

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

**Centrális és perifériás mikrovaszkuláris eltérések nukleáris  
medicinai vizsgálata metabolikus betegségekben**

Dr. Képes Zita

Témavezető: Dr. Garai Ildikó



Debreceni Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2022

# Centrális és perifériás mikrovaszkuláris eltérések nukleáris medicinai vizsgálata metabolikus betegségekben

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

**Írta: Dr. Képes Zita, okleveles orvos**

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskolája  
(Onkológia programja) keretében

Témavezető: Dr. Garai Ildikó

Az értekezés bírálói:

Dr. Bodor Miklós, PhD  
Dr. Szentesi Margit, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Illés Árpád, az MTA doktora  
tagok: Dr. Bodor Miklós, PhD  
Dr. Szentesi Margit, PhD  
Dr. Csiki Zoltán, PhD  
Dr. Besenyei Zsuzsanna, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK,  
2022. május 3. 13:00 (online)

A nyilvánosságot online módon biztosítjuk. Amennyiben a vitán részt kíván venni, úgy kérem jelezze a [kepes.zita@med.unideb.hu](mailto:kepes.zita@med.unideb.hu) e-mail címre küldött üzenettel, a vitát megelőző munkanap (2022. május 2.) 14 óráig. A határidő lejártát követően technikai okok miatt már nincs lehetőség a védéshez kapcsolódni.

## 1. Bevezetés

Az anyagcsere betegségek, mint például a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM), valamint az elhízás világszerte hatalmas és egyre fokozódó népegészségügyi problémát jelentenek. Mindkét krónikus megbetegedés klinikailag fontos eleme a népbetegségnek számító úgynevezett metabolikus szindrómának (MetS). Az elhízás évente 3.4 millió ember haláláért felelős. Az obezitás nemcsak mozgásszervi, érrendszeri és rosszindulatú daganatos megbetegedések kialakulásához vezethet, hanem végső soron T2DM megjelenését is előidézhetheti. A legutóbbi adatok azt mutatják, hogy mind az elhízás mind pedig a T2DM incidenciája és prevalenciája is növekvő tendenciát mutat. Míg 2017-ben a T2DM globális incidenciája és prevalenciája 22.9 millió és 467.0 millió volt, addig ezek a mutatók 2025-re feltehetően elérik a 26.6 millió és 570.9 millió incidenciát, illetve prevalenciát értékeket.

Ámbar a MetS komponensei széleskörű következményekkel járnak, amelyek közül több a muszkuloszkeletális, illetve a központi idegrendszert érinti, a háttérben álló kiváltó mechanizmus még nem teljesen tisztázott. Tekintettel a hatalmas személyes, gazdasági és pénzügyi terhekre, valamint a megdöbbentő globális elterjedettségre és az ezzel együtt romló életminőségre, amit az anyagcsere betegségekhez köthető mikrovaskuláris változások a társadalmakra kényszerítenek, rendkívül sürgető az olyan szenszitiv képalkotó módszerek bevezetése, amelyek kiválóan használhatók a metabolikus zavarok talaján kialakuló elváltozások korai diagnosztizálására, még a manifeszt klinikai tünetek megjelenése előtt.

Az ilyen képalkotó módszerekkel időben lehet detektálni az érrendszerben bekövetkező elváltozásokat és ezáltal lehetővé válik olyan preventív lépések alkalmazása, melyekkel a betegség előrehaladása elkerülhető vagy lassítható. Igéretes diagnosztikai eszköznek bizonyul a pozitronemissziós tomográfia (PET), az egyfotonos számítógépes metszeti képalkotás (SPECT), valamint az egyfotonos számítógépes metszeti képalkotás/metszeti képalkotás (SPECT/CT) a metabolikus betegségek talaján kialakuló muszkuloszkeletális, - és központi idegrendszeri finom metabolikus és perfúziós zavarok vizsgálatára. Ezek a technikák klinikai jelentőséggel bírnak, mivel a funkcionális képalkotásból származó biológiai markerek hatékonyan és korán jelzik mind a cerebrovaszkuláris, mind pedig a perifériás mikrovaskuláris betegségek megjelenését. Az elhízás és a T2DM agyi perfúziós rendellenességeket okozhat, melyek kognitív hanyatlás, neurodegeneratív kórképek, valamint demencia kialakulásához vezethetnek. A legfrisebb tanulmányok agyi metabolikus rendellenességekről is beszámoltak T2DM-ban és az obezitásban is. Egy 2-fluoro-2-dezoxi-D-glükóz ( $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ ) PET

tanulmányban *García és munkacsoportja* a frontotemporális metabolizmus csökkenéséről számolt be T2DM betegeknél az egészséges kontrollcsoporthoz képest. Továbbá, *Baker és kutatócsoportja* csökkent metabolizmust mutatott ki a hátsó cinguláris régióban nemcsak manifest T2DM-ban szenvedőknél, hanem a prediabetes betegek esetében is.

Egy másik szempont, hogy mind a hiperhomociszteinémia (HHcys) mind a metilén-tetrahydrofolát reductáz (MTHFR) *C677T* polimorfizmusa (rs1801133) összefügg a metabolikus betegségek kialakulásával. A MTHFR az egyik, intracelluláris folát és homocisztein (Hcys) metabolizmusban részt vevő kulcsfontosságú enzim. A *MTHFR* génnek számos ismert genetikai polimorfizmusa létezik, melyek közül a *C677T* polimorfizmus (rs1801133) a leggyakrabban vizsgált egy pontos nukleotid polimorfizmus (SNP), amit a gén 677. pozíciójában bekövetkező citozin-timin nukleotid báziscsere jellemez (C→T). Ez, az enzim struktúrájában egy alanin-valin aminosav cseréhez vezet, amely csökkent aktivitású MTHFR enzim termelését eredményezi. A csökkent enzimaktivitással összefüggő *T allél* jelenléte (akár homozigóta T/T, akár heterozigóta C/T variánsról van szó) emelkedett Hcys és csökkent folát szinteket eredményez. Friss tanulmányok adatai alapján a *T allél* hordozóknál magasabb a kockázata az olyan anyagcserebetegségek kialakulásának, mint az obezitás vagy a T2DM. Ezen túlmenően, hosszútávon a HHcys neurológiai zavarok kialakulásához vezethet, mint például a demencia vagy neurodegeneráció. *Stocco A. és társszerzői* megerősítették, hogy a *C677T* (rs1801133) polimorfizmus összefüggésben van a késői típusú (late-onset) Alzheimer-kór megjelenésével.

