

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**A lakrimális funkcionális egység és a könnyelvezető
rendszer obstruktív és gyulladásos megbetegedéseinek
nukleáris medicinai vizsgálata**

Dr. Barna Sándor Kristóf

Témavezető: Dr. Garai Ildikó



DEBRECENI EGYETEM

Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

Debrecen, 2021

A lakrimális funkcionális egység és a könnyelvezető rendszer obstruktív és gyulladásos megbetegedéseinek nukleáris medicinai vizsgálata

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Barna Sándor Kristóf

Készült a Debreceni Egyetem Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai doktori iskolája keretében

Témavezető: Dr. Garai Ildikó PhD

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Pávics László, az MTA doktora
Dr. Szamosi Szilvia, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Szegedi Andrea, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Pávics László, az MTA doktora
Dr. Szamosi Szilvia, PhD
Dr. Szentesi Margit, PhD
Dr. Kerekes György, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK
2022. február 21. 14:00 (hétfő, online formában)

A nyilvánosságot online módon biztosítjuk. Amennyiben a vitán részt kíván venni, úgy jelezze a sandor.barna@gmail.com email címre küldött üzenettel, a vitát megelőző nap (2022. február 20) 14 óráig.

Rövidítések jegyzéke

CT – Computer Tomography –Számítógépes rétegfelvétel

CT-DCG- CT-dacryo-cisztográfia, könnyelvezető rendszer radiológiai vizsgáló módszere

DED – száraz szem szindróma

DSG – dakrioszcintigráfia, könnyescintigráfia

LDS – könnyelvezető rendszer

LEHR – alacsony energiájú, magas felbontású (Low Energy High Resolution)

LFU – lakrimális funkcionális egység

MAPK – mitogén aktivált protein kináz

MGD – Meibom-mirigy diszfunkció

NLDO – nasolacrimalis csatorna elzáródás

OSM – Ozmolaritás

PANDO – elsődleges szerzett nasolacrimalis csatorna elzáródás

PTF – precorneális könny (Precorneal tear film)

ROI – érdekes terület – region of interest

RAI – Radioaktív jód (^{131}I -NaI)

SANDO – másodlagos szerzett nasolacrimalis csatorna elzáródás

SPECT – Single Photon Emission Computer Tomography, Egy fotonos emissziós számítógépes rétegfelvétel

SPECT/CT – Single Photon Emission Computer Tomography /Computer Tomography Egy fotonos emissziós számítógépes rétegfelvétel – (transzmissziós) számítógépes rétegfelvétellel kombinálva

STI – Schirmer I. teszt (Scirmer Test I)

tBUT – könnyfilm felszakadási idő (tear break-up time)

TPF – könnyfehérje frakció

1.Bevezetés

Az egészséges szemfelszín fenntartásához rendkívül fontos az elegendő mennyiségű és a megfelelő, kiegyensúlyozott összetételű könny. A szaruhártyát borító könnyfilmnek számos funkciója van, többek között védi a szaruhártyát a kiszáradástól, ezzel hozzájárulva a szem fénytörő képességéhez ill. védi a szem belső szerkezetét a fertőzésektől. Ezeket a funkciókat a lakrimális funkcionális egység (LFU) szabályozza, ami a könnytermelő rendszerből áll, ami magába foglalja a fő és mellék könnymirigyeket beleértve a kapcsolódó idegeket, a folyadék áramlást, a könny evaporálódását és végül de nem utolsósorban a könnykifolyását a könnyelvezető rendszeren (LDS) keresztül. Feltevések szerint a lakrimális funkcionális egység stratégiai szerepet játszik a különböző elzáródásos szemrendellenességek kialakulásában.

Mivel az epiphora egy egyre fokozódó egészségügyi probléma, ami vagy a könnytútermelés miatt vagy különféle anatómiai rendellenesség okán alakulhat ki, pl. stenosis vagy az LDS elzáródása, indolult a pontos és nem invazív képalkotó eljárások bevezetése a megfelelő kezelés tervezéséhez. Ahhoz, hogy meghatározhassuk a megfelelő terápiás megközelítést, nélkülözhetetlen, hogy megkülönböztessük az anatómiai (elzáródás az LDS-ben) ill. funkcionális (stenosis) epiphorához kapcsolódó elégtelen könnyelvezetést. Egy másik elzáródásos szemészeti tünet a fokozott könnyvesztéssel járó száraz szem betegség (DED), amit mögött leggyakrabban a Meibom mirigy diszfunkciója (MGD) áll. Feltételezhetően ez a Meibom mirigy krónikus és diffúz rendellenessége, amelynek jellemzője a könnyút végleges elzáródása valamint a kvantitatív és kvalitatív változások a glanduláris szekrécióban. A Meibom mirigy feladata, hogy előállítsa és kiválassza a különféle lipidek komplex keverékét, nevezetesen a meibómiás olajat vagy más néven meibumot.

