

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés

---

**Szisztémás autoimmun kórképek egyes szervi manifesztációinak  
izotópdiagnosztikai vizsgálata**

Írta:

Dr. Gaál János

Témavezető:

Dr. Surányi Péter

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

# Tartalomjegyzék

## **1. Rövidítések jegyzéke**

## **2. Bevezetés, célkitűzések**

## **3. Irodalmi áttekintés**

### *3.1. A szív érintettségének formái és pathomechanizmusai progresszív szisztémás sclerosisban (PSS)*

#### *3.1.1. Elsődleges cardiális érintettség*

##### *3.1.1.1. Pericarditis*

##### *3.1.1.2. Myocardiális fibrózis talaján kialakult krónikus bal kamra elégtelenség*

##### *3.1.1.3. Myocarditis*

##### *3.1.1.4. Ritmuszavarok*

##### *3.1.1.5. Szívbillentyű betegség*

#### *3.1.2. Másodlagos szívérítettség*

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

#### *3.2.1. A nyelőcső motilitás zavarairól általánosságban*

#### *3.2.2. Motilitás- zavarok kevert kötőszöveti betegségben*

##### *3.2.2.1. Felső nyelőcső sphincter (döntően a m. cricopharyngeus) érintettség*

##### *3.2.2.2. Diffúz aperistalsis*

##### *3.2.2.3. Distális hypo- illetve aperistalsis*

##### *3.2.2.4. Alsó nyelőcső sphincter érintettség*

### *3.3. A betegség aktivitásának jelentősége rheumatoid arthritises betegekben, annak mérésére alkalmazott eljárások.*

### *3.4. A vizsgálatok során alkalmazott módszerek áttekintése*

#### *3.4.1. A myocardium Ga-67-citrát szcintigráfiáról*

#### *3.4.2. A Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfiáról*

#### *3.4.3. A Tc99m HMPAO jelzett leukocyta szcintigráfiáról*

## **4. Betegek és módszerek**

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

#### *4.1.1. Betegek*

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

#### *4.1.3. Echocardiográfias vizsgálatok*

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

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

4.2.1. *Betegek*

4.2.2. *A nyelőcső motilitásának Tc99m DTPA szcintigráfiás vizsgálata*

4.3. *Rheumatoid arthritises betegek Tc99m HMPAO leukocytá izületi szcintigráfiás vizsgálata*

4.3.1. *Betegek*

4.3.2. *Módszerek*

## **5. Eredmények**

5.1. *PSS-ben szenvedő betegek Ga-67-citrát szívizom szcintigráfiás vizsgálata*

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

5.3. *Rheumatoid arthritises betegek Tc99m HMPAO leukocytá izületi szcintigráfiás vizsgálata*

## **6. Megbeszélés, az eredmények gyakorlati jelentősége**

6.1. *PSS-ben szenvedő betegek Ga-67-citrát szívizom szcintigráfiás vizsgálata*

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

6.3. *Rheumatoid arthritises betegek Tc99m HMPAO leukocytá izületi szcintigráfiás vizsgálata*

## **7. Összefoglalás**

7.1. *PSS-ben szenvedő betegek Ga-67-citrát szívizom szcintigráfiás vizsgálata*

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

7.3. *Rheumatoid arthritises betegek Tc99m HMPAO leukocytá izületi szcintigráfiás vizsgálata*

## **8. Irodalomjegyzék**

8.1. *PSS-ben szenvedő betegek Ga-67-citrát szívizom szcintigráfiás vizsgálata*

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

8.3. *Rheumatoid arthritises betegek Tc99m HMPAO leukocytá izületi szcintigráfiás vizsgálata*

## **9. Köszönetnyilvánítás**

## **10. Publikációs lista**

## 1. Rövidítések jegyzéke

<b>HMPAO</b>	hexamethyl propilénamin oxim
<b>DTPA</b>	dietilén-triamin-pentaecetsav
<b>PSS</b>	progresszív szisztémás sclerosis
<b>MCTD</b>	kevert kötőszöveti betegség
<b>MRI</b>	mágneses magrezonancia vizsgálat
<b>CT</b>	computer tomográfias vizsgálat
<b>Ga</b>	gallium
<b>Kr</b>	króm
<b>ROI</b>	region of interest
<b>Tc99m</b>	metastabil technécium izotóp
<b>Tl</b>	thallium
<b>In</b>	indium
<b>IL</b>	interleukin
<b>RA</b>	rheumatoid arthritis
<b>ACR</b>	American College of Rheumatology
<b>ARA</b>	American Rheumatism Association
<b>EULAR</b>	European League Against Rheumatism
<b>CRP</b>	C-reaktív protein
<b>We</b>	vörösvértest süllyedési sebesség
<b>IDA</b>	Index of Disease Activity
<b>DAS</b>	Disease Activity Score
<b>DEOEC</b>	Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
<b>RADAR</b>	Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology
<b>RADAI</b>	Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index
<b>CK</b>	creatin foszfokináz
<b>LDH</b>	laktát dehidrogenáz
<b>MCP</b>	metacarpo-phalangealis
<b>PIP</b>	proximális interphalangealis

## 2. Bevezetés, célkitűzések

A klinikai immunológia századunk orvostudományának egyik legdinamikusabban fejlődő ága. A szisztémás autoimmun betegségek pathogenezisééről és az egyes kórképek természetrajzáról egyre bővülő ismeretekkel rendelkezünk, ennek megfelelően a gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelési lehetőségeink fegyvertára egyre inkább szélesedik. Ezen megbetegedések változatos szervi manifesztációkkal járnak, melyeknek lehetőség szerinti legkorábbi fázisban való kimutatása és korai kezelése a betegek életkilátásait és életminőségét alapvetően befolyásolja. Általánosságban igaz az, hogy a modern laboratóriumi módszerek bizonyos szervek érintettségére nézve indirekt információt képesek szolgáltatni, a képalkotó eljárások jó része pedig már fennálló anatómiai elváltozásokat tud kimutatni. Ezzel szemben az izotópdiagnosztikai módszerek bizonyos biokémiai vagy élettani folyamatok követésére és leképezésére alkalmas vizsgálóeljárások, melyek tulajdonképpen alkalmazott élettani módszereknek tekinthetők, és mint ilyenek bizonyos szervek funkcióira nézve adnak információt. A nukleáris medicinában rejlő lehetőségek ezen a téren még korán sincsenek kihasználva, illetve az alkalmazott vizsgálóeljárások teljesítőképességét illetően kevés adattal rendelkezünk.

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 lemérésében. Ennek kapcsán vizsgálataimat három fő irányban folytattam:

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

### 3. Irodalmi áttekintés

#### 3.1. A szív érintettségének formái és pathomechanizmusai progresszív szisztémás sclerosisban (PSS)

##### 3.1.1. Elsődleges cardiális érintettség

A sclerodermás betegekben a primer cardiális érintettség gyakoriságát postmortem vizsgálatok alapján 50% körüli értékre becsülik (**Bulkley és mtsai 1976**). Ezen belül a pericarditis, a krónikus, myocardiális fibrózis talaján kialakult bal kamra elégtelenség, a myocarditis, a ritmuszavarok, szívbillentyű betegség képezik a fő formákat.

##### 3.1.1.1. Pericarditis

Necropsiás tanulmányok a pericardium érintettségének gyakoriságát 33-72% közötti értékek találták (**McWhorter és mtsai 1974**). Ide tartoznak az akut és krónikus fibrines pericarditis, a pericardiális adhéziók és az exudatív pericarditis. Klinikai tünetekkel nem járó pericardiális folyadékgyülem és a pericardium megvastagodása gyakori lelet PSS-ben, **D'Angelo és társai** 58 beteg autopsziás vizsgálata kapcsán 53%-ban találtak pericarditist szemben a korban és nemben illesztett kontroll csoport 12%-os gyakoriságával. A kifejezett tünetekkel járó forma, illetve a szívtamponád jóval ritkábban, mintegy 7-20%-ban fordul elő és leginkább a diffúz és anti-topoizomeráz pozitív esetekben látható (**McWhorter és mtsai 1974**). Akut pleurális fájdalommal, lázzal, pericardiális dörzszörejssel járó formát ritkán lehet látni, ennél jóval gyakoribb a lappangva kialakuló fulladás jelentős, pericardiális folyadékkal (**McWhorter és mtsai 1974**).

##### 3.1.1.2. Myocardiális fibrosis talaján kialakult krónikus bal kamra elégtelenség

Myocardiális fibrosis talaján kialakult szívelégtelenség a betegek kevesebb, mint 5%-ában látható és szintén a diffúz bőrérzettséggel együtt fordul elő. Az alapvető pathomechanizmusnak az intermittáló, hosszú időn át fennálló Raynaud jelenséggel kapcsolatos vazospasmus és krónikus ischaemia tekinthető (**Armstrong és mtsai 1996**). Ezt megerősíteni látszanak azok az autopsziás adatok, melyek a myocardiális rostok kiterjedt degenerációját és helyettesítő fibrosist mutatták, döntően a perivasculáris régiókban. Szintén emellett szól az úgynevezett „contraction band necrosis” jelenség is, melynek jelenlétét szintén az „intramyocardiális Raynaud jelenség”-gel hozzák összefüggésbe (**Smith és mtsai**

1979). Egyes vizsgálok szívizom perfúziós szcintigráfias vizsgálattal is bizonyították az utóbbi jelenség fennállását (**Alexander és mtsai 1981**), mások a Tl-201 szívizom perfúziós szcintigráfias vizsgálattal észlelt defektusok szignifikáns csökkenését figyelték meg  $Ca^{2+}$ -csatorna blokkoló nifedipin hatására (**Kahan és mtsai 1986**). Néhány tanulmány az intramurális coronaria artériák és arteriolák koncentrikus intimális hypertrophiáját, szűkületét, fibrosisát és fibrinoid necrosisát találta (**D'Angelo és mtsai 1969**). Priméren a myocardium fibrosisát mutatták ki magyar szerzők (**Hegedűs és Czirják 1993**), melyet echocardiográfias vizsgálatok adatai szerint kezdetben aszimmetrikus, a bal kamra hátsó falát és a septumot érintő hypertrophiaként észleltek. A jelenség hátterében a relatíve korán jelentkező intramyocardiális oedemát, kezdődő gyulladást valamint kollagén depozíciót feltételezik, és azon betegekben észlelték, akiknél a betegség viszonylag rövidebb ideje állt fenn. A hosszabb betegségtartammal jellemezhető betegpopulációban a bal kamra falának inkább az elvékonyodása volt látható.

#### *3.1.1.3. Myocarditis*

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 és a diagnosztikában ez esetben is főleg a klinikai képre vagyunk kénytelenek támaszkodni. Ennek ellenére feltételezhető, hogy a gyulladáshoz komponens a szívizomzat érintettségének különböző formáiban egyaránt részt vesz. Autopsziás tanulmányok szövettanilag is igazolható, fibrózissal járó myocarditist a betegek akár 30%-ában is ki tudtak mutatni. (**West és mtsai 1981**). A szívizomzatot érintő myositis és a myocarditis között egyes szerzők kapcsolatot tételeznek fel (**Follansbee és mtsai 1993**). A szívizomzatban zajló gyulladás az esetek egy részében aszimptomatikusan zajlik és csak hosszabb fennállás után vezet manifeszt tünetekhez.

#### *3.1.1.4. Ritmuszavarok*

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 szívérzettségre jellemző tünetet (**Follansbee és mtsai 1985**). A 24 órás EKG monitorozással szerzett tapasztalatok alapján nem szelektált

sclerodermás beteganyagon 63%-nak találták a ritmuszavarok prevalenciáját. **(Botstein és mtsai 1981)**. A háttérben leginkább az ingerképzésre és vezetésre speciálisan preformált szívizomsejtek degenerációja és fibrózisa áll **(Ridolfi és mtsai 1976)**. PSS-ben szenvedő betegekben a potenciálisan az életet is veszélyeztető major ritmuszavarok előfordulási gyakorisága a korban és nemben illesztett kontroll populációval összehasonlítva nagyobb. Egyesek ezt a szív autonóm innervációjának zavarával, autonóm neuropathiával magyarázzák, amit a szívfrekvencia 24 órás variabilitásának vizsgálatával szerzett tapasztalatok is alátámasztanak **(Ferri és mtsai 1997)**.

#### *3.1.1.5. Szívbillentyű betegség*

A billentyűk rendellenességei ritkák, amikor előfordulnak többnyire antifoszfolipid syndromával társulnak. Egyes szerzők a mitrális billentyű megvastagodását, verrucosus laesiókat találtak, de ezek gyakorisága lényegesen nem haladta meg a kontroll csoportban észlelhető gyakoriságot **(D'Angelo és mtsai 1969)**. A háttérben úgy tűnik az ún. Libman-Sacks endocarditishez hasonló mechanizmus áll **(Penmetcha és mtsai 1996)**.

#### *3.1.2. 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 systemás hypertónia következtében kialakult balszívfél terhelés inkább a diffúz sclerodermás populációban fordulnak elő **(Black és mtsai 1993)**.

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

#### *3.2.1. A nyelőcső motilitás zavarairól általánosságban*

Általában a nyelőcső motilitás zavarai érinthetik priméren a contractiós tevékenységet, ide tartozik az achalasia, a diffúz oesophagus spasmus, a diótörő oesophagus, a nem specifikus motilitászavarok illetve az időskori aperistalsis. Másodlagosan, egyéb betegségekhez is társulhatnak motilitászavarok, ilyenek a központi és perifériás idegrendszer megbetegedései (cerebrovasculáris inzultus, sclerosis multiplex, Parkinson betegség, tumorok, amyotrophiás lateralsclerosis, Huntington chorea, tabes dorsalis, bulbaris polyomyelitis, perifériás mononeuritisek), metabolikus myopathiák, izomdystrophiák, myasthenia gravis, diabetes mellitus, vashiányos anaemia, gastroesophagealis reflux betegség (GERD), az oesophagitis, a nyelőcső fekélyei, diverticulumai és stricturái, daganatai **(Yang és**

**mtsai 1992**). A kötőszöveti betegségek jelentős része jár a nyelőcső érintettségével (**Edenbrandt és mtsai 1995, Guttierrez és mtsai 1982, Marshall és mtsai 1990**), ez azonban csak a betegek egy részénél jelentkezik manifeszt nyelészavar vagy egyéb tünet formájában (**Marshall 1990**), sőt súlyos hypomotilitás is gyakran előfordult dysphagiás tünetek nélkül.

### *3.2.2. Motilitás- zavarok kevert kötőszöveti betegségben*

A kevert kötőszöveti betegség (MCTD) önálló entitásként ismert autoimmun kórkép. Klinikai jellegzetességeiben a szisztémás lupus erythematosus (SLE), a progresszív systemás sclerosis (PSS), a rheumatoid arthritis (RA) és a polymyositis-dermatomyositis (PM-DM) tüneteinek keveredése figyelhető meg, szerológiailag pedig az extractabilis nuclearis antigén, illetve ennek egyik komponense, az U1-RNP elleni autoantitestek magas titere jellemzi (**Alarcon-Segovia és mtsai 1987, Bodolay és mtsai 1998, Lundberg és mtsai 1992**). A nyelőcső motilitás zavarai igen gyakoriak PSS-ben (**Akesson és mtsai 1987**), de MCTD-ben és SLE-ben való előfordulásukról eddig kevés publikált tanulmány jelent meg. **Marshall és mtsai 1990-ben** 61 MCTD-s beteg esetében vizsgálta a gastroenterológiai tüneteket, ennek során anamnesztikusan gyomorégést 48%-ban, dysphagiát 38%-ban talált. A báriumos nyelőcső passzázs vizsgálat 48%-ban mutatta valamely nyelőcső szakasz csökkent perisztaltikáját, 6%-ban oesophagealis strikturát.

#### *3.2.2.1. Felső nyelőcső sphincter (döntően a m. cricopharyngeus) érintettség*

A felső nyelőcső sphincter hypotóniája illetve dysfunctioja viszonylag gyakori lelet. Több manometriás tanulmány is csökkentnek találta a felső sphincter nyomását (**Guttierrez és mtsai 1982, Marshall és mtsai 1990**) a kontroll csoporttal összehasonlítva, egy esetben pedig a felső sphincter funkciózavarának megszűnését figyelték meg szisztémás steroid terápiát követően (**Marshall és mtsai 1990**). A PSS-ben szenvedő betegek nyelőcső érintettségével való összehasonlításban a felső sphincter hypotóniája lényegesen gyakrabban fordul elő MCTD-s betegekben. Hasonló megfigyelésről számoltak be mások polymyositises beteganyagban (**DeMerieux és mtsai 1983**).

