Dr. Pávics László egyetemi tanár, az MTA doktora bírálatára adott válaszaim:

Először is szeretném megköszönni disszertációm bírálatát, észrevételeit.

Köszönöm hogy bírálata bevezetőjében munkám kérdéskörét izgalmasnak, a módszereket praktikusnak tartja

Válaszok az általános bírálatra, azok sorrendjében:

Elismerem, hogy csak részben sikerült a disszertáció elején bemutatott szerkesztési elveket maradéktalanul betartani. Ennek oka részben az, hogy az egyes fejezetek időrendileg is követik egymást, és a fejezetek eltérő témaköre miatt sem lehetett egy megszokott tagolású szerkesztést alkalmazni. Mivel a disszertáció nem egy probléma megoldását dolgozta fel, hanem több kutatási téma bemutatását és eredményeinek összegzését tartalmazza, ezért hiányzik a bevezetőből a konkrét célkitűzések felsorolása. Az egymás után következő klinikai problémafelvetésekkel kívántam az elérendő célokat indokolni és bemutatni.

Jogosnak tartom a bíráló azon megjegyzését, hogy egy átfogó irodalmi áttekintésben is össze lehetett volna foglalni a témakörökkel kapcsolatos irodalmi előzményeket és véleményeket. A témakörök előzményei azonban nem egységesek. A dinamikus inhalációs tüdőszcintigráfia (DIT) előzményei kandidátusi disszertációmban részletesen, 90 irodalmi hivatkozással vannak összefoglalva, ezért gondoltam úgy hogy itt csak az alapvetőnek tartható közleményekre hivatkozom. A másik két témához talán több irodalmi hivatkozás is gyűjthető lett volna, de a kézperfúzó témakörében lényegesen új információkat tartalmazó publikációt nem találtam, az endokrin orbitopathiával (EOP) kapcsolatban pedig a tanköbnyvi hivatkozás jelzi, hogy a számos közlemény ellenére sem sikerült megoldani egy alapvető diagnosztikai problémát. Elismerem, hogy a módszerek összefoglalása és a saját vizsgálatok leírása között akadnak átfedések, ismétlések, mivel ezek néha átkerültek a hivatkozott közleményekből.

A jövő perspektíváit hiányoló megjegyzésre azt tudom válaszolni, hogy egy módszer jövőjét főleg gyakorlati alkalmazhatósága dönti el. Az egyes fejezetek végén található következtetések utalnak a módszerek jövőbeli alkalmazhatóságára is.

A DTPA alapvető radiofarmakológiai jellemzői után a vele leképezhető pato-fiziológiai jelenségek bemutatásakor elkerülhetetlennek látszik „a fiziológiai folyamatok és a radiofarmakon dúsulás keverése” A fiziológiai jelenségekkel történő validálás valóban nem része a disszetációnak, de a hiányolt bővebb irodalmi adatokra támaszkodó bemutatás a DIT esetében mint említettem zömmel a kandidátusi disszertációban megtörtént. A kézperfúziós vizsgálatok élettani alapjainak irodalmi hátterét a 45. az EOP ra vonatkozókat pedig a 61. oldalon igyekeztem bemutatni.

A statisztikai módszerekre vonatkozó külön fejezet hiányát kifogásoló megjegyzésre az a válaszom, hogy a vizsgálatok több éves eltérései és a közben változó statisztikai módszerek miatt célszerűbbnek látszott ezekre témánként utalni. A szignifikancia szintek jogosan kifogásolt eltérő megadása a közleményekből történt átemelések következménye, mint ahogy a hivatkozások és az irodalomjegyzék kifogásolt egyenetlenségei is erre vezethetők vissza. .

A részletes bírálatra adott válaszok:

Helyt adok opponensem észrevételének, miszerint a rövidítések magyarázatában a radioaktivitás egysége helyesen a bomlás/másodperc lett volna.

A „ ROI" kifejezés ismert magyarra fordításával egyetértek, a mi megfogalmazásunk „a számítógép képernyőjén kijelölt mező" túl gyakorlatias, de talán érthetőbbé teszi a következő VOI leírását..