Ami az LFU vizsgálatát illeti a széles körben alkalmazott klinikai tesztek mellett mint például a könnyfilm instabilitásának mérése, a könnyfilm-felszakadási idő (tBUT), Schirmer, Jones festődés teszt, fecskendezés, könnycsatorna átfecskendezés, és a hagyományos képalkotó diagnosztika mellett (röntgen, CT, MR és a dacryocystográfia (DCG) a nukleáris gyógyászat sem hiányozhat, mert sok lehetőséget rejt magában. A dacryocystográfia (DCG) egy könnyen elérhető, objektív, nem invazív és alacsony sugárdózisú nukleáris gyógyászati módszer, amivel pontosan és objektíven értékelhető a funkcionális és részleges obstrukció, valamint részletesebb információt kaphatunk annak helyéről és jobb kontralaterális összehasonlítást is tesz lehetővé.

Továbbá a dinamikus DSCI során létrejött idő aktivitás görbék lehetővé teszik a könnyelvezetés ütemének mérését. A DSC kiválóan alkalmazható az LDS átjárhatóságának mérésében a diagnosztikai vizsgálat során valamint a könnycsatorna műtéteket követően a könnykifolyás vizsgálatára, viszont csak planáris, kétdimenziós képet ad ezért javítani kell mind a szenzitivitását, mind pedig a

pontosságát. Ha a DSCI-t együtt alkalmazuk a SPECT/CT-vel és CT-DCG-vel az jobb felbontást ad a könnycsatorna rendszer csontos részéről és ezzel érzékenyebb végeredményhez jutunk. A szemre ható sugárdózis 0.14 mSv/szem ha nincs elzáródás, ha viszont a szemben elzáródás van jelen akkor akár 4 mSv is lehet.

Annak köszönhetően, hogy a könnyelvezető rendszer hagyományos vizsgálati módszerei nem nyújtanak kielégítő információt a szubklinikai obstrukciókról ill. a funkcionális hiányosságokról, az elzáródásos szemészeti elváltozások kezelésében egyre inkább teret nyernek az olyan kevésbé invazív és objektív képalkotó vizsgálati módszerek, amelyek képesek kimutatni az apróbb funkcionális károsodásokat.

2.A tanulmány célja

1. Célunk a könnyelvezetés ütemének mérése volt az MGD betegeknél egy dinamikus nucleáris gyógyászati módszer, a dacriocystográfia (DSCI) alkalmazásával.

2.Szintén vizsgáltuk a párhuzamos DSCI és a számítógép tomográfiás dacryocystográfiával (CT-DCG) kombinált egyszeres foton-emissziós számítógépes tomográfia/ számítógépes tomográfia (SPECT/CT) klinikai hasznosságát a könnyelvezető rendszer (LDS) vizsgálatában.

3.Anyagok és módszerek

3.1. Betegek

A leendő, átfogó, megfigyeléses vizsgálat első részéhez 24 MGD beteget választottunk ki (18 nő, 6 férfi), életkor $66.88 (SD \pm 21.98)$, a második részéhez pedig 57 résztvevőt (45 nő és 12 férfi), életkor $54.25 (\pm 18.26)$, mely esetekben a jellemző panasz az epiphora volt. A tanulmány mindkét részéhez toboroztunk továbbá korban és nemben illeszkedő egészséges kontrol alanyokat (24 és 32 embert az első ill. a második részhez). Őket azok közül a betegek közül válogattuk, akik rutin szemvizsgálatra jelentkeztek, kisebb fénytörési hibákkal (± 1.0 dioptria), de a kórtörténetükben nem volt könnyezési probléma.

A mérések előtt két héttel, valamint a vizsgálat napján sem a könnyelvezetést vagy kiválasztást befolyásoló gyógyszerek szedése, sem semmilyen könnycsepp használata nem volt szabad. További kizáró tényezők voltak: abnormális szemhély pozíció vagy szemhélyzárás, pontszerű okklúzió, kontaktlencse viselet, együttes szemallergia, szemfertőzések megléte, súlyos blepharitis vagy meibomitis, a sclera, episclera vagy uvea gyulladása, szaruhártya homály, perifériás vagy központi

cornea beolvadás, bármilyen korábbi szemműtét, kortikoszteroidos kezelés, immunszuppresszív terápia, szervi vagy szembetegségek vagy koponyaideg VII (CN VII) bénulás.

A vizsgálati protokollokat a helyi etikai bizottság (Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottság [DE RKEB/IKEB 4779-2017]) valamint az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés- egészségügyi Intézet [OGYEI/37752/2017] is jóváhagyta és eleget tesz az EU jó klinikai gyakorlat (GCP) előírásainak valamint a Helsinki Nyilatkozatnak. Minden résztvevő betegről beleegyező nyilatkozatot kaptunk.