#### *3.2.2.2. Diffúz aperistalsis*

A nyelőcsőtest egészét érintő aperistalsist illetve diffúz hypoperistalsist egyes vizsgálók a betegek 53%-ában észlelték (**Winn és mtsai 1977, Guttierrez és mtsai 1982**) és szoros korrelációt találtak a nyelőcső motilitás zavar és a Raynaud jelenség fennállása között. **Winn 1977-es** megfigyelései szerint a perisztaltika normalizálódott szteroid terápiát

követően. Más vizsgálók a nyelőcsőtest felső (döntően harántcsíktal izomzatot tartalmazó) harmadának motilitását lényegében megtartottnak találták **(Marshall és mtsai 1990)** minden beteg esetében.

#### 3.2.2.3. *Distális hypo- illetve aperistalsis*

Manometriás vizsgálattal nagy beteganyagban vizsgálva 17%-ban a nyelőcső distális szakaszának aperistalsisa és 43%-ban alacsony amplitúdójú perisztaltikája volt igazolható kevert kötőszöveti betegekben. 10 beteg esetében a tünetek csökkenését és a manometriás eredmények szignifikáns javulását észlelték szisztémás kortikoszteroid terápiát követően **(Marshall és mtsai 1990)**.

#### 3.2.2.4. *Alsó nyelőcső sphincter érintettség*

MCTD-s betegekben 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 statisztikailag szignifikáns mértékben javította **(Marshall és mtsai 1990)**.

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

A reumatoid arthritises betegek kezelésének célja hogy a porc és az ízületi struktúrák egyéb összetevőinek progresszív károsodását megelőzzük és az ízületek funkcióját lehetőség szerint minél hosszabb ideig megőrizzük. Az ízületi károsodás progressziója szempontjából fontos hogy a betegség korai fázisában felmérjük a prognosztikai tényezőket **(3.1. Táblázat)** és ehhez igazítsuk az elsőként alkalmazott terápiát **(Van der Heijde és mtsai 1988)**.

#### 3.1. Táblázat Prognosztikai tényezők reumatoid arthritisen

<i>Kedvező prognózisra utaló tényezők</i>	<i>Kedvezőtlen prognózisra utaló tényezők</i>
Akut kezdet	Lappangó kezdet
Fiatalkor a betegség kezdetekor	Idős életkor a betegség kezdetekor
Férfi nem	Női nem
Szeronegativitás	Szeropozitivitás
Reumás csomó hiánya	Reumás csomó jelenléte
Szisztémás manifesztáció hiánya	Vasculitis

Nincsenek vagy csak későn jelennek meg eróziók	Korai eróziók
	Nagyizületek korai érintettsége
	HLA-DR4 és/vagy DR1 pozitivitás
	Extraartikuláris manifesztációk

Az eróziók megjelenésének és a betegek funkcionális státuszának romlása nagy statisztikák szerint a betegség aktivitásával mutat a legszorosabb összefüggést. A hosszabb ideje fennálló betegség esetén ezért a terápiás stratégiát leginkább befolyásoló tényezőnek a betegség aktivitását tekintjük.

Több szerző próbált már bizonyos ízületi indexeket kidolgozni (**Fuchs és mtsai 1989, Prevoe és mtsai 1993**), melyek közül a legismertebb az 53 ízületet vizsgáló Ritchie illetve a 38 ízületet vizsgáló Thompson-Kirwan index, melyek kapcsán 78 illetve 534 pont adható (**Ritchie és mtsai 1968, Thompson és mtsai 1987**), de ezek önmagukban alkalmazva nem töltötték be a hozzájuk fűzött reményeket. 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 (**3.2. Táblázat**). A betegség aktivitásának minden soros vizit alkalmával történő meghatározása képet ad a betegség előrehaladásának üteméről és az alkalmazott terápia hatékonyságáról.

### **3.2. Táblázat. A rheumatoid arthritis (RA) betegség aktivitásának megítélésére alkalmazott alapvető változók.**

Fájdalmas/nyomásérzékeny ízületek száma
Duzzadt ízületek száma
Fájdalom mértéke vizuális analóg skálán mérve
A beteg globális betegség megítélése
A vizsgáló globális betegség megítélése
A fizikális funkció megítélése (HAQ, AIMS, vagy MACTAR skálán)
Akut fázis reaktánsok (We, CRP)
Radiológiai elemzés
Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. Arthritis Rheum 1993; 36:729-740.

A betegség aktivitásának numerikus kifejezésére való igény nem új keletű, a múltban is számos aktivitási indexet fejlesztettek ki. Az IDA (Index of Disease Activity) a vörösvértest süllyedés sebességén és egy artikuláris indexen kívül a reggeli ízületi merevség időtartamát, a fájdalmat, a szorítóerőt és a hemoglobinszintet tartalmazta (**Mallya és mtsai 1981**). A Stoke Index a vörösvértest süllyedés sebességét, a CRP szintet, a reggeli ízületi merevség időtartamát és egy, a proximális interphalangeális ízületek synovitisére jellemző score-t használt fel (**Davis és mtsai 1990**). 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 (**3.3. Táblázat**)

### 3.3. Táblázat. A DAS (Disease Activity Score) különféle változatai

*4-változós DAS 44*

$$0.53938x\sqrt{\text{RAI}} + 0.06465x\text{Swjc}44 + 0.33x\ln\text{We} + 0.00722x\text{GH}$$

*3-változós DAS 44*

$$0.53938x\sqrt{\text{RAI}} + 0.06465x\text{Swjc}44 + 0.33x\ln\text{We} + 0.224$$

*4-változós DAS 28*

$$0.56x\sqrt{\text{TE}28} + 0.28x\sqrt{\text{Swjc}28} + 0.70x\ln\text{We} + 0.014x\text{GH}$$

*3-változós DAS 28*

$$(0.56x\sqrt{\text{TE}28} + 0.28x\sqrt{\text{Swjc}28} + 0.70x\ln\text{We})x1.08 + 0.16$$

*3-változós DAS 28T&S*

$$0.73x\sqrt{28\text{T\&S}} + 0.76x\ln\text{We} + 0.0016x\text{GH}$$

*2-változós DAS 28T&S*

$$(0.73x\sqrt{28\text{T\&S}} + 0.76x\ln\text{We})x1.085 + 0.24$$

Rövidítések: RAI-Ritchie artikuláris index (**Ritchie és mtsai 1968**); Swjc44-duzzadt ízületek száma 44 ízületet figyelembe véve; We-vörösvértest süllyedés sebessége; GH-a beteg általános egészségi állapota 100mm-es vizuális analóg skálán mérve; TE28-nyomásérzékeny ízületek száma 28 ízületet figyelembe véve; Swjc28-

duzzadt ízületek száma 28 ízületet figyelembe véve; 28T&S- duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma 28 ízületet figyelembe véve

Prevoos MLL, van't Hof HH, Kuper MA, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:44-48.

Van Gestel AM, Stucki G. Evaluation of established rheumatoid arthritis. *Baill Clin Rheumatol* 1999; 13:629-644.

A fent említett, főként klinikai és laboratóriumi változókon alapuló aktivitási indexeken felül kifejlesztettek olyan indexeket is, melyeket beteg kezébe adott kérdőívekre adott válaszok alapján számítanak ki és amelyek ilyen módon a páciens subjektív megítélésén nyugszanak. A **Mason** által 1992-ben leírt RADAR (Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology) kérdőív eredetileg három vizuális analóg skálát tartalmazott, melyek az ízületi duzzanatot, fájdalmat és nyomásérzékenységet értékelték, ennek alapján számították ki a RADAI-t (Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index). Ezt **Stucki és mtsai** 1995-ben, illetve **Hanly és mtsai** 1996-ban módosították.

A betegség kezelésére alkalmazott terápia hatékonyságának lemérésére való igény sarkallta a klinikusokat az úgynevezett remissziós kritériumok megalkotására. Az ACR (American College of Rheumatology) 20%-os és 50%-os remissziós kritériumait a **3.4. Táblázat** tartalmazza.

### 3.4. Táblázat. Az ACR remissziós kritériumai

20/50%-os csökkenés a következő változók közül 5-ben (az első kettő + még 3 szükséges)

1. Nyomásérzékeny ízületek száma
2. Duzzadt ízületek száma
3. Vörösvértest süllyedés
4. A beteg fájdalom megítélése vizuális analóg skálán
5. A betegség aktivitásának a beteg általi megítélése vizuális analóg skálán
6. A betegség aktivitásának orvos általi megítélése vizuális analóg skálán
7. A fogyatékoság mértéke (HAQ skálán)

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. **3.5. Táblázat.**

### 3.5. Táblázat. Az EULAR terápiás választ definiáló kritériumai

		Csökkenés a DAS-ban			
Aktivitás	Aktuális DAS28	Aktuális DAS44	>1.2	>0.6 és ≤1.2	≤0.6
Mérsékelt	≤ 3.2	≤ 2.4	jó válasz	közepes válasz	nincs válasz
Közepes	> 3.2 és ≤ 5.1	> 2.4 és ≤ 3.7			
Kifejezett	> 5.1	> 3.7			

Van Gestel AM, Prevoe MLL, van 't Hof MA, van Rijswijk, van de Putte LBA, van Riel PCLM. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the Preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organisation/International League Against Rheumatism Criteria. Arthritis Rheum 1996; 39:34-40.

A betegség komplett remissziójára az ARA (American Rheumatism Association) által 1981-ben kidolgozott kritériumrendszer használatos legszélesebb körben. **(3.6 Táblázat)**, bár egyes szerzők ennek a DAS-sal való felváltását javasolják inkább **(Prevoe és mtsai 1996)**.

### 3.6. Táblázat. Az ARA remisziós kritériumai 1981.

5 vagy több kritérium legalább 2 hónapon át való teljesülése szükséges
Reggeli ízületi merevség időtartama ≤ 15 perc
Nincs fáradékonyság
Nincs ízületi fájdalom (anamnesztikusan)
Nincs mozgásra jelentkező ízületi érzékenység vagy fájdalom
Nincs lágyrész duzzanat az ízületeknek illetve inüvelyeknek megfelelően
Vörösvértest süllyedés < 30 mm/h (nő), illetve 20 mm/h (férfi)
Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1981; 24:1308-1315

### 3.4. A vizsgálatok során alkalmazott módszerek áttekintése

#### 3.4.1. A myocardium Ga-67-citrát szcintigráfiáról

A gallium 67 citráttal végzett szcintigráfia alkalmazása 1969-re nyúlik vissza, ekkor **Edward és munkatársai** lágyszöveti tumorok lokalizációját végezték ezen módszer felhasználásával. A gyulladásos léziók kimutatására először 1971-ben alkalmazták (**Lavender és mtsai**), azóta helye a gyulladás-szcintigráfias módszerek között széles körben elfogadottá vált. A gallium a  $Fe^{2+}$  szerkezeti analójaként képes beépülni a gyulladásos léziókba és dúsulása várható a fokozott vasmetabolizmus helyein. Ezen jelenség hátterében a fokozott vascularis permeabilitást, a leukocytákban és aktivált T lymphocytákban főleg a transferrin receptorokon keresztül történő akkumulációt, a laktoferrin lokális halmozódását és egyes baktériumok siderophorjaiba való beépülést feltételezzük. Intravénás beadást követően a gallium 70%-ban kötődik plazmafehérjékhez, 30%-ban pedig a transferrinhez és a haptoglobinhoz. Ezt követően a beadott mennyiség 15-25%-a excretálódik a vizelettel, döntően az első 24 órában, 10%-át a belek excretálják a székletbe legfőképpen az első héten, a fennmaradó rész eloszlik a plazmában és a lágyszövetekben és kb. 25 napos biológiai felezési idővel távozik. Normális esetben dúsul a könnymirigyben, a nyálmirigyekben, a sternumban, gyermekkorban a thymusban, a laktáló emlőkben, a májban, a csöves csontok növekedési zónáiban (különösen gyermekkorban), valamint a lymphoid szövetekben. A Ga 67 citrát szcintigráfia szenzitivitását egyes vizsgálok 90%-ra, specificitását pedig 64%-ra teszik a gyulladásos góccok kimutatásában (**Ebright és mtsai 1982**). Az autoimmun kórképekben kialakult myocardialis érintettség korai kimutatásának komoly terápiás konzekvenciái lehetnek. Ennek oka, hogy a szívizomban zajló gyulladás potenciálisan reverzibilis lehet, a fel nem ismert myocarditissel kapcsolatos myocardialis károsodás pedig az idő előrehaladtával dilatatív cardiomyopathiához és pangásos szívelégtelenséghez vezethet, mely önálló halálóki tényezővé is válhat. A myocarditis diagnózisa szempontjából „gold standardnak” jelenleg az endomyocardialis biopszia tekinthető, de a módszer invazív, hazánkban nehezen elérhető, a mintavétel eredményessége pedig megkérdőjelezhető amennyiben a gyulladás fokális vagy elszórt elhelyezkedésű, nem beszélve arról, hogy a myocarditis szövettani diagnózisát illetően a pathológusok között sem egységes az álláspont. A gyulladásos komponens fontosságára utal az az adat, mely szerint idiopathiás dilatatív cardiomyopathiás betegekben 8-25%-ra tehető a biopsziával igazolt myocarditis gyakorisága (**O’Connel és mtsai 1984**). Nagy

gyakorlati jelentőségű lenne egy olyan nem invazív módszer, amely a szívizom gyulladásos érintettségét képes lenne kimutatni. A myocardialis Ga 67 citrát szcintigráfiát egyes szerzők egyenesen szűrő módszernek is ajánlják a megmagyarázhatatlan vagy ismeretlen hátterű dilatatív cardiomyopathiák eseteiben (**O'Connel és mtsai 1984**).

### 3.4.2. A Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfiáról

A nyelőcső motoros betegségeinek komplex, mind strukturális, mind funkcionális diagnosztikájára szolgáló módszerek (röntgen kontrasztanyag nyelőcső passzázs vizsgálat, endoszkópia, manometria illetve a 24 órás pH monitorozás) sorában a szcintigráfiás passzázs vizsgálat szerepe egészen az utóbbi évekig nem kapott jelentősebb szerepet. A nyelőcső clearance vizsgálatára a radioizotópos módszert **Kazem** alkalmazta először **1972-ben**. Azóta az általa leírt és alkalmazott eljárás módosított változatairól hazai munkacsoportok is jelentettek meg közleményeket (**Simon és mtsai 1985, Szántai és mtsai 1994**). Az erre a célra alkalmazni kívánt radiofarmakkal szemben támasztott követelmények, hogy fiziológiás anyag legyen, a vizsgálat ideje alatt az alkalmazott formájában maradjon (a folyadék folyékony formában, a szilárd anyag solid fázisban), ne tapadjon ki a nyelőcső falára, ne szívódjon fel, alkalmazása során standardizálható legyen és megbízható normál értékek legyenek nyerhetők. Ezen kívánalmaknak leginkább a Tc99m kénkolloid felel meg, ezt használják a legelterjedtebben, de használatos a Tc99m DTPA (dietylén-triamin-pentaecetsav) és 81mKr is erre a célra. A radiofarmakot leggyakrabban 5-15 ml vízben oldják vagy félfolyékony, esetleg szilárd táplálékba keverik. A folyékony anyag (víz) előnye, hogy könnyen preparálható és az eredmények összehasonlíthatók más, szintén folyékony anyagot alkalmazó vizsgálok eredményeivel. A félfolyékony és összerágott szilárd táplálék mellett szól az, hogy a mindennapos étkezési szokásokat tekintve fiziológiásabb. A vizsgálat során a beteg testhelyzete függőleges (ülő), vagy fekvő lehet, az előző fiziológiásabb, az utóbbi esetén pedig a módszer érzékenyebb. A vizsgálatra a beteg éhgyomorral kerül, a gyűrűporcot radioaktív markerrel kijelölik, majd egy előzetes próba után egy adott jelre egyszerre nyeli le a radioaktív kortyot vagy falatot, majd 15-60 s-ig nem nyel. Ezután a módszerek többsége szerint 1-40, meghatározott időközönkénti úgynevezett száraz nyelés (nyálnyelés) következik. Egyes vizsgálok több egymást követő nyelés alkalmazását ajánlják az intra-individuális variabilitás kizárására (**Tatsch és mtsai 1991, Klein és mtsai 1991**), míg más tanulmányok egészséges önkénteseken elvégzett vizsgálatokra támaszkodva azt találták,

hogy folyékony anyag nyelése esetén már az első nyelést követően tökéletesen megítélhető a nyelőcső clearance **(Fischer és mtsai 1982)**.