A diabetes talaján kialakult perifériás szövődeményeket vizsgáló következő izotópdiagnosztikai módszerek a napi klinikai rutinban már használhatók: [<sup>67</sup>Ga] citráttal végzett SPECT vizsgálat, [<sup>99m</sup>Tc]hexametil-propilén-amin-oximmal ([<sup>99m</sup>Tc]HMPAO) jelölt fehérvérsejteket alkalmazó SPECT vizsgálat, [<sup>99m</sup>Tc]metilén-difoszfónát ([<sup>99m</sup>Tc]MDP) csontszcintigráfias vizsgálat vagy [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT. Azonban a perifériás mikrovaszkuláris elváltozások detektálására alkalmas izotópdiagnosztikai módszerek még nem állnak rendelkezésre a diabeteshez kapcsolódó perifériás neuropátia (PN) vizsgálati algoritmusában. Figyelembe véve a [<sup>99m</sup>Tc]HMPAO kedvező kinetikai jellemzőit, úgy véljük, hogy az anyagcserebetegségek következtében az alsó végtagokban kialakuló mikrokeringési elváltozások a láb izomsejtjeinek [<sup>99m</sup>Tc]HMPAO felvétele alapján detektálhatók.

Az olyan szenszitiv diagnosztikai módszerek alkalmazása, amelyek képesek a T2DM-hoz és az elhízáshoz kapcsolódó jelzett funkcionális változások kimutatására lehetőséget nyújthat arra, hogy megértsük a MetS és annak a mikrokeringésre gyakorolt hatása közötti

kapcsolat molekuláris alapjait. Ez pedig a terápiás beavatkozások és a gyógyszerfejlesztések számára új célterületeket jelölhet ki, melyek hasznos eszközei lehetnek az anyagcserezavarok megelőzésében, valamint azok progressziójának lassításában.

## 2. Célkitűzések

1. Metabolikus betegségekben (T2DM, obezitás) vizsgáltuk az [ $^{18}\text{F}$ ]FDG agyi metabolizmust három lépésben:
  - A. T2DM és obez betegek regionális agyi metabolizmusának különbözőségét vizsgáltuk, illetve a két betegcsoport agyi metabolizmusát hasonlítottuk össze normál adatbázissal.
  - B. Összehasonlítottuk a T2DM és obez betegek [ $^{18}\text{F}$ ]FDG agyi metabolikus mintázatát, valamint meghatároztuk ezen mintázatok összefüggését különböző, metabolikus státuszt jellemző laborparaméterekkel.
  - C. T2DM és obez betegek [ $^{18}\text{F}$ ]FDG agyi metabolizmusának összefüggését vizsgáltuk a metiléntetrahidrofolát reduktáz (MTHFR) *C677T* genetikai polimorfizmusának jelenlétével, illetve a szérum Hcys szintekkel.
2. További célunk volt a két betegcsoport agyi perfúziójának összehasonlítása és a perfúziót befolyásoló tényezők (életkor, BMI, metabolikus betegség jelenléte) vizsgálata.
3. Vizsgáltuk az alsó végtagok [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]HMPAO felvételét mindkét betegpopulációban, valamint összefüggéseket kerestünk a radiofarmakon-akkumuláció, glükózhomeosztázist jellemző laboratóriumi értékek, illetve klinikai paraméterek (életkor, BMI) és a PN kimutatására tervezett neurométer vizsgálatok eredményei között.

### 3. Anyagok és módszerek

Prospektív tanulmányunkat GINOP pályázati konstrukció keretein belül végeztük. A tanulmányban résztvevő páciensek a nukleáris medicinai (PET/CT, SPECT, SPECT/CT), valamint hagyományos radiológiai (MRI) képalkotó vizsgálatokon túl, komplex belgyógyászati (részletes belgyógyászati fizikális alapvizsgálat az antropometriai adatok rögzítésével, EKG vizsgálat, vérnyomásmérés, metabolikus állapotot jellemző laborvizsgálatok meghatározása, MTHFR gén genotipizálása, vizeletvizsgálat, echocardiográfia, Carotis Doppler UH) vizsgálatokon vettek részt.

#### 3.1. A tanulmány résztvevői, beválogatási és kizárási kritériumok

A prospektív agyvizsgálatok első, második és harmadik részébe, valamint az agyi perfúziós és az alsó végtagi perfúziót vizsgáló tanulmányba ötvenegy-ötvenegy-ötvenegy-negyvenhárom és ötvenhét T2DM-ban szenvedő, valamint negyvenöt-negyvenöt-negyvennyolc-huszonhat és negyvenhat nem diabetese, obez páciens került bevonásra. A betegek döntő többsége a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézet diabetológia vagy anyagcsere szakrendelésén gondozott T2DM és obez betegek közül került beválasztásra. Kisebb hányadában a 4. számú Miskolci belvárosi praxis gondozott betegei is részt vettek a tanulmányban.

A betegbesorolás során szigorú beválasztási és kizárási kritériumokat alkalmaztunk. Beválasztási kritériumaink között a következők szerepeltek: 18-70 közötti életkor, manifeszt, diagnosztizált obezitás ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) vagy kezelt T2DM és agyi, valamint egyéb mentális megbetegedés szempontjából negatív beteganamnézis. A kizárási kritériumaink a következők voltak: terhesség, szoptatás, akut vagy krónikus más megbetegedések, súlyos májbetegség, anamnézisben szereplő központi idegrendszeri trauma, sérülés, vagy egyéb cerebrovaszkuláris esemény, folyamatban lévő szteroid terápia, hypertireózis, tartós retinoid alkalmazás, a basalioma kivételével bármilyen malignus megbetegedés, in situ carcinomák, lábszárfekély, jelentős terápiaváltás a tanulmányt megelőző 6 hónapban, antikoaguláns kezelés, perifériás mikrovaszkuláris abnormalitások és korábban diagnosztizált vagy kezelt PN. Az agyi vizsgálati tanulmány harmadik részében a résztvevőket további két alcsoportra osztottuk a MTHFR gén *T alléljének* jelenléte alapján. Az első csoportot CC genotípus (nem volt jelen *T allél*), míg a második csoportot vagy CT vagy TT genotípus jellemezte (egy vagy két *T allél* jelenléte).

Az alanyok felvételüket megelőzően részletes tájékoztatást kaptak a tanulmány és a vizsgálatok céljairól. Az általunk követett eljárások összhangban voltak a humán kísérletekkel

foglalkozó felelős nemzeti bizottság etikai normáival (OGYEI/2829-4/2017). Írásos beleegyező nyilatkozat aláírása után kezdtük meg a vizsgálatok kivitelezését.

