

**EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI**

**SZISZTÉMÁS AUTOIMMUN KÓRKÉPEK EGYES SZERVI  
MANIFESZÁCIÓINAK IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI  
VIZSGÁLATA**

**Dr. Gaál János**

DEBRECENI EGYETEM ORVOS- ÉS  
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM I. BELGYÓGYÁSZATI  
KLINIKA  
KENÉZY GYULA KÓRHÁZ REUMATOLÓGIAI ÉS  
FIZIOTHERÁPIÁS OSZTÁLY  
DEBRECEN, 2002

## BEVEZETÉS

A szisztémás autoimmun betegségek pathogenezeise, az egyes kórképek természetrajza területén egyre bővülő ismeretekkel rendelkezünk. Az autoimmun betegek gondozása jelentős szakmai kihívást jelent még az ezen a téren gyakorlott klinikus számára is. Ezen megbetegedések változatos szervi manifesztációkkal járnak, melyeknek lehetőség szerinti legkorábbi fázisban való kimutatása és korai kezelése a betegek életkilátásait és életminőségét alapvetően befolyásolja. A klinikai gyakorlatban alkalmazott laboratóriumi módszerek az egyes szervek érintettségére nézve lényegében indirekt információt képesek szolgáltatni, a képalkotó eljárások jó része pedig már fennálló anatómiai elváltozásokat tud kimutatni. Ezzel szemben az izotópdiagnosztikai módszerek jelentős előnye, hogy bizonyos biokémiai vagy élettani folyamatok követésére és leképezésére alkalmasak. Tulajdonképpen alkalmazott élettani módszereknek tekinthetők, és mint ilyenek, bizonyos szervek funkcióira nézve adnak információt. A nukleáris medicinában rejlő lehetőségek a klinikai immunológia területén korán sincsenek kihasználva, illetve az alkalmazott vizsgálóeljárások teljesítőképességét illetően kevés adattal rendelkezünk.

Jelen munkám során három témakörben végzett vizsgálataim tapasztalatairól számolok be:

1. A progresszív szisztémás sclerosisos betegek szívizom-érintettségét vizsgáltam myocardium Ga-67-citrát szcintigráfia alkalmazásával.
2. A kevert kötőszöveti betegségben szenvedők nyelőcső motilitás zavarait tanulmányoztam Tc99m DTPA-val végzett nyelőcső szcintigráfia segítségével.
3. A rheumatoid arthritises betegekben a betegség aktivitására vonatkozóan próbáltam adatokat nyerni Tc99m HMPAO leukocytá izületi szcintigráfia alkalmazásával.

## CÉLKITŰZÉS

Vizsgálataim során arra a kérdésre kerestem választ, hogy a modern izotópdiagnosztika mennyiben tud segítséget nyújtani a szisztémás autoimmun kórképek bizonyos szervi manifesztációinak kimutatásában, illetve egyes módszerek mennyiben képesek segíteni a terápia eredményességének le mérésében.

1. A progresszív szisztémás sclerosisban (PSS) szenvedő betegek esetében feltételezhető, hogy a szívizomzat érintettség kialakulásában - legalábbis részben- gyulladásos komponens is szerepet játszik. Ennek kimutatása megbízhatóan jelenleg csak az endomyocardiális biopszia alkalmazásával lehetséges. Non invazív módszerrel eddig nem történt próbálkozás a PSS-es betegek myocardiális érintettségének kimutatására. A gyulladásos folyamatok vizsgálatára más indikációkkal alkalmazott gallium-67-citráttal végzett szívizom-szcintigráfia potenciálisan alkalmas lehet erre a célra. A DEOEC III.sz. Belklinikáján gondozott 16 PSS-es beteg esetében végeztünk myocardiális gallium-67-citrát szcintigráfiát. A következő kérdésekre próbáltunk választ találni :

- Kimutatható-e a betegekben a myocardiumban a gallium-67-citrát abnormis dúsulása?
- A fokozott radiofarmakon felvétel a más ok (nem autoimmun betegség) miatt vizsgált kontroll csoporttal összehasonlítva gyakoribb-e?
- A szcintigráfias vizsgálat során észlelt eredmények összefüggésbe hozhatók-e a betegek klinikai és laboratóriumi paramétereivel?

- A myocardialis radiogallium szcintigráfia alkalmas-e a szívizomzatban zajlógyszűrés képi megjelenítésére?

2. A kevert kötőszövet betegségben (MCTD) szenvedők leggyakoribb gastrointestinális manifesztációja a nyelőcső érintettsége. Ennek a szervi szövődésnek a kimutatása a nyelőcső röntgenvizsgálat alkalmazásával történt eddig. A klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy a nyelőcső dysmotilitásának kimutatására alkalmazott radiológiai módszerek a beteg számára jelentős kényelmetlenséget és feleslegesen nagy sugárterhelést jelentenek. A radioizotópos nyelőcső szcintigráfia vizsgálat potenciálisan alternatívát jelenthet a motilitászavarok diagnosztikájában. A DEOEC III.sz. Belklinikáján gondozott 22 MCTD-s beteg esetében végeztünk radioizotópos nyelőcső tranzit szcintigráfiát. Választ kerestünk arra a kérdésre, hogy:

- Kimutatható-e szcintigráfias módszerrel tranzitidő megnyúlás az MCTD-s betegekben?
- A klinikailag tünetmentes betegekben ennek milyen az előfordulási gyakorisága?
- A szcintigráfias vizsgálat milyen egyezést mutat a nyelőcső röntgenvizsgálat eredményeivel?
- A szcintigráfias és a klinikai valamint radiológiai adatok között kimutatható-e statisztikailag szignifikáns korreláció?
- A nyelőcső szcintigráfia alkalmas-e az MCTD-s betegek oesophagus érintettségének korai kimutatására?