A radioaktív bólus intraesophagealis mozgását gammakamerához kapcsolt számítógépes adatfeldolgozó rendszer rögzíti. Az adatgyűjtés során a bólus nyelést követően nagy (0,2-1sec/frame), majd a száraz nyelések alatt kisebb (4-30 sec/frame) frekvenciával digitális felvételsorozat készül. Ezt követően az adatfeldolgozás során a bennünket érdeklő régiók (ROI-k) kijelölése után időaktivitás görbéket és/vagy parametrikus képeket állítunk elő. A parametrikus kép alapja egy derékszögű koordináta-rendszer, melynek függőleges tengelyén a nyelőcsőn belüli pozíciót, vízszintes tengelyén az időt ábrázolják. Így a parametrikus (kondenzált) kép egy-egy oszlopa a vizsgálat egy-egy képén az oesophagus menti aktivitás-eloszlást reprezentálja **(Svedberg és mtsai 1982, Klein és mtsai 1984)**. Ezeket időben egymás mellett megjelenítve, egy képen követhető az idő függvényében az aktivitás változása az oesophagus teljes hosszában. A passzázs kvantitatív értékelésére az idő-aktivitás görbék használatosak. Ezek a nyelőcső egészéről, a felső, a középső és alsó harmadról, valamint a gyomor fundusának vetületéről készülnek **(Russel és mtsai 1981, Blackwell és mtsai 1983)**. A nyelőcső ürülését vagy folyamatában, az összaktivitásnak bizonyos idő elteltével kiürült százalékában adják meg **(Tatsch és mtsai 1991)**, de gyakrabban az áthaladási (tranzit) időt határozzák meg, amely az oesophagus vetületében a bólus megjelenésétől, az összaktivitás meghatározott (általában 90%-ának) kiürüléséig eltelt időnek felel meg. Egészséges egyénben ez 5-15 s közötti idő alatt érdemi aktivitásreziduum hátrahagyása nélkül jut a gyomorba. Egyes vizsgálók a nyelőcső szcintigráfiának abdominális külső kompresszióval kiegészített gastroesophagealis szcintigráfiával való kombinálását javasolják hiatus hernia illetve a gastroesophagealis reflux kizárása céljából **(Kjellén és mtsai 1987)**. A görbék és a parametrikus képek kvalitatív értékelésével az egyes görbe illetve képtípusok alapján a motilitászavarok csoportokra oszthatók. A két jellegzetes típus az adinamiás és az inkoordinált motilitás zavar. Előző esetén a bólus a nyelőcső egy bizonyos pontján megakad, ott esetleg retrográd mozgást végez, majd az ismételt nyelések kapcsán fokozatosan, későn, vagy a vizsgálati idő alatt nem is jut a gyomorba. Az inkoordinált típusban szintén megreked a bólus, ott intenzív előre-hátra ingamozgást végez, de azt követően spontán vagy egy következő nyeléssel a gyomorba kerül **(Szántai és mtsai 1994)**. A nyelőcső szcintigráfia szenzitivitását a különböző motoros nyelőcső betegségek kimutatására több tanulmány is vizsgálta. **Taillefer 1990**-ben az összesített szenzitivitást 92%-nak, a specificitást 88%-nak találta.

### 3.4.3 A Tc99m HMPAO jelzett leukocytá szcintigráfiáról

A gyulladás szcintigráfiás módszerekkel történő ábrázolása mindig is komoly kihívást jelentett a nukleáris medicina számára. Többféle radiofarmakont használtak és használnak a szervezetben zajló gyulladásos folyamatok kimutatása és lokalizációja céljából **(3.1. Táblázat)**.

### 3.7. Táblázat. Gyulladás-szcintigráfiás módszerek

<i>Tc99m jelzett radiofarmakonok</i>	<i>Egyéb radiofarmakonok</i>
Tc99m HMPAO jelzett leukocyták	In 111 jelzett leukocyták
Tc99m pertechnetát	Gallium 67 citrát (Ga 67)
Tc99m metilén difoszfónát	Indium 111 klorid (In 111)
Tc99m nanokolloid	
Tc99m liposzómák	
Tc99m HMPAO jelzett lymphocyták	
Tc99m jelzett humán poliklonális IgG	In 111 jelzett humán poliklonális IgG
Tc99m jelzett J001	In 111 jelzett J001
Tc99m jelzett speciális antitestek (anti-CD3, anti-CD4, anti-E-selectin, anti-TNF $\alpha$ , anti-IL1, -IL2, -IL6, -somatostatin receptor)	In 111 jelzett speciális antitestek (anti-CD3, anti-CD4, anti-E-selectin, anti-TNF $\alpha$ , anti-IL1, -IL2, -IL6, -somatostatin receptor)

A gyulladásos sejtek in vivo migrációjának kimutatására szolgáló szcintigráfiás módszert 1976-ban **McAfee** írta le először a leukocyták In111-oxinnal történő jelzése formájában, az első klinikai alkalmazás pedig **Thakur** nevéhez fűződik 1977-ben. Azóta számos különféle módszert próbáltak ki és alkalmaztak a klinikai gyakorlatban. Az In111 jelzések technika költsége relatíve magas, dozimetriai tulajdonságai kedvezőtlenek. Emiatt került előtérbe az izotóp laboratóriumokban széles körben elterjedt, kisebb sugárterheléssel járó, de a szcintigráfiás kép nagyobb felbontását is lehetővé tevő Tc99m jelzett radiofarmakonokkal való fehérvérsejt jelzés technikája. Erre a célra a legkedvezőbbnek a hexamethyl propilénamin oxim (HMPAO) bizonyult, mely lipofil komplexet képezve jut át a sejt

membránján, majd intracellulárisan egy második, hidrofil komplexet képezve mintegy „csapdába esve” nem tud visszadiffundálni a sejtmembránon át.

A leukocyták szeparálása és jelzése a következőképpen történik:

Az anticoagulánst és plazmaexpandert tartalmazó fecskendőbe levett 40-50 ml vér szobahőn való ülepitése utáni felülúszót centrifugáljuk, majd az üledékben lévő leukocyták életképességét tripánkék festékekkel ellenőrizzük. Amennyiben a sejtek több mint 90%-a viabilisnek bizonyult, 250MBq aktivitású Tc99m HMPAO-t adunk hozzá, majd szobahőn inkubáljuk. Ezt követően előzőleg félretett felülúszót hozzáadva ismét centrifugáljuk, majd a sejteket tartalmazó üledéket újra felülúszóban reszuszpendáljuk, megmérjük az aktivitását és a jelzést követő 30 percen belül visszainjektáljuk a betegnek.

A reinjektálás után a jelzett leukocyták a vérpályába jutva részben eloszlanak, részben marginalizálódnak a májban, a lépben és a csontvelőben, a nem marginalizálódott hányad (kb. 40%-50%) 30-45 percen belül recirkulál a beadás helyére. A vérben a Tc99m HMPAO jelzett fehérvérsejtek féléletideje 4 óra, ami részben a Tc99m leoldódásának, részben a sejtek pusztulásának illetve a gyulladás helyén le nem kötött hányadnak a retikulo-endotheliális rendszerben (RES-ben) való kitapadásának következménye. A leoldódott, valamint a sejtek pusztulása révén szabaddá vált radiofarmakon nagy része a vesén keresztül, kisebb része az epébe választódik ki.

A reinjektálást követően a tüdőben egy „first pass” transit aktivitás is kialakul, amit a szeparálás és jelzés során aktiválódott granulocyták egy populációjának a tüdő kis ereiben való kitapadásával hoznak összefüggésbe (**Saverymuttu és mtsai 1983**).

A vizsgálat elvégzésére általában olyan esetekben kerül sor, amikor a klasszikus klinikai vizsgáló módszerekkel a beteg panaszainak pontos okát nem sikerült tisztázni, de a háttérben infektív eredet, vagy legalábbis lokális leukocytákkal járó kórkép gyanítható. A leggyakoribb indikáció az ismeretlen eredetű lázas állapot gyulladásra utaló jelekkel. További indikációk: ortopédiai műtéteket (elsősorban az ízületi endoprotézisek beültetését) követő másodlagos fertőzések, az ízületi implantációkat követő ízületi és csontfájdalmak foglalják el, de emellett az osteomyelitis, sebészeti beavatkozás utáni postoperatív septikus állapotok, hasi illetve légyszervi tályogok, gyulladással járó bélbetegségek, bakteriális endocarditis, artériás graftok gennyedései, intrathorakális fertőzések, a központi idegrendszer gennyes infekciói, a húgy- és ivarszervek fertőzései is fontos indikációs területet képeznek.

A vizsgálat elvégezhetősége nagyban függ a beteg fehérvérsejt számától, tekintve hogy a betegtől levett 50-100 ml saját vérből legalább  $10^8$  leukocytá szeparálására és jelzésére van

szükség. Ez más szóval azt is jelenti, hogy a leukopeniás betegek esetén a vizsgálat elvégezhetősége kérdéses. A képkotást a jelzett fehérvérsejt szuszpenzió visszainjektálását követően 3-4 illetve szükség esetén 24 óra múlva végezzük.

A képek elemzése jelentős gyakorlatot igényel, tekintve hogy a jelzett leukocyták fentebb említett okoknál fogva normál esetben is akkumulálódnak a retikulo-endotheliális rendszerben. Ennek megfelelően jelentős mértékben vizualizálódik a máj, a lép, a csontvelő, ami zavaró tényező lehet még gyakorlott vizsgáló számára is.

## 4. Betegek és módszerek

### 4.1. PSS-ben szenvedő betegek Ga-67-citrát szívizomszcintigráfiás vizsgálata

#### 4.1.1. Betegek

Random módon válogatott, a DEOEC III.sz. Belgyógyászati Klinikájának speciális szakrendelése által gondozott 16 PSS-es beteg esetén került sor a vizsgálatra, valamennyi megfelelt a PSS 1980-as ACR diagnosztikai kritériumainak (**Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee 1980**). 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 bőrgyógyászti 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 (**4.1. Táblázat**). A fennmaradó 6 beteg közül a terheléses EKG vizsgálat negatív eredményt hozott 3 esetben, 3 betegnél pedig ergometriát polyarthritis és/vagy izomgyengeség miatt nem lehetett végezni.

#### 4.1. Táblázat. 16 PSS-ben szenvedő beteg klinikai adatai

Név	Myocardium <sup>67</sup> Ga felvétel	Életkor a betegség kezdetén (év)	Betegség tartam (év)	Nem	Szervi manifesztáció	Cardiális tünetek

F.Z.	1	60	29	N	T, O, P, L	A, ST
G.E.	1	44	14	N	T, H, O, P, D	
J.E.	1	38	6	N	T, H, O, P, L	
J.F.	1	49	21	N	T, O, P, TP, D	A, Pe
P.A.	1	56	1	N	H, P, TP, L	A
S.J.	1	38	5	N	T, O, M, P, L	A
P.J.	1	61	8	N	T, M, P, L	A
Sz.J.	1	38	5	N	T, O, M, P, L	
Cs.I.	1	44	3	N	T, P, TP, L	
M.J.	1	28	7	N	T, H, O, P, TP, L	Pe
K.S.	1	35	4	N	T, H, P, TP, D	Pe
Z.J.	2	65	4	F	T, H, TP, D	A
S.E.	3	62	4	N	T, H, O, P, TP, D	A, Pe, V
S.K.	3	65	5	N	T, H, O, P, TP, D	A, Pe, V
St.J.	3	59	3	N	T, O, P, L	A
B.B.	3	53	16	N	T, H, O, C, P, AC, L	ST

Rövidítések: T= teleangiectasia; O= oesophagealis érintettség; P= pulmonális érintettség; L= limitált cutan szisztémás sclerosis; H= bőr hypo- és/vagy hyperpigmentáció; D= diffúz cutan szisztémás sclerosis; TP= anti-topoizomeráz antitest pozitivitás; M= myositis; C= calcinosis; AC= anti-centromer antitest pozitivitás; A= angina pectoris az anamnézisben; ST= supraventriculáris paroxizmális tachycardia; Pe= pericarditis az anamnézisben; V= ventrikuláris extrasystolia

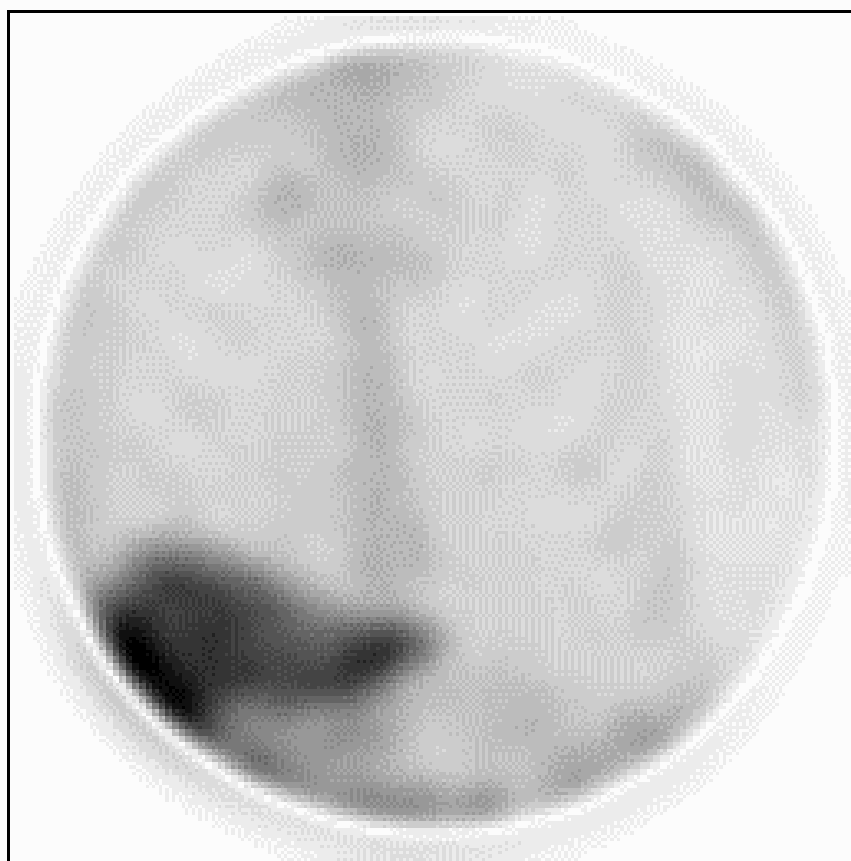
#### 4.1.2 A szív Ga-67-citrát szcintigráfias vizsgálata

A képalkotást 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 keV±20%) adatgyűjtést végeztünk 15 percig vagy 400 000 beütésszámgig, ezt követően a nagyobb beütésszám és a rövidebb begyűjtési idő, valamint a jobb statisztika érdekében kétszatornás (185 keV±20% és 93 keV±15%) adatgyűjtést alkalmaztunk 12 percig vagy 1 millió beütésszám eléréséig. 128x128-as képeket készítettünk, az adatfeldolgozást pedig a DIAG computer rendszerrel végeztük. Mind a nyers, mind pedig a Metz-szűrt képeket

értékeljük 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 myocardiális radiofarmakon felvétel, mely a sternum aktivitását nem éri el; 3= a sternum aktivitását elérő myocardiális halmozás; 4= a sternumét meghaladó myocardiális 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 (4.1. Ábra).

**4.1. Ábra. Myocardium Ga-67-citrát szcintigráfias vizsgálat.** A mellkas anterior Metz-szűrt képén a szív vetületében érdemi halmozás nem figyelhető meg.



#### *4.1.3. 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.

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

A szcintigráfiás vizsgálattal 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 cardialis 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.

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

#### *4.2.1 Betegek*

22, a DEOEC III.sz. Belgyógyászati Klinikáján gondozott kevert kötőszöveti betegségben szenvedő beteget vizsgáltunk. 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 **(4.2. Táblázat)**.