A tanulmány első részében az alább részletezett MG vizsgálati módszereket alkalmaztuk az elzáródásos MGD diagnosztizálásához: szemtünetek pontozási skála, szemhéjszél rendellenesség pontozási skála, meibum pontozási skála, az Arita és társszerzői által közölt, obstruktív MGD-re vonatkozó javasolt diagnosztikai kritériumok szerint. Ezen kívül értékeltük az ozmolaritást, a könnyfilm stabilitást, a könnyfilm felszakadási időt tBUT és a könnytermelést is a DSCI előtt (ld alább). A tanulmány második részében a DSCI-t követően SPECT/CT és CT-DCG vizsgálatokat is végeztünk. Az előbbieken említett szemészeti méréseket egymást követő napokon végeztük, mindegyiket egy helységben, ahol állandó volt a fény, hőmérséklet, a páratartalom valamint a légáram is, hogy elkerülhető legyen a szemfelszint éró bármiféle stresszhatás. A környezeti hőmérséklet 21 ± 1.5 °C volt, a relatív páratartalom pedig $60 \pm 3\%$. Mivel bizonyított, hogy a könnyclearance egy napon belül is változik, méréseinket csak délelőtt 9 és 11 között végeztük.

3.1.1. MGD tünetek pontozási skála/Szemészeti tünetek pontozási skála

A szemészeti tünetek pontozási skálájának értékeléséhez, mind a betegeket, mind pedig a kontrollcsoport résztvevőit megkérdeztük az alábbi 14 szemtünet előfordulásáról: szemfáradtság, váladékozás, idegen test érzet, szárazság, diszkonfort érzet, ragadós érzet, fájdalom, könnyezés, viszketés, kivörösödés, nehézerzés, hunyorgás, túlzott pislogás, chalazion vagy hordeolum kórelőzmény. A meglévő tünetek száma szerint 0-tól 14-ig pontoztuk a betegeket.

3.1.2. Szemhélyszéli elváltozások pontozási skála

A szemhéjak szélének alábbi elváltozásait vizsgáltuk és pontoztuk 0-tól 4-ig: szabálytalan szemhéjszél, erek megduzzadása, a meibom mirigy kivezető nyílásának eltömődése, valamint az elülső és hátulsó mukokután junkció pótlása.

3.1.3. Meibum pontozási skála

A meibum pontozási skála tekintetében, mind az alsó, mind pedig a felső szemhéjjak kifordítása után megvizsgáltuk a MG-t. A következő értékelő skálát használtuk: 0: ha az MG tökéletesen ép, 1: ha a hiányzó terület kevesebb, mint a teljes MG egyharmada, 2: a hiányzó terület a teljes MG egy és kétharmada között van, 3: a hiányzó terület meghaladja a teljes MG kétharmadát.

Az alsó és felső szemhéjakra adott Meibum pontokat összeadtuk és így kaptuk meg 0-tól 6-ig a teljes pontot a szemre.

3.1.4. Ozmolaritás

Az ozmolaritást könnymintából mértük, amit az alsó, oldalirányú könnymeniszkuszból vettünk, amihez a TearLab Osmolarity System-et használtuk (TearLab Corporation, San Diego, CA, USA). Megközelítőleg 50 nL könnymintát gyűjtöttünk a szemfelszínen a felső, oldalirányú könnymeniszkuszból az értékek megállapításához a gyártó ajánlása szerint. Mindegyik résztvevő esetében, mindkét szemből (jobb és bal egyaránt) három mérést végeztünk és az átlag ozmolaritás értékeket vettük középértéknek.

3.1.5. Könnyfilm stabilitás, tBUT mérés

Mindegyik résztvevő esetében, mindkét szemből (jobb és bal egyaránt) három mérést végeztünk és az átlag tBUT értékeket vettük középértéknek. A tBUT méréshez fluoreszcein csíkot (Haag-Streit, Koenitz, Switzerland) mártottunk tartósítószerrel nem tartalmazó, steril sóoldatba (0.9%) egy egydagos ampullából. Ezt a csíkot érintettük rövid ideig a felső fornixhoz minimálisan stimulálva azt. A

könnyfilmet kobaltkék szűrt fény alatt és erős fényben is vizsgáltuk. Az utolsó teljes pislogás és az első véletlenszerűen eloszló száraz foltok megjelenése közötti időközt (másodpercek) átlagoltuk.