## **3.2. Laboratóriumi paraméterek**

### **3.2.1. Metabolikus státusz megítélésre szolgáló laboratóriumi paraméterek**

A beválasztásra került betegek glukóz homeosztázisának megállapításához éhgyomri szérumglukóz szintet mértünk (referencia érték: 3.6-6.0 mmol/L) hozzáadott nátrium-fluorid-kálium-oxalátot (NaF-KOx) tartalmazó szérummintából spektrofotometriás módszerrel (Roche Diagnostics), és HbA1c értékeket határoztunk meg nagy teljesítményű folyadékkromatográfiás módszerrel (BioRad, Hercules, CA, USA) K3-EDTA antikoagulált teljes vérmintából (referencia érték: 4.2-6.1%). A szérumglukóz és a HbA1c szintek mellett a következő laboratóriumi paramétereket is vizsgáltuk: thyreoidea stimuláló hormon (sTSH), triglicerid (Tg), koleszterin, magas sűrűségű/high-density lipoprotein koleszterin (HDL-C), alacsony sűrűségű/low-density lipoprotein koleszterin (LDL-C), apolipoprotein A-I (ApoAI), és apolipoprotein B (ApoB). Ujjbegyből vett kapillárisvérből a PET/CT vizsgálat előtti, pre-PET vércukorértékeket is meghatároztuk (ACCU-CHEK® *Performa*, Roche Diagnostics).

### **3.2.2. Homocisztein (Hcys) mérése**

A Hcys szintek (referenciaérték: 12.6 µmol/L) mérése K3-EDTA antikoagulált plazmából történt. A mintákat jégzselen, 2-8 °C-on szállítottuk a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetébe. A Hcys koncentráció mérése a mintavételt követően 30 percen belül megtörtént, kemilumineszcens immunoassay (CMIA) technikát alkalmazva Architect-i1000SR® analízátor segítségével (Abbott, Wiesbaden, Germany).

### **3.2.3. A metiléntetrahidrofolát reduktáz (MTHFR) gén C677T polimorfizmus meghatározása**

Ötvenegy T2DM és 48 obez beteg MTHFR genotipizálását végeztük el. A DNS-t perifériás vérből extraháltuk. QiaAmp DNA Blood Mini Kit (Qiagen GmbH, Germany) segítségével a mintákat K3-EDTA antikoagulált Vacutainer csövekbe helyeztük (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA). A genotipizálás LightCycler 480 Real-Time PCR technológiával történt (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) hybridizációs próbák és olvadáspont analízis végzésével. A LightCycler technológia ötvözi a gyors ciklusú polimeráz láncreakciót a valós idejű fluoreszcens monitorozással és az olvadási görbe elemzésével.

### **3.3. Neurométerrel végzett idegvezetési vizsgálatok**

A perifériás idegdiszfunkció megítélésére aktuális érzékelési küszöböt (current perception threshold/CPT) mértünk neurométer segítségével (NM-01/CPT; MSB-MET Ltd., Hungary). A neurométer a kis és nagy myelinhüvelyes és a kis nem myelinhüvelyes szenzoros idegrostok vezetésének és funkcionális integritásának kvantifikálására használható. Bőrfelszínre helyezett vezető géllal bevont elektródákon keresztül manuálisan a nagylábujjak transzcután elektromos stimulációját (L5-ös ideg) idéztük elő háromszor 2000 Hz, 250 Hz és 5 Hz frekvenciákon. A betegeket arra kértük, hogy a stimulus érzékelésekor nyomjanak meg egy gombot, így a CPT értékek automatikusan generálhatóvá váltak minden egyes frekvencián. 2000 Hz frekvencián 200-526, 250 Hz frekvencián 62-211, míg 5 Hz frekvencián 30-173 közötti CPT értékeket tekintettünk normálisnak. Mind az emelkedett, mind a csökkent érzékenységi értékek szenzoros neuropátia jelenlétére utalnak. A neurométerrel történő vizsgálatok elvégzése kifejezett együttműködést igényelt a betegek részéről.

### **3.4. Képalkotás**

#### **3.4.1. [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT agyi képalkotás**

Az agyi metabolizmus leképezésére konvencionális agyi protokoll szerint [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT vizsgálatot végeztünk (AnyScan, Mediso, Hungary). A gyűjtés 45 perccel (+/- 5 perc) 3,5 MBq [<sup>18</sup>F]FDG/kg (maximum dózis: 530 MBq) intravénás injekcióját követően kezdődött. Az injekció automata injektor (MEDRAD Intego, Bayer) segítségével történt. Elnyelés-korrektúra céljából alacsony dózisu (low-dose) CT felvételeket is készítettünk. A statikus PET begyűjtési paraméterek a következők voltak: 10 min/FOV, 2x2x2 mm-es voxelméret, 160x160x76 mm-es mátrixméret, míg a low-dose CT a következő paraméterek szerint történt: 120 kV, 100 mAs. A PET képalkotás előtt megmértük a betegek aktuális glükózszintjét (pre-PET glükóz). Azokat a betegeket, akiknek a pre-PET glükózértéke meghaladták a >12 mmol/L-t, vércukor kontrollt követően vizsgáltuk meg.

#### **3.4.2. Agyi képalkotás MRI-vel**

Az agyatlasz technika alkalmazásához 48 T2DM és 30 obez beteg esetén kiegészítő T1-súlyozott MR felvételek készültek (Achieva 3.0T (TX)-DS, Philips, voxelméret: 0.5x0.5x1 mm, mátrixméret: 480x480x175). A leképezés során 3D turbo field echo protokollt használtunk 8 ms-os repetíciós idővel (TR) és 3.7 ms-os echo idővel (TE).

### **3.4.3. Agyi SPECT képalkotás**

Az agyi perfúzió SPECT leképezése két detektoros gamma kamerával, alacsony energiájú nagy felbontású (low-energy high-resolution/LEHR), párhuzamos furatú kollimátor (Mediso, Hungary) alkalmazásával történt. A képanyag megfelelő kiértékelésének biztosításához a vizsgálat előtt stressz, - és érzelmi megterheléstől mentes környezetet biztosítottunk a betegek számára. A radiofarmakon intravénás beadása előtt fél órával a pajzsmirigy radiofarmakon-felvételének blokkolása érdekében a betegek per os 1000 mg K<sup>+</sup>-perklorát tablettát kaptak. Ezt követően a gyengén megvilágított vizsgálószobában, már a kamera alatt eltöltött 10 perc relaxációt követően a jobb könyökvenába 709±42 MBq [<sup>99m</sup>Tc]HMPAO (Mediradiopharma, Hungary) intravénás injekciója történt. A SPECT vizsgálat paraméterei a következők voltak: 120 view, 128x128-as matrixméret, 2.36 mm pixelmérettel, 30 sec projekciós idő, automata testkontúr.