3. A rheumatoid arthritises (RA) betegek terápiáját alapvetően meghatározó kérdés a betegség aktivitása és a kezelésre adott válasz. Az

aktivitás numerikus kifejezésére számos próbálkozás történt, de a különböző változók (aktivitási indexek) nem töltötték be maradéktalanul a hozzájuk fűzött reményeket, nagy valószínűséggel a megítélés szubjektivitása illetve amiatt hogy nem specifikus laboratóriumi leleteken alapulnak. A synovitis képi megjelenítése, annak kvantifikálása komoly kihívást jelent a nukleáris medicina számára és intenzív próbálkozások folynak ezen a téren. A DEOEC I.sz. Belklinikáján gondozott 21 RA-s beteget vizsgáltunk Tc99m HMPAO-jelzett leukocytá izületi szcintigráfia alkalmazásával. Ennek során a következő kérdésekre kerestünk választ:

- Az RA-s synovitis kimutatható-e Tc99m-HMPAO jelzett leukocytá izületi szcintigráfia alkalmazásával?
- A synovitist milyen formában lehetne kvantifikálni?
- Az általunk kifejlesztett kumulatív radiofarmakon felvételi index hogyan korrelál a synovitis mértékével?
- A kumulatív radiofarmakon felvételi index összefüggésbe hozható-e a jelenleg kiterjedten használt DAS-sal (Disease Activity Score) illetve a betegek klinikai és laboratóriumi paramétereivel?
- A szcintigráfias vizsgálat felhasználható-e a betegség aktivitásának monitorozására?
- Milyen szerepe lehet a Tc99m-HMPAO-jelzett leukocytá izületi szcintigráfiának a tisztázatlan eredetű izületi fájdalom és a korai arthritis diagnosztikája terén?

## IRODALMI ÁTTEKINTÉS

### **1. A szív érintettségének formái progresszív szisztémás sclerosisban (PSS)**

#### *1.1. Elsődleges cardiális érintettség*

A sclerodermás betegekben a primer cardiális érintettség gyakoriságát postmortem vizsgálatok alapján 50% körüli értékre becsülik. Ezen belül a pericarditis, a krónikus, myocardialis fibrosis talaján kialakult bal kamra elégtelenség, a myocarditis, a ritmuszavarok, szívbillentyű betegség képezik a fő formákat.

Necropsiás tanulmányok a pericardium érintettségének gyakoriságát 33-72% közötti értéknek találták. Ide tartoznak az akut és krónikus fibrines pericarditis, a pericardiális adhézciók és az exudatív pericarditis. Myocardialis fibrózis talaján kialakult szívelégtelenség a betegek kevesebb, mint 5%-ában látható és leggyakrabban diffúz bőrérítettséggel együtt fordul elő. Az alapvető pathomechanizmusnak az intermittáló, hosszú időn át fennálló Raynaud jelenséggel kapcsolatos vazospasmus és krónikus ischaemia tekinthető. Ezt támasztják alá azok az autopsziás adatok, melyek a myocardialis rostok kiterjedt degenerációját és helyettesítő fibrosist mutatták, döntően a perivascularis régiókban. Szintén emellett szól az úgynevezett „contraction band necrosis” jelenség is, melynek jelenlétét szintén az „intramyocardialis Raynaud jelenség”-gel hozzák összefüggésbe. Egyes vizsgálók az intramurális coronaria artériák és arteriolák koncentrikus intimális hypertrophiáját, szűkületét, fibrosist és fibrinoid necrosist találták. Priméren a myocardium fibrosist mutatták ki magyar szerzők, melyet echocardiográfiás vizsgálatok adataival is alátámasztottak. A klasszikus tünetekkel és enzimemelkedéssel is járó myocarditis ritkán fordul elő PSS-ben és diagnózisa az esetek jó részében

nehezen állítható fel. Ennek oka részben az, hogy endomyocardiális biopszia hazánkban ritkán végzett diagnosztikus beavatkozás, részben pedig az, hogy az álnegativitási arány relatíve magas. Feltételezhető, hogy a gyulladási komponens a szívizomzat érintettségének különböző formáiban egyaránt részt vesz. Autopsziás tanulmányok szerint szövettanilag is igazolt myocarditist a betegek akár 30%-ában is ki tudtak mutatni, egyes szerzők a vázizomzatot érintő myositis és a myocarditis között kapcsolatot tételeznek fel. A szívizomzatban zajló gyulladás az esetek egy részében aszimptomatikusan zajlik. A különféle ingerképzési zavarok közül a leggyakoribbak egyes supraventrikuláris tachyarrhythmiák (pitvarfibrilláció és flutter, supraventrikuláris ES-ek, valamint a sinus tachycardia) és a kamrai ectopiák (kamrai ES-ek, kamrai tachycardia), de a gyakran totál AV blokkig menő vezetési zavarok sem ritkák PSS-ben. Egy különös, septalis infarktust utánzó vezetési zavart is leírnak, mint a sclerodermás szívérintettségre jellemző tünetet. A szívfrekvencia 24 órás variabilitásának vizsgálatával szív autonóm innervációjának zavarát is kimutatták. A billentyűk rendellenességei ritkák, amikor előfordulnak többnyire antifoszfolipid szindrómával társulnak.

### *1.2. Másodlagos szívérintettség*

A fokozott pulmonális artériás nyomás következtében fellépő másodlagos, döntően a jobb szívfelet érintő elváltozások mind a limitált mind a diffúz formában gyakoriak, a veseérintettséggel társuló szisztémás hypertónia következtében kialakult balszívfél terhelés inkább a diffúz sclerodermás populációban fordulnak elő.

## **2. A nyelőcső motilitás zavarai kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) szenvedőkben**

A kötőszöveti betegségek jelentős része jár a nyelőcső érintettségével, ez azonban csak a betegek egy részénél okoz tünetet, sőt súlyos hypomotilitás is gyakran előfordult dysphagiás tünetek nélkül. A nyelőcső motilitás zavarai igen gyakoriak PSS-ben, de MCTD-ben eddig kevés publikált tanulmány jelent meg. A főbb formák a felső nyelőcső sphincter dysfunctója, a diffúz aperistalsis, valamint az alsó sphincter érintettsége képezik a fő klinikai megnyilvánulásokat. A felső nyelőcső sphincter hypotóniája illetve dysfunctioja viszonylag gyakori lelet, egyes vizsgálók a felső sphincter funkciózavarának megszűnését figyelték meg szisztémás kortikoszteroid terápiát követően. A nyelőcsőtest egészét érintő aperistalsist illetve diffúz hypoperistalsist a betegek több mint a felében kimutattak manometriás vizsgálatokkal. Egyes tanulmányok korrelációt írnak le a nyelőcsőtest motilitászavara és a Raynaud jelenség fennállása között, mások megfigyelései szerint a perisztaltika normalizálódott kortikoszteroid terápiát követően. Manometriás vizsgálattal nagy MCTD-s beteganyagban vizsgálva 17%-ban a nyelőcső distális szakaszának aperistalsisa és 43%-ban alacsony amplitúdójú perisztaltikája volt igazolható. Az alsó nyelőcső sphincter nyomását az egyébként egészséges populációval összehasonlítva több tanulmány is csökkentnek találta. Az egyéb major szervi érintettség miatt adott szisztémás kortikoszteroid terápia az alsó sphincter nyomását is statisztikailag szignifikáns mértékben javította.