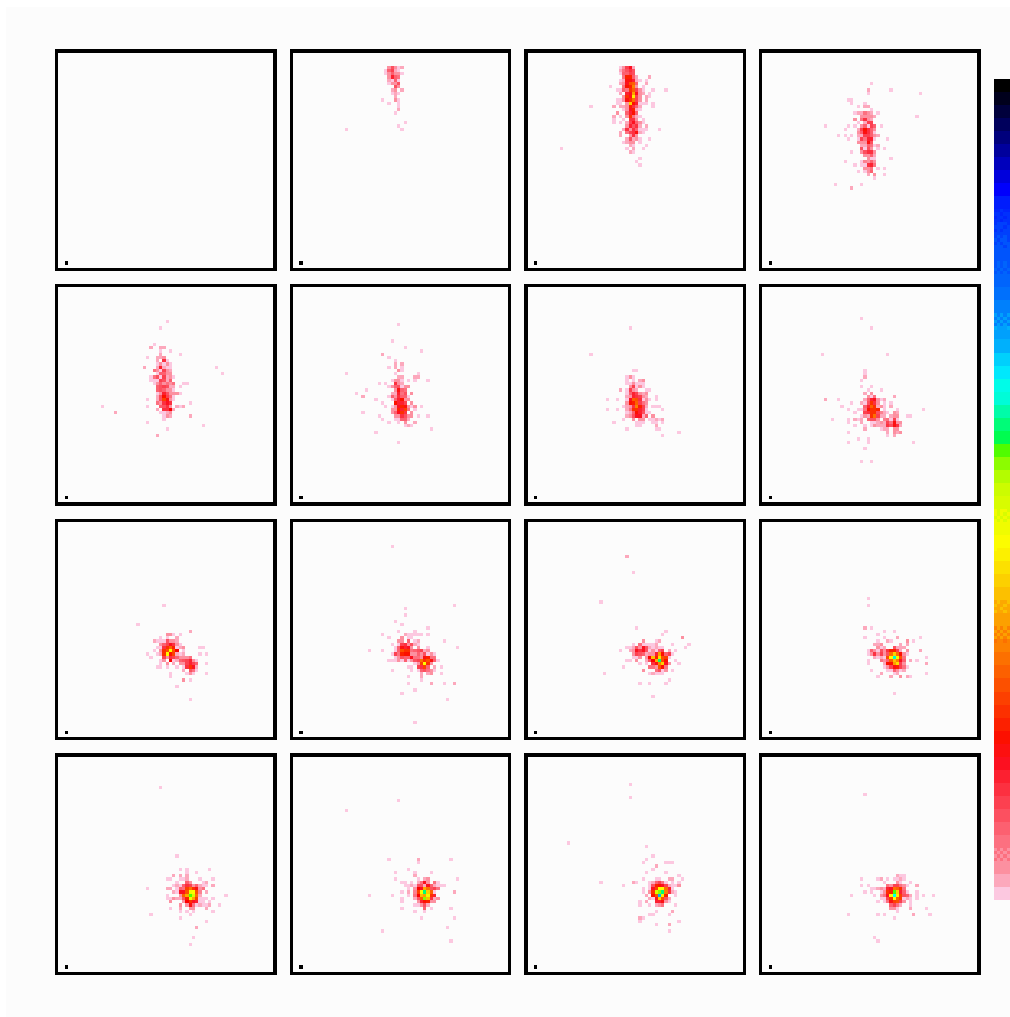
#### 4.2. Táblázat 22 MCTD-ben szenvedő beteg adatai

Szervi manifesztáció	Gyakoriság (%)
Arthralgia	82 %
Raynaud jelenség	77%
Kézduzzanat	68%
Myositis	59%
Dysphagia	59%
Polyclonalis immunglobulin szaporulat	59%
Nyeletéses Rtg vizsgálat pozitivitása	54%
Anti-SSA (Ro) pozitivitás	41%
Anti cardiolipin pozitivitás	41%
Bőrtünetek	32%
Arthritis	23%
Vasculitis	8%
Anti-SSB (La) pozitivitás	4.5%

#### 4.2.2. A nyelőcső motilitásának Tc99m DTPA szcintigráfias vizsgálata

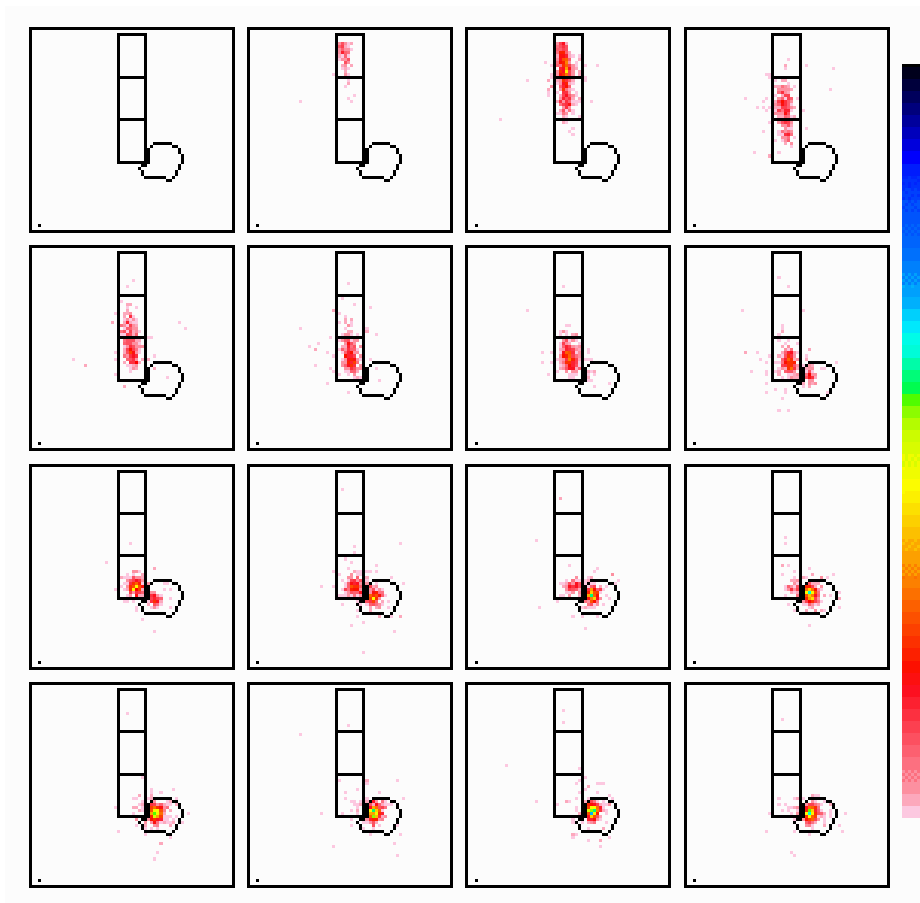
A betegek éhgyomorral (12 órás éhezés után ) a gammakamera (MB-92000, Gamma Művek) alatt fekvő helyzetben egy próbanyelést követően adott jelre 10 ml csapvízben oldott 20 MBq radioaktivitású DTPA-t nyeltek le. Ezt követően 60 s-ig nem nyeltek, majd ismét adott jelre két újabb, ezúttal úgynevezett száraz 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 **(4.2. Ábra)**.

4.2. **Ábra.** Normális nyelőcső tranzit primer képsora. A radiofarmakon bólus 12s-on belül elhagyja a myelócsövet.

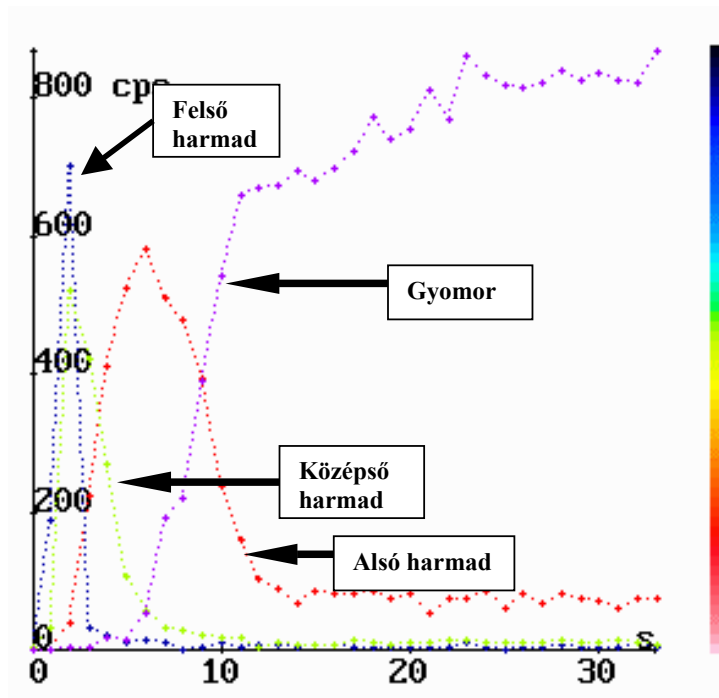


Az adatfeldolgozás során a bennünket érdeklő területek (ROI-k) kijelölését követően (4.3. **Ábra**) idő-aktivitás görbéket (4.4. **Ábra**) és parametrikus (kondenzált) képeket (4.5. **Ábra**) állítottunk elő az egész oesophagus, valamint a gyomorfundus látótérbe eső részének vetületéről.

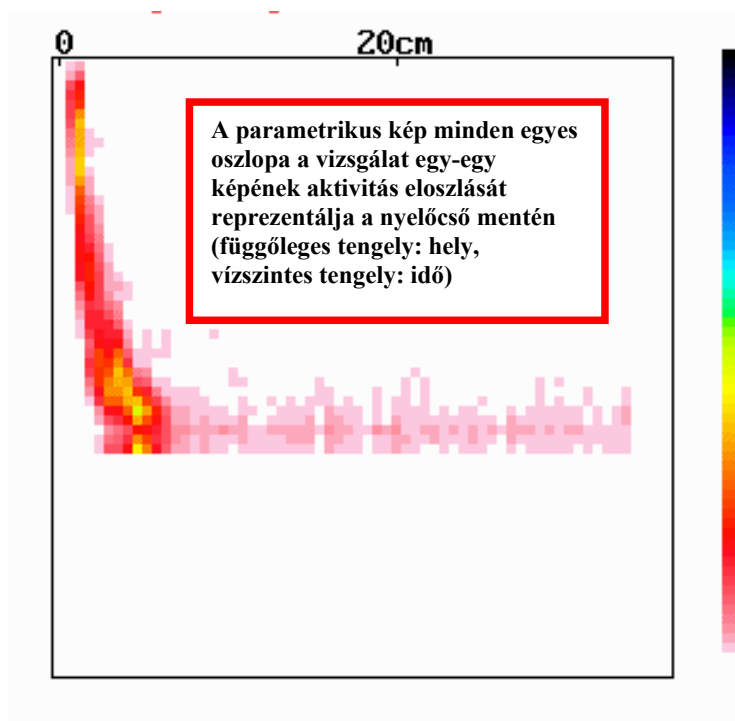
4.3.Ábra. Normális nyelőcső tranzit primer képsora a nyelőcsőtest felső-középső-alsó harmadára és a gyomorfundusra kijelölt ROI-kkal.



4.4. Ábra Kép. Normális nyelőcső tranzitgörbék.



#### 4.5. Ábra. Normális nyelőcső tranzit parametrikus képe.



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.

### 4.3. Rheumatoid arthritises betegek Tc99m HMPAO leukocytá izületi szcintigráfias vizsgálata

#### 4.3.1. Betegek

Huszzonegy, a DEOEC I.sz. Belgyógyászati Klinikájának reumatológiai szakrendelése által gondozott, az American Rheumatism Association diagnosztikus kritériumainak megfelelően definitív rheumatoid arthritisben szenvedő beteget vizsgáltunk. A nem megoszlás a következő volt: 18 férfi és 3 nőbeteg. 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. A vizsgálati protokollt a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Klinikai Kutatás-és Vizsgáló Bizottsága engedélyezte. A részt vevő betegek a vizsgálat menetéről részletes írásos tájékoztatást kaptak és beleegyező nyilatkozatot írtak alá.

#### 4.3.2. Módszerek

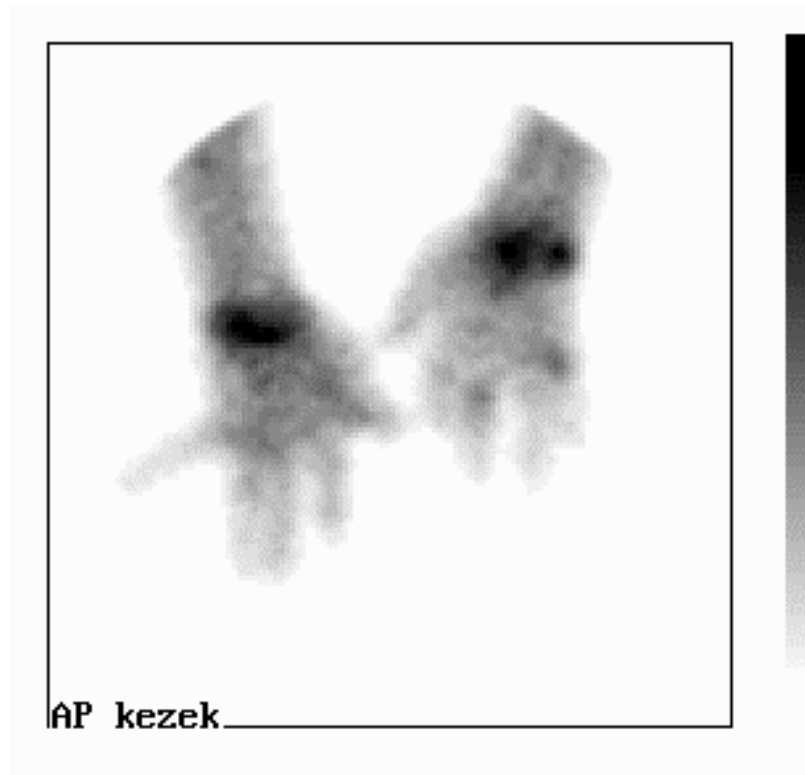
A betegek klinikai és laboratóriumi adatait erre a célra rendszeresített adatlapon rögzítettük és értékeltük. Az EULAR által 1996-ban validált négyváltozós Disease Activity Score-t (DAS-t) a következő képlet alapján számítottuk ki:

$$DAS = 0.54X\sqrt{RAI} + 0.065XSwjc44 + 0.33XlnWe + 0.0072XGH$$

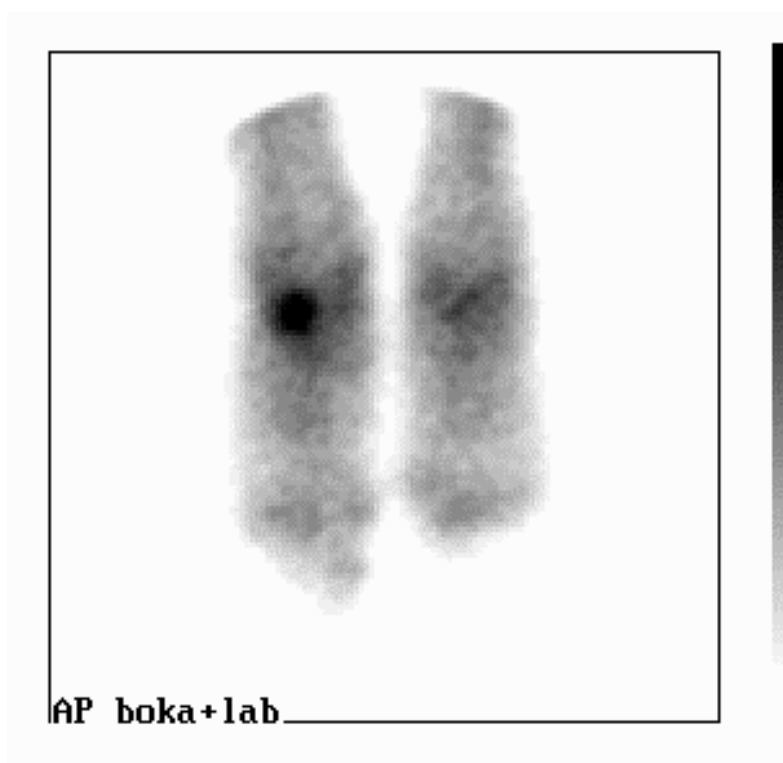
ahol RAI a Ritchie artikuláris index, Swjc a duzzadt ízületek száma, a We a vörösvértest süllyedés, GH pedig a beteg saját véleménye általános állapotának súlyosságát illetően 100 mm-es vizuális analóg skálán mérve.

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 egyelőre 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 (**4.6. és 4.7. Ábra**).

