslom.

Pécs, 2014. március 19.

Dr. Zámbó Katalin
egyetemi tanár
az orvostudományok kandidátusa