3.1.6. Könnytermelés: Schirmer I Teszt (ST_I)

A könnytermelés vizsgálatához érzéstelenítés nélküli Schirmer tesztet, pontosabban a Schirmer I tesztet (ST_I) végeztük el, amihez szabványos szűrőpapírcsíkokat használtunk. (Alcon Laboratory, Fort Worth, Texas, USA). Ezeket a csíkokat érzéstelenítő használata nélkül helyeztük az alsó szemhéjszélhez mindkét szem középső temporális harmadának találkozásánál. Ügyeltünk arra, hogy a szaruhártya érintetlen maradjon. A betegeket és egészséges alanyokat is arra kértük, hogy finoman csukják be a szemhéjat és ne mozgasság a szemüket 5 percig, majd ezután eltávolítottuk a csíkot és megmértük a nedves rész hosszát (mm/5min). Az átlagos ST_I értékeket vettük középértéknek mindkét oldalon. Valamennyi páciens esetében fecskendezéssel leellenőriztük a könnyelvezető rendszer átjárhatóságát még a DSCI vizsgálat előtt.

3.1.7. DSCI

Először a könnyzacskókat megmaszíroztuk, hogy eltávolítsuk az esetleges szennyeződést a könnyelvezető rendszer felső részéből. A szemterületek és az LDS dinamikus vizsgálatához mikropipettával mindkét szembe adagoltunk egy cseppet (20 µL) a 100 MBq/mL koncentrációból; egész pontosan 2 MBq ^{99m}Tc nátrium pertechnetátot 6.0058 óra felezési idejű radioaktív, gamma sugarakat emittáló tracerként sóoldatban.

Gondosan ügyeltünk arra, hogy a betegek arca ne szennyeződjön be a radioaktív cseppekkel, ami befolyásolta volna a tanulmány értelmezését. A szemcseppek beadását követően a betegeket egy planáris kamera elé ültettük le a képalkotáshoz. Gumiszalaggal rögzítettük a betegek fejét, hogy mozdulatlanok maradjanak, és így optimális képeket kapjunk. Dinamikus adatgyűjtési protokoll alapján végeztük a méréseket 10s/frame-et használva 15 percig (90x10 sec), amiből aztán szummációs DSCI képeket kaptunk.

A DSCI vizsgálatot egy egyfejes gamma kamerával végeztük (Mediso Nucline TH/22, 128x128 matrix) alacsony energiaszintű, magas felbontású kollimátorral. A vizsgálatot követően, mindkét szemet sóoldattal mostuk át, hogy ezáltal elősegítsük az esetlegesen megmaradt radioaktivitás távozását. Külön elemeztük a (ROI) adatokat majd ezt követően megalkottuk az idő aktivitás görbéket, az aktivitás görbék alapján pedig a könnyclearance (T_{1/2}) értékeket a tanulmány mindkét részére. A második részre már a T_{max} értékeket is mértük. Valamennyi DSCI eredményt két tapasztalt megfigyelő elemzett, akik ismerték a DSCI-t, viszont nem ismertek egyéb klinikai adatot. A végső elemzés konszenzusos alapon készült.

3.1.8. SPECT/CT és CT-DCG vizsgálatok

A tanulmány második fázisában a DSCI vizsgálatot követően, SPECT/CT vizsgálatot hajtottunk végre, úgy, hogy a betegek hanyattfekvő pozícióban voltak. A következő protokollt alkalmaztuk: 32 frame detektorfejenként, mindegyik időtartama 20 s, 360°, a mátrixméret 128 x 128. 2D OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) rekonstrukciós módszert használtunk. CT képalkotást végeztünk közvetlenül a SPECT után ezekkel a paraméterekkel: képmátrix mérete: 128 x 128, csőfeszültség 120 kV és 50 mAs (AnyScan FLEX SC, Budapest, Hungary). A kötőhártyaszák érzéstelenítése céljából 2% os lidokain szemcseppet kaptak a páciensek, ezt követően pedig egy szakképzett szemész 0.5–1 mL kontrasztanyagot fecskendezett (ioversol, Optiray 350, Guerbet, France) az érintett LDS területre. Ugyanezen protokoll alkalmazása mellett párhuzamosan kontrasztos CT vizsgálatot is végeztünk. Az adatokat axiális kép formájában kaptuk, amiket ezután 2D-s és 3D-s koronális és parasagittális síkokká rekonstruáltunk az LDS fő tengelye mentén. Etikai okokból az egészséges alanyokat nem vetettük alá SPECT/CT és DCG vizsgálatnak.

3.1.9. Statisztikai elemzések

A betegek és kontrollalanyok adatait a páratlan t próba segítségével hasonlítottuk össze Welch korrekcióval vagy anélkül, (aszerint, hogy volt-e vagy sem jelentős különbség az adathalmazok szórásában) miután ellenőriztük az adatok Gauss-eloszlását D'Agostino & Pearson, Shapiro-Wilk és Kolmogorov-Smirnov féle normalitás vizsgálattal. A két csoportban (betegek/kontroll alanyok) a tünetek és jelek gyakoriságát a Fisher féle exakt próbával vetettük össze. A második szekcióban a betegek mindkét szemét valamint a kontrollalanyok egyik, random módon kiválasztott szemét vettük a statisztikai elemzésekhez.