### **3. A betegség aktivitásának jelentősége reumatoid arthritises betegekben, annak mérésére alkalmazott eljárások**

A RA-ban a terápiás stratégiát leginkább befolyásoló tényezőnek a betegség aktivitását tekintjük melynek minden soros vizit alkalmával történő meghatározása képet ad a betegség előrehaladásának üteméről és az alkalmazott terápia hatékonyságáról.

Több szerző próbált már bizonyos ízületi indexeket kidolgozni, melyek közül a legismertebb az 53 ízületet vizsgáló Ritchie illetve a 38 ízületet vizsgáló Thompson-Kirwan index. Jelenlegi ismereteink szerint nincs olyan klinikai változó vagy laboratóriumi lelet mely a betegség aktivitását egyedül tükrözné, ezért az American College of Rheumatology (ACR) és az European League Against Rheumatism (EULAR) egymással konszenzusban meghatározta azon alapvető változókat úgynevezett „core set” formájában, melyek alapján az RA-s betegek esetében a betegség aktivitása illetve a már kialakult károsodások foka megítélhető. A betegség aktivitásának numerikus kifejezésére való igény nem új keletű, a múltban is számos aktivitási indexet fejlesztettek ki. A legelterjedtebb és az eddigi adatok alapján klinikailag leginkább releváns változókat tartalmazó index jelenleg az úgynevezett DAS (Disease Activity Score), melynek első verzióját 1990-ben írta le Van der Heijde. Azóta a DAS számos változatát írták le és értékelték különböző vizsgálok, melyek részben a kiszámítás módjában, részben a figyelembe vett változóknak is lényegesen különböztek egymástól. Jelenleg a legelterjedtebbnek talán az EULAR által 1996-ban validált 4-változós DAS 44 tekinthető, melyet a következő képlet alapján számíthatunk ki:

$$0.53938 \times \sqrt{\text{RAI}} + 0.06465 \times \text{Swjc44} + 0.33 \times \ln \text{We} + 0.00722 \times \text{GH}$$

ahol RAI a Ritchie artikuláris index, az Swjc44 a duzzadt ízületek száma 44 ízületet figyelembe véve, a We a vörösvértest süllyedés sebessége, GH pedig a

beteg saját véleménye általános állapotának súlyosságát illetően 100 mm-es vizuális analóg skálán mérve.

Az EULAR (European League Against Rheumatism) a terápiás választ a DAS-ra alapozva ítéli meg annak alapján, hogy a beteg előző és aktuálisan mért DAS-ának különbségét értékeli az aktuálisan mért DAS tükrében.

## BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

### **1. PSS-ben szenvedő betegek Ga-67-citrát szívizomszcintigráfias vizsgálata**

#### *1.1. Betegek*

Random módon válogatott, a DEOEC III.sz. Belgyógyászati Klinikájának speciális szakrendelése által gondozott 16 (15 nő és 1 férfi) PSS-es beteg esetén került sor a vizsgálatra, valamennyi megfelelt a PSS 1980-as ACR diagnosztikai kritériumainak. A betegség kezdetkori átlagos életkor  $49.7 \pm 11.98$  év, az átlagos követési idő  $8.44 \pm 7.68$  év volt. A betegek 62.5%-a a limitált, 37.5%-a diffúz cutan sclerodermás csoportba tartozott. A klinikai tünetek megoszlása a következő volt: teleangiectasiát 100%-ban, bőr hypo és/vagy hyperpigmentációt 56%-ban, oesophagealis érintettséget 69%-ban, pulmonális érintettséget 94%-ban, myositist 19%-ban, calcinosist 6%-ban, anti-topoizomeráz antitest pozitivitást 50%-ban, anti-centromer antitest pozitivitást 6%-ban találtunk. Minden beteg kórelőzményét részletesen elemeztük, komplett fizikális vizsgálat, EKG, echocardiográfia, mellkas röntgen és kiterjedt laboratóriumi vizsgálatok mellett báriumos nyelőcső passzázs, Schirmer valamint „break up” teszt, szialometria és bőrgyógyászati konzílium is történt. 12 beteg esetén szerepelt szívpanasz az anamnézisben, 5 esetben lehetett lezajlott pericarditisre utaló

pericardium megvastagodást észlelni. 9 beteg kórtörténetében volt típusos anginának megfelelő retrosternális mellkasi fájdalom, ezen betegek közül 2 esetben a nyugalmi EKG vizsgálat, 1 esetben pedig terheléses EKG mutatott ischaemiára jellemző elváltozásokat. A fennmaradó 6 beteg közül a terheléses EKG vizsgálat negatív eredményt hozott 3 esetben, 3 betegnél pedig ergometriát polyarthritiss és/vagy izomgyengeség miatt nem lehetett végezni.

### *1.2. A szív Ga-67-citrát szcintigráfias vizsgálata*

A képkalkotást 200 MBq gallium-67 citrát (Atomki, Debrecen) intravénás beadása után 72 órával végeztük nagylátószögű gammakamera (MB-9200, Gamma Művek) és közepes energiájú, párhuzamos furatú kollimátor alkalmazásával. Az első beteg esetén egycsatornás ( $185 \text{ keV} \pm 20\%$ ) adatgyűjtést végeztünk 15 percig vagy 400 000 beütésszámmig, ezt követően a nagyobb beütésszám és a rövidebb begyűjtési idő, valamint a jobb statisztika érdekében kétcsatornás ( $185 \text{ keV} \pm 20\%$  és  $93 \text{ keV} \pm 15\%$ ) adatgyűjtést alkalmaztunk 12 percig vagy 1 millió beütésszám eléréséig.  $128 \times 128$ -as képeket készítettünk, az adatfeldolgozást pedig a DIAG computer rendszerrel végeztük. Mind a nyers, mind pedig a Metz-szűrt képeket értékeltük és a szív radiofarmakon felvételét a sternuméhoz viszonyítottuk. A képek értékelése „vakon”, a klinikai-laboratóriumi adatok ismerete nélkül történt. A szív radiofarmakon felvételét 1-től 4-ig terjedő skálán értékeltük a következőképpen: 1= a szív várható vetületében nincs, vagy csak alig észlelhető radiofarmakon felvétel; 2= határozott myocardialis radiofarmakon felvétel, mely a sternum aktivitását nem éri el; 3= a sternum aktivitását elérő myocardialis halmozás; 4= a sternumét meghaladó myocardialis aktivitás. A 2. fokozatú radiofarmakon felvételt gyengén pozitívnak, a 3. és 4. fokozatút pedig egyértelműen pozitívnak tekintettük.

