

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Dr. Barna Sándor Kristóf**

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

**DEBRECENI EGYETEM**

**PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS  
ALLERGOLÓGIAI DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2021**

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

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

**Dr. Barna Sándor Kristóf**

**Témavezető: Dr. Garai Ildikó**



**DEBRECENI EGYETEM**

**PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS  
ALLERGOLÓGIAI DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2021.**

# 1. Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék.....	2
Rövidítések jegyzéke.....	4
1 Bevezetés, irodalmi áttekintés .....	5
1.1 A könnyfilm, és szemfelszíni változása gyulladásos állapotokban .....	5
1.2 Lipid réteg.....	5
1.3 Vizes réteg .....	5
1.4 Mucin réteg .....	6
1.5 A könny ozmolaritása .....	7
1.6 A könny immunológiai és antimikrobiális összetétele .....	7
1.7 Meibom-mirigy, Meibom-mirigy diszfunkció .....	9
1.8 Epiphora.....	10
1.9 Könnyzcintigráfia.....	12
2 Célkitűzés .....	13
3 Betegek és módszerek.....	14
3.1 Betegelőkészítés, radiofarmakon beadás .....	14
3.2 DSG módszertana .....	14
3.3 DSG SPECT/CT módszertana.....	15
3.4 CT-DCG módszertana: .....	15
3.5 Adatfeldolgozás, értékelés.....	15
3.6 Betegek és kontrollok a DSG SPECT/CT klinikai hatékonysági elemzéséhez: 16	
3.7 Statisztikai analízis .....	16
3.8 Vizsgálatok Meibom mirigy diszfunkcióban .....	17
3.9 MGD symptom score.....	18
3.10 Lid abnormality score .....	18
3.11 Meibo score.....	18

3.12	Ozmolaritás .....	19
3.13	Könnyfilm stabilitás (tBUT) .....	19
3.14	A könnytermelés mérése (Schirmer I teszt) .....	19
3.15	Könnyzcintigráfia .....	20
3.16	Statisztikai analízis.....	20
4	Eredmények .....	22
4.1	Az NLDO vizsgálat eredményei.....	22
4.2	Az MGD vizsgálatunk eredményei .....	26
5	Megbeszélés.....	31
6	Új eredmények.....	39
7	Összegzés.....	40
8	Irodalomjegyzék .....	42
9	Kulcsszavak .....	52
10	Köszönetnyilvánítás.....	53
11	Függelék .....	54

## 2. Rövidítések jegyzéke

CT – Computer Tomography –Számítógépes rétegfelvétel

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

DED – száraz szem szindróma

DSG – dakrioszcintigráfia, könnyescintigráfia

LDS – könnyelvezető rendszer

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

LFU – lakrimális funkcionális egység

MAPK – mitogén aktivált protein kináz

MGD – Meibom-mirigy diszfunkció

NLDO – nasolacimalis csatorna elzáródás

OSM – Ozmolaritás

PANDO – elsődleges szerzett nasolacimalis csatorna elzáródás

PTF – precorneális könny (Precorneal tear film)

ROI – érdekes terület – region of interest

RAI – Radioaktív jód ( $^{131}\text{I-NaI}$ )

SANDO – másodlagos szerzett nasolacimalis csatorna elzáródás

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

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

STI – Schirmer I. teszt (Scirmer Test I)

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

TPF – könnyfehérje frakció

# 1 Bevezetés, irodalmi áttekintés

## 1.1 A könnyfilm, és szemfelszíni változása gyulladásos állapotokban

Az egészséges könnyfilm jelenléte négy fő okból fontos. Először is kitölti a szaruhártya hámjának kis felületi egyenetlenségeit, ezáltal tökéletes, sima, szabályos optikai felszínt biztosít. Másodsorban mechanikai fontossága van, mivel a palpebralis és bulbaris kötőhártya felületét nedvesen tartja, valamint eltávolítja a sejttörmeléseket és idegen anyagokat. Harmadsorban mivel a szaruhártya felülete avascularis, így tápanyagellátottsága teljesen a könnyfilmtől függ. A szaruhártya hámjának oxigénellátottsága részben a környezeti levegő oxigénjéből származik, a könnyfilmen keresztül. Ezen kívül a véráramban található tápanyagok (például cAMP) a palpebralis kötőhártya erekből és a könnymirigyből kerülnek a könnyfilmbe és onnan a szaruhártya sejtjeibe. Végül a könnyfilm a szem első védelmi vonala. Ez elsősorban a könnyet alkotó fehérjék és enzimek antibakteriális aktivitásának köszönhető. A precorneális könnyfilmet három egymástól jól elkülöníthető réteg alkotja és állandó vastagságú bevonatot képez a szemfelszínen (1) (2).

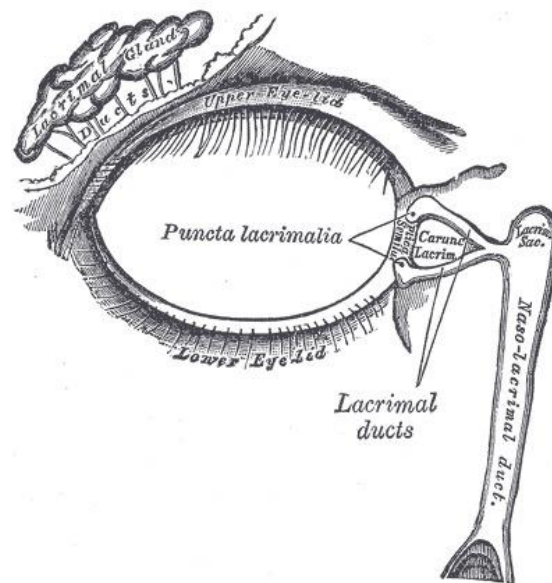
## 1.2 Lipid réteg

A lipid réteg viszonylag vékony (kb. 100 nm), olajos réteg, mely a szemhéjakba ágyazott Meibom mirigyek szekréta. Összetételét tekintve a lipid réteg poláros és nem poláros lipideket tartalmaz. Elsődleges alkotóeleme viaszészterek és szterin észterek keveréke, mely a teljes lipid réteg 90%-át adja. A fennmaradó rész szabad szterinekből, szabad zsírsavakból, szénhidrogénekből és foszfolipidekből áll (3). Ez a réteg a szem nyitáskor szétterül a vizes réteg felületén, ezáltal egyenletes felszínt biztosít, valamint vastagítja a precorneális könnyfilmet, csökkenti a felületi feszültséget és a párologást, mindazonáltal védelmet nyújt a szemfelszínre jutó szennyeződésekkel szemben (4).

## 1.3 Vizes réteg

A középső és egyben legvastagabb vizes réteget, melyet fehérjék, enzimek és különféle metabolitokból alkotnak, a nagy könnymirigy és a járulékos könnymirigyek termelik. A fő

könnyfehérjék közé tartozik a szekréciós IgA, a lizozim, a laktoferrin és a lipokalin. A plazmasejtek által szekretált IgA megakadályozza a baktériumok és vírusok adhézióját, és inaktiválja a bakteriális toxinokat, ezáltal fontos szerepet játszik a szemfelszín mikrobiális fertőzések megakadályozásában. A lizozim, a laktoferrin és a lipokalin ezzel szemben az acináris sejtekből származnak, és szekréciójuk sebessége nagyjából az áramlási sebességgel egyezik meg. A lizozim egy jól ismert bakteriolitikus fehérje, mely képes számos Gram-pozitív baktériumok sejtfalának lízisére. A laktoferrin fontos bakteriosztatikus funkciót tölt be azáltal, hogy vas megkötése révén ellehetetleníti a baktériumok anyagcseréjét, valamint megköti a szabadgyököket, így csökkenti a szabadgyökök által generált sejtkárosodást(3). A lipokalinok nagy affinitással kötődnek a lipidek széles skálájához, beleértve a zsírsavakat, foszfolipideket és a koleszterint, valamint a Meibom-mirigyek által termelt lipideket is képesek megkötni. Ezen kívül elősegíti a lipidek oldhatóságát a vizes-lipid határfelületen, így egy vékony lipidréteg keletkezik a könnyfilm felületén.



1. ábra: Könnymirigyek és a könnyelvezető rendszer bemutatása (5)

## 1.4 Mucin réteg

A cornea felszínéhez tapadó mucin réteg a conjunctivalis kehelysejtek terméke. A precornealis könnyfilmben nagyméretű, gél képző, valamint kisméretű, szolubilis molekulák formájában vannak jelen (6)(7). A nagyméretű molekulák a sejtfalhoz kötődnek, befedve a cornea epithelsejtjeinek mikrovillusait, ezáltal egy ún. glyocalix réteget alkotva a szaruhártya

felszínén (8). A kisméretű molekulák pedig a vizes réteggel keveredve vannak jelen a könnyfilmben. A mucin molekulák viszkoelasztikus jellegük révén hozzájárulnak a környezeti ágensek, pollenek és törmelékek eltávolításához, mivel a szemfelszínen viszonylag gyorsan terjed szét, és kitölti a felszínen található egyenetlenségeket. Továbbá a glyocalix réteg csökkenti pislogáskor és alváskor a tarsalis kötőhártya és a szaruhártya epithel rétegének közvetlen súrlódását (6)(7)(9).

## 1.5 A könny ozmolaritása

A könny ozmolaritását számos tényező befolyásolja, többek között a csökkent könnyelválasztás, a könnyfilm összetétele, a könny párolgásának mértéke vagy a könnyelvezetés akadályozottsága. Ezen paraméterek megváltozása hiperozmolaritáshoz vezethet, a folyamatok pedig egymást erősítve a LFU károsodását fokozzák (10)(11)(12). A HLA-DR molekula hiperozmoláris körülmények között fokozottan jelenik meg a hámsejtek felszínén, ezáltal szerepe van az immunválasz, valamint a T-helper sejtek működésének beindításában. Ennek következményeképp különböző jelátviteli utakon keresztül (MAPK – mitogén aktivált protein kináz, NF $\kappa$ B – nukleáris faktor  $\kappa$ B) a citokinek fokozott felszabadulását (IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ ) és proteolízist eredményezi. Ezen folyamatok további gyulladásszerű és apoptózis markereket hoznak működésbe (CD40, Fas ligand, ICAM-1) (11)(13). A hámsejtek károsodása további gyulladásszerű mediátorok felszaporodásához vezet. A hiperozmolaritás stimulálja a szemfelszín idegvégződéseinek receptorait is, ez okozza a reflexes könnytermelést, ami csökkent könnytermelés esetén tovább súlyosbíthatja a meglévő diagnózist (14).

## 1.6 A könny immunológiai és antimikrobiális összetétele

A könny fehérjékből, kisebb peptidekből, metabolitkból, elektrolitokból, valamint lipidek és egyéb kis- és nagy molekulatömegű vegyületekből áll (15,16). A könnymirigyek fehérjék szekretálására is képesek, mely fehérjék antimikrobiális faktorokként működnek vagy immunológiai funkciójuk által képesek a könnyfilmet bakteriosztatikus vagy bakteriolitikus környezetté alakítani. Ezen faktorok közé soroljuk a lactoferrint, lizozimet, toll-like receptorokat, mucinokat, glikoproteineket, felületaktív A- és D-fehérjéket, valamint az antimikrobiális peptideket (17)(18). Az immunológiai és antimikrobiális molekulák fontos

szerepet játszanak a szem egészségének fenntartásában azáltal, hogy védik a különféle külső behatásoktól, kórokozóktól. Az immunrendszer és a szemfelszín együttes működése az adaptív és a veleszületett immunitást egyaránt magába foglalja (14).

A könnymirigy sokféle fehérvérsejtet tartalmazhat, beleértve a plazma sejteket, T-sejteket, B-sejteket, dendritikus sejteket, makrofágokat, valamint a plazma sejteknél magas koncentrációban mutatható ki IgA és IgD(19). A könnymirigy mononukleáris sejtjeinek többségét az IgA-pozitív plazmasejtek teszik ki (20)(21). A könnyfilmben található szekréción IgA az elsődleges mediátora a specifikus immunitásnak (19). Különböző gyulladáshoz vezető megbetegedések hatására a könnyfilmben található különböző antitestek mennyisége drámaian megemelkedhet. Például az IgA, IgG és IgM szint növekedése akut adenovirális kötőhártyagyulladás, akut bakteriális kötőhártyagyulladás, krónikus keratoconus jele lehet (19) (22).

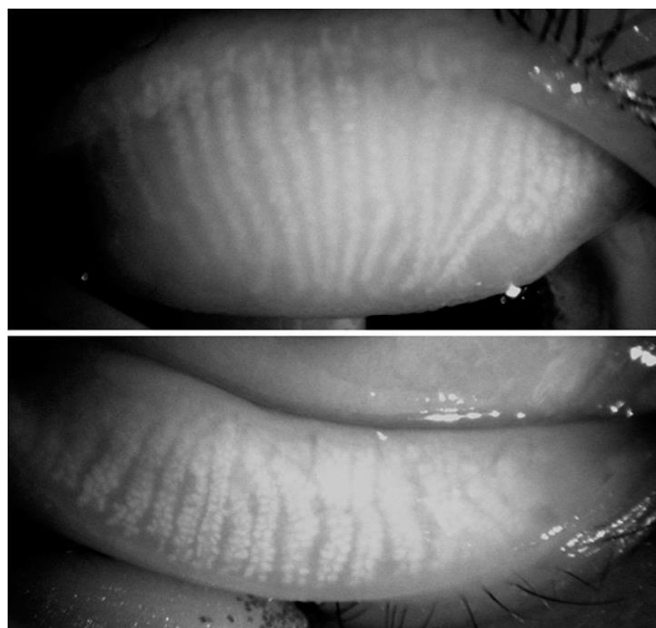
A citokinek kis mennyiségben helyileg szekretálódnak, és funkciójuk a sejtek közötti immunválasz fenntartása. Az IL-1 egy proinflammatorikus citokin, mely fontos mediátora a gyulladásnak, immunitásnak és a sebgyógyulásnak (23)(24). A szem gyulladását tipikusan a csökkent könny mennyiség, valamint a könnyben lévő antimikrobiális anyagok hiánya okozza. IL-1b szabályozza a különböző gyulladáshoz vezető citokinek (IL-6, IL-8, TNF, GM-CSF) koncentrációját a corneális epithelialis sejteken keresztül mikrobiális fertőzés esetén. Bár az IL-1 jelentős szerepet játszik a gyulladásban és a sebgyógyulásban emelkedett szintje hozzájárul a száraz szemű betegeknek tapasztalható hámkárosodáshoz. Korábbi tanulmányok IL-1a, IL-1b, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TGFb-1, VEGF, TNF-a, interferon és GM-CSF emelkedett szintjéről számolnak be különböző szemészeti megbetegedések esetében, mint például a keratoconjunctivitis sicca, kötőhártya gyulladás, és az atopiás keratoconjunctivitis(20)(25).

A laktoferrin a könnymirigy acináris sejtjeiben termelődő, a transferrin fehérjecsaldába tartozó vasmegkötő fehérje(26). Ezen fehérje részt vesz az immunválasz kialakításában, antibakteriális, antioxidáns, antikarcinogén és gyulladáscsökkentő hatása van. A laktoferrin gyulladáscsökkentő és immunmodulátor szerepe a mai napig nem teljesen tisztázott (26)(27). A könnyben lévő laktoferrin koncentráció egészséges ember esetében 2,2 mg/ml, míg SS-ben szenvedők esetében ez a koncentráció ennek fele (28). Csökkent laktoferrin szint kimutatható még többek között idiopátiás száraz szem szindrómában, myotonikus izomdisztrófiában is (29).