**4.6. Ábra. AP felvétel: Rheumatoid arthritises beteg Tc99m HMPAO jelzett leukocytá izületi szcintigráfias vizsgálata (csuklók + kezek). A csuklóknak, a jobb MCP sornak és a bal III. és V. PIP izületnek megfelelően jelentős radiofarmakon halmozás látható.**

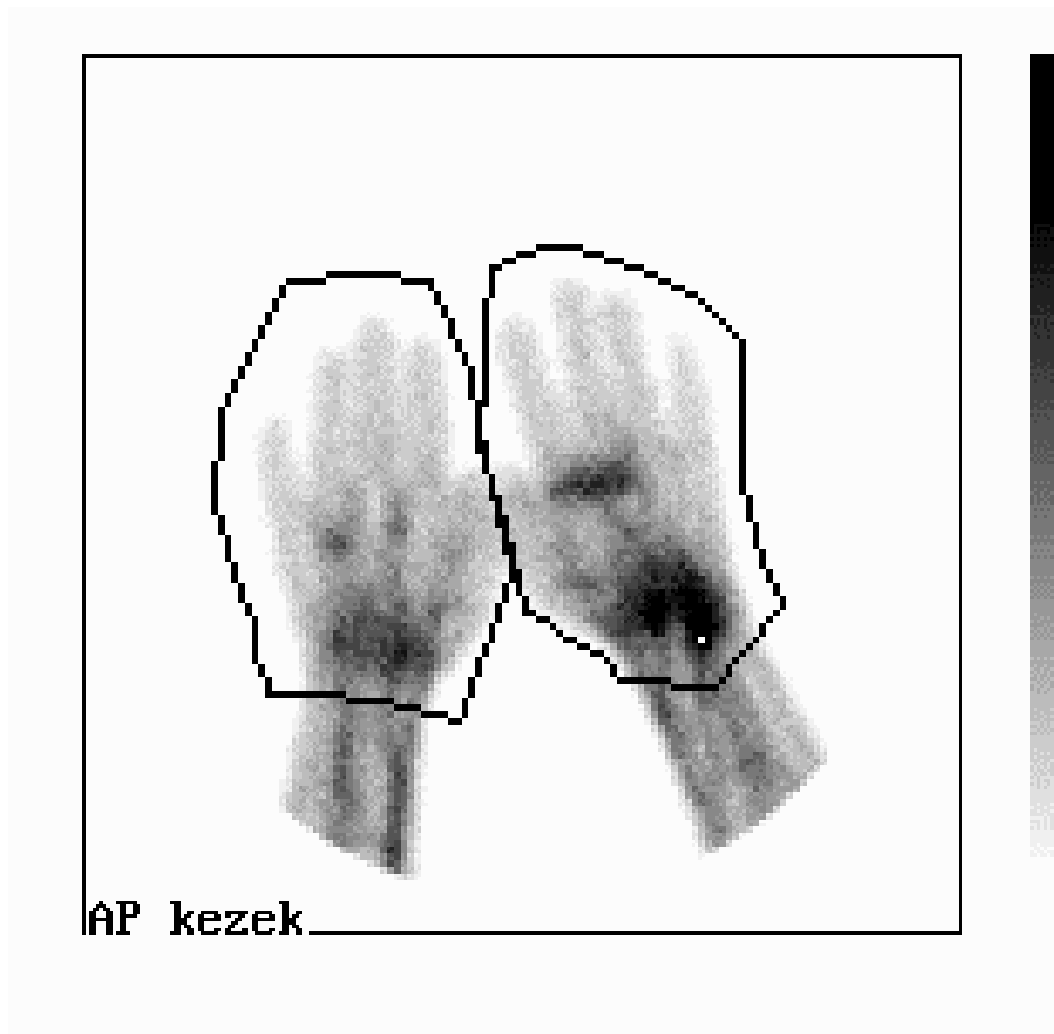


**4.7. Ábra. AP felvétel: Rheumatoid arthritises Tc99m HMPAO jelzett leukocytá izületi szcintigráfias vizsgálata (bokák + lábak). Jobb oldali dominanciával mindkét bokaizületnek megfelelően látható radiofarmakon halmozás.**

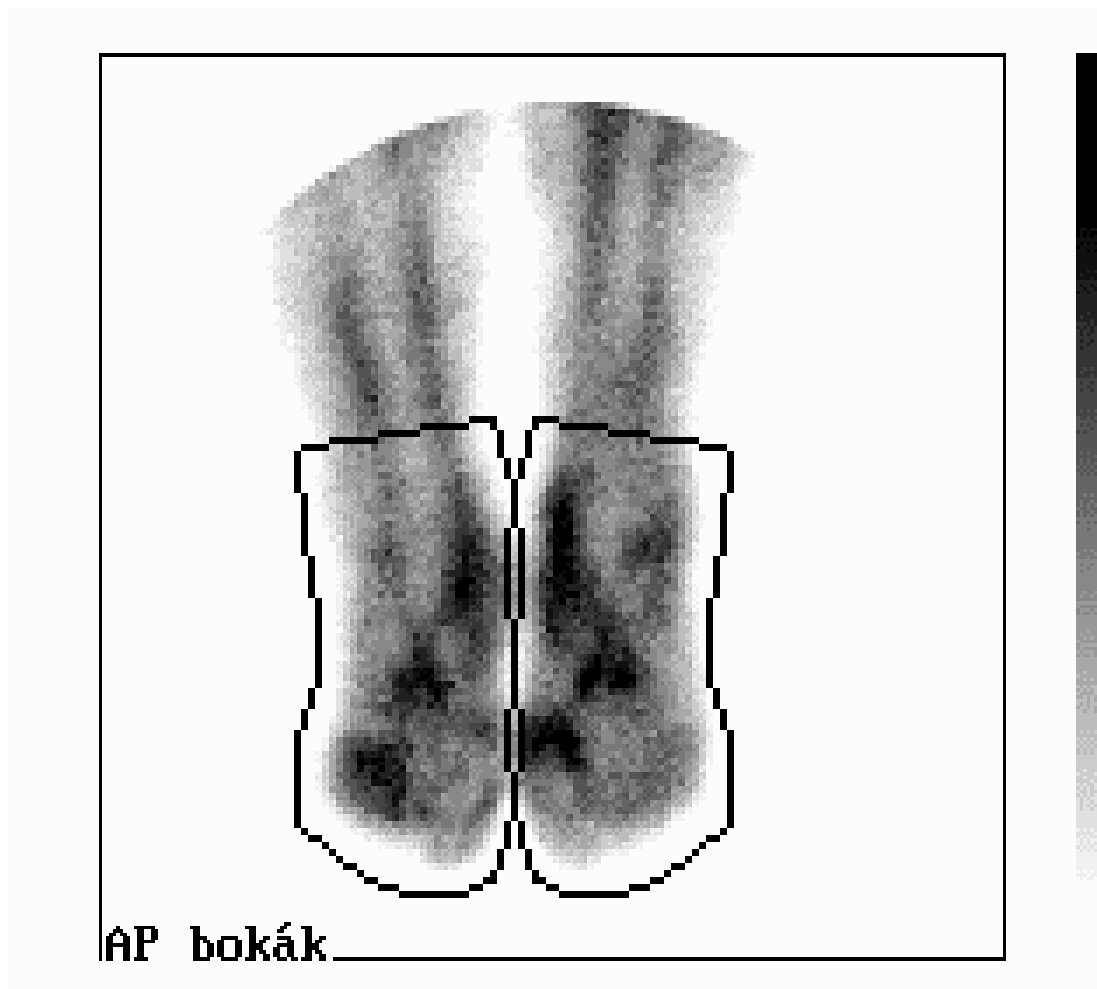


A képeket részben (a) vizuálisan, szemi-kvantitatív módon értékeltük, részben (b) kiszámoltuk az egyes ízületi areák regionális radiofarmakon felvételét a következő módon. A kezek és csuklók valamint a bokák és lábak köré ROI-kat jelöltünk ki (4.8. és 4.9.Ábra) és az ott mért radiofarmakon felvétel fokát a beadott aktivitás százalékában fejeztük ki (a Tc99m bomlásra korrigálva).

**4.8. Ábra. AP felvétel: Rheumatoid arthritises beteg Tc99m HMPAO jelzett leukocytá izületi szcintigráfias vizsgálata (csuklók + kezek). Láthatók a kijelölt területek köré vont ROI-k.**



**4.9.Ábra. AP felvétel: Rheumatoid arthritises beteg Tc99m HMPAO jelzett leukocyta izületi szcintigráfias vizsgálata (bokák + lábak). Láthatók a kijelölt területek köré vont ROI-k.**



A regionális radiofarmakon felvétel fokát összegezve egy szummációs paramétert (kumulatív radiofarmakon felvételi index) képeztünk, melyet a beteg esetében kiszámolt DAS-sal vetettünk össze.

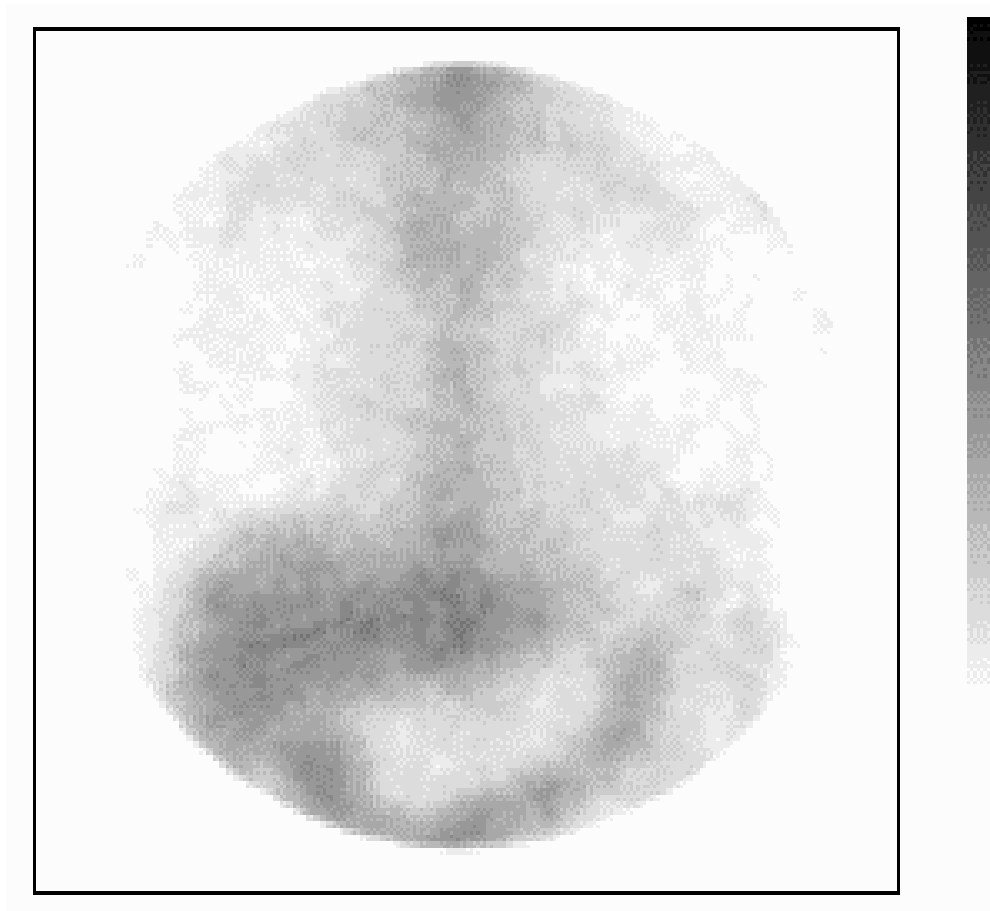
Tíz, korban illesztett beteg szerepelt kontroll csoportként, akik egyéb okból kifolyólag kerültek vizsgálatra. A klinikai diagnózisok a következők voltak: emlőrák, krónikus cholecystitis és gluteális tályog egy-egy esetben. Emellett 4 betegnél ismeretlen eredetű lázas állapot és 3 betegnél osteomyelitis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

## 5. Eredmények

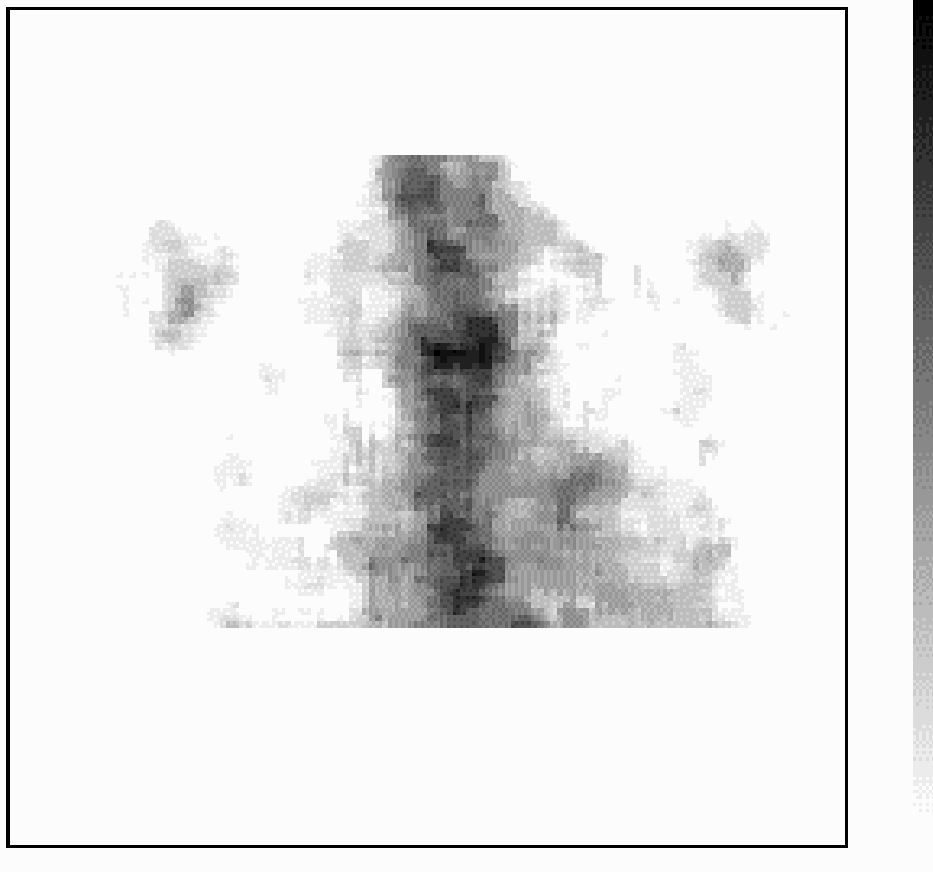
### 5.1. PSS-ben szenvedő betegek Ga-67-citrát szívizom szcintigráfias vizsgálata

Fokozott radiofarmakon felvételt 5 sclerodermás beteg esetében találtunk. 1 esetben gyengén pozitívnak (5.1. **Ábra**), 4 esetben egyértelműen pozitívnak (az intenzitás a sternuméval közel megegyező) (5.2. **Ábra**), minősítettük a radiogallium felvételt.

**5.1. Ábra. Myocardium Ga-67-citrát szcintigráfia.** A mellkas anterior nézetű simított képén a szív vetületében kismértékű radiofarmakon halmozás figyelhető meg.



**5.2. Ábra. Myocardium Ga-67 szcintigráfia.** A mellkas anterior nézetű Metz-szűrű képén a szív vetületében kifejezett radiofarmakon halmozás figyelhető meg.



A pozitívnak minősített esetek közül 3 tartozott a diffúz sclerodermás csoportba (**4.1. Táblázat**). 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 tartozókéknál ( $44,6 \pm 10,7$  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 diagnosztizálásának felállításakor 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.

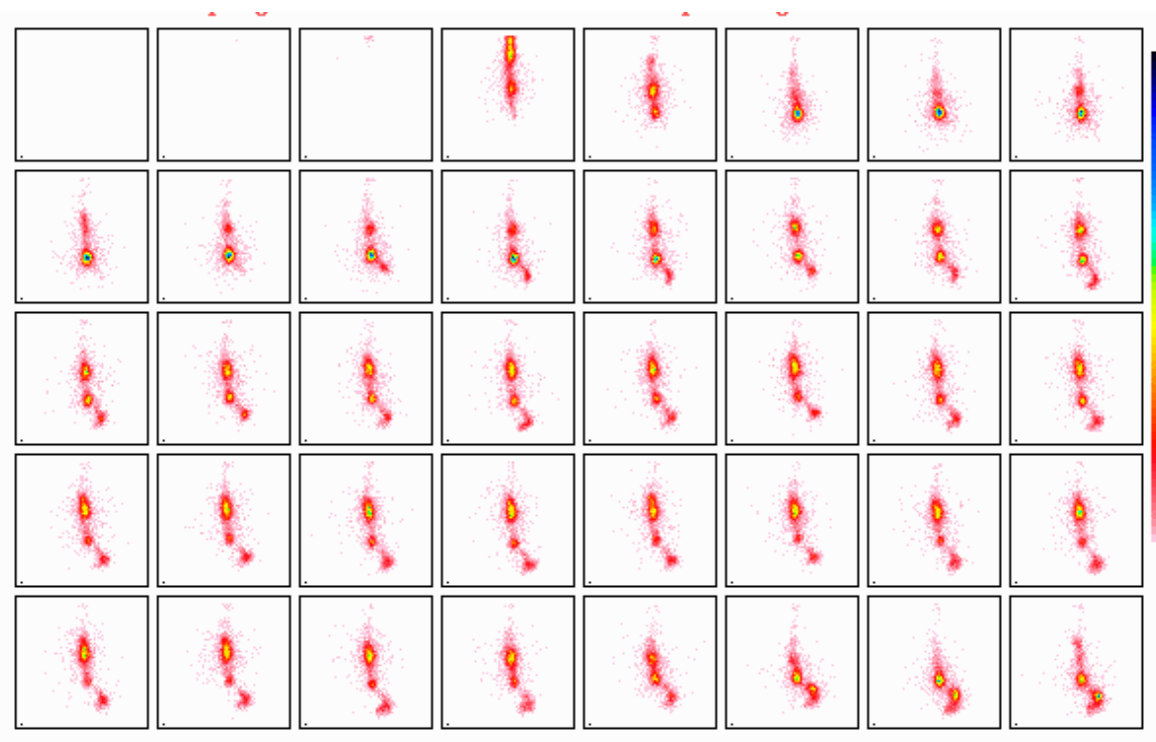
Creatin foszfokináz MB(CPK-MB), laktát dehidrogenáz (LDH) izoenzim emelkedést illetve akut myocarditisre jellemző klinikai és/vagy EKG elváltozást egy esetben sem találtunk,

echocardiográfias 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 szcintigráfias lelethez vezethetett volna.