18 korban illesztett, egyéb ok miatt Ga-67 szcintigráfiával vizsgált olyan beteg adatait használtuk kontrollként, akiknek anamnézisében szívpanasz nem szerepelt. A klinikai diagnózis 5 esetben Hodgkin kór, 4 esetben ismeretlen eredetű láz volt, valamint osteomyelitis, sarcoidosis, gluteális tályog, femurfej necrosis, krónikus cholecystitis, léptályog, vastagbél daganat, Burkitt lymphoma és periappendicularis tályog 1-1 esetben. A kontroll populációban egy esetben észleltünk gyengén pozitív radiofarmakon felvételt, a többi esetben szignifikáns halmozás nem volt megfigyelhető

### *1.3. Echocardiográfiás vizsgálatok*

Minden beteg esetén a DEOEC Kardiológiai Klinikáján sor került echocardiográfiás vizsgálatra is a szcintigráfiás vizsgálat várható időpontja előtt egy héten belül. Azon betegeket, akiknél felmerült pericarditis gyanúja, kizártuk a vizsgálatból.

### *1.4. Mágneses magrezonancia vizsgálatok (MRI)*

A szcintigráfiás vizsgálatnál pozitívnak minősített eseteket a DEOEC Radiológiai Klinikáján mellkasi MRI vizsgálatnak vetettük alá (Shimadzu SMT 100X, Japán) (1 TESLA), a mediastinális nyirokcsomó megnagyobbodás és pericarditis, mint potenciálisan álpozitivitást okozó állapotok kizárására. A vizsgálatot a beteg fekvő helyzetében testtekeres alkalmazása mellett végeztük. A szív mozgásával és pulzációjával kapcsolatos műtermékek kizárására cardiális kapuzást is alkalmaztunk. 10 mm-es vastagságú axiális és koronális metszeteket készítettünk a mellkas kimenetétől a diaphragma régióig T1 és T2 súlyozással kontrasztanyag alkalmazása nélkül. Kevesebb, mint 21 nap telt el a szcintigráfiás vizsgálat és az MRI között.

## **2. Kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) szenvedők Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfias vizsgálata**

### *2.1 Betegek*

22, a DEOEC III.sz. Belgyógyászati Klinikáján gondozott kevert kötőszöveti betegségben szenvedő beteget vizsgáltunk, valamennyien megfeleltek az MCTD 1987-es Alarcon-Segovia és Villareal által felállított diagnosztikai kritériumainak. A betegek átlagos életkora a diagnózis felállításakor  $39,8 \pm 8,8$  év, az átlagos követési idő  $9,8 \pm 3,2$  év volt. A klinikai tünetek gyakorisága a következő volt: arthralgia 82%-ban, arthritis 23%-ban, Raynaud-jelenség 77%-ban, kézduzzanat 68%-ban, myositis 59%-ban, bőrtünetek 32%-ban, vasculitis 8%-ban, dysphagia 59%-ban, nyeletéses röntgen-vizsgálattal nyelőcső-érintettség 54%-ban fordult elő. Anti-SSA illetve anti-cardiolipin pozitivitást 41%-ban, anti-SSB pozitivitást 4,5%-ban, polyclonalis immunglobulin szaporulatot 59%-ban találtunk.

### *2.2. A nyelőcső motilitásának Tc99m DTPA szcintigráfias vizsgálata*

A betegek éhgyomorra (12 órás éhezés után) a gammakamera (MB-92000, Gamma Művek) alatt fekvő helyzetben egy próbanyelést követően adott jelre 10 ml csapvízben oldott 20 MBq radioaktivitású DTPA-t nyeltek le. Ezt követően 60 s-ig nem nyeltek, majd ismét adott jelre két újabb, ezúttal úgynevezett száraz nyelés következett 30 s szünettel. A radiofarmakon nyelőcsőbeli mozgását a gammakamerához kapcsolt számítógépes adatfeldolgozó rendszer (DIAG) segítségével rögzítettük illetve dolgoztuk fel. Az adatfelvétel során az első nyelést követően nagyobb (1s/kép), illetve az

ismételt nyeléseket követően kisebb (2s/kép) frekvenciával digitális felvételsorozatot készítettünk.

Az adatfeldolgozás során a bennünket érdeklő területek (ROI-k) kijelölését követően idő-aktivitás görbéket és parametrikus (kondenzált) képeket állítottunk elő az egész oesophagus, valamint a gyomorfundus látótérbe eső részének vetületéről.

A passage kvantitatív értékelését az idő-aktivitás görbék elemzése szolgáltatta. Meghatároztuk az áthaladási (tranzit) időt, mely a radiofarmakon nyelőcsőbeli megjelenésétől a csúcsaktivitás 90%-ának kiürüléséig terjedő időintervallumnak felel meg. A kvalitatív értékelésre a görbék alakját és lefutását, valamint a parametrikus (kondenzált) képeket használtuk, az utóbbiakat elsősorban a retrográd mozgás diagnosztikájára.

A viszonylag kicsiny esetszám ellenére kétmintás t-próba felhasználásával statisztikai elemzést is végeztünk a klinikai adatok és a radioizotópos eltérések közötti összefüggések vizsgálatára.

### **3. Rheumatoid arthritises betegek Tc99m HMPAO leukocyta izületi szcintigráfias vizsgálata**

#### *3.1. Betegek*

Huszonegy (18 férfi és 3 nőbeteg), a DEOEC I.sz. Belgyógyászati Klinikájának reumatológiai szakrendelése által gondozott, az American Rheumatism Association diagnosztikus kritériumainak megfelelően definitív rheumatoid arthritisben szenvedő beteget vizsgáltunk. Az átlagos életkor a betegség megállapításakor  $52.2 \pm 15.5$  év, a betegség fennállásának átlagos időtartama  $8.35 \pm 8.54$  év volt. A legrövidebb fennállási idő 3 hónap, a leghosszabb pedig 29 év volt. Reumafaktor pozitivitást 62%-ban, reumás csomót

24%-ban, ANF pozitivitást 14%-ban észleltünk. A kezek és lábak összehasonlító röntgen vizsgálata a betegek 76%-ában igazolt eróziókat. Tíz beteg részesült szisztémás kortikoszteroid kezelésben a vizsgálat időpontjában.