Tanulmányunkban a szem obstruktív és gyulladáshoz vezető megbetegedései közül a könnycsatorna elzáródás, azon belül a nasolakrimális csatorna elzáródást, valamint a Meibom-mirigy diszfunkciót vettük alapul.

## 1.7 Meibom-mirigy, Meibom-mirigy diszfunkció

A precorneális könnyfilm egy komplex szerkezetű testnedv, melynek három rétege van: a lipid, vizes és mucin réteg. Ezek közül a könnyfilm külső határfelületét a lipid réteget, a Meibom-mirigyek által termelt meibum alkotja. A Meibom-mirigyek tubuloacináris szerkezetű faggyúmirigyek, melyek tartalmukat holokrin módon juttatják a szemfelszínre (30). Elhelyezkedésüket tekintve, nagyjából 30-40 mirigy található a felső szemhéjakra, és 20-30 mirigy az alsó szemhéjakra ágyazva, kivezető nyílásuk a hátulsó szemhéjszél és a Riolan-féle izom között található. A mirigyek funkcióját androgének, ösztrogének, növekedési faktorok és neurotranszmitterek szabályozzák. Az általuk szekretált anyag a meibum, mely poláris lipidekből (foszfolipidek) és nem poláris lipidekből (koleszterol, viasz-észterek, koleszterol-észterek) áll (31).



2.ábra: Meibom mirigyek az alsó és felső szemhéj szélén infravörös fényben (32).

A Meibom-mirigy diszfunkció, a Meibom-mirigyek krónikus, diffúz rendellenessége, mely a precorneális könnyfilm kiegyensúlyozatlanságához vezet, a lipidréteg hiánya következtében (33)(30). Rendkívül összetett betegség, melyet számos mikrobiális, hormonális, metabolikus és környezeti tényező okozhat. 1980-ban Korb és Henriquez egy olyan állapotot írtak le, mely felelős a szemhéjszélre kikerülő csökkent meibum mennyiségért, és Meibom-mirigy diszfunkciónak nevezték el (34). 2011-től a betegséget a Meibom-mirigy krónikus, diffúz rendellenességének írják le, melyet leggyakrabban a terminális ductusok obstrukciója vagy a

mirigy szekrétumának minőségi/mennyiségi változása jellemez. Mindezen változások olyan könnyfilmet eredményeznek, mely a szemet irritálja, klinikailag megnyilvánuló gyulladást tart fenn, és szemfelszíni betegséghez vezet (35). A jelenlegi felosztás a Meibom-mirigy-diszfunkciót hiposzekretoros, obstruktív és hiperszekretoros formákba sorolja(30). A Meibom-mirigy orificiumok elzáródhatnak, ha a besűrűsödött váladék és az elszarusodó sejttörmelék eldugaszolja azokat. Az obstrukció a hiányos könnylipidréteg miatt könnyfilm-instabilitáshoz, evaporatív száraz szem kialakuláshoz vezet, emiatt a könnyfilm instabilitás értékelése megfelelő módszer a DED általános állapotának osztályozásához (36).

A meibum megnövekedett viszkozitása vagy a Meibom-mirigy csatornarendszer hiperkeratinizációja a meibum szekréciónak csökkenéséhez vezet, ami befolyásolja a könnyfilm stabilitását és száraz szemhez vezet. Számos olyan tényező, mint az öregedési folyamat, a táplálkozási szokások, a pislogások számának csökkenése, a gyógyszerek és fertőzések és az olyan betegségek, mint a seborrheás dermatitis mind befolyásolják a Meibom-mirigyek fizikai és funkcionális állapotát, így ezek funkcióvesztéshez, morfológiai változásokhoz, atrofiához vezetnek(37)(38)(39). MGD betegek esetében a Meibom-mirigyekben lévő 400 gén expressziójának jelentős változását írták le. Összességében ezen változások befolyásolják a meibum összetételét, ami a könnyfilm instabilitásához vezet(40–43).

Különböző betegségek és környezeti faktorok hatással lehetnek a könnymirigyek és Meibom-mirigyek funkciójára, azáltal, hogy lokális immunválaszt váltanak ki és aktiválják az antigén prezentáló sejteket, melyet T-sejt infiltráció követ. Számos faktor (citokinek, kemokinek, neurotranszmitterek és az androgén szint) befolyásolhatja az immunválasz intenzitását, ami blepharitist, conjunctivitist, keratitist és száraz szem szindrómát okozhat. A szárazszem betegség instabil könnyfilmmel jár, amely a könny hiperozmolaritásához vezet. Hiperozmolaritás hatására bekövetkezik a szaruhártya sejtek apoptózisa, mely citokin felszabadulást eredményez és létrehoz egy gyulladással járó állapotot. Ez a gyulladással járó állapot kialakít egy „ördögi kört”, mivel a szemfelszín gyulladással járó folyamatai csökkent Meibom-mirigy funkciót eredményeznek.

## 1.8 Epiphora

A gyakori könnyezés, más néven epiphora a könnytermelés és a könnyelvezetés egyensúlyának megbomlása miatt következik be. Etiológiáját tekintve három csoportra lehet osztani. A reflexes könnyezésre, a csökkent könny elfolyásra és a könny hiperszekréciónak. A reflexes

könnyezést okozhatja gyulladás, allergia, száraz szem szindróma. A csökkent könnyelfolyást számos tényező okozhatja, beleértve a szemhéj rossz elhelyezkedését, a szemhéj lazaságot, a könnyel- vagy kivezető rendszer szűkületét vagy elzáródását. A szemészeti gyakorlatban igen gyakori panasz, mely főleg az idősebb korosztályt érinti. Számos tényező okozhat megnövekedett könny mennyiséget – anatómiai eredetű irritáció (pl. szemhéj fejlődési rendellenességek), könnyelvezető rendszer szűkülete vagy elzáródása (NLDO)(44,45).

A könnyelvezető rendszer az alsó és felső szemhéj intermarginális részén, a belső zugban a könnypontokkal kezdődik. Az innen induló két csatorna (canaliculus) a könnytömlőbe ömlik, ahol a könnytömlőre tapadó izomrostok húzása következtében a könnytömlőben szívóhatás jön létre, így kerül át a könny a könnyelvezetőbe, mely az alsó orrjáratnál végződik. Végül a könny az orrvádékkal együtt a garatba kerül.

A könnyelvezető rendszer szűkületének vagy záródásának esetében beszélhetünk elsődleges szerzett nasolacrimalis csatornaelzáródásról (angolul Primary Acquired Nasolacrimal Duct Obstruction, PANDO) és másodlagos szerzett nasolacrimalis csatornaelzáródásról (angolul Secondary Acquired Nasolacrimal Duct Obstruction, SANDO). Az elsődleges szerzett nasolacrimalis csatornaelzáródás fogalmát 1986-ban Linber és McCormick alkotta meg(46). Klinikai szindrómának minősítették, mely a 40 év feletti nők esetében gyakori, és epiphora megjelenése után krónikus vagy akut dacryocystitis tünetei is megfigyelhetők. Több hajlamosító tényező is fennáll PANDO esetében ezek: trauma, gyulladás, fertőzés, gastrooesophagealis reflux, allergia, valamint anatómiai rendellenesség, melyek hatására a könny a szemből az orrüregbe távozik. A rendellenességek mind az alsó, mind pedig a felső részét érinthetik a könnyelvezető rendszernek, bár az alsó rész okklúziója gyakoribb.

PANDO esetében 3 különböző csoportot lehet megállapítani a patológiai mintázat, a betegség időtartama és a betegség súlyossága alapján(47):

- Enyhe: a gyulladás vagy fibrózis a szubepithelialis nyálkahártya felső egyharmadára korlátozódik, ezeknél a betegeknél a serlegsejtek és a seromucosus mirigyek hiperszekrécióját is kimutatták.

- Mérsékelt: a gyulladás vagy fibrózis a nyálkahártya felső felére korlátozódik, ezen kívül a differenciálódott hámsejtek esetében károsodás következett be, megnövekedett a szubepithelialis fibroblasztok mennyisége, a fokális területeken hámleválás észlelhető, valamint az alaprégteg hiperpláziája figyelhető meg.

- Súlyos: a gyulladás vagy fibrózis a nyálkahártya teljes egészét magába foglalja, megvastagodott bazális membránokat, pikkelyes metapláziát, és a nyálkahártya fibrózisát mutatták ki.

A betegség esetében leírták, hogy a könny ozmolaritása szignifikánsan alacsonyabb volt a kontroll csoporthoz viszonyítva (48). Lew és mtsai (49) kimutatták, hogy a PANDO-ban szenvedő betegek könnyei lúgosabbak voltak és a kalcium koncentrációja is magasabb volt egészséges kontrollokéhoz viszonyítva, továbbá könnyfehérje frakció (TPF) egyensúlyhiányát is kimutatták. A könnyfehérje frakció 1 (albumin és könny-specifikus prealbumin) értékei alacsonyak, míg a TPF 4 (lizozim) értékei szignifikánsan emelkedett értéket mutattak. Lee és Tim (50) könnycitokineket vizsgált (interleukineket, transzformáló növekedési faktor, fibroblaszt növekedési faktor, és vaszkuláris endothelialis növekedési faktor) és kimutatták a gyulladásos faktorok megnövekedett szintjét, melyet okozhat a stagnáló könny, vagy a könnycsatorna gyulladásos állapota.

A másodlagos, szerzett könnycsatorna szűkületet oka ismert, leggyakrabban lehet gyulladás, neoplasma, trauma vagy mechanikai eredetű. A gyulladás oka lehet endogén vagy exogén. Az endogén gyulladás okai lehetnek a sarcoidosis, granulomatosis polyangitisszel (Wegener granulomatosis). Az exogén okok között találjuk az allergia, antivirális, kemoterápia tartalmú szemcseppek által okozott károsodást. A primer daganatok közül leginkább a papillomák, limfómák, laphámsejtes carcinomák, melanomák alakulhatnak ki ezen a területen. A traumás sérülések leggyakrabban naso-orbito-ethmoidális törések következtében kialakuló deformitások okaként fordulnak elő. Néha előfordulhat különböző arcot érő mechanikai sérülések, gyógyszerek, maró anyagok (sav-lúg) és irradiáció kiváltó okaként. Az elsődleges mechanikai okok leggyakrabban a könnycsatorna eltömődése, melyet mucocèle vagy könnycsatornakő okozhat (51).

## 1.9 Könnyescintigráfia

A könnyelvezető rendszer működésének és morfológiájának fiziológiás körülmények közötti vizsgálatára számos módszer áll rendelkezésre. A radionuklid szcintigráfia érzékeny módszer, amely nem megterhelő a beteg számára. A dacryoscintigráfiát először Rossomondo és munkatársai közölték le 1972-ben (52).

Azóta a módszert több csoport is módosította, és jelentőségét számos tanulmány igazolta. A dacryoscintigráfia indikációi a könnyrendszer obstruktív rendellenességei. A módszer hasznos a könnyáramlási zavarok diagnosztizálásában és a terápiára adott válasz nyomon követésében (53,54).

A  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetát bizonyult a könnyzcintigráfia legjobb nyomjelzőjének, mert nem kell hozzá költséges inaktív radiofarmakon, előállítása egyszerű, valamint nem áll fenn a hibás radiofarmakon jelzés lehetősége. A radiofarmakon mennyisége kb. 2-4 MBq/10 $\mu$ L. A vizsgálatot fekvő vagy ülő helyzetben lehet elvégezni, de a beteg fejét rögzíteni szükséges, a lehetséges mozgási artefaktumok csökkentése érdekében. A gravitáció hatását elősegítve talán az ülő pozíció jobb. A radiofarmakont a conjunktivára kell cseppenteni, mindkét szembe, közvetlenül egymás után. A kicsöppenő radiofarmakont fel kell itatni. A radionuklid energiája miatt alacsony energiájú, nagy felbontású kollimátort kell alkalmazni (LEHR, Low Energy High Resolution) 64x64 matrix méretet, a kamera detektorának méretétől függően lehet digitális nagyítást alkalmazni. A begyűjtést dinamikus üzemmóddal kell indítani, 10 másodperc hosszúságú képek rögzítésével, melyet kettő percre kell folytatni, és 5-10-15 és a 20. percben 1 perc hosszúságú statikus képet ajánlott gyűjteni. A vizsgálat végén steril fiziológiás sóoldattal kell a szemeket kiöblíteni, hogy csökkentsük a szemek elnyelt dózisát. A szemek, a könnyelvezető rendszer elemei, és az orr vetületére ROI-t (Region of Interest, 5-6. ábra) kell felhelyezni és időaktivitás görbét kell generálni. A radiofarmakon egészségesekben néhány másodperc alatt átjut a könnycsatornán, a könnyzsákon, de legkésőbb 10 perc alatt az orrüregbe kerül. A könnyzcintigráfiával vizsgáló szerzők a közleményeikben úgy találták, hogy ez a módszer rendkívül érzékeny, sugárterhelése elenyésző, emiatt követéses vizsgálatokra is használják. A könnyzcintigráfia sugárterhelése vizsgálatonként 0,14-0,21 mGy. A Magyarországon mért éves átlagos sugárterhelés 4,2G/év, ennek megfelelően ez 12-18 napnyi háttérsugárzásnak felel meg (55–57).

## **2 Célkitűzés**

Vizsgálatunk célja

- A DSG SPECT/CT (egyfotonos emissziós számítógépes tomográfia/számítógépes tomográfia -single-photon emission computed tomography/computed tomography) módszertanának kidolgozása.

- A DSG SPECT/CT, a hagyományos DSG és a CT-DCG (computer tomographic dacryocystography - CT-DCG) klinikai összehasonlítása a könnyelfolyási akadály kimutatására.
- További kutatásunkban Meibon mirigy diszfunkcióban szenvedő betegek és kontroll csoport könnyelemzését (meibo score, ozmolaritás) és dacrioszcingráfiával végzett könnyclearance-t hasonlítottuk össze.

A kutatásunkhoz etikai engedélyt kértünk. A vizsgálati protokollt a helyi etikai bizottság (Regionális és Intézményi Kutatási Etikai Bizottság [DE RKEB/IKEB 4779-2017]), valamint a Nemzeti Gyógyszerészeti és Táplálkozástudományi Intézet [OGYEI/37752/2017] jóváhagyta, és teljes mértékben megfelelt az Európai Unió helyes klinikai gyakorlatok (Good Clinical Practice - GCP) irányelveinek és a Helsinki Nyilatkozatnak (1996). Az írásos, tájékozott beleegyező nyilatkozat aláírásával minden beteg és kontroll személy beleegyezett a vizsgálatban való részvételbe, annak előnyeivel, lehetséges kockázataival, valamint hozzájárultak a vizsgálati eredmények közzétételéhez.

### **3 Betegek és módszerek**

#### **3.1 Betegelőkészítés, radiofarmakon beadás**

A DSG eljáráshoz masszírozást végeztünk mindkét könnyzsákon, hogy eltávolítsuk a törmeléket a könnyelvezető rendszer felső részéből. A szem és az LDS régióinak dinamikus vizsgálatához egy csepp (20  $\mu$ L), radioaktív tracerként 100 MBq/ml koncentrációban 2 MBq aktivitású  $^{99m}\text{Tc}$ -nátrium-pertechnétátot tartalmazó (felezési ideje 6,0058 óra) fiziológiás sóoldatot adtam, szemenként, mikropipettával, helyi érzéstelenítő szemcsepp használata nélkül. Különös figyelmet fordítottam annak megelőzésére, hogy a betegek arca radioaktívan jelzett könnyel ne szennyeződjön, ami zavarja a vizsgálat értelmezését.