### **3.4.4. Alsó végtagok képalkotó vizsgálata SPECT/CT-vel**

Az alsó végtagok radiofarmakon-felvételének vizsgálata az agyi perfúziós vizsgálati rész keretén belül történt, további radiofarmakon injekciója nélkül. A kutatási rész során olyan betegek perifériás keringését kívántuk párhuzamosan felmérni, akiknél magas a perifériás mikrovaszkuláris károsodás kialakulásának kockázata. Az alsó végtagok [<sup>99m</sup>Tc]HMPAO felvételének leképezésére alacsony energiájú, magas felbontású kollimátorral ellátott hybrid SPECT/CT készülék (AnyScan Trio, Mediso, Hungary) alkalmaztunk. A radiofarmakon injekciója az agyi perfúziós vizsgálat sorozat részeként korábban már részletezettek szerint történt: a jobb könyökhajlatba előzetesen behelyezett kanülön keresztül 709±42 MBq [<sup>99m</sup>Tc]HMPAO (Mediradiopharma, Hungary) intravénás injekcióját megelőzően a betegek per os 1000 mg perklorát tablettát kaptak a pajzsmirigy per technetát-felvételének blokkolása érdekében. 15 perccel a radionuklid beadását követően SPECT/CT felvételt készítettünk a vádlikat is magába foglaló, lábfejtől proximálisan mért 40 cm hosszúságú szakasról hason fekvő pozícióban. A SPECT/CT felvétel kb. 20 percig tartott.

A SPECT vizsgálat paraméterei a következők voltak: 128x128-as mátrixméret, 15 sec/kép, 120 nézet, step and shoot módszer (lépésenkénti mód), 120 fokos detektorkonfiguráció, automata testkontúr. Sugárgyengítés-korrekciónhoz low-dose CT-t használtunk: 120 kVp, 50 mAs, 1 pitch, 1 sec forgási idő és 2.5 mm szeletvastagság. A Tera-Tomo Q SPECT rekonstrukciós programcsomagot (Mediso, Hungary) használtuk mind az attenuáció korrigált és nem korrigált felvételekhez.

### **3.5. Képfeldolgozás**

#### **3.5.1. A regionális agyi metabolizmus értékelése NeuroQ szoftverrel**

FDA által elfogadott, standardizált, normál adatbázison alapuló NeuroQ analízist (NeuroQ™ 3.6, Syntermed) alkalmaztunk a betegek regionális [<sup>18</sup>F]FDG agyi metabolizmusának megítélésére, illetve a normál populációval történő összehasonlítására. A betegek [<sup>18</sup>F]FDG felvételeit automata számszerűsítés érdekében DICOM formátumban importáltuk a NeuroQ szoftverbe. Így 240 standardizált, előre definiált (ROI/region of interest) régió metabolikus aktivitását határoztuk meg. A gyártói ajánlás alapján azon régiók metabolikus aktivitását tekintettük abnormálisnak, melyeknek a radiofarmakon felvételi értékei több mint 1.65 SD-vel a normál adatbázis átlagértékei alatt voltak.

#### **3.5.2. T2DM és a nem diabeteses obez betegek agyi metabolizmusának összehasonlítása; valamint korrelációanalízis Statistical Parametric Mapping (SPM) alkalmazásával**

Az SPM analízis során használt képanyag előfeldolgozását egy, a munkacsoportunk által kidolgozott automatizált munkafolyamat segítségével végeztük el, mely négy fő procedúrát foglalt magába. A 78 MR felvétellel is rendelkező beteg esetén 71 esetben készült PET felvétel is, ezért az image preprocessing során ennek a 71 betegnek a képanyagát használtuk fel. Először 71 beteg T1 súlyozott MRI felvételét az MNI152 agyi templáthoz transzformáltuk az ANTS lineáris és nem lineáris képregisztrációs szoftver segítségével (Avants, 2008). Ezt követően, a betegek PET képeit a transzformált T1 képekhez regisztráltuk a FLIRT lineáris regisztrációs eszközzel (Jenkinson, 2001). Ezen térben normalizált képek átlagolásával létrehoztunk egy, a populációra jellemző FDG templátot. Ezt követően minden alany FDG PET felvételét az így elkészült FDG templáthoz illesztettük. Az SPM módszer általános arányossági küszöbölési protokollja szerint maszkoltuk az FDG-PET felvételeket az átlagos képintenzitás 80%-a felett: csak azokat a képelemeket vettük figyelembe, amelyek tartalma az átlagérték 80%-át meghaladta. Ezzel elértük, hogy a statisztikai elemzést az agytérfogaton belülrre korlátozzuk. Továbbá, az intenzitásértékeket úgy skáláztuk, hogy a standard felvételi érték (SUV) átlaga 50-et vegyen fel. Végül, a normalizált képeket egy 16 mm félértékszélességű Gauss-kernellel simítottuk.

#### **3.5.3. Agyi SPECT képfeldolgozás**

FLIRT lineáris regisztrációs szoftver alkalmazásával merevtest-transzformációt végeztünk a betegek [<sup>99m</sup>Tc]HMPAO SPECT felvételének és a hozzá tartozó MR képének

regisztrálásához. Ezt követően a T1 súlyozott MR képeket az MNI152 atlasztérbe transzformáltuk (2x2x2 mm voxelméret) elasztikus transzformációval az ANTS lineáris és nem lineáris képi illesztőtechnika felhasználásával. A két transzformáció kombinációját alkalmaztuk az MNI térbe történő transzferáláshoz, melyet követően a következő standard VOI-kat (volume of interest) helyeztük fel: frontális lebény, parietális lebény, temporális lebény, occipitális lebény, limbikus régió, cingula régió, inzula, bazális ganglionok, nagyagy, limbikus rendszer és agytörzs.

### **3.5.4. Alsó végtagi SPECT képfeldolgozás**

Az alsó végtagi izmok tracerfelvételének kvantitatív megítélésére standard felvételi értéket ( $SUV_{peak}$ ) számoltunk mindkét oldali m. suralisra helyezett 2 cm átmérőjű gömb VOI-ból.

### **3.6. Statisztikai elemzések**

A statisztikai analízishez az SPSS 25 és SPSS 27 (SPSS Inc.) programot használtuk fel. A változók jellemzésére leíró statisztikát adtunk meg (átlag, medián, szórás, kvartilisek, esetszám). A minták normalitását Shapiro-Wilk teszt segítségével határoztuk meg. Student féle t-próbát alkalmaztunk a normál eloszlást követő paraméterek összehasonlításakor, míg a nem Gauss-féle eloszlást követő paraméterek esetén Mann-Whitney tesztet használtunk. A változók korrelációját Spearman-féle rangkorrelációs együtthatóval jellemeztük. Általános lineáris modellt alkalmaztunk a megfigyelt változók közötti összefüggés vizsgálatához. A vizsgálat sorozat harmadik részében a laboratóriumi paraméterek (Hcys, glükóz, HbA1c) genotípusfüggő összehasonlításához kétmintás t-próbát, illetve Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk a teljes betegpopulációban és a két betegcsoportban külön-külön. A  $p < 0.05$  valószínűségi értéket tekintettük szignifikánsnak.

Az agyi metabolizmus voxelalapú csoportösszehasonlítására SPM analízist alkalmaztunk. A t-statisztikai képek küszöböléséhez family-wise error (FWE) korrekciós módszert használtunk ( $p < 0.05$ ), és csak a 40 voxel (0.32 cm<sup>3</sup>) meghaladó klasztereket vettük figyelembe. A perfúziót befolyásoló tényezők meghatározásához általános lineáris regressziót alkalmaztunk Hochberg-féle korrekcióval.