### *3.2. Módszerek*

A betegek klinikai és laboratóriumi adatait erre a célra rendszeresített adatlapon rögzítettük és értékeltük. Az EULAR által 1996-ban validált és fentiekben részletezett képlet alapján számítottuk ki.

A betegektől heparinizált fecskendőbe 50 ml vért vettünk a vizsgálat reggelén. A leukocytákat szeparáltuk, majd LEUCOSCINT kit-et (gyártó: FJCSSKI, Magyarország) használva 500-700 MBq Tc99m HMPAO-val jeleztük meg a gyártó által mellékelt használati utasításnak megfelelően. A jelzési határfok minden esetben 80% fölött volt. A jelzett leukocytákat ezt követően intravénásan reinjektáltuk a betegbe. A beadott radioaktivitást dózis-kalibrátorral megmértük, majd egy előzőleg a gamma-kamera-kollimátor rendszerre mért kalibrációs faktort felhasználva beütésszám/s-ra konvertáltuk. A Tc99m HMPAO jelzett leukocyták beadását követően 4 óra múlva statikus képeket készítettünk a kezekről, csuklókról könyökökről, csípőkről, térdekről, bokákról és lábokról. A képeket MB-9200 gamma kamera (Gamma Művek Magyarország) felhasználásával 128X128-as matrixokba gyűjtöttük addig, amíg el nem értük a 8 perc gyűjtési időt vagy a 600 000 cps beütésszámot.

A képeket részben (a) vizuálisan, szemi-kvantitatív módon értékeltük, részben (b) kiszámoltuk az egyes ízületi areák regionális radiofarmakon felvételét oly módon. Hogy a kezek és csuklók valamint a bokák és lábak köré ROI-ban mért radiofarmakon felvétel fokát a beadott aktivitás százalékában fejeztük ki (a Tc99m bomlásra korrigálva). Az egyes ízületi régiókra előállított radiofarmakon felvételi százalékokat összegezve egy szummációs paramétert (kumulatív

radiofarmakon felvételi index) képeztünk, melyet a beteg esetében kiszámolt DAS-sal vetettünk össze. Tíz, korban illesztett beteg szerepelt kontroll csoportként, akik egyéb okból kifolyólag kerültek vizsgálatra. A klinikai diagnózisok a következők voltak: emlőrák, krónikus cholecystitis és gluteális tályog egy-egy esetben, 4 betegnél ismeretlen eredetű lázas állapot és 3 betegnél osteomyelitis miatt került sor jelzett leukocyta szcintigráfias vizsgálatra. A kontroll csoportban érdemi radiofarmakon felvételt nem észleltünk a vizsgált ízületekben. A szcintigráfias adatok és a klinikai paraméterek közötti összefüggést statisztikailag elemeztük lineáris regressziós analízissel, variancia analízissel és Student féle t-próbával.

## EREDMÉNYEK

### **1. PSS-ben szenvedő betegek Ga-67-citrát szívizom szcintigráfias vizsgálata**

Fokozott radiofarmakon felvételt 5 sclerodermás beteg esetében találtunk. 1 esetben gyengén pozitívnak, 4 esetben egyértelműen pozitívnak (az intenzitás a sternumával közel megegyező), minősítettük a radiogallium felvételt.

A pozitívnak minősített esetek közül 3 tartozott a diffúz sclerodermás csoportba. Az átlagos követési idő illetve a betegség fennállásának átlagos időtartama a pozitív és negatív esetekben hasonló volt. A pozitív csoportba tartozók életkora viszont szignifikánsan magasabb volt ( $60,8 \pm 5,0$  év) a negatív csoportba tartozókénál ( $44,6 \pm 10,7$  év) ( $p < 0,007$  t próbával). A betegség előrehaladottabb életkorban kezdődött a pozitív esetekben ( $54,6 \pm 9,5$  év) szemben a negatív esetek fiatalabb, a betegség diagnózisának felállítása kori életkorral ( $35,3 \pm 10,4$  év). A bőr érintettségének kiterjedtsége nem különbözött a pozitív és negatív csoportban. A pozitív csoportba tartozók egyikében sem észleltünk myositisre utaló klinikai illetve laboratóriumi tüneteket.

Creatin foszfokináz MB(CPK-MB), laktát dehidrogenáz (LDH) izoenzim emelkedést illetve akut myocarditisre jellemző klinikai és/vagy EKG elváltozást egy esetben sem találtunk, echocardiográfiás vizsgálattal pedig nem volt észlelhető pericarditisre jellemző eltérés. Továbbmenve a systolés és diastolés funkcióra jellemző paraméterek (beleértve a végsystolés és végdiasztolés térfogatokat, az ejekciós frakciót, a frakcionális rövidülést és az izometriás relaxációt) nem különböztek a pozitív és a negatív csoportban. Az E/A arány - melyet a mitrális Doppler görbe két jellemző E és A hullámaiból kalkulálva a diasztolés funkcióra jellemző paramétert kapunk – szintén hasonló volt mindkét csoportban. Az 5 pozitívnak minősített betegnél elvégzett MRI vizsgálat nem igazolt mediasztinális nyirokcsomó megnagyobbodást, ami potenciálisan félreértelmezhető szcintigráfiás lelethez vezethetett volna.

## **2. Kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) szenvedők Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfiás vizsgálata**

A radiofarmakon oesophagealis tranzitidejének nyomon követése kapcsán a nyelőcső-tranzit megnyúlását a betegek 59%-ában észleltük. A gastrografinos nyeletéses röntgen-vizsgálat során ugyanez az érték 54%-nak adódott. A 13 dysphagiás beteg esetén mindkét módszer 8-8 betegnél jelzett pozitivitást. Összevetettük a nyelőcső szcintigráfiás és a nyeletéses röntgen-vizsgálat során kapott eltéréseket, és azt találtuk, hogy a két jellemző közötti összefüggés a Fisher-féle exact teszt szerint nem szignifikáns (valószínűsíthetően a relatíve kis esetszám miatt). Azon betegeknél, akiknél a radioizotópos vizsgálat során megnyúlt tranzitidőt észleltünk, a betegség felfedezésekor fennálló átlagos életkor  $41,3 \pm 11,9$  év volt, ami szignifikánsan magasabb volt mint a normális nyelőcső tranzittal rendelkezőknél ( $38,5 \pm 9,8$  év). A többi klinikai illetve

laboratóriumi paraméterrel nem sikerült statisztikailag szignifikáns összefüggést találnunk, valószínűleg a viszonylag kicsiny esetszám miatt.