#### **3.2 DSG módszertana**

A képalkotás a beadást követően a betegek és a kontrollcsoport tagjai esetén is egy planáris kamera előtt ülő pozícióban történt. A betegek immobilizációjának biztosítására a résztvevők feje egy gumiszalaggal volt rögzítve az optimális képalkotás érdekében. A méréseket dinamikus adatgyűjtési protokoll szerint hajtottuk végre – 10 s/képkocka 15 percig (90  $\times$  10s) –, amely során összegzett DSG felvételt kaptam. A tracer radioaktivitását a könnycsepp útvonalán haladva egy gamma kamerával (Mediso Nucline TH/22, Budapest, Magyarország) detektáltuk alacsony energiájú, nagy felbontású kollimátorral, 128  $\times$  128 mátrixot használva. A vizsgálatot

követően a maradék radioaktivitás eltávolítására mindkét szemet fiziológias sóoldattal öblítettem ki.

### 3.3 DSG SPECT/CT módszertana

A DSG-t fekvő helyzetben elkészített SPECT/CT vizsgálat követte. A SPECT vizsgálat során a protokoll a következő volt: 32 képkocka detektorfejenként, mindegyik 20 s időtartamú, 360°-os, a begyűjtési mátrix mérete  $128 \times 128$ . A 2D OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) rekonstrukciós módszert alkalmaztunk. Egy sima szűrőt és egy Butterworth-szűrőt alkalmaztam a következő paraméterekkel: cutoff-érték nullára: 70; gain: 1; cutoff frekvencia: 0,32; order: 25; egyéb, vagy akár utószűrőket nem alkalmaztam.

### 3.4 CT-DCG módszertana:

A betegelmozdulás minimalizálása érdekében a CT-felvételt közvetlenül a SPECT felvétel után készítettem a következők alapján: képmátrix mérete:  $128 \times 128$ , csőfeszültség 120 kV és 50 mA (AnyScan FLEX SC, Budapest). Ezt követően a kötőhártya zsákjának helyi érzéstelenítése (2% -os xilokain szemcsepp beadásával) után, egy képzett szemész szakorvos 0,5–1 ml kontrasztanyagot (ioversol, Optiray 350, Guerbet, Franciaország) fecskendezett az érintett LDS-be; majd az előző protokollt is alkalmazva, így már kontrasztos CT-felvételeket készítettem ugyanarról a pozícióról. Az adatok begyűjtése spirális üzemmódban történt, az elkészült rekonstruált CT képeket axiális orientációban tároltuk le, 3D izovoxel képként.

### 3.5 Adatfeldolgozás, értékelés

Az adatokat a kiválasztott képelemek régióiban (region of interest - ROI) külön is értékeltük, illetve egymást követő idő-aktivitási görbéket készítettünk (4-5. ábra). A  $T_{max}$  és  $T_{1/2}$  (könny clearance) értékeket az aktivitási görbék alapján számítottuk ki. A  $T_{max}$  az az időpont, amikor az idő-aktivitási görbe eléri a maximális értéket, míg a  $T_{1/2}$  idő a görbe csökkenő részének az a pontja, amikor az idő-aktivitási görbe eléri a  $T_{max}$  aktivitásérték felét.

Feldolgozás során a dinamikus képsorozatból összegképet hoztunk létre, melyen könnyen be tudtuk rajzolni a szemek vetületének ROI-ját:

### 3.6 Betegek és kontrollok a DSG SPECT/CT klinikai hatékonysági elemzéséhez:

Prospektív, intervenciós, keresztmetszeti, eset-kontroll vizsgálatunkba olyan betegeket válogattunk be, akik fő panaszja epiphora volt. Ötvenhét epiphorával rendelkező beteget, 45 nőt és 12 férfit, (átlagéletkor:  $54,25 \pm 18,26$  év) vontunk be a vizsgálatba: minden beteget egyoldali szemkönnyezés miatt irányítottak kutatócsoportunkhoz, majd negatív fecskendezést követően vizsgáltuk őket. A betegek és a kontrollok demográfiai adatai között nem volt szignifikáns különbség. Az NLDO diagnosztizálása részletes szemészeti vizsgálatok alapján történt, amelyek közé tartozott a réslámpa-vizsgálat, a könnyfilm felszakadási idő (tear break-up time - tBUT) és a Schirmer-teszt, az LDS átjárhatóságának felmérése, valamint az orrüreg otorhinolaryngológiai endoszkópos értékelése. Ugyanebben az időszakban kontrollcsoportként egy korban és nemből megfeleltetett populációt is bevontunk a vizsgálatba és 32 kontroll alanyt, 24 nőt és 8 férfit (átlagéletkor:  $49,88 \pm 18,61$  év), akik rutin szemvizsgálatra jelentkeztek kisebb fénytörési hibákkal ( $\pm 1,0$  dioptria), és nem volt könnyezéssel kapcsolatos problémájuk. A betegek és a kontrollok egyike sem szedett olyan gyógyszereket, amelyek befolyásolhatták a könnykiválasztást vagy -elvezetést a mérések idején, és egyikük sem használt szemcseppet 2 héttel a mérések előtt és a vizsgálati napokon. További kizárási kritériumok mindkét csoportnál a kóros szemhéjpozíció és -záródás, kontaktlencse viselés, anamnézisben szereplő szemműtét, sclerát, episclerális réteget vagy uveát érintő gyulladás, szemet ért trauma, szaruhártya hegesedés, perifériás vagy centralis „corneal melting”.

### 3.7 Statisztikai analízis

A NLDO betegvizsgálatban betegek mindkét szemét és minden kontrollból egy véletlenszerűen kiválasztott szemet választottunk ki a statisztikai elemzésekhez. A tracerek eltűnési idejét másodpercben kifejezve átlagértékként és szórásként (MEAN $\pm$  SD), míg a kategorikus változókat gyakoriságként és százalékosban kifejezve adtuk meg. Az adatok eloszlását Kolmogorov-Smirnov teszt segítségével ellenőriztük. A csoportok összehasonlítására nem paraméteres (Wilcoxon) tesztet használtunk. A változók közötti korrelációs együtthatókat Spearman módszerrel számítottuk ki. Cohen-féle kappa tesztet használtunk az értékelők közötti

megbízhatóság összehasonlítására a különböző módszerek között. A  $p < 0,05$  értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. A statisztikai elemzéshez az IBM SPSS 24.0 statisztikai szoftvert (IBM Corp., Armonk, New York, USA) használtunk.

### 3.8 Vizsgálatok Meibom mirigy diszfunkcióban

Az obstruktív Meibom-mirigy diszfunkció diagnosztizálásához különböző Meibom-mirigy vizsgálati technikák végrehajtása szükséges, beleértve az MGD symptom score, a szemhéj széli rendellenesség pontszámot, és a meibo pontszámot Arita és mtsai. (43) által javasolt kritériumrendszer szerint.

Az MGD symptom score értékeléséhez a betegcsoport és a kontrollcsoport tagjait 14 szemészeti tünet előfordulásáról kérdeztük: szemfáradtság, váladékozás, idegentest érzet, szárazság, kényelmetlen érzés, ragadós érzés, fájdalom, könnyezés, szemviszketés, szemvörösség, szemfáradtság érzet, tükröződés, túlzott pislogás, árpa vagy jégárpa megléte. A tüneteket 0 és 14 között értékelték a jelen lévő tünetek számának megfelelően.

A szemhéj széli rendellenesség pontszámának becslése magába foglalta az irreguláris szemhéj széleket, az érelzáródást, az eltömődött Meibom-mirigynyílásokat, valamint az anterior és posterior mucocutan junction felcserélődését.

Az egészséges kontrollok korban és nemben a betegcsoporttal megegyezők voltak, rutin szemvizsgálatra érkeztek kisebb refrakciós hibákkal ( $\pm 1,0$  dioptria) és semmilyen szisztémás betegség (cukorbetegség, reumatikus betegségek, vagy kötőszöveti megbetegedések) nem fordult elő az anamnézisében.

A betegek és a kontrollcsoport tagjai sem szedtek semmilyen gyógyszert, mely befolyásolhatta a könnysekreációt vagy a könnyelvezetést a mérések idején, és egyikük sem alkalmazott szemcseppet két héttel a mérések előtt és a vizsgálati napokon. Egyéb kizárási kritériumok voltak a kóros szemhéj pozíció és záródás, a kontaktlencse viselés, könnycsatorna elzáródás, szemallergia, súlyos blepharitis vagy meibomitis, bármilyen szemműtét, kortikoszteroidokkal vagy immunszuppresszív terápiával végzett kezelés, valamint szisztémás vagy szemészeti megbetegedés, mely zavarhatja a könnyfilm termelődését vagy funkcióját. Mivel a Meibom-mirigy diszfunkció akár a VII. agyideg bénulásának szövődménye is lehet, emiatt ez a feltétel szintén kizárási kritériumként szerepelt.

Bármely klinikai beavatkozás vagy pontszám meghatározása előtt a Meibom mirigyek vizsgálata történt. A Meibom-mirigyek megfigyelésére réslámpát alkalmaztunk,

biomikroszkópiával bemetszést, hajszálerágulatot, 'sapkaképződést' és bármilyen szekréciót detektáltunk. A mirigy szekréciójának elemzésére a Meibom Gland Evaluator-t (TearScience Inc., Morrisville, North Carolina, USA) alkalmaztuk. Ezen kívül meiboszkópiát, egy minimálisan invazív technikát alkalmaztunk, mely során az alsó szemhéjat kifordítják egy száloptikai fénysonda felett.

A DSG előtt a következő szemészeti méréseket egymást követő napokon végeztük el, egy helyiségben állandó fény, hőmérséklet és páratartalom mellett, hogy elkerüljük a szemfelszíni stresszt. A környezeti hőmérséklet  $21 \pm 1,5$  °C, a relatív páratartalom pedig  $60 \pm 3\%$  volt. A méréseket délelőtt 9 és 11 óra között végeztük.

### 3.9 MGD symptom score

14 szemészeti tünetet értékeltünk: szemfáradtság, váladékozás, idegentest érzet, szárazság, kényelmetlen érzés, ragadós érzet, fájdalom, könnyezés, szemviszketés, szemvörösség, nehézség-érezet, tükröződés, sűrű pislogás, valamint árpa vagy jégárpa megléte. Az MGD symptom score a szemészeti rendelőben került meghatározásra szemész szakorvos által, minden egyes tünet megléte egy pontot adott. Összesítve a pontokat így a betegek 0 és 14 közötti pontszámot kaphattak.

### 3.10 Lid abnormality score

A szemhéjszéli rendellenesség, melyet 0-4-ig terjedő skálán értékelték és pontoztak attól függően mely rendellenességek találhatóak meg az egyes szemeken a következők voltak: szabálytalan szemhéjszél, érelzáródás, eltömődött Meibom-mirigy nyílások, valamint az anterior és posterior mucocutaneous junction kicserélődése. Ezen score megállapítása is a szemészeti ambulancián történt szemész által.

### 3.11 Meibo score

A meibo pontszám meghatározáshoz az alsó és a felső szemhéjat kifordítottuk és megvizsgáltuk a Meibom-mirigyeket. Az értékeléshez a következő osztályzatokat használtuk:

0 pont	Meibom-mirigyek épek
1 pont	ha az eltömődött terület a Meibom-mirigyek egészének kevesebb, mint 1/3-a
2 pont	ha az eltömődött terület a Meibom-mirigyek egészéhez viszonyítva 1/3 és 2/3 között van
3 pont	ha az eltömődött terület meghaladta a Meibom-mirigyek egészének 2/3-át.

3. ábra: a Meibo pontszámok meghatározása

Az alsó és felső szemhéjak értékeit összeadtuk, így 0-6 közötti pontszámot kaptunk a két szemre, ez a Meibo pontszám. A pontszámokat a 3. ábra szemlélteti.

### 3.12 Ozmolaritás

Az ozmolaritást az alsó laterális könnymeniszkusból mértük, TearLab Osmolarity System (TearLab Corporation, San Diego, CA, USA) segítségével. A könnymintavétel során a mérőeszköz tollának segítségével finoman megérintettük az alsó laterális könnymeniszkuszt, majd kb. 50 nl könnymintát gyűjtöttünk, a gyártó ajánlása szerint. Minden résztvevő esetében mindkét szemem 3-3 mérést végeztük, majd ezen mérések eredményeinek átlagolásával kaptuk meg az ozmolaritási értéket.

### 3.13 Könnyfilm stabilitás (tBUT)

A tBUT méréshez egy fluoreszcein-csíkra (Haag-Streit, Koenitz, Switzerland) egy csepp tartósítószer mentes steril sóoldatot (0,9%) cseppentettünk, egy rövid ideig, a lehető legkevesebb ingerléssel a vizsgált szem alsó conjuntivális fornixához érintettük. Ezt követően réslámpával, kobaltkék-fényű megvilágítás mellett vizsgáltuk a könnyfilmet. Az utolsó pislogás és a precorneális könnyfilm felszakadását jelző, sötét, festékmentes foltok megjelenése között eltelt időt mértük másodpercekben. A könnyfilm stabilitásának mérése során a vizsgálatot mindkét szemem elvégeztük, majd a kapott 3-3 tBUT-mérés átlagát rögzítettük.

### 3.14 A könnytermelés mérése (Schirmer I teszt)

A könnytermelés méréséhez a Schirmer I tesztet, az erre a célra szabványosított szűrőpapír csíkokkal végeztük (Alcon Laboratory, Fort Worth, Texas, USA). A vizsgálat előzetes érzéstelenítés nélkül zajlott, mely során a mérőpapír behajlított végét a vizsgált egyének alsó szemhéjának középső és temporális harmadának határára helyeztük, ügyelve, hogy a

szaruhártyát ne érintsük. Ezt követően a pácienseket arra kértük, hogy finoman csukják le szemhéjukat, és a szemüket ne mozgassák. A mérőpapír átnedvesedett hosszát mm-ben határoztuk meg, a behelyezéstől számított 5 perc elteltével (mm/5 perc). Az eredményekhez a két szemem mért értékek átlagát vettük figyelembe.

### 3.15 Könnyescintigráfia

A vizsgálat előtt minden páciens könnyelvezető rendszerének átjárhatóságát fecskendő segítségével ellenőriztük. A DSG vizsgálatához egy csepp (20  $\mu$ l) 100 MBq/ml koncentrációjú,  $^{99m}\text{Tc}$  nátrium-pertechnetátot tartalmazó oldatot fecskendővel cseppentettük a páciensek mindkét szemébe, különös figyelmet fordítva, hogy a páciensek arcára semmilyen radioaktív szennyeződés ne kerüljön, mivel ez torzítja a vizsgálat kimenetelét. A szemcsepp beadása után a pácienseket egy sík kamera elé ültettük, majd a páciensek fejét gumiszalaggal rögzítettük az optimális képalkotás elérése érdekében. A vizsgálatához használt kamera egyfejű gamma kamera (Mediso Nucline TH/22, 128x128 mártix) alacsony energiájú, nagy felbontású kollimátorral, melyhez a kamerához illeszkedő álltartót készítettünk. Ennek segítségével lecsökkentettük a beteg mozgásából adódó műtermékeket, de teljes mértékben nem szűnt meg. A méréseket dinamikus adatgyűjtési protokoll szerint hajtottuk végre 15 percen keresztül 10s/kép sebesség mellett (90x10 s), ami egy teljes DSG képet eredményezett. A vizsgálatok után mindkét szemet fiziológiás sóoldattal öblítettük át, ezzel eltávolítva a maradék radioaktív anyagot. A dinamikus képsorozatból összegképet készítettünk, majd ROI-t rajzoltunk mindkét szem vetületére (ROI: region of interest) és a dinamikus képekből idő-aktivitás görbét állítottunk elő. Mindkét szem időaktivitás görbére exponenciálist illesztettünk, és az exponenciális görbének a felezési ideje adta a könny clearance ( $T_{1/2}$ ) értékeket. A feldolgozást az Interview XP 3.05-ös verziójával dolgoztuk fel.