Dinamikus inhalációs tüdőszcintigráfia:

Jogosak bíráló észrevételei a DIT vizsgálati ideje és a normál CT1/2 értékek ellentmondásait illetően. Az egységes 16 perces vizsgálati idő gyakorlati kompromisszum eredménye, mert ülő helyzetben ennél többet a felnőtt betegek de különösen a gyerekek rosszul toleráltak. Ezért valóban exrapolálta az értékelő szoftver a lineális illesztéssel kapott normál értékeket. A kifogásolt nagy eltérések azonban csak a fiatal 12-24 éves korosztályokra jellemzőek. A hisztopatologiai vizsgálatokkal is igazolt gyermekkori esetek, vagy a felnőtt dohányosok kórosan rövid CT1/2 értékei már nem estek ennyire kívül a vizsgálati időn (20-30 perc körüli értékek voltak jellemzőek.) A CT1/2 értékek reprodukálhatóságára vonatkozó kérdésre válaszolom, hogy 10 betegen a kandidátusi disszertáció 38. oldalán leírtak szerint jónak mondható eredménnyel végeztük el azokta. (A két eltérő inhalátor ellenére az r érték 0,88 volt)

Arra a kérdésre, hogy miből gondolom hogy az inhalált DTPA transportjátdöntően az alveolokapilláris integritás befolyásolj a következőket válaszolom:

-A dinamikus inhalációs tüdőszcintigráfia, és ide kapcsolódóan a tüdő tisztulási mechanizmusainak tudományos alapjait a kandidátusi disszertáció I/2/1 fejezete (28-30 oldalain) foglalja össze. A rendszert egy Szentágothai professzor úrtól kapott ábra segítségével mutattam be. Köhn és munkatársai 1984 és 87 között számos közleményben és előadásban ismertették a DTPA val kapcsolatos tapasztalataikat, melyek eredménnyeként az APE aerosol generátor megszületett és ma is több hazai izotóplaboratóriumban működik. (Kandidátusi disszertáció irodalom-jegyzék 34,35,36 hivatkozásai.) A disszertációban idézett szerzők egyet értenek abban, hogy az alveolokapilláris membrán rendszer integritása befolyásolja leginkább a DTPA transzportot. Több más, de nem ennyire döntő tényező, mint a légzésszám, szívfrekvencia stb. is befolyásolhatja. Mindezek miatt nagyon fontos hogy a vizsgálatok standard módon történjenek.

Bírálóm kérdésére, hogy a DTPA eliminációja szempontjából. melyik a legfontosabb a komplex funkcionális és morfológiai tényezők közül, a következőt válaszolom:

A morfológiai tényezők közül az alveoláris laphámsejtek épsége a legalapvetőbb. Ha ezek elpusztulnak - például a dohányosoknál- a DTPA transzport mintegy 2-3 szor rövidebb lesz az életkori átlagnál és csak a dohányzás teljes felfüggesztése után mintegy 3 hét múlva tér vissza a normális szintre. Ez a fajta elsődleges károsodás még nem érinti a rugalmas rostokból álló intersticiumot, ezért radiológiai jele sincs. (A CT negatív a „kezdő" dohányosoknál.) Az interstciumban zajló gyulladások, autoimmun folyamatok esetében a kapillárisok és alveoláris

laphám sejtek közötti térben keletkező ödéma folyadék teszi lehetővé a kettős negatív töltésű, erősen hidrofil DTPA gyorsabb transzportját, amihez másodlagosan járul a gyulladás okozta laphámkárosodás, ami a válaszom elején leírtak alapján ugyancsak a gyorsabb DTPA kiáramlást segíti. Az ödéma miatt ilyenkor már a CT is kóros lehet. („Alveolítisz”-re utalhat.)

Válaszaim arra a kérdésre hogy a tüdő gyulladásos betegségei hogyan befolyásolták a készítmény farmakokinetikáját:

Magam célzott farmakokinetikai vizsgálatokat nem végeztem. Az előbb vázolt kórélettani állapotokban a DTPA ürülése a szervezetből gyorsul a tüdőn át és végül a vizelettel választódik ki. (Köhn és munkatársai 1987 ben vizeletgyűjtéssel mutatták ki az inhalált DTPA tüdőből történő felszívódását.) Magunk is megfigyeltük és kimutattuk hogy a körülírt szokványos tüdőgyulladások, (például a radiologiailag bronchoalveolaris pneumoniának diagnosztizált) eseteinél a pneumonia területén-annak radiologiai szanálódása után-még 2-3 héttel is gyorsabb DTPA felszívódást lehetett kimutatni DIT tel. (Kandidátusi disszertáció 72 oldal XXV. táblázat) Mivel „forditott” kiáramlás a tüdő kapillárisokból az alveólusok felé nem történik, valószínü hogy az iv. beadott DTPA farmakokinetikáját a tüdő gyulladásos betegségei nem befolyásolják.