A jelölőanyag eltűnési idejét másodpercben adtuk meg, mint középértéket és normál eltérést ($\pm$ SD), míg a kategorikus változókat frekvenciában ill. annak százalékos arányában. A változók (r) közti korrelációs együtthatókat a Spearman és Pearson módszerrel számítottuk ki. Nem parametrikus (Wilcoxon) tesztet alkalmaztunk a csoportok összehasonlítására és Kappa tesztet a megítélők közötti megbízhatóság összevetésére. Lineáris regressziót is végeztünk, hogy lássuk van-e lényeges korreláció a vizsgált adathalmazok között. A kevesebb mint 0.05 P értékek statisztikailag lényeges kategóriába estek. A statisztikai elemzésekhez általunk használt szoftverek: IBM SPSS 24 statisztikai szoftver (IBM Corp., Armonk, New York, USA) valamint GraphPad Prism 7.04 statisztikai szoftver (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA).

4. Eredmények

Nem volt lényeges különbség a beteg és kontrollalanyok demográfiai adatai között.

4.1. A szemészeti vizsgálatok eredményei

A vizsgált tünetek tekintetében jelentős különbségeket találtunk az MGD és a kontrollcsoport között. Az átlagos MGD tünet pontjai jelentős eltérést mutattak a két csoport között (6.79 ± 2.13 az MGD csoportnál és 1.74 ± 0.81 az egészséges alanyoknál), hasonlóan az átlag szemhéj rendellenesség pontok esetén: 2.33 ± 1.34 , és 0.46 ± 0.66 . Az átlag meibum pontok 3.42 ± 1.38 volt a betegek esetén és 0.75 ± 1.03 a kontrollcsoportban. Az ozmolaritási értékek pontjai a következőképpen alakultak: 308 ± 9.41 mOsm/L az MGD pácienseknél és 288.9 ± 6.4 mOsm/l a kontrollcsoportban. A tBUT értékeknél ez a szám 5.54 ± 2.73 sec ill. 11.4 ± 2.7 sec, volt. Az ST_I középérték az MGD betegekénél 6.17 ± 2.78 mm/5 min volt, míg az egészséges kontrollalanyoknál 13.58 ± 3.8 mm/5 min. A csoportok közti különbség minden mért parameter esetén jelentős volt ($p < 0.0001$).

Negatív korrelációt fedeztünk fel a könnytermelés és kor összefüggésében az egészséges alanyoknál, míg az MGD betegekénél ez a korreláció pozitív volt. Ezen felül negatív korreláció mutatkozott a kor és ozmolaritás valamint az ST_I értékek között a kontrollcsoportban. Az MGD csoportban továbbá negatív összefüggés írható le a kor és a tBUT értékek között.

4.1.2. DSCI eredmények, első rész

Az MGD betegekénél a könnytisztulás 29.91 ± 11.61 min volt, míg az egészséges alanyok esetében ez a szám 6.26 ± 1.5 min. Általánosságban a korreláció elemzés gyenge asszociációt mutatott a könnytisztulás mérések és a mért oftalmológiai változók között. Viszont tendenciát figyeltünk meg a könnytisztulási értékek és a tBUT ($r = -0.1451$) közötti negatív korreláció irányába. Továbbá enyhe pozitív korreláció mutatkozott a könnytisztulási értékek, az ST_I valamint a könnyozmolaritás értékek között ($r = 0.0382$ and $r = 0.3203$). Ezen kívül az MGD betegekénél pozitív korrelációt találtunk az ozmolaritás, ST_I, és a könnyclearance paramétereknél.

4.1.3. DSCI, SPECT/CT és CT-DCG megállapítások, második rész

A tanulmány második részében DSCI vizsgálatok eredményét illetően jelentős volt a különbség a könnyező szem, a másik szem valamint a kontrollszem T_{1/2} középértékei és a könnyező és másik szem T_{max} középértékei között. Érdekes módon a nazolakrimális csatornában a T_{max} középérték a könnyező szemben volt a legalacsonyabb, míg a másik szemben magasabb értéket mutatott, a legmagasabb pedig a kontrollszemben volt. A különbség statisztikailag is jelentős volt.

Gyenge volt az asszociáció a könnyező és a másik szem T_{max} értékei között. Jelentős volt a korrelációs együttható az LDS régiók T_{max} értékei között a könnyező és a másik szem esetén. Az érzékenységet illetően, a SPECT/CT bizonyult a legérzékenyebb vizsgálati módszernek (87.72%), ezt követte a CT-

DCG (78.95%), majd a DSCI (68.42%). Ezen technikák kombinálásával a következő szenzitivitás adatokat kaptuk: DSCI és SPECT/CT: 96.49%, DSG és CT-DCG: 92.98%, valamint SPECT/CT és CT-DCG: 94.73%, . A DSCI pontosabb volt a SPECT/CT –hez képest. A kappa együttható, amit a megítélők közti megbízhatóság tesztelésére használtunk 0.315 volt a CT-DCG és SPECT/CT között, és a különbség statisztikailag is jelentős. Míg ez a szám -0.020 volt a DSCI és SPECT/CT között valamint 0.019 a DSCI és a CT-DCG között, ami már statisztikailag nem jelentős.