### 3.16 Statisztikai analízis

A kapott eredmények statisztikai elemzéséhez a GraphPad Prism 7.04 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) statisztikai szoftvert alkalmaztuk. A betegek és kontroll személyek értékeinek Gauss eloszlását D'agostino-Pearsons teszttel, valamint Shapiro-Wilk nomális teszttel vizsgáltuk, majd az értékeket független mintás T-próbával hasonlítottuk össze Welch korrekcióval, vagy anélkül, attól függően, hogy az adatok között volt-e szignifikáns eltérés. A

tünetek gyakoriságát a két csoportban (betegek vs kontrollok) Fisher-féle pontos teszttel hasonlítottuk össze. A változók közötti korrelációs együtthatókat Pearsons vagy Spearman módszerével ( $r$ ) számítottuk ki. Ha a vizsgált adathalmazok között a korreláció szignifikáns volt, lineáris regressziót is végrehajtottunk. Az adatok átlagértékei vannak feltüntetve ( $\pm$ SD). A 0,05-nél alacsonyabb P-értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

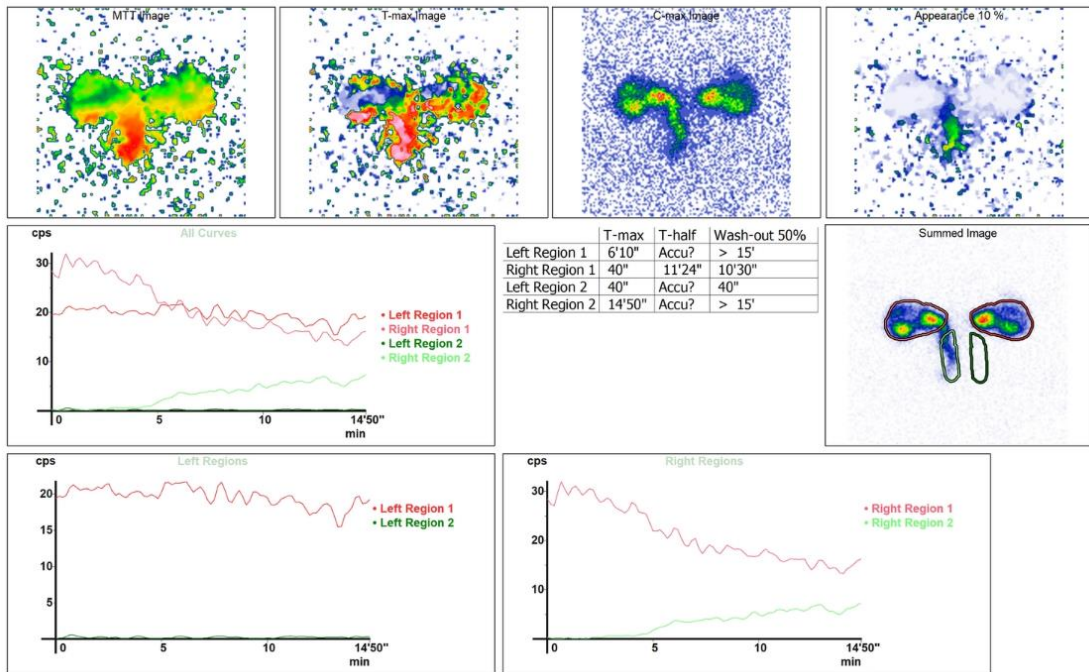
## 4 Eredmények

### 4.1 Az NLDO vizsgálat eredményei

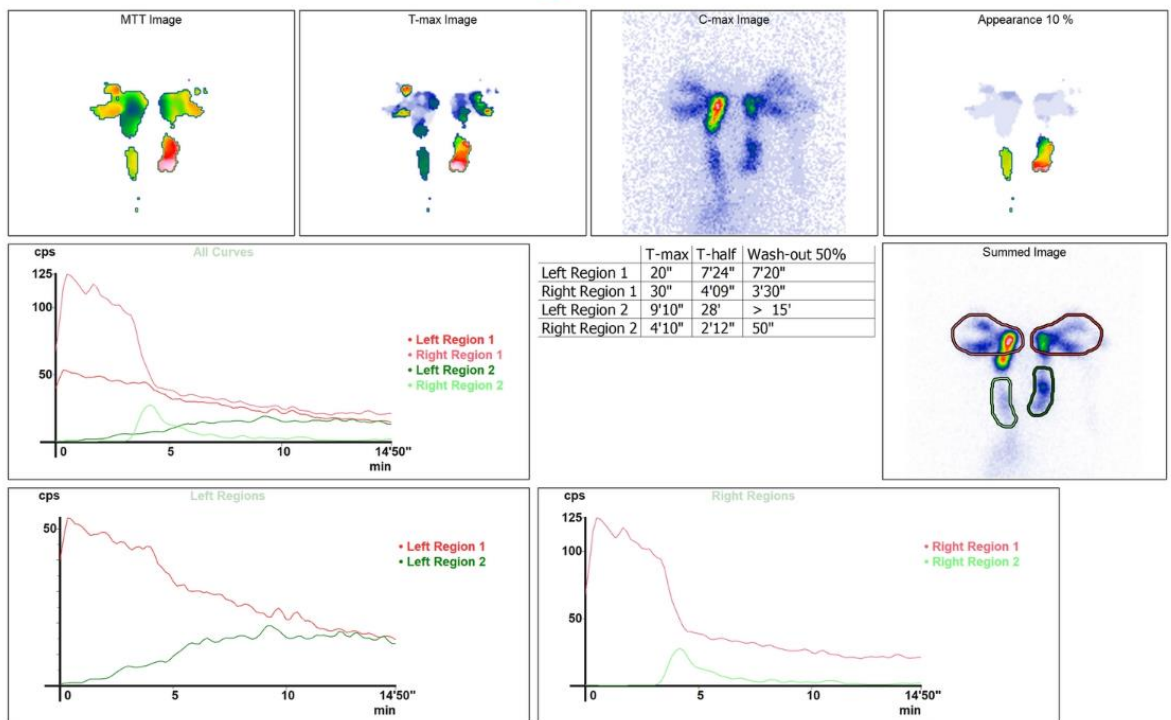
A DSG vizsgálat eredményei alapján szignifikáns különbség volt mérhető a könnyező, ill. ellenoldali szem, valamint a kontroll szemek között az átlagos  $T_{\max}$  és  $T_{1/2}$  értékeket tekintve. Az NLD régióban az átlagos  $T_{\max}$  értéket a legalacsonyabbnak a könnyező szemnél tapasztaltuk, míg az ellenoldali szem esetén magasabb volt; legmagasabb érték a kontroll szemnél volt mérhető. A különbség statisztikailag is szignifikáns volt. Az adatokat az 4. ábra tartalmazza.

átlagos tracer felezési idő (sec)	Könnyező szem (n=57)	Elleoldali szem (n=57)	Kontroll szem (n=32)	Könnyező vs ellenoldali szem (p)	Könnyező vs kontroll szem (p)	Ellenoldali vs kontroll szem
Szem T-max	45±56	48±90	37±150	0,78	<0,001	<0,001
Szem T1/2	1579±427	1274±537	1008±580	<0,001	<0,001	0,004
NLD Tmax	418±316	564±485	651±330	0,01	0,003	0,06
NLD T1/2	1212±592	1100±648	1088±579	0,47	0,26	0,6

1. ábra. A szem és könnyelvezetőrendszer ROI-k maximum ( $T_{\max}$ ) és felezési ideje ( $T_{1/2}$ ) a betegek könnyező és ellenoldali, valamint az egészséges kontroll szemeken

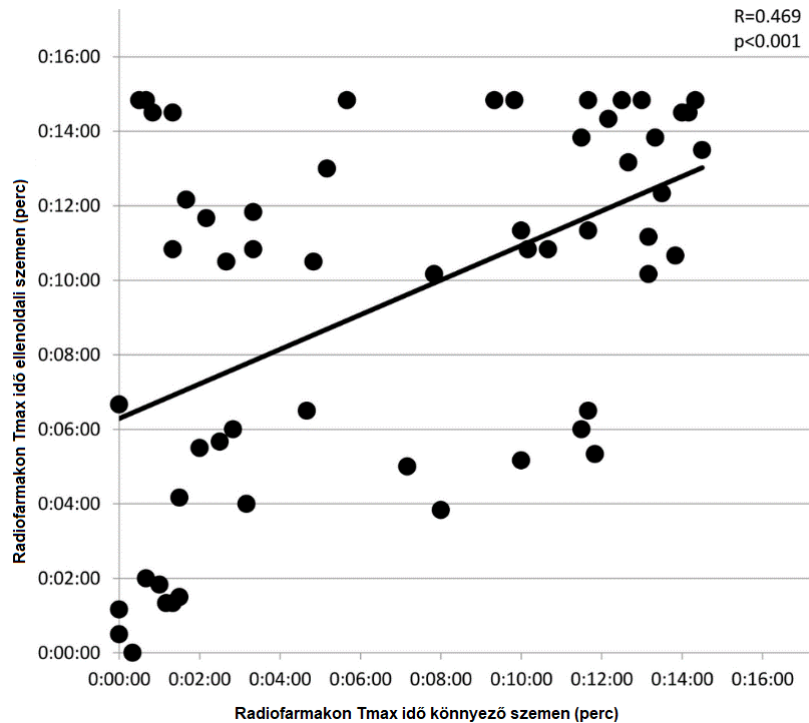


2. ábra: könnyzcintigráfia eredménylap: jobb oldalon könnyfolyás látható, míg bal oldalon könnyfolyás hiánya (Interview XP 3.05 verző, Mediso Kft Budapest Magyarország)



3. ábra: Könnyszczintigráfia eredménylap, mindkét oldalon látható könnyfolyás. (Interview XP 3.05 verző, Mediso Kft Budapest Magyarország)

Általánosságban a könnyező és ellenoldali szem Tmax értékei közötti korreláció gyenge volt. A korrelációs együttható szignifikáns volt a könnyező és a panaszmentes szem LDS régióinak Tmax értékei esetén. Az eredmények az 4. ábrán láthatók.

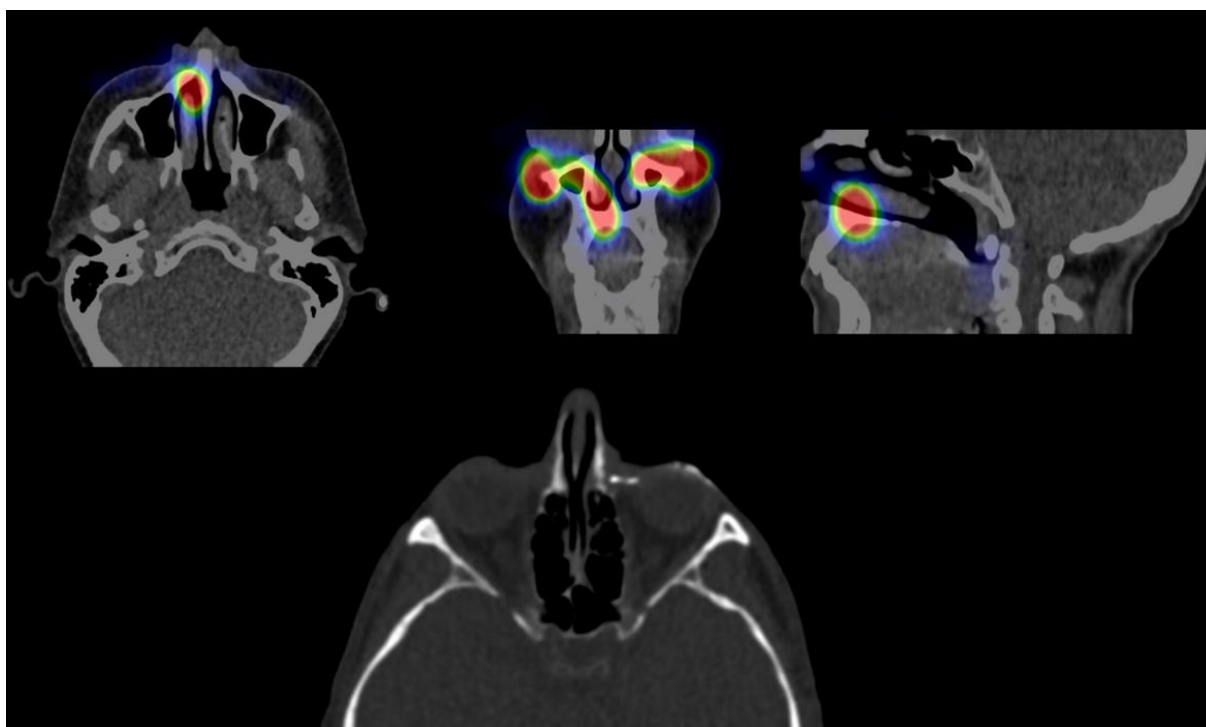


4. ábra: Korreláció a Tmax a könnyező és az ellenoldali szemeken

A szenzitivitást illetően a SPECT/CT bizonyult a legérzékenyebb módszernek (87,72%), ezt követte a CT-DCG (78,95%) és a DSG (68,42%). A technikák kombinálása során az érzékenységi értékek a következők voltak: DSG SPECT/CT-vel: 96,49%, DSG CT-DCG-vel: 92,98% és SPECT/CT CT-DCG-vel: 94,73%. A DSG specificitása magasabb volt a SPECT/CT technikához képest. Az adatokat a 2. táblázat tartalmazza. Az értékelők közötti megbízhatóság teszteléséhez használt kappa együttható 0,315 volt a CT-DCG és a SPECT/CT között, mely különbség statisztikailag szignifikáns volt (lásd 3. táblázat); míg a DSG és SPECT/CT között - 0,020, a DSG és a CT-DCG között 0,019 volt, statisztikai szignifikancia nélkül.

	Könnyező szem (n=57)	Ellenoldali szem (n=57)	Kontroll szem (n=32)	Szenzitivitás (%) (95% CI)	Specifititás (%) (95% CI)	
					Ellenoldali szem	Kontroll szem
DSG pozitív	39 (68%)	23 (40%)	8 (25%)	68 (55-80)	60 (46-72)	75.0 (56-88.)
SPECT/CT pozitív	50 (88%)	36 (63%)	-	88 (76-95)	37 (25-51)	-
CT-DCG pozitív	45 (79%)	-	-	79 (66-88)	-	-
DSG vagy SPECT/CT pozitív	55 (96%)	41 (72%)	-	96 (87-99)	28 (18-42)	-
DSG vagy CT-DCG pozitív	53 (93%)	-	-	93 (82-98)	-	-
SPECT/CT vagy CT-DCG pozitív	54 (95%)	-	-	95 (84-99)	-	-

5. ábra A könnyezcintigráfia, a SPECT/CT és a CT-DCG érzékenysége és specifitása könnyező, ellenoldali és kontroll szemeken.



6. . ábra: Példaeset: Jobb oldalon az orrüregben megjelenik az aktivitás, míg bal oldalon nem. Kontrasztanyag átfecskendezést követően a bal szemzugban látjuk a CT-kontrasztanyagot.