## 4.Eredmények

### 4.1. [<sup>18</sup>F]FDG agyi metabolizmus eredmények anyagcsere betegségekben

#### 4.1.A.1. Általános

A betegek életkorát (*t-test*,  $p=0.42$ ) és nemét (*khi négyzet teszt*,  $p=0.9$ ) illetően nem volt szignifikáns különbség a két vizsgált betegcsoport között.

Meghatároztuk a betegek szérumglükóz szintjét, HbA1c értékeit és a pre-PET glükózértékeket. Ezek az értékek a T2DM betegcsoportban szignifikánsan magasabbak ( $p<0.001$ ) voltak az obez betegek értékeihez képest. Az obez betegcsoportban a testtömeg és a BMI értékek statisztikailag magasabbak voltak a diabeteses populációhoz képest. A két csoport laborértékeinek összehasonlítása során a T2DM csoportban magasabb Tg szinteket ( $p=0.01$ ), míg az elhízottak esetében szignifikánsan magasabb koleszterin ( $p=0.01$ ), LDL-C ( $p<0.001$ ) és ApoB ( $p=0.04$ ) értékeket találtunk. Továbbá, a T2DM betegek körében a HDL-C értékek szignifikánsan alacsonyabbnak ( $p=0.01$ ) bizonyultak, mint az obezek esetében. Úgy gondoljuk, hogy a két csoport között talált laboratóriumi eltérések magával a jelenlévő metabolikus betegségekkel függhetnek össze.

#### 4.1.A.2. A regionális [<sup>18</sup>F]FDG agyi metabolizmus vizsgálata metabolikus betegségekben és ennek normál adatbázissal történő összehasonlítása

Kvantitatív (NeuroQ) analízis során sem a diabeteses, sem az obez betegcsoportban nem találtunk a normáltól való szignifikáns regionális metabolikus eltérést. Ámbár néhány régió alacsonyabb tendenciájú [<sup>18</sup>F]FDG felvételt mutatott, ez a metabolizmus csökkenés statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak. A csökkent metabolizmusú területek közül a következő néhányat emelném ki: látókéreg (V), bal asszociációs vizuális kortex (lAVC), bal elsődleges látókéreg (lPVC), jobb elsődleges látókéreg (rPVC), jobb cerebellum (rCbm).

#### 4.1.B. T2DM és obez betegek agyi metabolikus mintázatának összehasonlítása, illetve ezek metabolikus paramétereiktől való függése

A két vizsgált betegcsoport [<sup>18</sup>F]FDG agyi metabolizmusának voxel alapú csoportösszehasonlítása során szignifikánsan csökkent metabolizmust találtunk a precuneus régiójában, valamint a jobb oldali gyrus frontális superior (rSFG) területén a T2DM csoportban ( $p_{FWE}<0.05$ ).

Mivel a diabeteses betegek pre-PET glükózértékei statisztikailag szignifikánsan magasabbak voltak, az obese betegek értékeihez képest ( $p < 0.05$ ), az SPM analízis során a vizsgálat előtti glükózértékek regressziójával korrigáltuk a csoportszintű eredményeket. A glükózkorrektíót követően azonban csak a rSFG régiójában detektáltunk hypometabolizmust a T2DM betegcsoportban az obesekhez képest. A precuneus területén korábban tapasztalt metabolizmuscsökkenés glükózkorrektíót követően már nem mutatkozott. Továbbá, a precuneus hypometabolizmusa fordított irányú kapcsolatot mutatott a pre-PET glükózértékekkel, azaz minél magasabbak a pre-PET glükózértékek, annál nagyobb a metabolizmus csökkenése a precuneusban.

Vizsgálatunk további részében glükózszenzitív regionális metabolikus eltéréseket kerestünk a két csoportban külön-külön. A T2DM betegcsoportban a következő agyi régiók mutattak glükózfüggő hypometabolizmust:

- precuneus/gyrus cinguli hátsó része (gyrus cinguli posterior)
- bal gyrus orbitális hátsó része (bal gyrus orbitális posterior)
- jobb sulcus calcarinus környéki kéreg (jobb calcarine kortex)
- gyrus frontális inferior jobb orbitális felszíne

A diabeteses csoporttal ellentétben az obese betegpopulációban csak egy régióban, a jobb pericentrális operculum Rolandi (jobb oldali operculum) területén találtunk glükózfüggő csökkent metabolizmust ( $p_{FWE} < 0.05$ ).

A mért metabolikus paraméterek (HbA1c, sTSH, Tg, koleszterin, HDL-C, LDL-C, ApoAI, ApoB) és a regionális agyi [ $^{18}\text{F}$ ]FDG felvétel között a korrelációanalízis során nem találtunk statisztikailag szignifikáns összefüggést.

#### **4.1.C. T2DM és obese betegek [ $^{18}\text{F}$ ]FDG agyi metabolizmusának összefüggése a metiléntetrahidrofolát (*MTHFR*) reduktáz gén *C677T* genetikai polimorfizmus jelenlétével és a szérum Hcys szintekkel**

##### **4.1.C.1. Laboratóriumi eredmények**

A tanulmány C részében vizsgált betegpopuláció kiegyensúlyozottnak tekinthető mind a betegség (T2DM/obezitás) mind pedig a genetikai variáció tekintetében. Nem tapasztaltunk statisztikailag szignifikáns különbséget a két betegcsoport genotípus disztribúcióját illetően (*Fisher-féle exact teszt*:  $p > 0.05$ ).

A laboratóriumi paraméterek (Hcys, glükóz, HbA1c) genotípus függő összehasonlítása során nem találtunk szignifikáns különbséget sem a teljes betegpopulációban sem pedig a két betegcsoportban külön-külön (*Mann-Whitney teszt vagy kétmintás t-teszt*).

A T2DM és az obez betegcsoportok medián Hcys értékei között szintén nem találtunk statisztikailag szignifikáns eltérést (*Mann-Whitney teszt,  $p > 0.1$* ). Továbbá, a betegcsoportokon belül, a különböző genotípussal rendelkező szubpopulációk Hcys értékei sem mutattak lényeges különbséget sem a diabeteses (*kétmintás t-teszt,  $p \geq 0.1$* ), sem pedig az obez populációban (*kétmintás t-teszt,  $p > 0.1$* ). A glükóz és HbA1c értékek a diabeteses betegcsoportban szignifikánsan magasabbak voltak az obez populációban mért értékekhez képest. Azonban ezen laborparaméterek tekintetében sem találtunk statisztikailag szignifikáns eltérést a különböző genetikai alcsoportokon belül egyik betegpopulációban sem ( *$p > 0.1$* ).