5. Főbb megállapítások és következtetések

1. Mivel jelenleg csak hiányos objektív módozatok állnak rendelkezésünkre az LDS rendellenességek diagnosztikai vizsgálatára, azokban az esetekben, ahol a betegek fő panasza az epiphora a diagnózist leggyakrabban a klinikai adatok, külső szemészeti vizsgálatok és az egyszerű könnymérési tesztek segítségével állítják fel.

2. A DSG egy széleskörben alkalmazott hatékony módszer az LDS rendellenességek diagnosztizálására, amely viszonylag objektív adatokat nyújt az LDS károsodásairól, viszont csak planáris, kétdimenziós képalkotást tesz lehetővé így javítani kell mind az érzékenységet, mind pedig a pontosságát. Műteti indikációt ezért csak a diagnózist támogató képek alapján lehet meghatározni. A részletes képalkotás ezen kívül az elzáródás precízebb lokalizációját is lehetővé teszi. Következésképp a DSG és a CT-DCG-vel kombinált SPECT/CT szimultán alkalmazása pontos képet ad az obstrukció helyéről, amivel egy sokkal érzékenyebb végeredmény érhető el.

3. Mivel a DSG-vel foglalkozó meglévő felmérések csak az epiphorával érintett szemet vizsgálják, tanulmányunk legfőbb, unikális előnye, hogy kontrollalanyok szemét is vizsgáltuk ugyanezzel a technikával. Egy további megfontolásra érdemes pont, hogy tanulmányunkban a képalkotó módozatok széles skáláját vetettük össze. A főbb korlátokat azonban egyrészt a viszonylag kicsi mintavételi méret jelenti, másrészt pedig az etikai okok miatt hiányzó, a kontrollalanyokon végzett SPECT/CT és DCG vizsgálatok.

4. A vizsgálataink eredménye alapján a meglévő könnyfilm-rendellenességek mellett a könnyclearance is jelentősen megnő MGD-s betegekben, mert a felületéről hiányzó olajos fázis következtében csökken a felületi feszültsége, jelentősen fokozódik a párolgása és emiatt az LFU-n keresztül csökken a lefolyása. Mivel a normál és az MGD-s betegek könnye közötti fő összetételi különbség a lipid réteg csökkenése, melynek jelentőségét az itt bemutatott vizsgálatok is igazolhatják, mivel a könnyfilm fizikai-kémiai tulajdonságai MGD-ben e réteg hiánya miatt megváltoznak. Ezek az eredmények növelik az MGD-s betegek könnyének tulajdonságainak változatos fizikai-kémiai

jellemzőinek megértését, valamint a lipidrétteg pótlásának jelentőségére utalnak az MGD-ben a csökkent életminőség megelőzése és az esetleges súlyos szövődmények elkerülése érdekében.



Nyilvántartási szám: DEENK/495/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Barna Sándor

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Barna, S.**, Garai, I., Kukuts, K., Gesztelyi, R., Tóth, L., Kemény-Beke, Á.: Clinical utility of SPECT/CT and CT-dacryocystography-enhanced dacryoscintigraphy in the imaging of lacrimal drainage system obstruction.
Ann. Nucl. Med. 33 (10), 746-754, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12149-019-01385-2>
IF: 2.607
2. **Barna, S.**, Garai, I., Gesztelyi, R., Kemény-Beke, Á.: Evaluation of the tear clearance rate by dacryoscintigraphy in patients with obstructive meibomian gland dysfunction.
Contact Lens Anterior Eye. 42 (4), 359-365, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clae.2019.04.017>
IF: 2.578

További közlemények

3. Képes, Z., Nagy, F., Budai, Á., **Barna, S.**, Esze, R., Somodi, S., Káplár, M., Garai, I., Varga, J.: Age, BMI and diabetes as independent predictors of brain hypoperfusion.
Nucl Med Rev Cent East Eur. 24 (1), 11-15, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5603/NMR.2021.0002>
4. Lőrincz, J., Vitale, S. G., **Barna, S.**, Dinkó, F., Riemma, G., Herman, T., Nagyházi, O., Lampé, R., De Franciscis, P., Török, P.: Hystero-salpingo scintigraphy for fallopian tubal patency assessment: results from a prospective study.
Minim. Invasive Ther. Allied Technol. [Epub ahead of print], 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/13645706.2021.1986845>
IF: 2.442 (2020)