	SPECT/CT pozitív (n=50)	SPECT/CT negatív (n=7)	Kappa koefficiens	p érték
CT-DCG pozitív	42	3	0,315	0,012
CT-DCG negatív	8	4		

7. ábra A CT-DCG and SPECT/CT módszerek megbízhatóságának vizsgálata

## 4.2 Az MGD vizsgálatunk eredményei

Prospektív, keresztmetszeti, obszervációs vizsgálatunkba huszonnégy MGD beteget (18 nő és 6 férfi) válogattunk be, akik átlagéletkora  $61 \pm 22$  év volt. Huszonnégy nemben és korban megfeleltetett önkéntes (16 nő és 8 férfi) vett részt egészséges kontrollként a vizsgálatban (átlagéletkoruk:  $52 \pm 17$  év), akiknél nem fordult elő autoimmun vagy szemfelszíni rendellenesség, szemműtét vagy trauma, és nem használtak kontaktlencsét. Minden beteg és kontroll kaukázusi származású volt, és könnyelvezető rendszerük sértetlen volt. Nem volt szignifikáns különbség a betegek és a kontrollok életkora között.

A MGD betegeknél és a kontroll személyeknél előforduló tünetek gyakoriságát az 1. táblázat tartalmazza. Szignifikáns különbségek voltak minden vizsgált tünetben.

Tünetek	MGD	Kontroll	p érték
Szemfáradtság	14	3	0,002
Szűrő érzés	12	1	0,0007
Idegentest érzés	11	3	0,025
Szárazérzet	12	2	0,004
Diszkomfort érzés	11	3	0,025
Szemragadás érzet	7	0	0,01
Fájdalom	12	4	0,03
Könnyezés	12	3	0,01
Szemviszketés	12	3	0,01
Szemvörösség	15	4	0,003

Nehézség-érzés	14	3	0,002
Káprázás érzet	10	2	0,018
Sűrű pislogás	14	2	0,0005
Váladékozás	7	0	0,01

8. ábra: MGD-s betegek és kontroll betegek MGD symptom score-ja

Amennyiben a páciensnek volt tünete, egy pontot kapott. Az MGD-s betegek átlagpontja és az egészséges önkéntesen átlagpontja szignifikáns különbséget mutatott. A MGD tünet score átlagértékek szignifikánsan különböztek a két csoport között ( $6,79 \pm 2,13$  az MGD csoportban és  $1,74 \pm 0,81$  az egészséges kontrollokban).

Az átlagos szemháj-rendellenességi pontszám  $2,33 \pm 1,34$ , illetve  $0,46 \pm 0,66$  volt. Az átlagos meibo pontszám  $3,42 \pm 1,38$  volt a betegekben, és  $0,75 \pm 1,03$  az kontroll csoportban, és a csoportok közötti különbségek szignifikánsak voltak minden mérésnél (9.ábra).

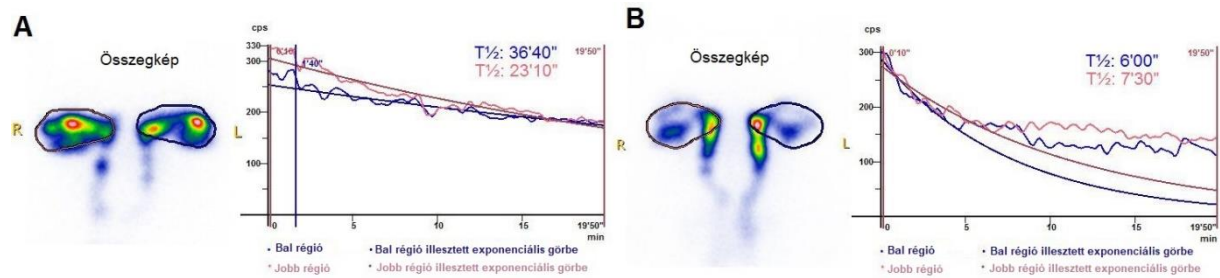
	MGD csoport	Kontroll csoport	p érték
MGD symptom score	$6,79 \pm 2,13$	$1,74 \pm 0,81$	<0,0001
Lid abnormality score	$2,33 \pm 1,34$	$0,46 \pm 0,66$	<0,0001
Meibo score	$3,42 \pm 1,38$	$0,75 \pm 1,03$	<0,0001

9. ábra MGD, lid abnormality és Meibo score értékek a szárazszemű és a kontrollcsoportban

Az obstruktív MGD meghatározásához, Arita és mtsai. ajánlása alapján megállapított határértékeket alkalmaztuk minden MGD vizsgálati pontszám esetén, mert a szemészetben ez a módszer honosodott meg. Az MGD szemtünet pontszáma  $\geq 3$ , a szemháj rendellenességi pontszáma  $\geq 2$  és a meibo pontszáma  $\geq 3$  esetén kórosnak minősült (58).

Az ozmolaritás MGD betegek esetén  $308 \pm 9,41$  mOsm/l, a kontroll csoportban  $288,9 \pm 6,4$  mOsm/l volt. A tBUT értékek  $5,54 \pm 2,73$  s, illetve  $11,4 \pm 2,7$  s voltak. Az MGD betegek átlagos STI (Schirmer I teszt) értéke  $6,17 \pm 2,78$  mm/ 5 perc volt, mely  $13,58 \pm 3,8$  mm/ 5 perc volt az egészséges kontrollok esetében. A csoportok közötti különbség szignifikáns volt ( $p < 0,0001$ ) minden mért paraméter esetében (14. ábra).

A könny clearance  $29,91 \pm 11,61$  perc volt MGD betegeknél és  $6,26 \pm 1,5$  perc egészséges önkénteseknél. A különbség szignifikáns volt ( $p < 0,0001$ ) (12. ábra).



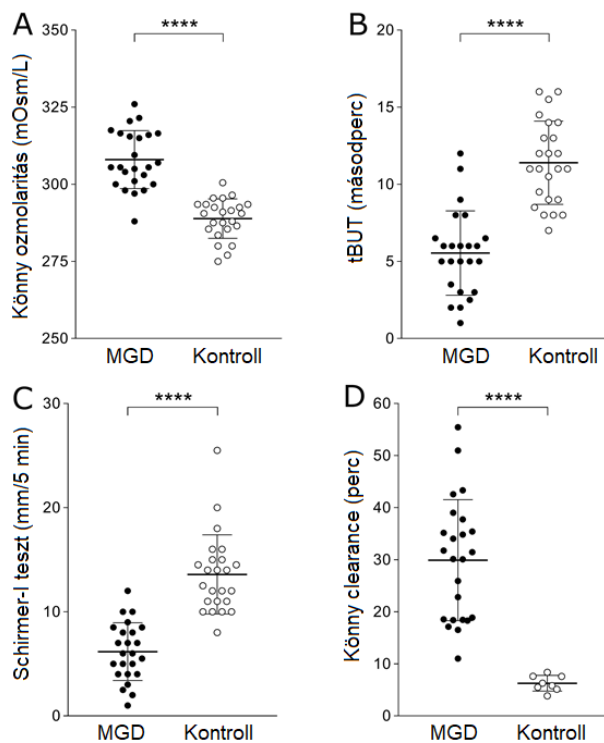
10. ábra: Szem ROI-k, valamint a készített idő-aktivitás görbék. A görbe kezdeti szakaszára illesztett exponenciális görbék T<sub>1/2</sub> értéke.

	MGD csoport	Kontroll csoport	p érték
könny clearance (perc)	29,91±11,61	6,26±1,5	<0,0001
Schirmer I test (mm/5 perc)	6,17±2,78	13,58±3,8	<0,0001
tBUT (másodperc)	5,54±2,73	11,4±2,7	<0,0001
Ozmolaritás (mOsmol/L)	308±9,41	288,9±6,4	<0,0001

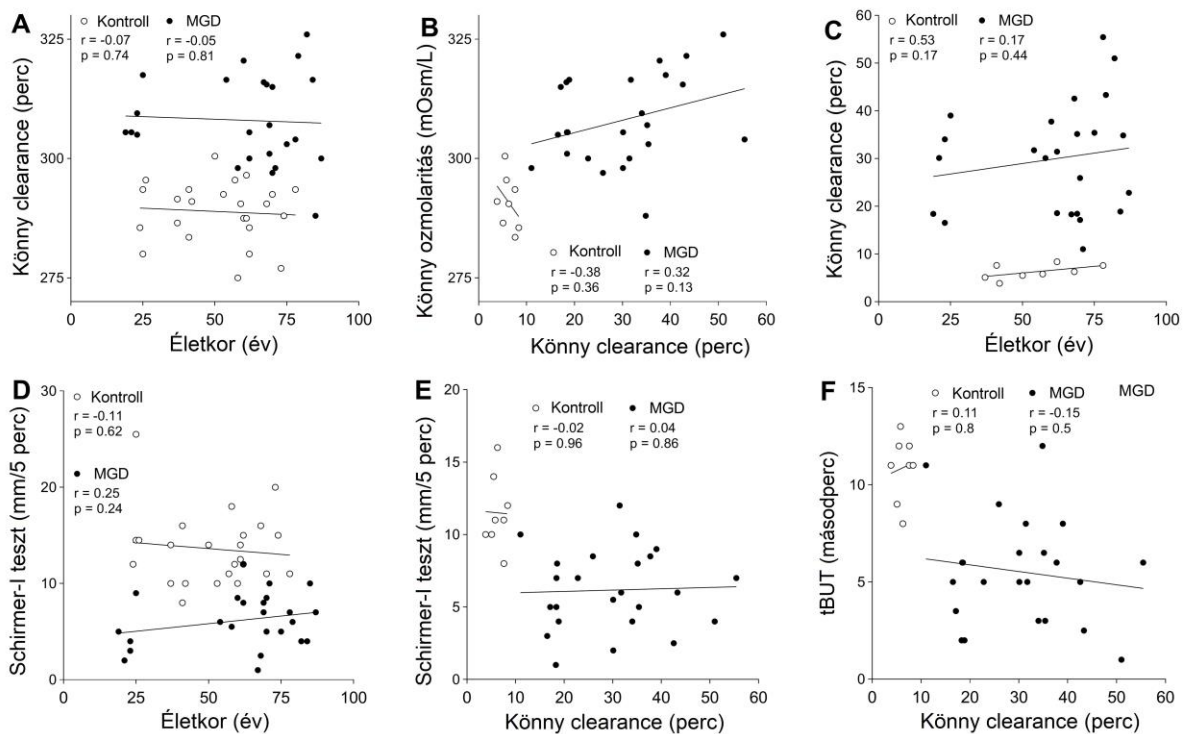
11. ábra. Az MGD betegek és a kontroll csoport klinikai eredményei.

	MGD Schirmer teszt (mm/5 perc)	Kontroll Schirmer teszt (mm/5 perc)	MGD Ozmolaritás (mOsmol/L)	Kontroll Ozmolaritás (mOsmol/L)
Pearson's korrelációs koefficiens(r)	0,0382	-0,02	0,3203	-0,3786
95% CI	-0,371-től 0,4349- ig	-0,7146-től 0,6945-ig	-0,09538-től 0,6409-ig	-0,8551-től 0,4447-ig
R négyzet	0,0015	0,0004	0,1026	0,1433
P érték	0,8595	0,9627	0,127	0,3551
	MGD tBUT (s)	Kontroll tBUT (s)	MGD Könnyclearance (perc)	Kontroll Könnyclearance (perc)
Pearson's korrelációs koefficiens(r)	-0,1451	0,1079	0,1658	0,5344
95% CI	-0,5182-től 0,2743- ig	-0,6459-től 0,7551-ig	-0,2546-től 0,5335-ig	-0,2731-től 0,9001-ig
R négyzet	0,021	0,0116	0,0275	0,2856
P érték	0,4987	0,7993	0,4387	0,1724

12. ábra: Korreláció a betegek és a kontroll csoport tagjainak életkora, valamint a Schirmer I, tBUT, Ozmolaritás és könnyclearance értékei között.



13. ábra: Az ozmolaritás, tBUT teszt, Schirmer I teszt, és könnyclearance eredmények megoszlása MGD-s és kontroll betegeken.



14. ábra: Korreláció az életkor és az könny ozmolaritás (A panel), a könny clearance és a könny ozmolaritás (B panel), az életkor és a könny clearance (C panel), az életkor és a Schirmer I teszt (D panel), a könny clearance és a Schirmer I teszt (E panel), valamint a könny clearance és a tBUT idő (F panel) között kontroll és MGD-s betegeken.

Általánosságban elmondható, hogy a könny clearance értékek és a mért szemészeti változók közötti kapcsolat gyenge volt. A negatív korrelációra való tendencia volt megfigyelhető azonban a könny clearance értékek és a tBUT között ( $r = -0,4551$ ), és enyhe pozitív korreláció állt fenn a könny clearance értékek, valamint az STI és a könny ozmolaritási teszt értékei között ( $r = 0,0382$  és  $r = 0,3203$ ) (15-16. ábra). A könny clearance és az életkor között (A panel), a könny clearance és a könny ozmolaritás (B panel), a könny clearance és az életkor (C panel), Schirmer-I teszt és az életkor (D panel) a könny clearance és a Schirmer I teszt (E panel) a könny clearance és a tBUT értékek (F panel) között szignifikáns kapcsolat nem volt (17 ábra).

## 5 Megbeszélés

A könny megfelelő mennyisége és kiegyensúlyozott összetétele elengedhetetlen a szemfelszín egészségének megőrzéséhez. A precorneális könnyfilmnek számos alapvető funkciója van, beleértve a szaruhártya kiszáradásától való védelmet, a szem fénytörő képességének növelését vagy a szem belsejében lévő struktúrák fertőzésektől való védelmét. Ezeket a szerepeket a „lacrimalis funkcionális egység” (lacrimal functional unit - LFU) szabályozza, amely a könnytermelő rendszerből, azaz a fő és kiegészítő könnymirigyekből, az egymással összekapcsolódó beidegzéséből, folyadékáramlásból, könnypárolgásból és nem utolsósorban a könny LDS-en keresztüli kiáramlásából áll. Az LFU értékelése döntő fontosságú nemcsak a lacrimalis apparatus rendellenességeinek diagnosztizálásakor, hanem a szemfelszíni folyamatok, valamint a terápiák hatékonyságának értékelésében is e léziók a követési időszak alatt, amely az NLDO leggyakoribb formája.

Az LFU-val kapcsolatban mennyiségi és minőségi változások is előfordulhatnak. Az előbbieket illetően, az epiphora az egyik leggyakoribb szemészeti tünet. Etiológiája nagy vonalakban a könny túltermelése és a nem megfelelő drainage közé sorolható, és ez utóbbi anatómiai vagy funkcionális obstrukcióra vezethető vissza. Az előbbi – 31,8–48,7%-os prevalenciával – az LDS bármely pontján elzáródást okozhat (59–61). Utóbbit, amennyiben az LDS-ben mechanikus obstrukció nincs jelen, késleltetett vagy blokkolt könnykiáramlásnak nevezik, melyet a könnyelvezető rendszer/funkcionális egység legkülső részétől befelé haladva a könnypumpa működési zavara, az orifitium kóros lokalizációja vagy elzáródása, az LDS szűkülete határozza meg (62). A stenosis és obstrukció megkülönböztetése elengedhetetlen, mivel az előbbi ballonkatéter-dilatációval vagy intubációval kezelhető, de az utóbbi – amelynek a NLDO a leggyakoribb formája, és 4-5-ször gyakoribb a nőknél (63), mint a férfiaknál – invazív sebészeti beavatkozásokat igényel (64,65).