Vizsgáltuk az abnormális, referenciaértéket meghaladó ( $> 12.6 \mu\text{mol/L}$ ) Hcys értékek előfordulási gyakoriságát is. Ugyan a különböző genotípusok között nem tapasztaltunk statisztikailag jelentős különbséget a referenciaszintet meghaladó Hcys értékek előfordulási gyakoriságát illetően, azonban a *T* allél jelenlétében, mindkét betegcsoportban, a metabolikus betegség típusától függetlenül, mégis többször fordult elő a cut-off értéket meghaladó, emelkedett Hcys szint (*Fisher-féle exact teszt,  $p > 0.1$* ).

#### **4.1.C.2. Agyi metabolizmus**

A C vizsgálati részében a továbbiakban az agyi metabolizmus metabolikus betegséggel, illetve MTHFR genotípusokkal való összefüggését tanulmányoztuk, valamint a referenciaszintet meghaladó Hcys értékek regionális [ $^{18}\text{F}$ ]FDG agyi metabolizmusra gyakorolt hatását vizsgáltuk. SPM analízis során csökkent metabolizmust találtunk a jobb gyurus temporális medius (rMTG) területén a teljes populációt vizsgálva azon betegek esetében, akiknek a Hcys értéke a  $12.6 \mu\text{mol/L}$  határértéket meghaladta, azokkal a betegekkel összehasonlítva, akiknek a Hcys értéke referenciatartományon belüli volt. Továbbá, a bal sulcus calcarinus környéki kéreg (bal calcarine kortex) csökkent metabolizmussal ábrázolódott a  $12.6 \mu\text{mol/L}$  feletti Hcys értékkel bíró T2DM betegekben a normálértéket meghaladó Hcys szintekkel rendelkező obez egyénekhez képest. Végül, a *T* allélt hordozó diabetesesekben mindkét oldali gyurus frontális superior (SFG) területén hypometabolizmust észleltünk a *T* allélt nem hordozó diabetesesekkel összehasonlítva.

## 4.2. Agyi perfúzió vizsgálata

Általános lineáris modell alkalmazásával (az occipitális lebenyre normalizált) agyi perfúziót befolyásoló független tényezőket kerestünk a betegség (T2DM, obezitás) és a nem, mint faktorok, valamint az életkor, a vércukorszint és a BMI, mint kovariánsok között.

A BMI és a kor mutatott szignifikáns ( $p < 0.0001$ ) összefüggést az agyi perfúzióval, míg a betegség jelenlétével való összefüggés jelzetten haladta meg a statisztikai küszöböt ( $p = 0.0524$ ).

A többszöri összehasonlításra végzett Hochberg-féle korrekciót követően megfigyeltük, hogy a DM jelenléte független, és szignifikáns (normalizált) perfúziót befolyásoló tényező az inzula régiójában ( $p < 0.001$ ).

Egyéb, (normalizált) perfúziót befolyásoló független faktorok:

- az életkor az inzulában ( $p < 0.001$ ) és a limbikus régióban ( $p < 0.01$ )
- a BMI az agytörzsben ( $p < 0.01$ )

## 4.3. Perifériás mikrocirkuláció vizsgálata T2DM és obez betegekben

### 4.3.1. Általános megállapítások

A harmadik vizsgálati részbe bevont betegek életkorát (*t*-teszt,  $p > 0.1$  és nemét (*chi-squared* teszt,  $p > 0.1$ ) illetően nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között. A glükózhomeosztázis megítélésére HbA1c és éhomi szérumglükózszinteket határoztunk meg.

Ebben a vizsgálati részben is mind a glükóz (*Mann-Whitney* teszt:  $p < 0.001$ ), mind pedig a HbA1c (*Mann-Whitney* teszt:  $p < 0.001$ ) értékek magasabbak voltak a diabeteses betegcsoportban az obez csoporthoz képest. Ámbár jól kezelt, szigorú endokrinológiai kontroll alatt álló diabeteses betegeket vontunk be a vizsgálatba, a betegek compliance csökkenése talán magyarázhatja a referenciaértékekhez képest kissé emelkedettebb HbA1c értékeket. A BMI (*Mann-Whitney* teszt:  $p = 0.0013$ ) és a testsúly jelentősen magasabb volt az obez betegcsoportban.

### 4.3.2. Az alsó végtagi [ $^{99m}\text{Tc}$ ]HMPAO felvétele vizsgálata

Ámbár a diabeteses betegcsoportban nem találtunk szignifikáns különbséget a jobb és a bal láb  $\text{SUV}_{\text{peak}}$  értékei között (*Wilcoxon signed rank* teszt:  $p = 0.092$ ), az obez betegcsoportban a jobb láb [ $^{99m}\text{Tc}$ ]HMPAO felvétele jelentősen alacsonyabb volt a bal láb radiofarmakon

akkumulációjához képest (medián különbség: 0.033; *Wilcoxon próba*:  $p=0.0015$ ). A két csoport SUV értékeinek összehasonlítása során szignifikáns különbséget detektáltunk a betegek SUV értékei között (112 vs. 88 láb, medián  $SUV_{peak}$ : 0.523 vs. 0.598 a diabeteses és az obez csoportokban, *Mann-Whitney teszt*:  $p<0.0001$ ). A diabeteses csoportban alacsonyabb átlag SUV értékeket mértünk az obez csoporthoz képest (56 vs. 44 beteg, mediánok: 0.517 vs. 0.607; *a két láb átlagos SUV-értékének logaritmusának kétmintás t-próbája*:  $p<0.001$ ).

A [ $^{99m}Tc$ ]HMPAO felvétel és az idegvezetési vizsgálatok eredményei közötti összefüggés tanulmányozására korrelációanalízist végeztünk. Nem találtunk statisztikailag szignifikáns korrelációt az adott végtagon mért  $SUV_{peak}$  értékek és ugyanazon a végtagon regisztrált CPT értékek között a három frekvencia egyikén sem, sem a teljes populációban ( $p>0.1$ ), sem pedig a T2DM és obez csoportokban külön-külön (*Spearman korreláció*:  $p>0.1$ ).

Általános lineáris modell alkalmazásával vizsgáltuk az összefüggést az alsó végtagi izmok [ $^{99m}Tc$ ]HMPAO felvétele és a laboratóriumi értékek, valamint a klinikai paraméterek között. Az izom radiofarmakon felvételének befolyásolását illetően a következő négy faktor bizonyult szignifikánsnak: BMI ( $p<0.0001$ ), életkor ( $p=0.0283$ ), HbA1c ( $p=0.0068$ ) és a szérumglükóz ( $p=0.0044$ ). Mivel a  $SUV_{peak}$  log-normálisnak bizonyult, az általános lineáris modellben a  $SUV_{peak}$  logaritmusát használtuk, mint függő változót.