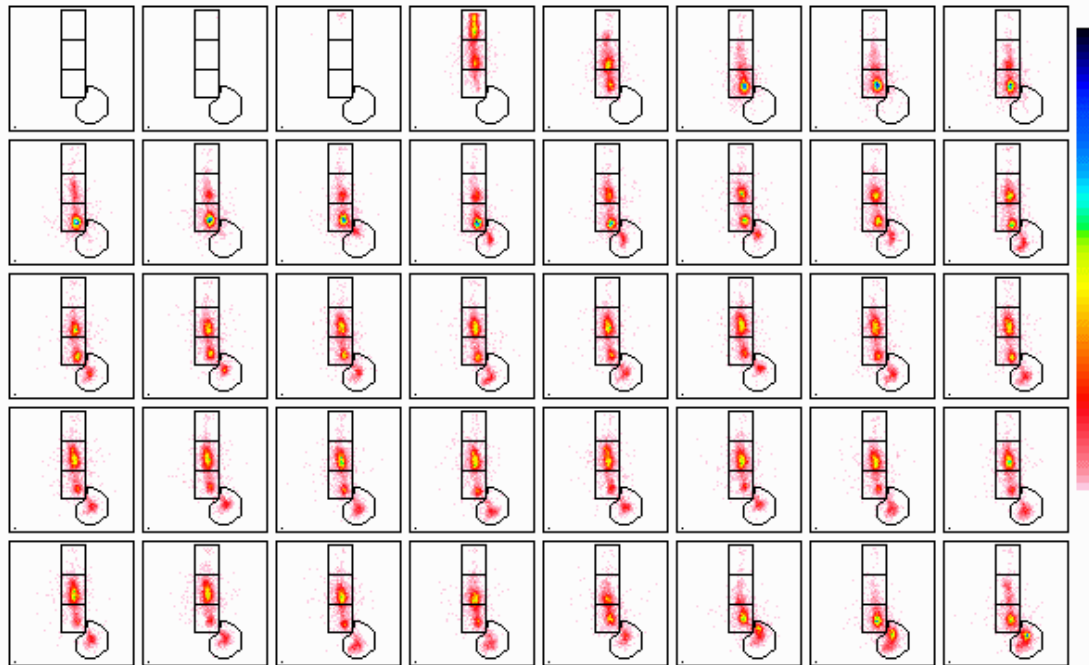
## 5.2. Kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) szenvedők Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfias vizsgálata

A radiofarmakon oesophagealis tranzitidejének nyomon követése kapcsán a nyelőcső-tranzit megnyúlását a betegek 59%-ában észleltük (5.3.-5.6. Ábra).

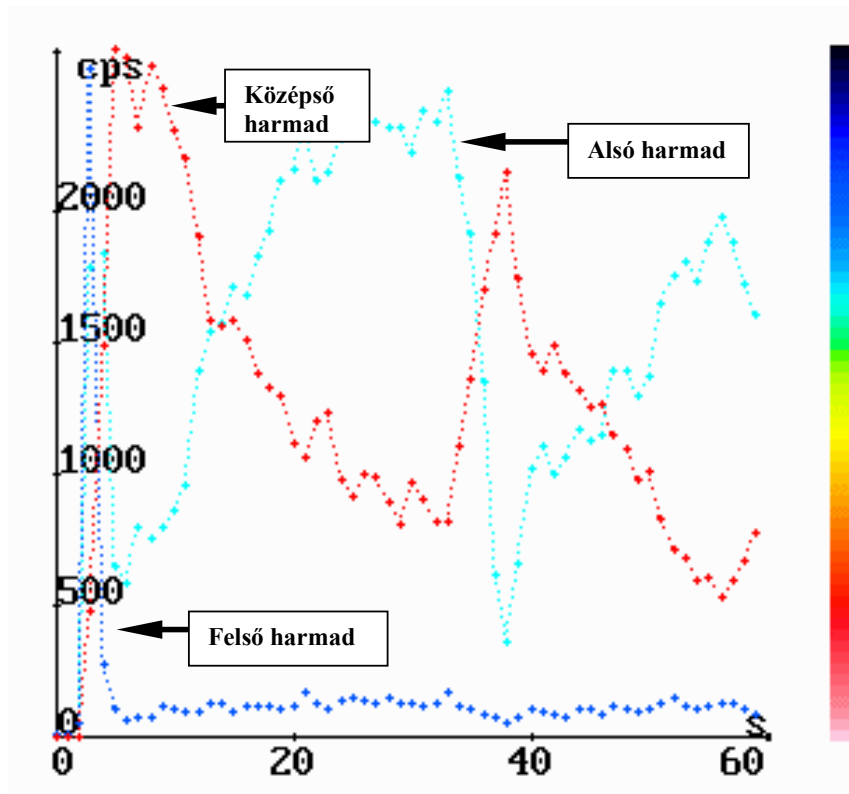
### 5.3. Ábra. A lassult, a nyelőcső alsó és középső harmada közötti retrográd mozgással járó nyelőcső tranzit primer képei.



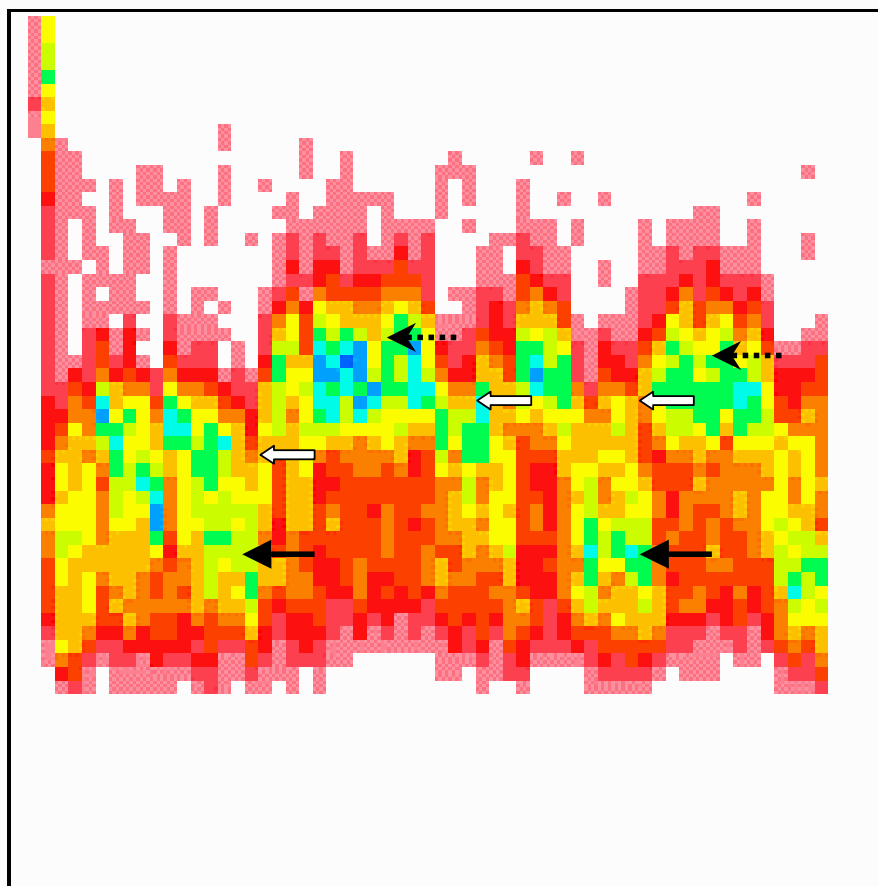
5.4. Ábra. A lassult, a nyelőcső alsó és középső harmada közötti retrográd mozgással járó nyelőcső tranzit primer képei a nyelőcsőtest felső-középső-alsó harmadára és a gyomorfundusra kijelölt ROI-kkal.



5.5. Ábra. Lassult, az alsó és középső nyelőcső szakasz közötti retrográd, illetve ingamozgással járó nyelőcső tranzit görbék. Látható, hogy a középső és alsó harmadot jelképező görbék több alkalommal metszik egymást.



**5.6. Ábra. Lassult, a nyelőcső alsó és középső harmada közötti retrográd mozgással járó nyelőcső tranzit.** A parametrikus képen láthatók az alsó (nyíl) és a középső (szaggatott nyíl) szakaszt reprezentáló sávok közötti „lépcsőképződés” (üres nyilak), mely az ingamozgásra jellegzetes mintázat.



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 szcintigráfias és a nyeletéses röntgen-vizsgálat során kapott eltéréseket, melyet a **5.1. Táblázat** szemléltet. A két jellemző közötti összefüggés a Fisher-féle exact teszt szerint nem szignifikáns.

**5.1. Táblázat. A nyelőcső szcintigráfia és a nyeletéses rtg vizsgálat összehasonlítása**

	Pozitív scan	Negatív scan
Pozitív rtg	N=7	N=5
Negatív rtg	N=6	N=4

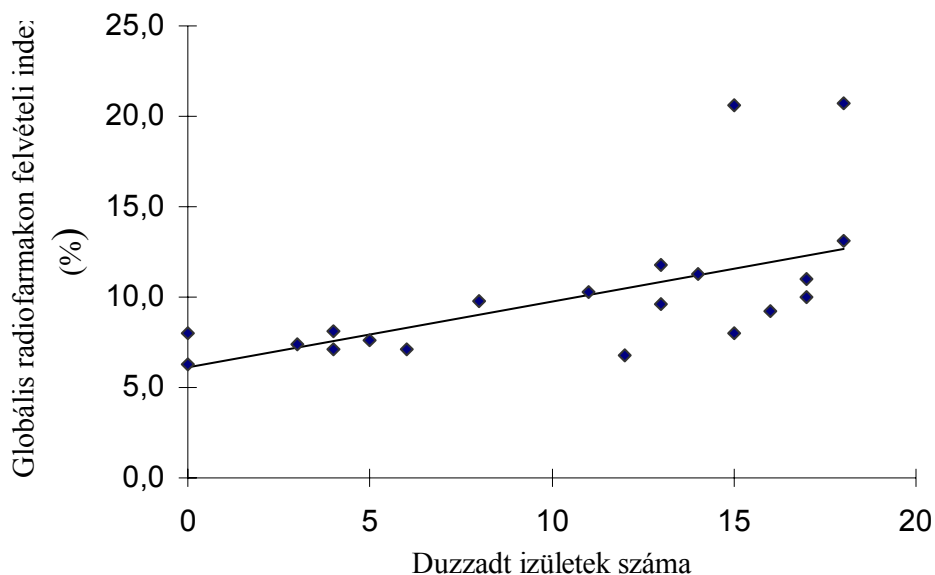
Azon betegeknél, akiknél a radioizotópos vizsgálat során megnyúlt tranzitidőt észleltünk, a betegség felfedezésekor fennálló átlagos életkor  $41,3 \pm 11,9$  év volt, ami szignifikánsan magasabb volt mint a normális nyelőcső tranzittal rendelkezőknél ( $38,5 \pm 9,8$  év). A többi klinikai illetve laboratóriumi paraméterrel nem sikerült statisztikailag szignifikáns összefüggést találnunk, valószínűleg a viszonylag kicsiny esetszám miatt.

### 5.3. Rheumatoid arthritises betegek Tc99m HMPAO leukocyta ízületi szcintigráfias vizsgálata

A betegpopulációban 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 (5.7. Ábra).

#### 5.7. Ábra. A globális radiofarmakon felvétel és a duzzadt ízületek száma



## 6. Megbeszélés, az eredmények gyakorlati jelentősége

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

„Klasszikus” EKG és echocardiográfiás tünetekkel valamint emelkedett MB vagy LDH izoenzin koncentrációkkal járó acut myocarditis ritka lelet progresszív szisztémás sclerosisban (**West és mtsai 1981, Follansbee és mtsai 1993**). Figyelemreméltó azonban, hogy a myocardialis fibrózis prevalenciája kiugróan magas, egyes adatok szerint akár a 81%-ot is elérheti (**D’Angelo és mtsai 1969**). Ez az igen magas arány nem magyarázható meg teljesen az epizódikus vazospasmus által okozott myocardialis ischaemiával és/vagy a PSS-ben fellépő vasculáris abnormalitásokkal (**Follansbee és mtsai 1990**). 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. Olyan módszer mely a myocardiumban zajló gyulladást egyszerűen és megbízhatóan ki tudná mutatni egyelőre nem áll rendelkezésünkre. Az endomyocardiális 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 szövődményveszély illetve az, hogy biztonságos végzéséhez speciális centrumokat illetve gyakorlott vizsgálat igényel. A myocardialis gallium-67 citrát szcintigráfia egyszerű, non-invazív módszer, mely alkalmas lehet a szívizomzatban zajló gyulladás kimutatására (**O’Connel és mtsai 1984**). 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 endomyocardiális biopszia és a szcintigráfiás vizsgálatok összevetésével lenne lehetséges. Mindenesetre vizsgálataink szerint az idősebb betegpopulációban, ahol a betegség kezdete a 60 életév körüli, a myocardialis érintettség korai detektálására célszerű lenne 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.

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

Az eddig alkalmazott „konvencionális” vizsgálmódszerek közül a báriumos illetve gastrografinos nyelőcső passzázs vizsgálat kiválóan ábrázolja az esetleges anatómiai eltéréseket, de a finom motilitászavarok kimutatására relatíve inszenzitív, interpretációja szubjektív és jelentős sugárterheléssel jár. A gastroscopia az oesophagus nyálkahártyájáról és anatómiájáról pontos képet ad, de a motilitászavarok kimutatásában korlátozott értékkel bír. Egy összehasonlító tanulmány 30%-ban mutatott ki izotópos motilitászavart a normál endoscopos vizsgálati eredménnyel rendelkező betegek körében (**Kjellén és mtsai 1987**). A 24 órás pH monitorozás és a manometria - noha különösen a manometria szenzitivitása magas - a betegek számára kevésbé elfogadható invazivitásuk miatt. Annak ellenére, hogy több közlemény foglalkozik a nyelőcső szcintigráfia szerepével a nyelőcső dysmotilitásának diagnosztikájában, jelenleg sincs konszenzus a klinikai gyakorlatban betöltött szerepével kapcsolatban. Ennek oka részben abban keresendő, hogy különböző vizsgálok különböző eljárásokat alkalmaznak. Eltérő radiofarmakonokat, más és más radioaktivitást, a beteg különféle testhelyezeteit, eltérő számú nyelést írtak le, emellett az adatgyűjtés időtartama, a számítógépes analízis és az interpretáció kritériumai is jelentősen különböznek.

A kötőszöveti betegségek jelentős része jár a nyelőcső érintettségével (**Edenbrandt és mtsai 1995, Guttierrez és mtsai 1982, Marshall és mtsai 1990**), különösen igaz ez a fibrózissal járó kórképekre. A funkciózavar az esetek nagy részében időben megelőzheti az organikus eltéréseket (**Marshall és mtsai 1990**). 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 (**Marshall és mtsai 1990**). Bár a nyelőcső érintettsége az életet közvetlenül nem veszélyezteti, a betegek életminőségének romlásához jelentős mértékben hozzájárulhat.

A nyelőcső korai érintettsége hypomotilitásban, aperistalsisban illetve mind a felső mind az alsó sphincter hypotóniájában manifesztálódhat, mely oesophagealis tünetek hiányában is előfordul (**Marshall és mtsai 1990**), ezért ennek felismerése és korai kezelése kiemelkedő fontosságú. A felső sphincter funkciózavara különösen nagy jelentőségű, miután az ebből eredő gyakoribb aspirációk ismétlődő pneumoniák veszélyét rejtik magukban. Több tanulmány is utal arra, hogy főként a korai esetekben a funkciózavar hátterében a nyelőcső izomzatának gyulladáshoz vezető reakciója feltételezhető, mely lényegesen csökkenthető szisztémás szteroid kezelés megfelelő időben való alkalmazásával (**Winn és mtsai 1977, Guttierrez és**

**mtsai 1981, Marshall és mtsai 1990**). 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, ezirányban nagyobb beteganyagban, 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 steroid, 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 nyelésével 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 lemérhető. Irodalmi adatok szerint a módszer szenzitivitása a secunder motilitászavarok diagnosztikájában beteganyagtól függően 44%-tól **(Mughal és mtsai 1986)** 92%-ig terjed **(Taillefer és mtsai 1990)**, egyes kórképekben (pl. achalasiában) a 100%-ot is elérheti **(Holloway és mtsai 1989)**, a specificitás értékek 71% **(Mughal és mtsai 1986)** és 88% **(Taillefer és mtsai 1990)** között mozognak. MCTD-ben egyelőre kevés a klinikai tapasztalat, annyi azonban biztosan állítható, hogy a jövőben komoly szerepet kaphat diagnosztikai fegyvertárunkban, annál is inkább, miután csak a korai nyelőcső-érintettség befolyásolható kortikoszteroid illetve immunszuppresszív terápiával.