Az LDS vizualizációjára és képalkotó vizsgálatára csak kevés objektív technika létezik, így rendellenességeit többnyire anamnestikus adatokkal és néhány klinikai teszttel diagnosztizálják, amelyek magukban foglalják a tBUT, Schirmer, Jones festékvizsgálatokat, könnycsatorna átfecskendezést (syringing) és nasolacrimalis szondázást (66,67). A klasszikus képalkotó módszerek közül a röntgen, DCG, CT vagy mágneses rezonancia képalkotás (MRI) az obstrukció felmérésében hatékony; stenosis értékelésében azonban sikerességük sokkal kisebb. Ezzel ellentétben, a DSG – mivel objektív és pontos technika, – valós és pontos adatokat

szolgáltat a funkcionális NLDO-ról, és részletesebb eredményeket adhat részleges elzáródás esetén (68). Hanna és munkatársai 67 beteg 83 szemének DSG-eredményeit elemezték, és bár átfecskendezéssel 55 LDS-t átjárhatóként értékelték, de a DSG vizsgálat további 65%-ban talált szűkületet, és csak 35% volt teljesen ép (69). A DSG relevanciáját alátámasztja az a tény is, hogy az epiphora és a DSG klinikai értékelése között szabad, de nem működő könnyrendszer esetében nagyszerű megfelelésről számoltak be (70).

A DSG módszer képes megkülönböztetni az LDS-t érintő obstrukció lokalizációit is, és ennek megfelelően a pozitív szcintigramok feloszthatók az elzáródás alapján: prelacrimalis tömlő, lacrimalis tömlő és zsák-ot érintő, valamint a csatornák elzáródására; előfordulásuk kapcsán különböző szerzők eltérő incidenciákat írtak le (68,71–73). Továbbá a kvantitatív DSG, mely egyes osztályokon rutinszerűen végzett vizsgálat (74), lehetővé teszi a könny clearance ráta számszerűsítését, és az idő alapján az aktivitási görbék globálisan értékelhetik az LFU -t (75).

Ebből arra lehet következtetni, hogy a működő LFU értékeléséhez a DSG a legegyszerűbben elérhető, nem invazív módszer; azonban van néhány hátránya, mely egyrészt annak tudható be, hogy az LDS lumenátmérője nem állandó, számos gyógyszer befolyásolhatja (76–78). Másrészt teljes NLDO esetén a számszerűsítés megfoghatatlan lehet, mivel kevés kiegészítő információval szolgálhat. Ezenkívül az obstrukció által érintett LDS vizsgálatához a megfelelő szabványosított viszonyítási pont megtalálása nehézségekbe ütközhet, mivel bár az ellenoldali szem tünetmentes lehet, gyakran stenosis vagy szubklinikus elzáródás figyelhető meg; ennek következtében nem mindig használható kontrollként (79). Vizsgálatunkban az ellenoldali szemek T<sub>max</sub> paramétere volt a legmagasabb, ill. a T<sub>1/2</sub> értékük magasabb volt a kontroll szemekhez képest, mely megfigyelés alátámasztja az előbbi megállapítást. Annak okaként, hogy a kontroll szem ductus nasolacrimalis régiójában a volt T<sub>max</sub> érték a legmagasabb, illetve s a T<sub>1/2</sub> érték is emelkedett volt, azt feltételezzük, hogy a <sup>99m</sup>Tc-nátrium-pertechnetát jelentősen kötődhet a nyálkahártyához, vagy akár a nasolacrimalis könnyelvezető rendszer belső felületét borító nyálkahártyán is felszívódhat. DSG-adataink összhangban vannak az irodalommal (80).

Eredményeink szerint a 32 kontroll (egyébként klinikailag negatív) szem közül 8 esetben a DSG vizsgálat eredménye pozitív volt. Mint korábban, számos tanulmány gyenge vagy semmilyen összefüggést nem talált a száraz szembetegség (dry eye disease - DED) objektív jelei és

szubjektív tünetei között (81,82); további vizsgálatokra van szükség az esetleges LDS-rendellenességek vagy DED igazolásához e kontroll szemeket érintően.

Az LDS kialakulásában a pajzsmirigy daganatok ablációjában és terápiájában alkalmazott nagy dózisú radioaktív jód (radioactive iodine - RAI) terápia szerepet játszik. A RAI kiválasztásra kerül a könnybe, és aktívan felhalmozódik a LDS-ben, majd később a könnymirigy károsodásához (83), valamint epiphora kialakulásához járulhat hozzá, mivel a RAI alacsony, de koncentrált szintje a bétasugárzása révén szövethárosodást, és ennek regenerálódása során sterilgyulladást vált ki, amely serkenti stenosis vagy obstrukció létrejöttét (84). A RAI beadását nagyszámú betegen vizsgálva a határértéket 150 mCi-nél határozták meg, mivel azoknál a betegeknél, akik e szint feletti dózisú RAI-t kaptak, a fellépő toxicitás és következményes gyulladás a LDS-elzáródáshoz vezettek (85).

Bár a pinhole kollimátor kamera alkalmazása a DSG során (86) előnyös lehet, a kollimátor kialakítása miatt nehéz lehet vele feltérképezni a szem környékét, hiszen a betegek nem tudják rögzíteni a fejüket, és mozoghatnak. Osztályunkon a pinhole kollimátort használó DSG-t csak fekvő helyzetben lévő betegekkal lehetett volna elvégezni. Mindazonáltal a betegeket közel élettani körülmények között érdemes megvizsgálni, nevezetesen álló vagy ülő helyzetben, mivel panaszuk ülve vagy felállva is jelentkeznek. A LEHR (low-energy high-resolution - kis energiájú, nagy felbontású) kollimátorral felszerelt kamerák esetében a betegek állukat és homlokukat a detektorhoz elég közel lévő speciális tartóba támasztva rögzíthetik, és a detektort átölelve a lehetséges bemozgások is meglehetősen elhanyagolhatók.

Így egyetérthetünk abban, hogy bizonyos hátrányai miatt a DSG leginkább csak kiegészítő adatokat szolgáltat a klinikai értékeléshez, és manapság többnyire kiegészítő módszernek tekintik a könnyezés jellemzőinek értékelésére, amely segíthet a szakembereknek a legmegfelelőbb kezelés kiválasztásában. Ezen megfontolások eredményeként más nem invazív vagy kevésbé invazív diagnosztikai technikák bevonása szükséges az epiphorával küzdő betegek orvosi vizsgálatába (87). Az LDS eltéréseinek diagnosztizálásának hatékony módja a DCG vizsgálat, és e két technika kombinálásával a szenitivitás értéke 98%-ra növelhető [23]. A két technika közötti eltérést leginkább az magyarázza, hogy a DCG során nagynyomású, kontrasztanyagot fecskendeznek be az LDS-be, amely az inkomplett elzáródáson keresztül átjuthat, míg a DSG utánozza a fiziológiai könnyáramlást, ami alkalmassá teszi a funkcionális epiphora vizsgálatára olyannyira, hogy ezekben az esetekben első vonalbeli

vizsgálatként ajánlott [20]. Mindazonáltal az epiphorás betegek kivizsgálása során a DCG-t nem elhagyható, mivel az LDS-obstrukció standard képalkotó diagnosztikai eljárásának tekinthető (88).

Tudomásunk szerint a SPECT/CT vizsgálatot az LDS vizualizálására először Sakahara és mtsai. alkalmazták 2007-ben, akik a <sup>131</sup>I felvételét vizsgálták az LDS-ben a radiojód terápiát követően (84). Ezt követően kutatócsoportunk írta le a DSG és a SPECT/CT együttes alkalmazását DCG-vel kombinálva, melynek során eltérést azonosítottunk a passzív DSG és az aktívan végrehajtott DCG között (89). A CT alkalmazásának kiválasztását az indokolja, hogy más képalkotó modalitás nem képes a csontos LDS anatómiájának ilyen részletes bemutatására. Mindenesetre a DSG planaris képalkotásának javításával a CT-DCG megoldhatja a lehetséges occlusio preoperatív jellemzését, és ez a lokalizáció szükséges a helyes kezeléstervezéshez. Jelen kutatásunk során a különböző módszerek értékelők közötti megbízhatóságát mérő kappa értéket a CT-DCG és a SPECT/CT között 0,315-nek találtuk; és mivel e különbség statisztikailag szignifikáns volt, ez azt jelenti, hogy ez a két független képalkotó technika egyező döntéshez vezethet.

A Meibom mirigy diszfunkció (Meibomian gland dysfunction - MGD), az evaporatív száraz szembetegség (dry eye disease - DED) vezető oka, a MG krónikus, diffúz rendellenessége, amely a lipidrteg hiánya miatt a precorneális könnyfilm (precorneal tear film - PTF) egyensúlyának felbomlásához vezethet (33,90). Az MG szerepe különböző poláris és apoláris lipidek összetett keverékének szintetizálása és kiválasztása, amelyet „meibom olajnak” vagy meibumnak (91) neveznek, és amely a margo posterior és a Riolan izmom között elhelyezkedő nyílásokon keresztül ürül a szemfelszínre. A „meibom mirigy diszfunkció” kifejezést Korb és Henriquez vezette be 1980-ban a meibom mirigyek elzáródásának leírására, amely szemhéj peremére történő csökkent meibum ürülésért felelős (92). 2011-től a International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction szerint az állapotot az MG krónikus, diffúz rendellenességének tekintik, amelyet általában a csatorna terminális elzáródása, ill. a mirigyszekréció minőségi vagy mennyiségi változása jellemez, ami szemirritáció, klinikailag nyilvánvaló gyulladás és szemfelszíni betegség tüneteinek vezethet (93). A PTF felelős a tökéletes látásért és a stabil szemkomfortért és -működésért, protektív, sima felszínt és kenőanyagréteget biztosítva. A könnyfilm instabilitása a DED örögi körének kialakulását

segíti elő. A könnyfilm instabilitás értékelése a DED általános státuszának osztályozására szolgáló egyik megfelelő módszer (94).

A lacrimális funkcionális egység vizsgálata kulcsfontosságú nemcsak a DED diagnosztizálása szempontjából, hanem a DED-betegek esetén a szemfelszíni folyamatok, ill. a terápia hatékonyságának értékelése során is a követési időszak során (92). A könnyfilm instabilitás értékelésének egyik legutóbbi módszere az egyes osztályokon rutinszerűen elvégzett könnyfilm-felszakadási próba, amelyek az LFU-t globálisan és dinamikusan értékelik (95,96). A könnyfilm instabilitás értékelésére a dacryoscintigráfia (DSG) könnyen hozzáférhető, objektív, nem invazív, alacsony sugárzási dózisu nukleáris medicina módszer, amelyet először Rossomondo és mtsai. írtak le. A DSG-t elsősorban a rendszer átjárhatóságának vizsgálatára és az esetleges elzáródások lokalizálására használják, valamint fontos lehet a könnyrendszert érintő beavatkozás preoperatív tervezésében, és műtét után is elvégezhető a műtét sikerességének értékelésére (97). A DSG során dinamikus vagy statikus felvételeket kaphatunk. A dinamikus képkötés során 1-2 percig 10s/frame, majd ezt követően 15-20 percig 1min/frame felvételek készülnek. A dacryocisztografiával (DCG) ellentétben a DSG vizsgálat fiziológiai értékelést tesz lehetővé, használatával pontosabb felvételek készíthetőek, valamint jobb kontralaterális összehasonlítást biztosít. A szemcsepp csepegtetése után könnytömlő 1 percn belül vizualizálhatósága, valamint az aktivitás 5 percn belül az orrüregbe történő elvezetése tekinthető normális értéknek. A szem sugárzási dózisa akadálytalan elvezetésnél várhatóan 0,14 mSv/szem, obstrukció esetén akár 4 mSv is lehet (98).

A könny kötőhártya zsákból történő eliminációját – más néven a könny clearancet – több tényező is meghatározza, mint például a „lacrimal pump”, a párolgás, a kapilláris vonzóerők a kötőhártya felső részén, és főként a gravitáció és a maradék (Krehbiel) áramlás az alsó részében (99). A könnyclearance mérése alkalmas a könnyfilm rendellenességeinek vizsgálatára; a szakirodalom szerint a könnyclearance késleltetett a szemfelszíni gyulladásban szenvedő szemekben (100).

Bár számos tanulmány vizsgálta a PTF áramlását a clearance segítségével, e vizsgálatok többsége fluorescein-nátrium-alapú; továbbá kevés adat áll rendelkezésre a DED-ben szenvedő betegek PTF-„turnover”-éről (74,101,102), ill. az MGD-vel kapcsolatos ilyen adatok nincsenek dokumentálva a szakirodalomban. A csökkent könnycsepp-clearance negatív hatással van a szemfelszín egészségére (103), és ördögi körhöz vezethet, amely súlyosítja az MGD meglévő

rendellenességeit (104). Mind a könnytermelés, mind a szem hidrodinamikai rendszere, beleértve a könnyelvezetést, alapvető szerepet játszik a DED kóros folyamataiban. A könnyelvezető rendszer vizsgálatának hagyományos módszerei nem tudnak információt szolgáltatni a szubklinikus obstrukcióról vagy a funkcionális hiányosságokról (40), és a kezelés hatástalansága mellett a betegek együttműködése is gyenge a hosszú távú terápia során (105). Következésképpen a könny clearance ráta mérése fontos az obstruktív MGD kezelésében.

Előbbiekből kifolyólag vizsgálatunk célja a könny clearance dinamikus nukleáris medicina módszerrel, dacryoscintigráfiával (DSG) való mérése MGD betegek esetén.

Amennyire a szakirodalomból megállapítható, ez az első tanulmány, amely a könny clearance mérésének diagnosztikai hatékonyságát vizsgálja MGD betegeknél, valamint amely az MGD betegek és a normál kontroll alanyok klinikai paramétereit értékeli és hasonlítja össze. A betegek kiválasztása során különös figyelmet fordítottunk az MGD körültekintő diagnosztizálására, ennek során az International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction irányelvei szerint végeztük a könny ozmolaritás, tBUT, fluoreszcens festés, a szemhéj rendellenességek (szabálytalan szemhéjszél, érrendszeri elzáródás és eltömődött Meibom mirigy nyílások), a Marx-vonalat és a meibom megjelenés mérését és rögzítését (58).

Vizsgálatunkban az egészséges kontrollok esetén a kor és a könnytermelés között – amint várható volt – negatív korreláció állt fenn, míg MGD betegeknél pozitív korrelációt észleltünk e tényezők között, ami feltehetően bizonyos kompenzációnak köszönhető, mivel a megnövekedett ozmolaritású elpárolgó könny lassabban áramlik az orrüreg felé. A könny clearance értékek szignifikánsan magasabbak voltak MGD betegeknél, mint egészséges önkénteseknél, ami a kóros könny szemből az orrüreg felé irányuló csökkent elvezetésének következménye lehet. A kontrollokban negatív korreláció volt az életkor és az ozmolaritás, valamint az STI értékek között, és ennek a jelenségnek megfelelően pozitív korreláció volt kimutatható a tBUT és a könny clearance értékek között. Mindazonáltal az életkor és a tBUT értékek közötti negatív korreláció mellett az MGD betegeknél pozitív korreláció állt fenn az ozmolaritás, az STI és a könny clearance paraméterek között.

Ezen eredmények felhívják a figyelmet a hyperosmolaritás fontosságára, feltehetően gyulladáscsökkentő utvonulatokat aktiválhat, és ennek következtében epitheliális károsodás, könnyfilm instabilitás és szemfájdalom alakulhat ki (106). A kontrollok és MGD betegek között nem volt

szignifikáns különbség az életkor, a könny clearance és az STI értékek közötti korrelációban. Annak ellenére, hogy az STI értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak az MGD betegeknél, mint a kontrolloknál, az életkorral kismértékű növekedés történt, ami szintén kompenzációs mechanizmusnak köszönhető. Továbbá, míg a kontrolloknál korreláció volt megfigyelhető az emelkedett könny clearance érték és az emelkedett tBUT között, ez az összefüggés az MGD következtében megváltozott.