### **3. Rheumatoid arthritises betegek Tc99m HMPAO leukocytá izületi szcintigráfias vizsgálata**

A vizsgált beteganyagban talált átlagos DAS score viszonylag magas ( $4.7 \pm 1.1$ ) volt. A betegek túlnyomó többségében érdemi aktivitás fokozódás csak a kezek és a lábak kis ízületeinek illetve a csuklóknak és bokáknak megfelelően volt megfigyelhető, ezért ezen régiókra számoltuk ki a regionális radiofarmakon felvétel értékét.

A Tc99m jelzett leukocyták akkumulációjának mértéke (kumulatív radiofarmakon felvételi index) sem a betegek életkorával, nemével, sem a betegség fennállásának időtartamával, sem a beteg saját, általános állapotának súlyosságára vonatkozó 100 mm-es vizuális analóg skálán mért véleményével illetve egyetlen laboratóriumi paraméterrel sem mutatott statisztikailag jelentős összefüggést. Egyértelműen szignifikáns összefüggés volt viszont ( $p < 0.01$ ) a kezek és lábak regionális radiofarmakon felvételének mértékéből adódó kumulatív index és a duzzadt ízületek száma között .

### **1. PSS-ben szenvedő betegek Gallium-67-citrát szívizom szcintigráfiás vizsgálata**

Típusos klinikai képpel, jellegzetes EKG és echocardiográfiás jelekkel valamint emelkedett MB vagy LDH izoenzin koncentrációkkal járó acut myocarditis ritka lelet progresszív szisztémás sclerosisban, a myocardialis fibrózis prevalenciája viszont kiugróan magas, egyes adatok szerint akár a 81%-ot is elérheti. Véleményünk szerint ez az igen magas arány nem magyarázható meg teljesen az epizódikus vazospasmus által okozott myocardialis ischaemiával és/vagy a PSS-ben fellépő vasculáris abnormalitásokkal. PSS-ben a kezdeti pathogenetikai folyamat, egy, a T lymphocytákat és a monocyta-macrophag sejteket involváló gyulladásos folyamat mely elsősorban a bőr és a tüdő érintettségét okozza. Kézenfekvőnek látszik az a feltételezés, hogy a korai myocardialis érintettség kialakulásában, szintén gyulladásos tényezők játszhatnak szerepet. Ezen feltevésünk igazolására alkalmas módszer mely a myocardiumban zajló gyulladást egyszerűen és megbízhatóan ki tudná mutatni egyelőre nem áll rendelkezésünkre. Az endomyocardialis biopszia rendkívül specifikus, de szenzitivitása alacsony a lehetséges mintavételi hibák és a gyulladás fokális, illetve elszórt jellege miatt. A módszer további hátránya a relatíve nagy szövődényvesztély illetve az, hogy biztonságos végzéséhez speciális centrumokat illetve gyakorlott vizsgálót igényel. A myocardialis gallium-67-citrát szcintigráfia egyszerű, non-invazív módszer, mely alkalmas lehet a szívizomzatban zajló gyulladás kimutatására. Feltételezzük, hogy az általunk pozitívnak minősített esetekben a gallium-67 felvétel fokozódását a myocardium krónikus interstitiális gyulladása okozza. Nyilvánvaló, hogy ennek pontosabb igazolása nagy beteganyagon végzett endomyocardialis biopszia és a szcintigráfiás vizsgálatok összevetésével lenne lehetséges. Mindenesetre

vizsgálataink szerint az idősebb betegpopulációban, ahol a betegség kezdete a 60 életév körüli, a myocardiális érintettség korai detektálására célszerű a szcintigráfiás vizsgálatot elvégezni, aminek pozitivitása a kedvezőtlen prognózis egyik indikátora lehet. Ezen betegek szorosabb követése és cardiális irányú monitorozása hozzájárulhat a betegek túlélésének javításához és a szívet érintő szövődmények korai észleléséhez.

## **2. Kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) szenvedők Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfiás vizsgálata**

A nyelőcső motilitásának vizsgálatára leggyakrabban alkalmazott módszerek közé a nyelőcső passzázs, az endoscopos, a 24 órás manometriás és pH-metriás vizsgálat tartozik. A gastrografinos illetve báriumos nyeletéses Rtg megfelelően ábrázolja az esetleges anatómiai eltéréseket, de a finom motilitászavarok kimutatására kevésbé érzékeny, interpretációja szubjektív és jelentős sugárterheléssel jár. A gastroscopia az oesophagus nyálkahártyájáról és anatómiájáról pontos képet ad, de a motilitászavarok kimutatásában korlátozott értékkel bír. A 24 órás pH monitorozás és a manometria invazivitásuk miatt a betegek számára kevésbé elfogadhatóak.

A kötőszöveti betegségek jelentős része jár a nyelőcső érintettségével különösen igaz ez a fibrózissal járó kórképekre. A funkciózavar az esetek nagy részében időben megelőzheti az organikus eltéréseket. A nyelőcső motilitás zavarainak megbízható diagnosztikája ily módon nemcsak a gastroenterológus, hanem a reumatológus érdeklődésére is számot tarthat. MCTD-ben a nyelőcső érintettsége a leggyakoribb gastrointestinális manifesztáció, mely az életet közvetlenül nem veszélyezteti ugyan, de a betegek életminőségének romlásához jelentős mértékben hozzájárulhat.

A nyelőcső korai érintettsége oesophagealis tünetek hiányában is előfordul, ezért ennek felismerése és korai kezelése kiemelkedő fontosságú. A felső sphincter funkciózavara különösen nagy jelentőségű, miután az ebből eredő gyakoribb aspirációk ismétlődő pneumóniák veszélyét rejtik magukban. Több tanulmány is utal arra, hogy főként a korai esetekben a funkciózavar háttérében a nyelőcső izomzatának gyulladással járó reakciója feltételezhető, mely lényegesen csökkenthető szisztémás szteroid kezelés megfelelő időben való alkalmazásával. Eredményeink azt mutatják, hogy tekintet nélkül a dysphagiás tünetek fellépésére, a nyelőcső szcintigráfias vizsgálat igen nagy százalékban jelzett lassult nyelőcső tranzitot. Ez az adat nyilvánvalóan további megerősítésre szorul, ez irányban nagyobb beteganyag, gastroscopiával és manometriával összekötve ismételt vizsgálatok elvégzését is tervezzük. Kevert kötőszöveti betegségben főleg a betegség kifejlődését követő első években akár a tünetmentes betegekben is javasolható a szcintigráfias vizsgálat elvégzése az okkult nyelőcső érintettség kiszűrésére. Habár az irodalmi adatok ellentmondásosak, csábítónak tűnik az a feltételezés, miszerint a nyelőcső funkciózavara korai szteroid, esetleg immunszuppresszív kezeléssel megszüntethető, vagy legalábbis kedvezően befolyásolható. A más vizsgálatok által javasolt módszerek általunk alkalmazott, kissé módosított változata a betegek számára rendkívül jól tolerálható minimális időigénye és a képek gyors számítógépes feldolgozhatósága miatt. A radioizotópos nyelőcső szcintigráfia biztonságos, könnyen, gyorsan kivitelezhető, bármely gammakamerával felszerelt izotóplaboratóriumban elvégezhető, nem invazív, olcsó klinikai vizsgálati módszer. További előnyei, hogy fiziológiás anyag nyeletésével végezhető, kvantifikálható és reprodukálható, a beteg számára pedig kevés kényelmetlenséget és csekély sugárterhelést jelent. Végül, de nem utolsósorban gyakorlatilag korlátlanul ismételhető és (tekintve hogy a vizsgálat számítógépes adatfeldolgozás révén pontosan kvantifikált) az egyes, különböző időpontban