### 6.3. Rheumatoid arthritises betegek Tc99m HMPAO leukocyta ízületi szcintigráfias vizsgálata

Az RA-s betegek kezelését végző klinikus terápiás stratégiáját legerőteljesebben befolyásoló tényező a betegség aktivitása. Olyan módszer, mely egyértelműen kimutatja a synoviális gyulladást, jelenleg nem áll rendelkezésre, így hiányzik az objektív „gold standard” is a betegség aktivitására nézve. Egy, a gyulladást objektíven és reprodukálhatóan jelző módszer jelentősége mind a betegek terápiás vezetésében, mind a terápia hatásának le mérésében felbecsülhetetlen jelentőségű lenne.

A polyarthritises betegek ízületi gyulladásának megítélése részben szubjektív változókon alapszik jelenleg is, éppen 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 egyéneknél erősen különbözik.

A szcintigráfias módszerek nagy előnye más módszerekkel összehasonlítva, 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. Európában az RA aktivitásának és a terápiára adott válasznak a megítélésére legszélesebb körben az EULAR által 1996-ban validált négyváltozós DAS használatos (**Van Gestel és mtsai 1996**), melyben a Ritchie index, a vörösvérsejt süllyedés, a beteg saját betegség megítélése és a duzzadt ízületek száma szerepel. Klinikai megfigyelések szerint a rheumatoid arthritises beteg aktuálisan gyulladt ízületéből nyert punktatum fehérvérsejt száma a betegség klinikai stádiumától függetlenül fokozott (**Vernon-Roberts és mtsai 1983**), ennek megfelelően a fokozott neutrofil kemotaxisból és immigrációból adódó leukocyta akkumuláció az aktivitás jelzője lehet (**Al-Janabi és mtsai 1988, Jones és mtsai 1991**). Ezen a klinikai megfigyelésen alapult a más kórképekben egyébként rendszeresen használt jelzett leukocyta 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) képes kimutatni az ízületi tok, a szalagok, az inak, a meniscusok rupturáját, illetve újabban a kezdődő eróziókat is, valamint

a célzott punkció vezérlésére is felhasználható **(Benson és mtsai 1991)**. Sajnálatos, hogy leginkább a megfelelően képzett szakemberek hiánya miatt elterjedtsége és kihasználtsága nem megfelelő. Egyes közelmúltban publikált tanulmányok szerint a korai eróziók kimutatásában a csuklók és a kezek MRI vizsgálata lényegesen szenzitívebb a konvencionális Rtg felvételnél **(McQueen és mtsai 1998)**. Ennek ellenére a napi gyakorlatban és a terápiás döntéshozatalban az MRI alkalmazása fentebb említett korlátai miatt egyelőre nem elfogadott széles körben, a betegség aktivitásának meghatározásában pedig szerepe mindmáig kérdéses.

A szcintigráfias módszerek teljesítőképessége a synovitisek leképezésében nagyobb beteganyagon ez idáig nem történt lemérésre **(De Bois és mtsai 1995)**. Voltak már próbálkozások Tc99m pertechnetát alkalmazásával **(Wallace és mtsai 1981)**, és Tc99m diphosphonátokat statikus és dinamikus, ún. 3 fázisú ízületi szcintigráfiára többen alkalmaztak **(McCarty és mtsai 1970, Helfgott és mtsai 1982, Shearman és mtsai 1982, Pitt és mtsai 1986, Möttönen és mtsai 1988)**. A Ga-67-citrát **(Mc Call és mtsai 1983, Tannenbaum és mtsai 1987)**, az In111 klorid **(Shmerling és mtsai 1990, Sewell és mtsai 1993)**, a Tc99m jelzett liposzómák **(Williams és mtsai 1987)**, Tc99m nanokolloid **(Lindhout és mtsai 1991)**, Tc99m jelzett lymphocyták **(Jorgensen és mtsai 1995)** erre a célra való felhasználhatóságát szintén vizsgálták, egyelőre átütő siker nélkül. Egy non patogén *Klebsiella pneumoniae* törzs membrán proteoglikánjából izolált acilált poly-galactozydót, a J001-et is jeleztek különféle radiofarmakonokkal. Ezen polysacharid szelektíven kötődik a monocyta-makrofág sejtvonal felületén található CD11b/CD14-hez, különösen nagy affinitással az aktivált makrofágokhoz. Patkányban ovalbumin indukálta arthritis esetében a synovitis kimutatását egyes vizsgálok már jelzett J001 felhasználásával megkísérelték, a humán vizsgálatok egyelőre még váratnak magukra **(Goupille és mtsai 1994)**.

A különféle radionuklidokkal, leginkább Tc99m-mel jelzett célzott, specifikus antitestek alkalmazása is egyre nagyobb teret nyer a synovitis kimutatásában, történtek próbálkozások jelzett CD3 **(Marcus és mtsai 1994)**, CD4 **(Becker és mtsai 1990)**, E-selectin **(Chapman és mtsai 1995)**, TNF $\alpha$ , IL1, IL2, IL6 és somatostatin **(De Bois és mtsai 1995)** felhasználásával. Az utóbbi tíz évben egyre ígéretesebb eredményeket és magas szenzitivitást értek el egyes szerzők In111 **(Fischman és mtsai 1988)** illetve Tc99m **(De Bois és mtsai 1992, 1995)** jelzett humán non specifikus polyklonális immunglobulinnal. A polyklonális immunglobulin akkumuláció feltételezett mechanizmusa tulajdonképpen ismeretlen, feltételezik a fokozott vasculáris permeabilitásnak valamint az immunglobulinoknak a gyulladáshoz vezető sejtek által az Fc receptorokon keresztüli aspecifikus kötődésnek a szerepét **(De Bois és mtsai 1992)**. Ezen

módszer hátránya az alacsony specificitás (25-50%) valamint a jelzett leukocytá szcintigráfiával összehasonlítva magasabb ár **(De Bois és mtsai 1995)**.

A rheumatoid synovitis leképezésére használatos módszerek összefoglalóját a **6.1.Táblázat** mutatja.

### **6.1. Táblázat. A rheumatoid synovitis kimutatására alkalmazott diagnosztikai módszerek.**

- Konvencionális röntgen vizsgálat
  - Computer tomográfias vizsgálat (CT)
  - Mágneses rezonancia vizsgálat (MR)
  - Nagy felbontású ultrahang (HR-UH)
  - Szcintigráfias módszerek
1. Tc99m methylén-diphosponáttal végzett 3 fázisú (dinamikus) ízületi szcintigráfia
  2. Statikus ízületi szcintigráfias módszerek
    - a) Tc99m pertechnetáttal
    - b) Ga 67 citráttal
    - c) In 111 kloriddal
    - d) Tc99m nanokolloiddal
    - e) Tc99m liposzómákkal
    - f) Tc99m HMPAO jelzett lymphocytákkal
    - g) Tc99m, In111 jelzett humán polyclonális immunglobulin
    - h) Tc99m, In111 jelzett anti-CD3, -CD4, -E-szelektin, -TNF $\alpha$ , -IL1, -IL-2, -IL-6, -somatostatin receptor
    - i) Jelzett J001
    - j) Tc99m HMPAO jelzett leukocytá szcintigráfia**

A rheumatoid synovitis leképezésére általunk ajánlott módszer előnyei:

- A vizsgálat sugárterhelése alacsony
- Általánosan elérhető
- Bármely gammakamerás izotóp laboratóriumban elvégezhető
- Szenzitivitása magas
- A 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 sztatistikailag 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 synovitisokról. A reumatológiában jelenleg intenzív kutatás folyik a korai rheumatoid arthritis diagnosztikája és kezelése területén. Tekintve, hogy az eróziók kifejlődését mindig hosszabb-rövidebb ideig fennálló gyulladás előzi meg, ezen a téren a Tc99m HMPAO jelzett leukocyta ízületi szcintigráfia szerepe, mind a diagnosztikában mind a terápia hatásának lemerésében és az aktivitás követésében várhatóan egyre komolyabb szerephez fog jutni.

## 7. Összefoglalás

### 7.1. PSS-ben szenvedő betegek Ga-67-citrát szívizom szcintigráfiás vizsgálata

Vizsgálataink során kimutattuk hogy:

- a) A myocardium Ga-67-citrát szcintigráfia a betegek egy részében fokozott radiofarmakon felvételt mutat.
- b) Ezen betegek idősebbek és a betegség kezdete kori életkor is magasabb.
- c) Az idősebb és késői betegség kezdettel jellemezhető populáció szcintigráfiás szűrése alkalmas lehet a myocardialis érintettség korai kimutatására és a kedvezőtlenebb prognózis előjelzésére

A PSS-ben szenvedő betegek egy részénél gyanítható a myocardium „silent” gyulladásos 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.

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

Vizsgálataink során kimutattuk hogy:

- a) Az MCTD-ben szenvedő betegek jelentős hányadánál kimutatható a nyelőcső érintettsége.
- b) A motilitászavar a betegek egy részénél tünetmentesen is előfordul.
- c) A szcintigráfiás vizsgálat nem feltétlenül mutat korrelációt a nyeletéses röntgenvizsgálat eredményeivel.
- d) Azon betegek esetén, akiknél a szcintigráfiás vizsgálat során észlelt megnyúlt nyelőcső tranzitidőt találtunk, a betegség felfedezése kori életkor magasabb volt mint a normális tranzittal rendelkezőknél.
- e) A nyelőcső szcintigráfia alkalmas lehet a korai, esetleg még tünetmentes nyelőcső érintettség kimutatására.

A későbbi betegség kezdettel jellemezhető betegpopuláció rendszeres nyelőcső szcintigráfias szűrése különösen indokolt.

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.

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

Vizsgálataink során kimutattuk hogy:

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

A tisztázatlan eredetű ízületi fájdalom diagnózisában a gyulladásos komponens részvétele kimutatható, ilyen módon az aktív synovitistól elkülöníthető az inaktív (kiégett) RA okozta mechanikus fájdalom.

A rheumatoid arthritisben szenvedők diagnosztikus és terápiás algoritmusába egy egyszerű, nem invazív, de rendkívül specifikus vizsálómódszert építettünk be, mely a klinikus számára segítséget nyújthat a terápiás döntésekben.

## 8. Irodalomjegyzék

### 8.1. PSS-ben szenvedő betegek Gallium 67 citrát szívizom szcintigráfias vizsgálata

1. Alexander EL, Firestein GS, Weiss J, et al. Scleroderma heart disease: evidence for cold-induced abnormalities of myocardial function and perfusion (abstr). *Arthritis Rheum* 1981; (suppl 4)24:S58.
2. Armstrong GP, Whalley GA, Doughty RN, et al. Left ventricular function in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1996; 35:983-988.
3. Black CM, Stephens C. Systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders. In Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN. eds. *Oxford Textbook Of Rheumatology*, 1993; pp 771-789.
4. Botstein GR, LeRoy EC. Primary heart disease in systemic sclerosis (scleroderma): Advances in clinical and pathologic features, pathogenesis, and new therapeutic approaches. *Am Heart J* 1981; 102:913-919.
5. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation* 1976; 53:483-490.
6. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969; 46:428-440.
7. Ebricht JR, Soin JS, Manoli RS. The gallium scan-problems and misuse in examination of patients with suspected infection. *Arch Intern Med* 1982; 142:246-254.
8. Edward CL, Hayes RL. Tumor scanning with Ga 67 citrate. *J Nucl Med* 1969; 10:103-105.
9. Ellis WW, Baer AN, Robertson RM, Pincus T, Kronenberg MW. Left ventricular dysfunction induced by cold exposure in patients with systemic sclerosis. *Am J Med* 1986;80:385-392.
10. Ferri C, Emdin M, Giuggioli D, et al. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: time and frequency domain 24 hour heart rate variability analysis. *Br J Rheumatol* 1997;36:669-676
11. Follansbee WP, Curtiss EI, Rahko PS, et al. The electrocardiogram in systemic sclerosis (scleroderma). Study of 102 consecutive cases with functional correlations and review of the literature. *Am J Med* 1985;79:183-192.

12. Follansbee WP, Miller TR, Curtiss I, et al. A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 1990; 17:656-662.
13. Follansbee WP, Zerbe TR, Medsger TA Jr. Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association. *Am Heart J* 1993; 125:194-203.
14. Hegedüs I, Czirják L. Left ventricular wall thickness and disease duration in systemic sclerosis. *Postgrad Med J* 1993; 69:285-290.
15. Kahan A, Devaux JY, Amor B, et al. Nifedipin and thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1986; 314:1397-1402.
16. Lavender JP, Lowe J, Barker JR, et al: Gallium-67 citrate scanning in neoplastic and inflammatory lesions. *Br J Radiol* 1971; 44:361-366.
17. McWhorter JE, LeRoy EC. Pericardial disease in scleroderma (systemic sclerosis). *Am J Med* 1974; 57:566-574.
18. O'Connell JB, Henkin RE, Robinson JA, Subramanian R, Path MRC, Scanlon PJ, Gunnar RM: Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-proven myocarditis. *Circulation* 1984; 1:58-62.
19. Penmecha M, Posenbush SW, Harris CA. Cardiac valvular disease in scleroderma and systemic lupus erythematosus/scleroderma overlap associated with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1996;23:2171-2174.
20. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The cardiac conduction system in progressive sclerosis: clinical and pathologic features of 35 patients. *Am J Med* 1976;61:361-366.
21. Smith JW, Clements PJ, Levisman J, et al. Echocardiographic features of progressive systemic sclerosis (PSS): correlation with hemodynamic and postmortem studies. *Am J Med* 1979;66:28-33.
22. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23:581-590.
23. West SG, Killian PJ, Lawless OJ. Association of myositis and myocarditis in progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1981;24:662-667.

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

1. Akesson A, Gustafson T, Wollheim F, Brismar J. Esophageal dysfunction and radionuclide transit in progressive systemic sclerosis. *Scand J Rheumatology* 1987; 16, 291-299.
2. Alarcon-Segovia DA, Villareal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*. Kasikawa R and Sharp GC. Amsterdam. Elsevier Science Publishers B.V. 1987; 33-40.
3. Blackwell JN, Hannan WJ, Adam RD, et al. Radionuclid studies in the detection of oesophageal dysmotility. *Gut* 1983; 24:421-426.
4. Bodolay E, Szegedi G. Kevert kötőszöveti betegség klinikai és immunológiai sajátosságai. *AKI* 1998; 1:12-18.
5. DeMerieux P, Verity MA, Clements PJ, Paulus HE. Esophageal abnormalities and dysphagia in polymyositis and dermatomyositis: clinical, radiographic, and pathologic features. *Arthritis Rheum* 1983; 26:961-968.
6. Edenbrandt L, Theander E, Höglström M, et al.. Esophageal scintigraphy of systemic sclerosis. *J Nucl Med* 1995; 36:1533-1538.
7. Fisher RS, Malmud LS, Applegate G, Rock E, Lorber SH. Effect of bolus composition on esophageal transit: concise communication. *J Nucl Med* 1982; 23:878-882.
8. Gutteriez F, Valenzuela JE, Ehressmann GR, et al. Esophageal dysfunction in patients with mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus. *Dig Dis Sci* 1982; 27:592-597.
9. Holloway R., Lange R., Plankey M., McCallum R. Detection of esophageal motor disorders by radionuclide transit studies. *Dig Dis Sci* 1989; 34:905-912.
10. Kazem I. A new scintigraphic technique for the study of oesophagus. *Am J Roentgenol* 1972; 115:681-688.
11. Kjellén G, Andersson P, Sandstöm S. Esophageal scintigraphy: a comparison with esophagoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22:75-81.
12. Klein HA. Improving esophageal transit scintigraphy. *J Nucl Med* 1991;32:1371-1374.
13. Klein HA, Wald A. Computer analysis of radionuclide esophageal transit studies. *J Nucl Med* 1984; 25:957-964.

14. Lundberg I, Nyman U, Petterson I, et al. Clinical manifestations and anti- (U1)snRNP antibodies: a prospective study of 29 anti-RNP antibody positive patients. *Br J Rheumatol* 1992; 31:811-817.
15. Marshall JB, Kreschmar JM, Gerhardt DC, et al.. Gastrointestinal manifestations of mixed connective tissue disease. *Gastroenterology* 1990; 98:1232-1238.
16. Mughal M., Marples M., Banciewicz J. Scintigraphic assessment of oesophageal motility: what does it show and how reliable is it? *Gut* 1986; 27:946-953.
17. Russel COH, Hill LD, Holmes ER, et al. Radionuclid transit: a sensitive screening test for esophageal dysfunction. *Gastroenterology* 1981; 80:887-892.
18. Simon L, Pasztarák E, Tornóczy J. A dinamikus nyelőső scintigraphia (radioizotóp tranzit vizsgálat) értéke a nyelőső motoros rendellenességeinek vizsgálatában. *Orv Hetil* 1985; 126:827-834.
19. Svedberg JB. The bolus transport diagram: a functional display method applied to oesophageal studies. *Clin Physiol Meas* 1982; 3:267-272.
20. Szántai G, Pávics L, Wittman T et al. Radioizotópos passzázs vizsgálat. *Orv Hetil* 1994; 135:853-857.
21. Taillefer R, Jadliwalla M, Pellerin E, Lafontaine E, Duranceau A. Radionuclide esophageal transit study in detection of esophageal motor dysfunction: comparison with motility studies (manometry). *J Nucl Med* 1990; 31:1921-1926.
22. Tatsch K, Schroettle W, Kirsch CM: Multiple swallow test for the quantitative and qualitative evaluation of esophageal motility disorders. *J Nucl Med* 1991; 32:1365-1370.
23. Winn D, Gerhardt D, Winship D, Sharp G. Characterization of esophageal dysfunction in MCTD. XIV Congress of Rheumatology 1977; Abstr. 81.
24. Yang RD, Valenzuela JE. Dysphagia. *Postgrad Med J* 1992; 7:129-146.