Annak ellenére, hogy a DSG-t hosszú ideig használták a könnyezés dinamikájának különböző szembetegségekben történő vizsgálatára, csak kevés publikáció áll rendelkezésre a DED betegek scintigráfias vizsgálatáról (107,108). Az egyik korai scintigráfias vizsgálatot a DED-zel összefüggésben Greaves és munkatársai végezték (109). Kutatásuk során összehasonlították a Tc-99m dietilén-triamin-pentaacetáttal (DTPA) radioaktívan jelölt mesterséges könnykészítmény precornealis elhelyezkedését keratoconjunctivitis sicca betegeknél és normál kontrolloknál lacrimalis scintigráfia alkalmazásával. A mesterséges könnycsepp oldat precornealis clearance-ét minden esetben bi-exponenciális kinetika jellemezte, és nem találtak szignifikáns különbséget a könny clearance arányban a két vizsgálati csoport között. Gencoglu és munkatársai huszonegy DED-ben szenvedő beteget és 12 egészséges alanyt vizsgáltak lacrimalis scintigráfiával, melynek során a  $T_{1/2}$  értéke  $4,16 \pm 1,22$  perc volt egészséges alanyok és  $20,59 \pm 1,97$  perc DED betegek esetén, azonban a DED alcsoportok között nem történt megkülönböztetés (74). Park és mtsai. összehasonlították 23 DED-ben szenvedő esszenciális blepharospasmusos beteg könnytermelését, eloszlását és elvezetését, és elemezték botulinum toxin hatását az injekció beadása előtt és után 2 héttel,  $^{99m}\text{Tc}$ -mal radioaktívan jelzett mesterséges könnyoldat alkalmazásával. DSG vizsgálat a betegeknél késleltetett könny clearance értékeket mutatott. Az interpalpebrális fissurában jelentősen megnövekedett a  $^{99m}\text{Tc}$   $T_{1/2}$  clearance idő, mely azzal magyarázható, hogy nincsenek összehúzó erők a könnycsatorna falai körül (110). Erhamamci és munkatársai kutatásukban a DSG-t használták a könnymirigyek működésének értékelésére korai és előrehaladott stádiumú primer Sjögren-szindrómában (SS) szenvedő betegeknél. Ebben a vizsgálatban az előrehaladott stádiumú betegek könny clearance értékei szignifikánsan megnövekedtek a korai stádiumban lévő betegekkel és egészséges kontrollokkal összehasonlítva. Szignifikáns fordított korrelációt találtunk minden betegnél a könny-clearance értékek és mind a Schirmer-teszt, mind a tBUT-értékek között, míg

pozitív korreláció volt mind a Rose-Bengal szemfelszíni festődés, mind a Ocular Surface Disease Index (OSDI) pontszámok és a könny clearance értékek között (110).

A vizsgálat fő korlátai az egy intézetből származó, viszonylag kis mintanagyság, valamint a betegség kialakulásával és lefolyásával, illetve a könny fizikai-kémiai paramétereivel kapcsolatos részletesen és specifikusabb adatok rögzítésének hiánya lehet. Ennek következtében a bevont betegek és controlok számát növelni kell, és azokat az adatokat is be kell vonni a vizsgálatba. A könnyürítési folyamatokat esetlegesen befolyásoló tényezőkre vonatkozó specifikusabb betegadatokat is be kell szeretni és elemzni kell.

## 6 Új eredmények

1. Kidolgoztuk és a rutin betegellátás módszerévé alakítottuk a DSG-t, DSG-SPECT/CT és CT-DCG-t, napjainkban a könnycsatorna elzáródás kivizsgálásának ez a legfontosabb vizsgálata a klinikánkon.
2. Összevetettük a DSG SPECT/CT, a hagyományos DSG és a CT-DCG eredményeit, és azt tapasztaltuk, hogy mindegyik vizsgálómódszer önmagában egy magas, de a DSG-SPECT/CT és a CT-DCG eredményeinek kombinálásával egy kiválóan magas érzékenységű, kombinált vizsgálómódszert kapunk.
3. Amennyire megállapítható a szakirodalomban elsőként vizsgáltuk a Meibom-mirigy diszfunkcióban szenvedő betegeket könnyszcintigráfiával, megállapítottuk, hogy szignifikáns különbség van a MGD-s és a kontroll betegek DSG eredménye között, szignifikáns különbséget tapasztaltunk a MGD-s betegek és a kontroll csoport tagjainak könny-clearance, ozmolaritás, tBUT és Schirmer értékei között, de a különböző vizsgáló módszerek egymással nem mutattak szignifikáns összefüggést. A könny, mint komplex rendszerben egyik módszer sem helyettesíti a másikat.

## 7 Összegzés

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

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

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

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

## 8 Summary

1. Due to the fact that currently there are only scant objective modalities for the diagnostic assessment of LDS abnormalities, subjects with epiphora as a major complaint are most commonly diagnosed via clinical data, external ophthalmic examination and simple tear measurement tests.

2. DSG is a widely employed effective modality in diagnosing abnormalities of the LDS which can provide relatively objective data on LDS impairments. However, DSG allows solely planar, two-dimensional images, consequently its sensitivity and specificity need to be improved. Surgical indication can only be determined on the basis of images supporting the diagnosis. In addition, detailed imaging makes the precise localization of the obstructions possible. Consequently, simultaneous application of DSG, SPECT/CT combined with CT-DCG can provide precise localization of the obstruction leading to more sensitive final results.

3. Since the already existing surveys dealing with DSG only assess the affected eye of the patients with epiphora, the major advantage of our study is the evaluation of control eyes with this technique. Another point to consider is the wide range of imaging modalities compared in our study. Major limitations, however could be the relatively small sample size and – due to ethical reasons- the lack of SPECT/CT and DCG examinations of the control eyes as well.

4. Based on the results of the present study in addition to the existing tear film abnormalities, the tear clearance is also dramatically delayed in MGD, as a consequence of the otherwise inflamed tears, which evaporate faster from the ocular surface and flow slower throughout the nasolacrimal drainage system. Since the main constitutional difference between normal tears and MGD tears is the reduction in the lipid layer in the latter, its significance might be underlined by the examinations, presented here, since the physico-chemical properties of the tear film in MGD is altered because of the lack of this layer. These results augment the understanding of new features regarding the varied physico-chemical characteristics in MGD tears and suggest the significance of lipid layer substitution in MGD for preventing decreased quality of life and avoiding possible serious complications.

## 9 Irodalomjegyzék

1. Hedbys BO, Mishima S. The thickness-hydration relationship of the cornea. *Experimental Eye Research*. 1966 Jul;5(3).
2. Korb DR. Alleviation of Computer-Induced Eye Discomfort Syndrome and Associated Lipid Layer Changes. In 2002.
3. Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Progress in Retinal and Eye Research*. 1998 Oct;17(4).
4. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Experimental Eye Research*. 2004 Mar;78(3).
5. Machiele R, Lopez MJ, Czyz CN. *Anatomy, Head and Neck, Eye Lacrimal Gland*. 2021.
6. Gipson IK. Distribution of mucins at the ocular surface. *Experimental eye research*. 2004 Mar;78(3).
7. Mantelli F, Argüeso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2008 Oct;8(5).
8. Nichols B, Dawson CR, Togni B. Surface features of the conjunctiva and cornea. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1983 May;24(5).
9. Sumiyoshi M, Ricciuto J, Tisdale A, Gipson IK, Mantelli F, Argüeso P. Antiadhesive character of mucin O-glycans at the apical surface of corneal epithelial cells. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008 Jan;49(1).
10. Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)*. 1978 Apr;96(4).
11. Farris RL. The dry eye: its mechanisms and therapy, with evidence that contact lens is a cause. *The CLAO journal: official publication of the Contact Lens Association of Ophthalmologists, Inc*. 12(4).
12. Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, Tomlinson A, Calonge M, Boboridis KG, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *The ocular surface*. 2013 Oct;11(4).

13. Versura P, Profazio V, Schiavi C, Campos EC. Hyperosmolar stress upregulates HLA-DR expression in human conjunctival epithelium in dry eye patients and in vitro models. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011 Jul 25;52(8).
14. Lemp MA. Contact lenses and allergy. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2008 Oct;8(5).
15. Filik J, Stone N. Analysis of human tear fluid by Raman spectroscopy. *Analytica Chimica Acta*. 2008 Jun;616(2).
16. Butovich IA, Millar TJ, Ham BM. Understanding and Analyzing Meibomian Lipids—A Review. *Current Eye Research*. 2008 Jan 2;33(5–6).
17. Lemp MA. Advances in understanding and managing dry eye disease. *American journal of ophthalmology*. 2008 Sep;146(3).
18. Maltseva IA, Fleiszig SMJ, Evans DJ, Kerr S, Sidhu SS, McNamara NA, et al. Exposure of human corneal epithelial cells to contact lenses in vitro suppresses the upregulation of human beta-defensin-2 in response to antigens of *Pseudomonas aeruginosa*. *Experimental eye research*. 2007 Jul;85(1).
19. Zierhut M, Dana MR, Stern ME, Sullivan DA. Immunology of the lacrimal gland and ocular tear film. *Trends in immunology*. 2002 Jul;23(7).
20. Zoukhri D. Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Experimental eye research*. 2006 May;82(5).
21. Dua HS, Gomes JA, Jindal VK, Appa SN, Schwarting R, Eagle RC, et al. Mucosa specific lymphocytes in the human conjunctiva, corneoscleral limbus and lacrimal gland. *Current eye research*. 1994 Jan;13(1).
22. Pleyer U. Immunobiology of the cornea. Pathophysiological considerations and clinical implications. *Developments in ophthalmology*. 1999;30.
23. Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder SC. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2001 Sep;42(10).
24. Narayanan K, Barnes EA. Epiphora with eyelid laxity. *Orbit (Amsterdam, Netherlands)*. 2005 Sep;24(3).

25. Cook B. Treatment options and future prospects for the management of eyelid malignancies An evidence-based update. *Ophthalmology*. 2001 Nov;108(11).
26. Flanagan JL, Willcox MDP. Role of lactoferrin in the tear film. *Biochimie*. 2009 Jan;91(1).
27. Goto T, Zheng X, Klyce SD, Kataoka H, Uno T, Karon M, et al. A new method for tear film stability analysis using videokeratography. *American journal of ophthalmology*. 2003 May;135(5).
28. Fujihara T, Nagano T, Nakamura M, Shirasawa E. Lactoferrin suppresses loss of corneal epithelial integrity in a rabbit short-term dry eye model. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 1998 Apr;14(2).
29. Lema I, Brea D, Rodríguez-González R, Díez-Feijoo E, Sobrino T. Proteomic analysis of the tear film in patients with keratoconus [Internet]. 2010. Available from: <http://www.molvis.org/molvis/v16/a221>
30. Nichols JJ, Sinnott LT. Tear Film, Contact Lens, and Patient Factors Associated with Corneal Staining. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011 Feb 28;52(2).
31. FOULKES G. The evolving treatment of dry eye. *Ophthalmology Clinics of North America*. 2003 Mar;16(1).
32. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR, Pearce EI, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Diagnosis Subcommittee. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011 Mar 30;52(4).
33. Chhadva P, Goldhardt R, Galor A. Meibomian Gland Disease. *Ophthalmology*. 2017 Nov;124(11).
34. Korb DR, Allansmith MR, Greiner J v., Henriquez AS, Richmond PP, Finnemore VM. Prevalence of Conjunctival Changes in Wearers of Hard Contact Lenses. *American Journal of Ophthalmology*. 1980 Sep;90(3).
35. Sweeney DF, Millar TJ, Raju SR. Tear film stability: A review. *Experimental Eye Research*. 2013 Dec;117.

36. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR, Pearce EI, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Diagnosis Subcommittee. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011 Mar 30;52(4).
37. Garaszczuk IK, Montes Mico R, Iskander DR, Expósito AC. The tear turnover and tear clearance tests - a review. *Expert review of medical devices*. 2018;15(3).
38. Mathers WD, Choi D. Cluster analysis of patients with ocular surface disease, blepharitis, and dry eye. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2004 Nov;122(11).
39. Macri A, Pflugfelder S. Correlation of the Schirmer 1 and fluorescein clearance tests with the severity of corneal epithelial and eyelid disease. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2000 Dec;118(12).
40. Sahlin S, Chen E. Evaluation of the lacrimal drainage function by the drop test. *American journal of ophthalmology*. 1996 Nov;122(5).
41. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011 Mar;52(4).
42. Ma X, Lu Y. Efficacy of Intraductal Meibomian Gland Probing on Tear Function in Patients With Obstructive Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea*. 2016 Jun;35(6).
43. Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Fukuoka S, et al. Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology*. 2009 Nov;116(11).
44. Ring MH, Rabensteiner DF, Horwath-Winter J, Boldin I, Schrödl F, Reitsamer H, et al. Non invasive assessment of the human tear film dynamics. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*. 2015 Nov;202.
45. Blackmore KJ, Ainsworth G, Robson AK. Epiphora: an evidence based approach to the 12 minute consultation. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. 2010 Jun;35(3).
46. Linberg J v., McCormick SA. Primary Acquired Nasolacrimal Duct Obstruction. *Ophthalmology*. 1986 Aug;93(8).

47. Paulsen FP, Thale AB, Maune S, Tillmann BN. New insights into the pathophysiology of primary acquired dacryostenosis. *Ophthalmology*. 2001 Dec;108(12).
48. Yuksel N, Akcay E, Ayan B, Duru N. Tear-Film Osmolarity Changes Following Dacryocystorhinostomy in Primary Acquired Nasolacrimal Duct Obstruction. *Current eye research*. 2017;42(3).
49. Lew H, Yun Y-S, Lee S-Y. Electrolytes and Electrophoretic Studies of Tear Proteins in Tears of Patients with Nasolacrimal Duct Obstruction. *Ophthalmologica*. 2005;219(3).
50. Lee MJ, Khwarg SI, Choung H-K, Kim N. Associated factors of functional failure of external dacryocystorhinostomy. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2014 Feb;49(1).
51. Ali MJ. Secondary Acquired Lacrimal Drainage Obstruction (SALDO). In: *Atlas of Lacrimal Drainage Disorders*. Singapore: Springer Singapore; 2018.
52. Rossomondo RM, Carlton WH, Trueblood JH, Thomas RP. A new method of evaluating lacrimal drainage. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1972 Nov;88(5):523–5.
53. von Denffer H, Dressler J, Pabst HW. Lacrimal dacryoscintigraphy. *Seminars in nuclear medicine*. 1984 Jan;14(1):8–15.
54. Brockmann H, Wilhelm K, Joe A, Palmedo H, Biersack H-J. Nasolacrimal drainage obstruction after radioiodine therapy: case report and a review of the literature. *Clinical nuclear medicine*. 2005 Aug;30(8):543–5.
55. Brizel HE, Sheils WC, Brown M. The effects of radiotherapy on the nasolacrimal system as evaluated by dacryoscintigraphy. *Radiology*. 1975 Aug;116(02):373–81.
56. Robertson JS, Brown ML, Colvard DM. Radiation absorbed dose to the lens in dacryoscintigraphy with  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ . *Radiology*. 1979 Dec;133(3 Pt 1):747–50.
57. Pavics L. Lacrimal Dacryoscintigraphy, Radionuclide Hysterosalpingography, and Scrotal Scintigraphy. In: *Clinical Nuclear Medicine*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 765–9.
58. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR, Pearce EI, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Diagnosis Subcommittee. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011 Mar 30;52(4).