elvégzett vizsgálatok eredményei jól összehasonlíthatók, így az alkalmazott terápia hatékonysága jól mérhető. Irodalmi adatok szerint a módszer szenzitivitása a sekunder motilitás-zavarok diagnosztikájában beteganyagtól függően 44%-tól 92%-ig terjed, egyes kórképekben (pl. achalasiában) a 100%-ot is elérheti, a specificitás értékek 71% és 88% között mozognak. MCTD-ben egyelőre kevés a klinikai tapasztalat, de a betegek gondozásában és követésében alkalmazása mindenképpen javasolt, annál is inkább, miután csak a korai nyelőcső-érintettség befolyásolható kortikoszteroid illetve immunszuppresszív terápiával.

### **3. Rheumatoid arthritises betegek Tc99m HMPAO leukocytá izületi szcintigráfias vizsgálata**

Az RA-s betegek kezelését végző klinikus terápiai stratégiáját legerőteljesebben befolyásoló tényező a betegség aktivitása, de ennek megítélésére nézve nem rendelkezünk az objektív és biztos módszerrel. Az eddig kidolgozott aktivitási indexek jó része - legalábbis részben - szubjektív változókon alapszik jelenleg is, ezért reprodukálhatósága sem optimális. Ismert tény, hogy a vörösvérsejt süllyedés önmagában nem betegség-specifikus, a betegek fájdalom megítélése és tűrőképessége, valamint az általános állapotot illető megítélése egyénekenként erősen különbözik.

A szcintigráfias módszerek nagy előnye, hogy a gyulladt ízületeket képesek láthatóvá tenni, a radiofarmakon felvétel (ilyen módon a gyulladás) mértéke pedig olyan ízületek esetén is megítélhető, amelyek a fizikális vizsgálat módszereivel nehezen elérhetőek. Emellett már a gyulladás korai fázisában is észlelhető lehet a radiofarmakon felvétel fokozódása. Klinikai megfigyelések szerint a rheumatoid arthritises beteg aktuálisan gyulladt ízületéből nyert

punktátum fehérvérsejt száma a betegség klinikai stádiumától függetlenül fokozott, ennek megfelelően a fokozott leukocytá akkumuláció az aktivitás jelzője lehet. Ezen alapult a más kórképekben egyébként rendszeresen használt jelzett leukocytá szcintigráfia indikációs körének a rheumatoid arthritises betegekre való kiterjesztése. Az ízületi gyulladás leképezésére eddig lényegében csak a jelentős sugárterheléssel járó radiológiai módszereket alkalmazták, melyek a synovitis tekintetében csak indirekt információt nyújtanak és a definitív eróziókat képesek detektálni (konvencionális Rtg, CT vizsgálat), illetőleg költségesek és előjegyzési idejük hosszú (MRI vizsgálat). A nagyfelbontású ultrahang (HR-UH), mely képes kimutatni az ízületi tok, a szalagok, az inak, a meniscusok rupturáját, illetve a kezdődő eróziókat is, sajnálatos módon nehezen elérhető hazánkban. A szcintigráfias módszerek teljesítőképessége a synovitisek leképezésében nagyobb beteganyagban ez idáig nem történt lemérésre. Voltak már próbálkozások Tc99m pertechnetáttal, és Tc99m diphosphonátokkal, statikus és dinamikus, ún. 3 fázisú ízületi szcintigráfiát is többen alkalmaztak. A Ga-67-citrát, az In111 klorid, a Tc99m jelzett liposzómák, Tc99m nanokolloid, Tc99m jelzett lymphocyták erre a célra való felhasználhatóságát szintén vizsgálták, egyelőre átütő siker nélkül. A különféle radionuklidokkal, leginkább Tc99m-mel jelzett célzott, specifikus antitestek alkalmazása is egyre nagyobb teret nyer a synovitis kimutatásában, többen próbálkoztak jelzett CD3, CD4, E-selectin, TNF $\alpha$ , IL1, IL2, IL6 és somatostatin, felhasználásával. Az utóbbi tíz évben egyre ígéretesebb eredményeket és magas szenzitivitást értek el egyes szerzők In111 illetve Tc99m jelzett humán non specifikus polyklonális immunglobulinnal. Ezen módszer hátránya az alacsony specificitás (25-50%) valamint a jelzett leukocytá szcintigráfiával összehasonlítva magasabb ár.

A rheumatoid synovitis leképezésére általunk ajánlott módszer előnye, hogy a vizsgálat sugárterhelése alacsony, általánosan elérhető, bármely gammakameras izotóp laboratóriumban elvégezhető, szenzitivitása magas, vizsgálat ára

alacsony. Eredményeink alapján az általunk kiszámított kumulatív radiofarmakon felvételi index a betegség aktivitásának megítélésére általánosan alkalmazott változók közül (mint a talán egyetlen objektív eltéréssel) egyedül a duzzadt ízületek számával mutatott statisztikailag szignifikáns összefüggést. Nyilvánvaló, a hogy hétköznapi döntéshozatalban nehézkes a terápiás döntéseket a szcintigráfias vizsgálat eredményére alapozni. Jelentős segítséget nyújthat viszont akkor, amikor az ízületi aktivitás és a beteg panaszai illetve tünetei között nyilvánvaló diskrepancia áll fenn. Ilyen esetben a globális radiofarmakon felvételi index információt adhat a klinikailag még nem nyilvánvaló, esetleg duzzanatot még nem, de a betegnek panaszt már okozó korai synovitisekről.