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

1. Al-Janabi MA, Jonae AKP, Solanki KK, Sobnack R, Bomanji J, Al-Nahhas AA, Doyle DV, Britton KE, Husskisson EC. <sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-labelled leukocyte imaging in active rheumatoid arthritis. *Nucl Med Commun* 1988; 9:987-991.
2. Al-Janabi MA, Sobnack R, Solanki K, et al. The response of <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-methylene diphosphonate and <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-hexametazime-labelled neutrophils to intraarticular steroid injection in rheumatoid arthritis. *Nucl Med Commun* 1992; 13:528-534.

3. Becker W, Emmrich F, Horneff G, Burmester G, Seiler F, Schwarz A, Kalden J, Wolf F. Imaging rheumatoid arthritis specifically with technetium 99m CD4-specific (T-helper lymphocytes) antibodies. *Eur J Nucl Med* 1990; 17:156-159.
4. Benson CB. Sonography of the musculoskeletal system. *Rheum Dis Clin North Am* 1991; 17:487-504.
5. Chapman PT, Jamar F, Keelan ETM, Peters AM, Haskard DO. Targeting endothelial activation in inflammation using <sup>111</sup>In-labelled anti-E-selectin monoclonal antibody. *Br J Rheumatol* 1995; 34 Suppl 1:81.
6. Davis MJ, Dawes PT, Fowler PD, et al. Comparison and evaluation of disease activity index for use in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1990; 29:111-115.
7. De Bois MHW, Arndt JW, van der Velde EA, van der Lubbe PAHM, Westedt ML, Pauwels EKJ, Breedveld FC. <sup>99m</sup>Tc-Human immunoglobulin scintigraphy-A reliable method to detect joint activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19:1371-1376.
8. De Bois MHW, Pauwels EKJ, Breedveld FC. New agents for scintigraphy in rheumatoid arthritis. *Eur J Nucl Med* 1995; 22:1339-1346.
9. De Bois MHW, Tak PP, Arndt JW, Kluin PhM, Pauwels EKJ, Breedveld FC. Joint scintigraphy for quantification of synovitis with <sup>99m</sup>Tc-labelled human immunoglobulin G compared to histological examination. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13:155-159.
10. De Bois MHW, Westedt ML, Arndt JW, Wiarda KS, van der Velde EA, Pauwels EKJ, Breedveld FC. Technetium-99m labeled polyclonal human IgG scintigraphy before and 26 weeks after initiation of parenteral gold treatment in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22:1461-1465.
11. Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. The american college of rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36:729-740.
12. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:727-735.
13. Fischman AJ, Rubin RH, Khaw BA, et al. Detection of acute inflammation with indium-111 labeled nonspecific polyclonal IgG. *Semin Nucl Med* 1988; 18:344-355.
14. Fuchs HA, Brooks RH, Callahan LF, Pincus T. A simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32:531-537.
15. Goupille P, Valat J-P, Le Pape A. Imaging of synovitis in rheumatoid arthritis with radionuclide tracers. *J Rheumatol* 1994; 21:1975-1976.

16. Hanly JG, Mosher D, Sutton E, et al. Self-assessment of disease activity by patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23:1531-1538.
17. Helfgott S, Rosenthal L, Esdaile J, Tannenbaum H. Generalized skeletal response to <sup>99m</sup>Techneium metylene diphosphonate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1982; 9:939-941.
18. Jones AKP, Al-Janabi MA, Solanki K, Sobnack R, Greenwood A, Doyle DV, Britton KE, Huskisson EC. In vivo leukocyte migration in arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34:270-275.
19. Jorgensen C, Couret I, Bologna C, Rossi M, Sany J. Radiolabeled lymphocyte migration in rheumatoid synovitis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:39-44.
20. Lindhout van D, Ott H, Hoeflin F. Nanocolloid scintigraphy for rheumatic diseases of the hands. *Ann Rheum Dis* 1991; 50:969-970.
21. Mallya RK, Mace BEW. The assessment of disease activity in rheumatoid arthritis using a multivariate analysis. *Rheumatol Rehab* 1981; 20:14-17.
22. Marcus C, Thakur ML, Huynh TV, Louie JS, Leibling M, Minami C, Diggles L. Imaging rheumatic joint diseases with anti-T lymphocyte antibody OKT3. *Nucl Med Commun* 1994; 15:824-830.
23. Mason JH, Anderson JJ, Meenan RF, et al. The rapid assessment of disease activity in rheumatology (RADAR) questionnaire. *Arthritis Rheum* 1992; 35:156-162.
24. McAfee JG, Thakur ML. Survey of radioactive agents for in vitro labeling of phagocytic leukocytes. I. Soluble agents. *J Nucl Med* 1976; 17:480-487.
25. McCall IW, Sheppard H, Haddaway M, Park WM, Ward DJ. Gallium-67 scanning in rheumatoid arthritis. *Br J Radiol* 1983; 56:241-243.
26. McCarty DJ, Polcyn RE, Collins PA. <sup>99m</sup>Techneium scintiphotography in arthritis II. Its nonspecificity and clinical and roentgenographic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1970; 13:21-32.
27. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PLJ, McLean L. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:350-356
28. Möttönen TT, Hannonen P, Toivanen J, Rekonen A, Oka M. Value of joint scintigraphy in the prediction of erosiveness in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988; 47:183-189.

29. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24:1308-1315.
30. Pitt P, Berry H, Clarke M, Foley H, Barrat J, Parsons V. Metabolic activity of erosions in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45:235-238.
31. Prevoo MLL, van Gestel AM, van't Hof MA, et al. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol* 1996; 35:1101-1105.
32. Prevoo MLL, van Riel PLCM, van't Hof MA et al. Validity and reliability of joint indices. A longitudinal study in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32:589-594.
33. Prevoo MLL, van't Hof HH, Kuper MA, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:44-48.
34. Richie DM, Boyle JA, McInnes JM, et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1968; 37:393-406.
35. Saverymuttu SH, Peters AM, Danpure HJ, et al. Lung transit of 111-indium labelled granulocytes. Relationship to labelling techniques. *Scand J Rheumatol* 1983; 30:151-160.
36. Sewell KL, Ruthazer R, Parker JA. The correlation of Indium-111 joint scans with clinical synovitis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20:2015-2019.
37. Shearman J, Esdaile J, Hawkins D, Rosenthal L. Predictive value of radionuclide joint scintigrams. *Arthritis Rheum* 1982; 25:83-86.
38. Shmerling RH, Parker AJ, Johns WD, Trentham DE. Measurement of joint inflammation in rheumatoid arthritis with indium-111 chloride. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:88-92.
39. Stucki G, Liang MH, Stucki S, et al. A self-administered Rheumatoid Disease Activity Index (RADAI) for epidemiological research: psychometric properties and correlation with parameters of disease activity. *Arthritis Rheum* 1995; 38:795-798.
40. Tannenbaum H, Rosenthal L, Arzoumanian A. Quantitative scintigraphy using radiophosphate and radiogallium in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1987; 5:17-21.
41. Thakur ML, Lavender JP, Arndt RN, et al. Indium-111-labeled autologous leukocytes in man. *J Nucl Med* 1977; 18:1014-1019.

42. Thompson PW, Silman AJ, Kirwan JR, Currey HLF: Articular indices of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30:618-623.
43. Van der Heijde DMFM, Van Riel PLCM, Van Rijswijk MH, et al. Influence of prognostic features on the final outcome in rheumatoid arthritis: a review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 1988;17:284-292.
44. Van der Heijde DFMN, van 't Hof MA, van Riel PLCM, Theunisse LAM, Lubberts EW, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LBA. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:916-920.
45. Van Gestel AM, Prevoo MLL, van 't Hof MA, van Rijswijk, van de Putte LBA, van Riel PCLM. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the Preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organisation/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996; 39:34-40.
46. Van Gestel AM, Stucki G. Evaluation of established rheumatoid arthritis. *Baill Clin Rheumatol* 1999; 13:629-644.
47. Vernon-Roberts B. Rheumatology joint pathology revisited. In: Dick WC, Moll JMH, eds. *Recent Advances in Rheumatology*. 3th ed. Edinburg, Livingstone, 1983
48. Wallace DJ, Brachman M, Klinenberg JR. Joint scanning in rheumatoid arthritis. A literature review. *Semin Arthritis Rheum* 1981; 11:172-176.
49. Williams BD, O'Sullivan MM, Saggiu GS, Williams KE, Williams LA, Morgan JR. Synovial accumulation of technetium labeled liposomes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1987; 46:314-318.

## 9. Köszönetnyilvánítás

Legelőször is köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr.Surányi Péter tanár úrnak aki magas szintű elméleti tudásával és tanácsaival segítette munkámat.

Hálás vagyok Dr. Kakuk György professzor úrnak a DEOEC I.sz. Belgyógyászati Klinikája igazgatójának aki felhívta a figyelmemet a klinikai kutatások jelentőségére és akinek támogatására mindig is számíthattam.

Külön hálás köszönet illeti Dr.Varga József tanár urat, aki az izotópdiagnosztikai vizsgálatok tervezésében, elvégzésében, az adatok elemzésében értékes, bartáti és önzetlen segítséget nyújtott.

Ezúton mondok köszönetet Dr. CzirjákLászló professzor úrnak, Dr Bodolai Edit tanárnőnek Dr. Síró Béla tanár úrnak és Dr.Mézes Alíznek azért az értékes kooperációért, amely nélkül ez a munka nem valósulhatott volna meg.

Tisztelettel köszönöm Dr. Galuska László tanár úrnak hogy lehetővé tette és mindig támogatta munkám elvégzését a Nukleáris Medicina Központban.

Munkatársaim közül legtöbb tanácsot és segítséget Dr. Bajnok László adjunktus úrtól és Dr. Garai Ildikó tanársgédnőtől kaptam, de valamennyi kollégámnak köszönöm a munkám során nyújtott segítségét.

Az izotópos vizsgálatok elvégzésekor nyújtott sok segítségért külön is köszönettel tartozom Szilágyi Erzsébet és Szücs Éva radiofarmakológiai szakasszisztenseknek.

Végezetül köszönöm családomnak és feleségem családjának hogy megteremtették munkámhoz a megfelelő és nélkülözhetetlen családi háttérrel.

## 10. Publikációs lista

### 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**, Balogh Z, Kappelmayer J, Paragh Gy. Tranziens lupus anticoaguláns megjelenése colorectalis carcinomában szenvedő betegben. *Orvosi Hetilap* 1996; 137: 357-359.
3. **Gaál J**, Varga J, Bodolay E. Nyelőcső-szcintigráfia kevert kötőszöveti betegségben. *Magyar Reumatológia* 1999, 40, 14-16.
4. **Gaál J**, Varga J, Galuska L, Mézes Aliz, Surányi P: Tc99m HMPAO jelzett leukocytaszczintigráfia rheumatoid arthritisben. *Magyar Radiológia* 1999 Supplementum, E:24 (absztrakt)
5. Bajnok L, Varga J, **Gaál J**, Galuska L: A szívizom életképességének scintigraphiás vizsgálómódszerei. *Magy Belorv Arch* 1999; 52:285-291.
6. **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)
7. **Gaál J.**, Mézes A., Varga J., Síró B., Galuska L., , Surányi P.: Tc<sup>99m</sup> HMPAO-jelzett leukocytaszczintigráfia rheumatoid arthritisben. *Magy Belorv Arch Supplementum* 2/2000; E4. (absztrakt)
8. 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.
9. Várvölgyi 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**
10. **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**

## Előadások

1. **Gaál János**, Varga József, Czirják László: Progresszív systémás sclerosisban szenvedő betegek Ga-67 szívizom szcintigráfias vizsgálata. Magyar Orvosi Nukleáris Társaság IX. Kongresszusa Eger 1995 június 29-július 1.
2. Bajnok László, **Gaál János**, Varga József: ACE-inhibitor Tc -99 m EC szcintigráfia a renovascularis hypertonia kimutatására. Magyar Orvosi Nukleáris Társaság IX. Kongresszusa Eger 1995 június 29-július 1.
3. László Bajnok, **János Gaál**, József Varga: Investigation of fixed MIBI defects by rest/redistribution thallium scintigraphy Magyar Orvosi Nukleáris Társaság IX. Kongresszusa Eger 1995 június 29-július 1.
4. **Gaál János**, Varga József, Bodolay Edit: Kevert kötőszöveti betegségben szenvedők nyelőcső szcintigráfias vizsgálata. Magyar Reumatológusok Egyesülete Ifjúsági Fórum Szeged 1998 április 17-19.
5. **Gaál János**, Varga József, Bodolay Edit: Nyelőcső szcintigráfia kevert kötőszöveti betegségben. Magyar Reumatológusok Egyesülete Északkelet-Magyarországi Szekció X. Tudományos Ülése Szolnok 1998 április 24.
6. **Gaál János**, Varga József, Bodolay Edit: Nyelőcső szcintigráfia kevert kötőszöveti betegségben. Magyar Belgyógyász Társaság XXXVII. Nagygyűlése Budapest, 1998 november 19-21.
7. **Gaál János**, Surányi Péter: Wegener granulomatózis egy reumatológiai osztályon. Északkelet magyarországi régió II. Immunreumatológiai Ülése Debrecen, 1998 november 24.
8. **Gaál János**: A Reiter kórról. Észak-kelet magyarországi régió III. Immunreumatológiai Ülése Nyíregyháza, 1999 április 20
9. **Gaál J**, Varga J, Galuska L, Mézes Aliz, Surányi P: Tc99m HMPAO jelzett leukocytaszcintigráfia rheumatoid arthritisben. Magyar Orvosi Nukleáris Társaság 11, Kongresszusa, Kaposvár, 1999 augusztus 21-24.
10. **Gaál János**, Szekanecz Zoltán, Kakuk György, Szegedi Gyula: Nem differenciált arthritises esetek kimenetelének elemzése. Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet-Magyarországi Szakcsoport Tudományos Ülése, Miskolc-Lillafüred, 1999 október 13-16.
11. **Gaál János**, Síró Béla, Varga József, Galuska László, Mézes Alíz, Surányi Péter: Tc99m HMPAO jelzett leukocytaszcintigráfia rheumatoid arthritisben. Magyar Reumatológusok Egyesülete Vándorgyűlés, Debrecen, 1999 október 14-17.

12. **Gaál J.**, Mézes A., Síró B., Varga J., Galuska L., Surányi P.: Assessing disease activity in rheumatoid arthritis using Tc99m HMPAO labeled leukocyte scintigraphy. Annual European Congress of Rheumatology. Nice, France. 2000 June 21-24.
13. **Gaál János**, Szekanez Zoltán, Kakuk György, Szegedi Gyula: Nem differenciált arthritises esetek kimenetelének elemzése. Magyar Reumatológusok Egyesülete Vándorgyűlés, Kecskemét, 2000 szeptember 28-október 1.
14. **Gaál János**, Várvölgyi Csaba, Bubán Tamás, Hargitai Zoltán, Szakáll Szabolcs, Jeney Csaba, Kálmán Károly, Kakuk György: Ismeretlen eredetű láz seronegatív spondylarthropathiával: tanulságok egy Whipple kóros eset kapcsán. Magyar Reumatológusok Egyesülete Vándorgyűlés, Kecskemét, 2000 szeptember 28-október 1.
15. **Gaál J.**, Mézes A., Varga J., Síró B., Galuska L., , Surányi P.: Tc<sup>99m</sup> HMPAO-jelzett leukocyta-szcintigráfia rheumatoid arthritiben. Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet-Magyarországi Szakcsoport Tudományos Ülése, Debrecen, 2000. Október 20-21.
16. **Gaál J.**: Reumatológia: Degeneratív és amiloid arthropathia, fiziotherápia. VII. Debreceni Nephrológiai Napok, Debrecen, 2001. Május 23-26.
17. **Gaál J.**, Dezső B, Mátyus J, Újhelyi L, Kakuk G, Surányi P: Acut veseelégtelenséggel járó Wegener granulomatózis esete. Magyar Reumatológusok egyesülete Vándorgyűlés. Pécs, 2001. Október 18-21.