### 4.3.3. Neurométer vizsgálatok eredményei

A neurométer vizsgálatok során nem tapasztaltunk statisztikailag szignifikáns különbséget a vizsgált betegcsoportok között (*Mann-Whitney teszt*:  $p>0.1$ ). Az abnormalis CPT értékek előfordulási gyakorisága sem különbözött a T2DM és az obez betegcsoportokban (*Fisher-féle exact teszt*:  $p>0.1$ ). A diabeteses csoportban azonban pozitív korrelációt találtunk a HbA1c értékek és CPT értékek között (*Spearman korreláció*:  $p=0.0002$ ), míg az obezek esetében ezt a korrelációt nem tapasztaltuk.

## 5. Összegzés

**Háttér:** A Mets és komponensei széleskörű következményekkel járnak, amelyek közül több a központi idegrendszert és a muszkuloszkeletális rendszert érinti. Mivel egyre több irodalmi adat utal arra, hogy a metabolikus betegségek jelentős agyi és perifériás mikrovaszkuláris károsodásokhoz vezetnek, rendkívüli igény van olyan érzékeny képalkotó eljárások bevezetésére, melyek kiválóan alkalmasak az anyagcserezavarok talaján kialakuló elváltozások korai diagnosztizálására, még a manifeszt klinikai tünetek megjelenése előtt.

**Célkitűzések:** Ebben a tanulmányban először T2DM és obez betegek regionális [<sup>18</sup>F]FDG agyi metabolikus mintázatát vizsgáltuk és hasonlítottuk össze, majd kerestük az összefüggést ezen metabolikus mintázatok és metabolikus státuszt meghatározó laboratóriumi paraméterek, a *MTHFR* gén *C677T* polimorfizmus jelenléte, illetve a szérum Hcys szintek között. Célunk volt továbbá a regionális agyi perfúziós változások megjelenéséhez hozzájáruló független tényezők azonosítása is a már ismerteken kívül. Végül, a perifériás mikrocirkuláció megítélésére vizsgáltuk a betegek alsó végtagi [<sup>99m</sup>Tc]HMPAO felvételét.

**Anyagok és módszerek:** A prospektív agyvizsgálatok első, második és harmadik részébe, valamint az agyi perfúziós és az alsó végtagi perfúziót vizsgáló tanulmányba ötvenegy-ötvenegy-ötvenegy-negyvenhárom és ötvenhét T2DM-ban szenvedő, valamint negyvenöt-negyvenöt-negyvennyolc-huszonhat és negyvenhat nem diabeteses, obez páciens került bevonásra. Éhomi és pre-PET glükózértékeket, különböző, metabolikus státuszt jellemző laboratóriumi paramétereket és Hcys szinteket határoztunk meg, valamint *MTHFR* genotipizálást is végeztünk. A perifériás idegdiszfunkció megítélésére aktuális érzékelési küszöböt mértünk neurométer segítségével (NM-01/CPT; MSB-MET Ltd., Hungary). T1 regisztrációt követően az agyi metabolizmust megítélő [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT (AnyScan PC, Mediso) felvételeket az MNI152 atlasztérbe transzformáltuk és az SPM-alapú, pre-PET glükózértékekre korrigált agyi metabolizmus csoportösszehasonlítására, Hcys szintekkel és *MTHFR C677T* polimorfizmussal összefüggő agyi metabolizmus vizsgálatára, és laboratóriumi paraméterekkel történő korrelációanalízisre használtuk fel. Az agyi perfúzió [<sup>99m</sup>Tc]HMPAO SPECT leképezése két detektoros gamma kamerával, LEHR, párhuzamos furatú kollimátor (Mediso, Hungary) alkalmazásával történt. Mivel a SPECT és az MRI képeket koregisztráltuk és az MNI152 atlasztérbe transzformáltuk, a következő standard VOI-kat helyeztük fel: frontális lebeny, parietális lebeny, temporális lebeny, occipitális lebeny, limbikus régió, cingula régió, inzula, bazális ganglionok, nagyagy, limbikus rendszer és agytörzs. A perfúziós

vizsgálatok részeként alsó végtagi [<sup>99m</sup>Tc]HMPAO SPECT/CT felvételeket készítettünk az alsó végtagok tracerfelvételének megítélésére.

**Eredmények:** Pre-PET glükózfüggő hypometabolizmust találtunk a precuneus régiójában T2DM-ben az obez betegcsoporthoz képest. Voxelalapú korrelációanalízis során szignifikáns negatív korrelációt detektáltunk a következő agyi régiók metabolizmusa és a pre-PET glükózértékek között diabetesben: precuneus, bal gyrus orbitális hátsó része, jobb sulcus calcarinus környéki kéreg (jobb calcarine cortex), gyrus frontális inferior jobb orbitális felszíne, míg az obez csoportban csak a jobb pericentrális operculum Rolandi mutatott pre-PET glükózérzékenységet. Hcys szintekkel és MTHFR C677T polimorfizmus jelenlétével összefüggésbe hozható csökkent agyi metabolikus aktivitást mutató agyterületeket is detektáltunk. Kimutattuk, hogy a diabetes jelenléte független és szignifikáns (normalizált) perfúziót befolyásoló tényező az inzula régiójában. Egyéb, (normalizált) perfúziót befolyásoló független faktornak bizonyult az életkor az inzulában és a limbikus régióban, valamint a BMI az agytörzsben. Végül, a diabeteses csoportban szignifikánsan alacsonyabb alsó végtagi SUV értékeket mértünk az obezekhez képest. Megállapítottuk, hogy a surális izom radiofarmakonfelvételét a következő négy faktor befolyásolja: BMI, életkor, HbA1c és a szérumglükóz.

**Konklúzió:** Tudomásunk szerint ez az első olyan vizsgálat, mely az agyi metabolizmus pre-PET glükózsinttel korrigált összehasonlító elemzését végezte T2DM és obez betegcsoportokban. Továbbá, glükózszenzitív regionális metabolikus eltéréseket kerestünk a két csoportban külön-külön. Elsőként mutattunk ki BMI-vel összefüggő agyi perfúziós eltérést. Az inzula területén különbséget találtunk a két betegcsoport perfúzióját illetően. Ezek az eredmények jelentősek lehetnek az anyagcserebetegségekben előforduló kognitív károsodás kialakulásának megértésében. Feltételezzük, hogy az alsó végtagi izmok [<sup>99m</sup>Tc]HMPAO felvétele összefügg a mikrokeringéssel, ezért a kvantitatív [<sup>99m</sup>Tc]HMPAO SPECT/CT szenzitív módszer lehet az alsó végtagokban kialakuló mikrovaszkuláris elváltozások tanulmányozásában.