## ÖSSZEFOGLALÁS

### **1. PSS-ben szenvedő betegek Ga-67-citrát szívizom szcintigráfias vizsgálata**

Vizsgálataink során kimutattuk hogy:

1. A myocardium Ga-67-citrát szcintigráfia a betegek egy részében fokozott radiofarmakon felvételt mutat.
2. Ezek a betegek idősebbek és a betegség kezdete kori életkor is magasabb volt.
3. Az idősebb és késői betegség kezdettel jellemezhető populáció szcintigráfias szűrése alkalmas lehet a myocardialis érintettség korai kimutatására és a kedvezőtlenebb prognózis előjelzésére

A PSS-ben szenvedő betegek egy részénél gyanítható a myocardium „silent” gyulladáisos érintettsége. A Ga-67-citráttal végzett myocardium szcintigráfia során észlelt fokozott radiofarmakon felvétel nagy valószínűséggel a myocardium érintettségére utal és a szorosabb megfigyelését teszi indokolttá. Ily módon PSS-es betegpopuláció kivizsgálási protokolljába újabb módszert illesztettünk, melynek alkalmazása azóta is folyamatban van.

### **2. Kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) szenvedők Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfias vizsgálata**

Vizsgálataink során kimutattuk hogy:

1. Az MCTD-ben szenvedő betegek jelentős részénél kimutatható a nyelőcső érintettsége.
2. A motilitás-zavar a betegek egy részénél tünetmentesen is előfordul.
3. A szcintigráfias vizsgálat nem feltétlenül mutat korrelációt a nyeletéses röntgenvizsgálat eredményeivel.

4. A megnyúlt nyelőcső tranzitidővel jellemezhető betegcsoport esetében a betegség felfedezése kori életkor magasabb volt mint a normális tranzittal rendelkezőknél.
5. A nyelőcső szcintigráfia alkalmas lehet a korai, esetleg még tünetmentes nyelőcső érintettség kimutatására.

A későbbi betegség kezdettel jellemezhető betegpopuláció rendszeres nyelőcső szcintigráfias szűrését különösen indokoltnak tartjuk. A kevert kötőszöveti betegségben szenvedők kivizsgálási protokolljába olyan egyszerű, nem invazív, de rendkívül szenzitív és specifikus vizsálómódszert építettünk be, mely a leggyakoribb gastrointestinális szövődmény korai kimutatására alkalmas.

### **3. Rheumatoid arthritises betegek Tc99m HMPAO leukocyta ízületi szcintigráfias vizsgálata**

Vizsgálataink során kimutattuk hogy:

1. A rheumatoid arthritises betegek ízületi gyulladása Tc99m HMPAO szcintigráfias vizsgálattal kimutatható.
2. A synovitis mértéke minden egyes ízületi régióra kvantifikálható egy szcintigráfias index formájában.
3. Ezen indexek összesítése révén egy, a globális radiofarmakon felvételre jellemző index képezhető.
4. A kumulatív radiofarmakon felvételi index a betegség objektív helyi megnyilvánulásával (a duzzadt ízületek számával) statisztikailag szignifikáns összefüggést mutat.
5. A szcintigráfias vizsgálat során nyert globális radiofarmakon felvételi index felhasználható az RA-s betegek betegség aktivitásának monitorozására.

A szcintigráfias vizsgálattal a tisztázatlan eredetű ízületi fájdalom esetében a gyulladáshoz való részvétele kimutatható, ilyen módon az aktív szinovitistól elkülöníthető az inaktív (kiégett) RA okozta mechanikus fájdalom. A reumatoid arthritisben szenvedők diagnosztikus és terápiás algoritmusába egy egyszerű, nem invazív, de rendkívül specifikus vizsgálómódszert építettünk be, mely a klinikus számára segítséget nyújthat a terápiás döntésekben.

## PUBLIKÁCIÓS LISTA

### **Az értekezésben felhasznált közlemények**

1. **Gaál J**, Hegedűs K, Czirják L. Myocardial gallium-67 citrate scintigraphy in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 856-858. **IF: 2,121**
2. **Gaál J**, Varga J, Bodolay E. Nyelőcső-szcintigráfia kevert kötőszöveti betegségben. *Magyar Reumatológia* 1999, 40, 14-16.
3. **Gaál J**, Mézes A, Síró B, Varga J, Galuska L, Jánoky G, Garai I, Bajnok L, Surányi P. Tc99m HMPAO labeled leukocyte scintigraphy in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with disease activity. *Nucl Med Commun* 2002; 23:39-46. **IF:1,039**

### **Az értekezésben felhasznált absztraktok**

1. **Gaál J**, Varga J, Galuska L, Mézes Aliz, Surányi P: Tc99m HMPAO jelzett leukocyta szcintigráfia rheumatoid arthritisben. *Magyar Radiológia* 1999 Supplementum, E:24 (absztrakt)
2. **Gaál J**, Mézes A, Síró B, Varga J, Galuska L, Surányi.P: Assessing disease activity in rheumatoid arthritis using Tc99m HMPAO labeled leukocyte scintigraphy. *Ann Rheum Dis* 2000; (Supplement 1) 59:210 **IF: 2.444** (abstract)
3. **Gaál J.**, Mézes A., Varga J., Síró B., Galuska L., , Surányi P.: Tc<sup>99m</sup> HMPAO-jelzett leukocyta-szcintigráfia rheumatoid arthritisben. *Magy Belorv Arch Supplementum* 2/2000; E4. (absztrakt)

## Egyéb közlemények

1. Bajnok L, Varga J, Garai I, Szanyi A, **Gaál J**, Galuska L.: A vese izotópos vizsgálatainak szerepe a nephrológiában. *Hypert Nephrol* 2000; 2:63-70.
2. Várölgyi Cs, Bubán T, Szakáll Sz, Hargitai Z, Galuska L, Jeney Cs, Kakuk G, **Gaál. J**: Fever of unknown origin with seronegative spondylarthropathy: an atypical manifestation of Whipple's disease. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:377-378. **IF:2.444**
3. **Gaál J**, Balogh Z, Kappelmayer J, Paragh Gy. Tranziens lupus anticoaguláns megjelenése colorectalis carcinomában szenvedő betegben. *Orvosi Hetilap* 1996; 137: 357-359.
4. Bajnok L, Varga J, **Gaál J**, Galuska L: A szívizom életképességének szcintigráfias vizsgálómódszerei. *Magy Belorv Arch* 1999; 52:285-291.