A kéz perfúzió vizsgálatai:

Arra a kérdésre, hogy mit látunk a képeken, azt tudom válaszolni, hogy a plazmában oldottan, részben plazmafehérjékhez kötötten a keringésben cirkuláló és az interstíciumba is kijutó DTPA-t látjuk. A DTPA farmakokinetikájára vonatkozó alapvető információkat a disszertáció 8.-9. oldalain mutattam be. A bíráló által felvetett prblémakör –azaz a recirkulációs idő vagy a veséken keresztül történő elimináció vagy a plazmafehérjékhez való kötődés nem befolyásolja a módszerünkben leirt ujj tenyér hányados értékét, hiszen önkontrollos ROI technikát használtunk amellyel az ujj-tenyéri régiók aktivitáshányadosát, nem pedig abszolút plazma volument mértünk. A két egymás melletti ROI ban meghatározható beütésszám arány értéke jelentősen csökken a spasztikus kapillárisokkal rendelkező Raynaud szindrómás betegeknél a normál értékekkel szemben. Bár valóban un. „autoimmun” betegségben szenvedőket is vizsgáltunk, de gyulladásos folyamatuk nem érintette a tenyéri régiókat. A betegek keringési állapotát és veseműködését célzottan nem ellenőriztük. Súlyos veseelégtelenségben vagy keringészavarban nem történtek vizsgálatok

Arra a kérdésre, hogy mit ábrázol 23. ábra Y tengelye válaszom, hogy az ábra egy eloszlási diagram, amely az alatta látható 8. táblázat adatai alapján készült. A diagram vízszintes tengelyén az FPR értékek, függőleges tengelyén pedig a betegek száma van feltüntetve.

Az 57. oldalon feltüntetett regressziós paraméterek valóban hiányosak, így kerültek át egy társszerzős publikációból.

DTPA az endokrin orbitopathia vizsgálatában:

Bíráló farmakokinetikai, biokémiai és fiziológiai kérdései jogosan vetődnek fel, de válaszul csak irodalmi munkahipotézisekre utalhatok, mivel a szem mögötti régió direkt vizsgálata humán betegeken nem megoldott.

A szakirodalom álláspontja szerint az aktív orbitopátiában (a kóros kézperfúziós vizsgálati eredményekkel ellentétben,) itt a kapilláris tágulattal járó vérbőség, a tágult kapillárisok nyitott endotél ablakain keresztül a nagyobb mennyiségben kijutó plazma, és a gyulladást kísérő aminoglikán felszaporodás együttesen vezet DTPA halmozódáshoz. A DTPA retrobulbáris halmozódását aktív orbitopátiában esetközlésként már 1983 ban leírták görög szerzők egy- a disszertáció beadása után talált-közleményben. (Alevizaki-harkalaki és mtsai. The Journal of Nuclear Medicine 1983:24(2) 174-176) Ugyanitt egy másik esettel illusztrálják a DTPA alsó végtagi mixoedémában észlelhető halmozódását is.Ebben az esetben a mixoedában ismert aminoglikán felszaporodást jelölve okként.) Kadír és munkatársai gyulladásos bélbetegségekben már 1979-ben leírták a DTPA halmozódását, amely az iv. beadás után néhány perc múlva már észlelhető volt és órákig megmaradt (Kadir S. és mtsai. Radiology 1979 130:443-446) Szövettanilag bizonyították hogy a halmozódás a bélgyulladás aktivitásával arányos. Okként a „szöveti permeabilitás" fokozódását és az extravaskuláris folyadéktér növekedését jelölték meg. Magunk a disszertáció 68 oldalán leírtaknak megfelelőn a 4 fejes SPECT tel, 5 betegen végeztünk összesen 1 óráig tartó 4 irányú dinamikus adatgyűjtést, hogy a DTPA arckoponyában illetve az orbita régiójában történő aktivitás változását idő-aktivitás görbékkel jellemezhessük. A SPECT vizsgálatok bevezetése előtt alapvetőnek tartható vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a DTPA iv.beadása után mintegy 20 percig aktivitás akkumuláció észlelhető, de utána a beállt egyensúlyi állapotban a SPECT adatgyüjtés elvégezhető.

A ROI kijelölés interobszerver variabilitásának számszerűségét hiányoló kérdésre azt tudom válaszolni, hogy ezt a paramétert a vizsgálatok indulásának korai szakaszában ellenőriztük. Mivel 90 százalék feletti volt az arány, pontos adatot nem közöltünk. A disszertáció beadása után megjelent közleményünk egyik lektora azonban szintén kérdezte, ezért 12 beteg 24 szemen történt vizsgálata alapján megállapítottuk hogy a ROI kijelölések jól reprodukálhatók. A medián „intra observer agreement" 98,2 % volt 95-99 % os konfidencia intervallumon és az „interobserver agreement" 95,5% volt 93,3-96,6 % konfidencia intervallumon.

A kifogásolt 32. ábra mértékegysége helyesen MBq/cm3.

Köszönöm hogy bírálata végén értekezésemet értékesnek és a gyakorlat számára hasznosnak véleményezte és nyilvános vitára tűzését javasolta. Kérem válaszaim szíves elfogadását.

Tisztelettel:

Prof. Dr. Galuska László

Debrecen 2014-04-23