5. Simon, Z., Virga, B., Pinczés, L. I., Méhes, G., Miltényi, Z., **Barna, S.**, Szabó, R., Illés, Á.:
Transition Between Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Classical Hodgkin Lymphoma- Our
Histopathological and Clinical Experience With Patients With Intermediate Lymphoma.
Pathol. Oncol. Res. 27, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/pore.2021.625529>
IF: 3.201 (2020)
6. Hircsu, I., Gazdag, A., Bodor, M., Berta, E., Andrási, M., Kanyári, Z., Győry, F., **Barna, S.**, Bhattoa,
H. P., Nagy, B. J., Nagy, E. V., Erdei, A.: A multiplex endokrin neoplasia-2A szindrómáról egy
család kapcsán.
Orv. hetil. 161 (2), 75-79, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31595>
IF: 0.54
7. Pinczés, L. I., Magyarai, F., Reményi, G., Pfliegler, G., **Barna, S.**, Bedekovics, J., Illés, Á.:
Intravascular Occlusion by Leukemic Blast Cells Causing Multiplex Hand Necrosis in a
Patient with Acute Myeloid Leukemia.
Pathol. Oncol. Res. 26 (2), 1349-1351, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-019-00636-x>
IF: 3.201
8. **Barna, S.**, Rózsa, D., Varga, J., Fodor, A., Szilasi, M., Galuska, L., Garai, I.: First comparative
results about the direct effect of traditional cigarette and e-cigarette smoking on lung
alveolocapillary membrane using dynamic ventilation scintigraphy.
Nucl. Med. Commun. 40 (2), 153-158, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MNM.0000000000000957>
IF: 1.334
9. Kracskó, B., **Barna, S.**, Sántha, O., Kiss, A., Varga, J., Forgács, A., Garai, I.: Effect of patient
positioning on the evaluation of myocardial perfusion SPECT.
J. Nucl. Cardiol. 25 (5), 1645-1654, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12350-017-0865-4>
IF: 4.112
10. Galuska, L., **Barna, S.**, Varga, J., Garai, I., Nagy, E. V.: The role of 99mTc-DTPA retrobulbar
SPECT in staging and follow-up of Graves' orbitopathy.
Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur. 21 (1), 47-51, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5603/NMR.a2018.0005>
11. Szujó, S., Sira, L., Bajnok, L., Bódis, B., Győry, F., Nemes, O., Rucz, K., Kenyeres, P., Valkusz,
Z., Sepp, K., Schmidt, E., Szabó, Z., Szekeres, S., Zámbo, K., **Barna, S.**, Nagy, E. V.,
Mezősi, E.: The impact of post-radioiodine therapy SPECT/CT on early risk stratification in
differentiated thyroid cancer: a bi-institutional study.
Oncotarget. 8 (45), 79825-79834, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.19781>





12. Magyari, F., **Barna, S.**, Husi, K., Simon, Z., Miltényi, Z., Váróczy, L., Udvardy, M., Illés, Á.:
Alternative salvage regimens for relapsed/refractory classical Hodgkin-lymphoma.
Hematology. 21 (7), 404-410, 2016.
IF: 1.244
13. Erdei, A., Steiber, Z., Gazdag, A., Bodor, M., Berta, E., Szász, R., Szántó, A., Ujhelyi, B., **Barna, S.**, Berényi, E., Nagy, E. V.: Az endokrin orbitopathia differenciáldiagnosztikája.
Orvosi Hetilap. 157 (8), 310-315, 2016.
IF: 0.349
14. Simon, Z., **Barna, S.**, Miltényi, Z., Husi, K., Magyari, F., Jóna, Á., Garai, I., Nagy, Z., Ujj, G., Szerafin, L., Illés, Á.: Combined prognostic value of absolute lymphocyte/monocyte ratio in peripheral blood and interim PET/CT results in Hodgkin lymphoma.
Int. J. Hematol. 103 (1), 63-69, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-015-1884-z>
IF: 1.61
15. Garai, I., **Barna, S.**, Nagy, G., Forgács, A.: Limitations and pitfalls of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) scintigraphy.
Nucl. Med. Rev. Cent. East Eur. 19 (2), 93-98, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5603/NMR.2016.0019>
16. Jóna, Á., Irsai, G., **Barna, S.**, Méhes, G., Illés, Á., Váróczy, L.: Rapidly progressing refractory Hodgkin lymphoma: a case report and a possible explanation.
Case Rep. Med. 2016, 1-4, 2016.
17. Trencsényi, G., **Barna, S.**, Garai, I.: Hibrid képalkotás: klinikai evidenciák, lehetőségek.
Orvosi Hetilap. 156 (52), 2110-2115, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2015.30324>
IF: 0.291
18. Magyari, F., **Barna, S.**, Miltényi, Z., Rajnai, H., Csomor, J., Udvardy, M., Illés, Á., Váróczy, L.:
Histopathological Difficulties in an Adolescent Lymphoma Patient.
Pathol. Oncol. Res. 21 (1), 213-217, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-014-9810-x>
IF: 1.94
19. Miltényi, Z., **Barna, S.**, Garai, I., Simon, Z., Jóna, Á., Magyari, F., Gergely, L., Nagy, Z., Keresztes, K., Pettendi, P., Illés, Á.: Prognostic value of interim and restaging PET/CT in Hodgkin lymphoma: results of the CHEAP (Chemotherapy Effectiveness Assessment by PET/CT) study - long term observation.
Neoplasma. 62 (4), 627-34, 2015.
DOI: http://dx.doi.org/10.4149/neo_2015_075
IF: 1.961