## 6. Főbb megállapítások és következtetések

1. Pre-PET glükózfüggő hypometabolizmust találtunk a precuneus régiójában T2DM-ban az obez betegcsoporthoz képest. Tudomásunk szerint ez az első olyan vizsgálat, mely az agyi metabolizmus pre-PET glükózsztinttel korrigált összehasonlító elemzését végezte T2DM és obez betegcsoportokban.
2. Betegségfüggő glükózszenzitív regionális agyi hypometabolikus eltéréseket találtunk a következő agyi régiókban: precuneus/gyrus cinguli hátulsó része, bal gyrus orbitális hátsó része, jobb sulcus calcarinus környéki kéreg (jobb calcarine kortex), gyrus frontális inferior jobb orbitális felszíne és a jobb pericentrális operculum Rolandi (jobb oldali operculum) területén.
3. Emelkedett Hcys szinttel összefüggésbe hozható agyi metabolizmuscsökkenést észleltünk a jobb gyrus temporális medius területén.
4. Ezen túl, betegségfüggő, emelkedett Hcys szinttel összefüggésbe hozható hypometabolizmust detektáltunk a bal sulcus calcarnius környéki kéreg (bal calcarine kortex) területén T2DM-ban.
5. Elsőként mutattunk ki BMI-vel összefüggő hypoperfúziót specifikusan az agytörzs területén.
6. Az inzula területén hypoperfúziót találtunk a T2DM csoportban.
7. A diabeteses csoportban szignifikánsan alacsonyabb alsó végtagi [<sup>99m</sup>Tc]HMPAO felvételt találtunk, ami összefüggésbe hozható a perifériás keringés zavarával.
8. A surális izom radiofarmakon-felvételét a következő négy faktor befolyásolja: BMI, életkor, HbA1c és a szérumglükóz.

## 7. Publikációk



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/522/2021.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Képes Zita  
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Képes, Z.**, Nagy, F., Budai, Á., Barna, S., Esze, R., Somodí, 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>
2. **Képes, Z.**, Aranyi, S. C., Forgács, A., Nagy, F., Kukuts, K., Hascsi, Z., Esze, R., Somodí, S.,  
Káplár, M., Varga, J., Emri, M., Garai, I.: Glucose-level dependent brain hypometabolism in  
type 2 diabetes mellitus and obesity.  
*Eur. J. Hybrid Imaging.* 5 (3), 1-15, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s41824-021-00097-z>
3. **Képes, Z.**, Aranyi, S. C., Forgács, A., Nagy, F., Kukuts, K., Esze, R., Somodí, S., Káplár, M.,  
Varga, J., Emri, M., Garai, I.: Homocysteine-related alterations of [18F]FDG brain pattern in  
metabolic diseases.  
*Hell. J. Nucl. Med. "Accepted by Publisher"*, 1-13, 2021.  
IF: 1.102 (2020)
4. **Képes, Z.**, Mikó, M., Kukuts, K., Esze, R., Barna, S., Somodí, S., Káplár, M., Varga, J., Garai, I.:  
Imaging with [99mTc]HMPAO - a novel perspective: investigation of [99mTc] HMPAO leg  
muscle uptake in metabolic diseases.  
*Acta Radiol. "Accepted by Publisher"*, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/DOI: 10.1177/02841851211063601>  
IF: 1.99 (2020)

### További közlemények

5. **Képes, Z.**, Garai, I., Borbély, K.: Nukleáris medicinai módszerek a hasnyálmirigy-daganatok  
diagnosztikájában.  
*Magy Onkol.* 65 (3), 231-235, 2021.





6. Papp, T., Ferenczi, Z., Petró, M., Mészár, Z. M., **Képes, Z.**, Berényi, E.: Disorders of neural crest derivatives in oncoradiological practice.  
*Transl. Cancer Res.* 8 (8), 2916-2923, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.21037/tcr.2019.10.38>  
IF: 0.986
7. Tajti, G., Pák, K., **Képes, Z.**, Erdei, T. D., Fodor, A., Mikáczó, A., Zsuga, J., Szilasi, M., Gesztelyi, R.: Asthma bronchiale-val kezelt betegek inzulinérzékeny és inzulinrezisztens-csoportjainak összehasonlítása.  
*Med. Thorac.* 68 (3), 193-199, 2015.
8. Pák, K., Zsuga, J., **Képes, Z.**, Erdei, T. D., Varga, B., Juhász, B., Szentmiklósi, J. A., Gesztelyi, R.: The effect of adenosine deaminase inhibition on the A1 adenosinergic and M2 muscarinergic control of contractility in eu- and hyperthyroid guinea pig atria.  
*Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 388 (8), 853-868, 2015.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00210-015-1121-6>  
IF: 2.376
9. Pák, K., Kiss, Z. M., Erdei, T. D., **Képes, Z.**, Gesztelyi, R.: Új lehetőség farmakológiai agonisták receptorközelbeli koncentrációjának becslésére: a receptorális válaszkésztség módszer (RRM).  
*Acta Pharm. Hung.* 84, 38-52, 2014.

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 6,454**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
3,092**

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

Debrecen, 2021.12.08.



## 8. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőmnek **Dr. Garai Ildikó Tanárnőnek**, aki mindvégig támogatott a kutatásom alatt, valamint türelemmel és megértéssel állt hozzám. Szakmai tudására és segítségére mindig számíthattam. Tanárnő segítségével lehetőségem volt részt venni számos hazai és nemzetközi konferencián, ahol szakmai tudásomat bővíthettem. Köszönöm, hogy bizalommal fordulhattam Tanárnőhöz!

Hálás köszönettel tartozom **Dr. Káplár Miklós Tanár Úrnak** a kutatás kezdeményezéséért, valamint a teljes klinikai háttér biztosításáért.

Őszinte köszönet illeti **Dr. Varga József Tanár Urat**, aki segített kutatásomban, valamint támogatott és tanácsokkal látott el a képzésem megkezdésétől.

Köszönettel tartozom **Dr. Barna Sándor Részlegvezető Főorvos Úrnak** a vizsgálatok kivitelezéséért, a támogató hozzáállásért és a szaktudásért, amit a képzésem kezdetétől Tőle kaptam.

Szeretném kifejezni köszönetemet **Dr. Somodi Sándor Tanár Úrnak**, valamint **Dr. Hascsi Zsoltnak**, **Dr. Esze Reginának** és **Dr. Mikó Mártonnak** a kutatásban való részvételért.

Köszönöm **Dr. Forgács Attilának**, **Dr. Nagy Ferencnek**, **Dr. Emri Miklósnak** és **Aranyi Csabának** a statisztikai elemzésekben nyújtott segítséget.

Hálával tartozom **Kukuts Kornélnak**, hogy mindig számíthattam technikai segítségére.

Köszönöm **családomnak**, és **barátaimnak**, hogy türelmesek voltak velem és támogattak abban, hogy elérjem a kitűzött célt.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm a **Nukleáris Medicina Intézet**, valamint a **Scanomed Kft.** korábbi és jelen munkatársainak, hogy segítették kutatásom véghezvitelét.