59. Sibley D, Norris JH, Malhotra R. Management and outcomes of patients with epiphora referred to a specialist ophthalmic plastic unit. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2013 Apr;41(3).
60. Williams B, Johnson D, Hurst J, Kratky V. Patterns and causes of epiphora referrals to a tertiary oculoplastic practice. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 2014 Apr;49(2).
61. Nemet AY. The Etiology of Epiphora: A Multifactorial Issue. *Seminars in ophthalmology*. 2016;31(3).
62. Kalin-Hajdu E, Cadet N, Boulos PR. Controversies of the lacrimal system. *Survey of Ophthalmology*. 2016 May;61(3).
63. Ganguly A, Ramarao K, Mohapatra S, Rath S. Transconjunctival dacryocystorhinostomy: An aesthetic approach. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2016;64(12).
64. Jawaheer L, MacEwen CJ, Anijeet D. Endonasal versus external dacryocystorhinostomy for nasolacrimal duct obstruction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Feb 24;
65. Wladis EJ, Aakalu VK, Yen MT, Bilyk JR, Sobel RK, Mawn LA. Balloon Dacryoplasty for Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction. *Ophthalmology*. 2018 Oct;125(10).
66. ZİNCİRKESER S, ÇELEN YZ. A Different Concept in the Application of Dacryoscintigraphy. *Clinical Nuclear Medicine*. 2001 Sep;26(9).
67. Golan S, Leibovitch I, Landsberg R. Unexpected pathologies in patients referred for endoscopic DCR. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2014 Nov 30;271(11).
68. Chung YA, Yoo IR, Oum JS, Kim SH, Sohn HS, Chung SK. The clinical value of dacryoscintigraphy in the selection of surgical approach for patients with functional lacrimal duct obstruction. *Annals of Nuclear Medicine*. 2005 Sep;19(6).
69. HANNA IT, MACEWEN CJ, KENNEDY N. Lacrimal scintigraphy in the diagnosis of epiphora. *Nuclear Medicine Communications*. 1992 Jun;13(6).
70. Peter NM, Pearson AR. Comparison of Dacryocystography and Lacrimal Scintigraphy in the Investigation of Epiphora in Patients With Patent but Nonfunctioning Lacrimal Systems. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2009 May;25(3).

71. Wearne MJ, Pitts J, Frank J, Rose GE. Comparison of dacryocystography and lacrimal scintigraphy in the diagnosis of functional nasolacrimal duct obstruction. *British Journal of Ophthalmology*. 1999 Sep 1;83(9).
72. Jabbour J, van der Wall H, Katelaris L, Leslie J, Mackey D, Ghabrial R. Quantitative Lacrimal Scintigraphy in the Assessment of Epiphora. *Clinical Nuclear Medicine*. 2008 Aug;33(8).
73. Peter NM, Pearson AR. External dacryocystorhinostomy for the treatment of epiphora in patients with patent but non-functioning lacrimal systems. *British Journal of Ophthalmology*. 2010 Feb 1;94(2).
74. Gencoglu EA, Dursun D, Akova YA, Cengiz F, Yalcin H, Koyuncu A. Tear clearance measurement in patients with dry eye syndrome using quantitative lacrimal scintigraphy. *Annals of Nuclear Medicine*. 2005 Oct;19(7).
75. Park D il, Shin HM, Lee SY, Lew H. Tear production and drainage after botulinum toxin A injection in patients with essential blepharospasm. *Acta Ophthalmologica*. 2013 Mar;91(2).
76. Narioka J, Ohashi Y. Changes in Lumen Width of Nasolacrimal Drainage System After Adrenergic and Cholinergic Stimulation. *American Journal of Ophthalmology*. 2006 Apr;141(4).
77. Narioka J, Ohashi Y. Effects of Beta-Adrenergic Antagonist on Width of Nasolacrimal Drainage System Lumen. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2007 Oct;23(5).
78. Narioka J, Ohashi Y. Effects of adrenergic and cholinergic antagonists on diameter of nasolacrimal drainage system. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2007 Nov 16;245(12).
79. Sagili S, Selva D, Malhotra R. Lacrimal Scintigraphy: "Interpretation More Art than Science." *Orbit*. 2012 Apr 10;31(2).
80. Carlton WH, Trueblood JH, Rossomondo RM. Clinical evaluation of microscintigraphy of the lacrimal drainage apparatus. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1973 Feb;14(2).
81. Bartlett J, Keith M, Sudharshan L, Snedecor S. Associations between signs and symptoms of dry eye disease: a systematic review. *Clinical Ophthalmology*. 2015 Sep;

82. Barboza MNC, Barboza GNC, Melo GM de, Sato É, Dantas MCN, Dantas PEC, et al. Correlação entre sinais e sintomas de olho seco em pacientes portadores da síndrome de Sjögren. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2008 Aug;71(4).
83. Zettinig G, Hanselmayer G, Fueger B, Hofmann A, Pirich C, Nepp J, et al. Long-term impairment of the lacrimal glands after radioiodine therapy: a cross-sectional study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2002 Nov 1;29(11).
84. Sakahara H, Yamashita S, Suzuki K, Imai M, Kosugi T. Visualization of nasolacrimal drainage system after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. *Annals of Nuclear Medicine*. 2007 Nov 26;21(9).
85. Ali MJ, Vyakaranam AR, Rao JE, Prasad G, Reddy PVA. Iodine-131 Therapy and Lacrimal Drainage System Toxicity: Nasal Localization Studies Using Whole Body Nuclear Scintigraphy and SPECT-CT. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2017 Jan;33(1).
86. Palaniswamy SS, Subramanyam P. Dacryoscintigraphy. *Nuclear Medicine Communications*. 2012 Mar;33(3).
87. Fard-Esfahani A, Gholamrezanezhad A, Mirpour S, Tari AS, Saghari M, Beiki D, et al. Assessment of the Accuracy of Lacrimal Scintigraphy Based on a Prospective Analysis of Patients' Symptomatology. *Orbit*. 2008 Jan 8;27(4).
88. Różycki R. Diagnostic imaging of the nasolacrimal drainage system. Part I. Radiological anatomy of lacrimal pathways. Physiology of tear secretion and tear outflow. *Medical Science Monitor*. 2014;20.
89. Kemeny-Beke A, Szabados L, Barna S, Varga J, Galuska L, Kettesy B, et al. Simultaneous Dacryocystography and Dacryoscintigraphy Using SPECT/CT in the Diagnosis of Nasolacrimal Duct Obstruction. *Clinical Nuclear Medicine*. 2012 Jun;37(6).
90. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011 Mar 30;52(4).
91. Giannaccare G, Vigo L, Pellegrini M, Sebastiani S, Carones F. Ocular Surface Workup With Automated Noninvasive Measurements for the Diagnosis of Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea*. 2018 Jun 3;37(6).

92. Korb DR, Henriquez AS. Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. *Journal of the American Optometric Association*. 1980 Mar;51(3).
93. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of the Meibomian Gland. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011 Mar 30;52(4).
94. Sweeney DF, Millar TJ, Raju SR. Tear film stability: A review. *Experimental Eye Research*. 2013 Dec;117.
95. Koh S, Inoue Y, Ochi S, Takai Y, Maeda N, Nishida K. Quality of Vision in Eyes With Epiphora Undergoing Lacrimal Passage Intubation. *American Journal of Ophthalmology*. 2017 Sep;181.
96. García N, Tesón M, Enríquez-de-Salamanca A, Mena L, Sacristán A, Fernández I, et al. Basal values, intra-day and inter-day variations in tear film osmolarity and tear fluorescein clearance. *Current Eye Research*. 2014 Jul 8;39(7).
97. Palaniswamy SS, Subramanyam P. Dacryoscintigraphy. *Nuclear Medicine Communications*. 2012 Mar;33(3).
98. Packer S. *Textbook of nuclear medicine, Volume II: Clinical applications*. Second edition. 1984. 144–154.
99. Detorakis ET, Drakonaki EE, Bizakis I, Papadaki E, Tsilimbaris MK, Pallikaris IG. MRI Evaluation of Lacrimal Drainage After External and Endonasal Dacryocystorhinostomy. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2009 Jul;25(4).
100. Garaszczuk IK, Montes Mico R, Iskander DR, Expósito AC. The tear turnover and tear clearance tests – a review. *Expert Review of Medical Devices*. 2018 Mar 4;15(3).
101. Mathers W. Evaporation from the ocular surface. *Experimental Eye Research*. 2004 Mar;78(3).
102. Göbbels M, Goebels G, Breitbach R, Spitznas M. Tear secretion in dry eyes as assessed by objective fluorophotometry. *German journal of ophthalmology*. 1992;1(5).
103. Macri A. Correlation of the Schirmer 1 and Fluorescein Clearance Tests With the Severity of Corneal Epithelial and Eyelid Disease. *Archives of Ophthalmology*. 2000 Dec 1;118(12).

104. Prabhasawat P, Tseng SCG. Frequent association of delayed tear clearance in ocular irritation. *British Journal of Ophthalmology*. 1998 Jun 1;82(6).
105. Ma X, Lu Y. Efficacy of Intraductal Meibomian Gland Probing on Tear Function in Patients With Obstructive Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea*. 2016 Jun;35(6).
106. Baudouin C, Messmer EM, Aragona P, Geerling G, Akova YA, Benítez-del-Castillo J, et al. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *British Journal of Ophthalmology*. 2016 Mar;100(3).
107. Altan-Yaycioglu R, Gencoglu EA, Akova YA, Dursun D, Cengiz F, Akman A. Silicone Versus Collagen Plugs for Treating Dry Eye: Results of a Prospective Randomized Trial Including Lacrimal Scintigraphy. *American Journal of Ophthalmology*. 2005 Jul;140(1).
108. Amanat LA, Hilditch TE, Kwok CS. Lacrimal scintigraphy. II. Its role in the diagnosis of epiphora. *British Journal of Ophthalmology*. 1983 Nov 1;67(11).
109. Greaves JL, Wilson CG, Birmingham AT, Galloway NR, Olejnik O. A comparison of the precorneal residence of an artificial tear preparation in patients with keratoconjunctivitis sicca and normal volunteer subjects using gamma scintigraphy. *Acta Ophthalmologica*. 2009 May 27;69(4).
110. Park D il, Shin HM, Lee SY, Lew H. Tear production and drainage after botulinum toxin A injection in patients with essential blepharospasm. *Acta Ophthalmologica*. 2013 Mar;91(2).

## **10 Kulcsszavak**

Könnyszcintigráfia, SPECT, CT, SPECT/CT, dinamikus vizsgálat, Schirmer-I teszt, tBUT teszt, 99mTc, képfeldolgozás, könny ozmolaritás, könnyezés, könnyelvezető csatorna elzáródás

Dacryoscintigraphy, SPECT, CT, SPECT/CT, dynamic scintigraphy, Schirmer-I test, tBUT test, 99mTc, image processing, lacrimal osmolarity, epiphora, nasolacrimal duct obstruction

## 11 Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni a segítséget témavezetőmnek, Garai Ildikó tanárnőnek, aki segítséget nyújtott a vizsgálatok elvégzésében és a dolgozatom megírásában, mind témavezetőként, mind orvosigazgatóként, mint tanáromként.

Köszönöm a segítséget a Scanomed Kft és a DE KK OKK Nukleáris Medicina dolgozóinak, akik segítségével a vizsgálatokat elvégezhettem, közülük Szabados Lajosnak, Kukuts Kornélnak és Képes Zitának.

Köszönöm családomnak, páromnak Kiss Anettnek és gyermekeimnek, szüleimnek, kik támogattam a munkám írása során.

Köszönöm Gesztelyi Rudolf tanárúrnak a segítséget a statisztikai mérések elvégzéséért, valamint azok elmagyarázásáért.

Köszönöm Tóth László tanárúrnak a segítséget a könnyecsatorna elzáródás műtéti megoldásának magyarázataiért.

Végül, sajnálatos módomból már nem tudom megköszönni a segítséget szerzőtársamnak, Kemény-Beke Ádám tanárúrnak, akivel közös munkánk a dolgozatom alapjául szolgáló közlemények. Szemésként minden szemészeti vizsgálatot, beavatkozást ő végzett el a betegeken, mindig érdekelte, hogy a nukleáris medicina hogyan működik, és engem oktatót a szemészet újdonságaira.

# 12 Függelék



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**  
H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

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

Jelölt: Barna Sándor

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

## A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

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

## További közlemények

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





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





12. Magyarai, F., **Barna, S.**, Husi, K., Simon, Z., Miltényi, Z., Váróczy, L., Udvardy, M., Illés, Á.:  
Alternative salvage regimens for relapsed/refractory classical Hodgkin-lymphoma.  
*Hematology*. 21 (7), 404-410, 2016.  
IF: 1.244
13. Erdei, A., Steiber, Z., Gazdag, A., Bodor, M., Berta, E., Szász, R., Szántó, A., Ujhelyi, B., **Barna, S.**, Berényi, E., Nagy, E. V.: Az endokrin orbitopathia differenciáldiagnosztikája.  
*Orvosi Hetilap*. 157 (8), 310-315, 2016.  
IF: 0.349
14. Simon, Z., **Barna, S.**, Miltényi, Z., Husi, K., Magyarai, F., Jóna, Á., Garai, I., Nagy, Z., Ujj, G., Szerafin, L., Illés, Á.: Combined prognostic value of absolute lymphocyte/monocyte ratio in peripheral blood and interim PET/CT results in Hodgkin lymphoma.  
*Int. J. Hematol.* 103 (1), 63-69, 2016.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-015-1884-z>  
IF: 1.61
15. Garai, I., **Barna, S.**, Nagy, G., Forgács, A.: Limitations and pitfalls of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) scintigraphy.  
*Nucl. Med. Rev. Cent. East Eur.* 19 (2), 93-98, 2016.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.5603/NMR.2016.0019>
16. Jóna, Á., Irsai, G., **Barna, S.**, Méhes, G., Illés, Á., Váróczy, L.: Rapidly progressing refractory Hodgkin lymphoma: a case report and a possible explanation.  
*Case Rep. Med.* 2016, 1-4, 2016.
17. Trencsényi, G., **Barna, S.**, Garai, I.: Hibrid képalpalkotás: klinikai evidenciák, lehetőségek.  
*Orvosi Hetilap*. 156 (52), 2110-2115, 2015.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2015.30324>  
IF: 0.291
18. Magyarai, F., **Barna, S.**, Miltényi, Z., Rajnai, H., Csomor, J., Udvardy, M., Illés, Á., Váróczy, L.:  
Histopathological Difficulties in an Adolescent Lymphoma Patient.  
*Pathol. Oncol. Res.* 21 (1), 213-217, 2015.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-014-9810-x>  
IF: 1.94
19. Miltényi, Z., **Barna, S.**, Garai, I., Simon, Z., Jóna, Á., Magyarai, F., Gergely, L., Nagy, Z., Keresztes, K., Pettendi, P., Illés, Á.: Prognostic value of interim and restaging PET/CT in Hodgkin lymphoma: results of the CHEAP (Chemotherapy Effectiveness Assessment by PET/CT) study - long term observation.  
*Neoplasma*. 62 (4), 627-34, 2015.  
DOI: [http://dx.doi.org/10.4149/neo\\_2015\\_075](http://dx.doi.org/10.4149/neo_2015_075)  
IF: 1.961





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





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

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 35,037**

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

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

Debrecen, 2021.11.18.