20. Kracsó, B., Szabó, G. T., Kolozsvári, R., Rácz, I., Jenei, C., Tar, B., Garai, I., **Barna, S.**, Varga, J., Kőszegi, Z.: Relationship between reversibility score on corresponding left ventricular segments and fractional flow reserve in coronary artery disease.
Anadolu Kardiyol. Derg. 15 (6), 469-474, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5152/akd.2014.5500>
IF: 1.141
21. Magyari, F., Rajnai, H., **Barna, S.**, Miltényi, Z., Váróczy, L., Csomor, J., Udvardy, M., Illés, Á.: Diagnosztikus nehézségek adolescens lymphomás betegünkénél.
LAM. 24 (4), 191-195, 2014.
22. Páll, A., Becs, G., Erdei, A., Sira, L., Czifra, Á., **Barna, S.**, Kovács, P., Páll, D., Pfliegler, G., Paragh, G., Szabó, Z.: Pseudopheochromocytoma induced by anxiolytic withdrawal.
Eur. J. Med. Res. 19 (1), 2014.
IF: 1.495
23. Erdei, A., Gazdag, A., Bodor, M., Berta, E., Katkó, M., Ujhelyi, B., Steiber, Z., Győry, F., Urbancsek, H., **Barna, S.**, Galuska, L., Nagy, E. V.: Új lehetőségek az endokrin orbitopathia kezelésében.
Orvosi Hetilap. 155 (33), 1295-1300, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29963>
24. Illés, Á., Magyari, F., **Barna, S.**: Nyirokcsomók daganatai, a lymphomák a háziorvosi gyakorlatban.
Granum. 16 (3), 14-19, 2013.
25. Jóna, Á., **Barna, S.**, Miltényi, Z., Gergely, L., Illés, Á., Váróczy, L.: Plasmacytoma cases with unfamiliar clinical features.
J Hemat Malign. 3 (1), 1-6, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5430/jhm.v3n1p1>
26. Páyer, E., Miltényi, Z., Simon, Z., Magyari, F., **Barna, S.**, Méhes, G., Illés, Á.: Diagnostic and Therapeutic Difficulties in Diffuse Large B-cell Lymphoma Arising From HHV8 Positive Castleman Disease.
J. Hematol. 1 (2-3), 65-69, 2012.
27. Kemény-Beke, Á., Szabados, L., **Barna, S.**, Varga, J., Galuska, L., Kettesy, B., Gesztelyi, R., Juhász, B., Tóth, L., Berta, A., Garai, I.: Simultaneous Dacryocystography And Dacryoscintigraphy Using Spect/Ct In The Diagnosis Of Nasolacrimal Duct Obstruction.
Clin. Nucl. Med. 37 (6), 609-610, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0b013e31824d2751>
IF: 2.955





28. Magyari, F., Simon, Z., **Barna, S.**, Udvardy, M., Váróczy, L., Illés, Á.: Successful administration of rituximab-bendamustine regimen in the relapse of Hodgkin lymphoma after autologous hemopoietic stem cell transplantation.
Hematol. Oncol. 30 (2), 98-100, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hon.1004>
IF: 2.036
29. Garai, I., Borbély, K., **Barna, S.**, Szűcs, B., Hascsi, Z., Tóth, Z., Illés, Á.: 18F-FDG PET/CT lymphomákban: a betegség jellegéből adódó értékelési nehézségek és összevetés az irodalmi adatokkal.
Magyar Onkol. 55 (3), 178-186, 2011.
30. Magyari, F., Páyer, E., **Barna, S.**, Simon, Z., Miltényi, Z., Udvardy, M., Váróczy, L., Illés, Á.: Az első tapasztalatok rituximab-bendamustin kezeléssel Hodgkin-lymphoma autológ perifériás őssejt-transzplantációt követő progressziójában.
Magyar Belorv. Arch. 2011 (64), 167-169, 2011.
31. Miltényi, Z., **Barna, S.**, Magyari, F., Tóth, Z., Garai, I., Illés, Á.: Segít-e a 18FDG-PET/CT vizsgálat a T/NK sejtés lymphomák ellátásában?
Magyar Belorv. Arch. 64 (3), 160-166, 2011.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 35,037

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
5,185**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2021.11.18.

