

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

Képalkotó vizsgálatok diagnosztikai értéke Gaucher-kórban

dr. Tóth Judit

Témavezető: prof. dr. Maródi László

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
Általános Orvosi Kar Radiológiai Klinika
Debrecen, 2003

1. Bevezetés, célkitűzések:

A Gaucher-kór autoszomális, recesszíven öröklődő, lipid tárolási betegség, amelynek tüneteit a makrofágok lizoszómáiban tárolt glükolipid felhalmozódása okozza. A mindennapi gyakorlatban ritkán találkozunk Gaucher-kórral, a tárolási megbetegedések között azonban ez a leggyakoribb. A kórkép három formája ismert, amelyek közül az 1. típusba (nem neuronopathiás) a betegek 99%-a sorolható. A betegség egyik vezető tünete a splenomegalia, amelynek következtében a has elődomborodik. A lép térfogata a normális százszorosát (!) is elérheti. A lépmegnagyobbodás az esetek többségében hyperspleniával társul (thrombocytopenia, anaemia, leukopenia). Jellemző a betegségre a hepatomegalia, a májvolumen a normál térfogat másfél-kétszeresére nőhet. A tárolási betegségek közül a Gaucher-kór érinti leggyakrabban a csontvelőt és a csontízületi rendszert, amelyen belül a femur érintettsége a betegek közel 100%-ában kimutatható. A csontérintettség a mérsékelt osteopeniától az ízület teljes pusztulását eredményező, súlyos csontdestrukcióig terjedhet. A Gaucher-sejtek infiltrálhatják a tüdő alveolusok falát, a kis ereket, az alveolaris teret és a mediastinalis nyirokcsomókat is.

A megbetegedés gyógyítása a 80-as évek végéig csupán a tünetek, a fájdalom csökkentésére irányult. Jelentős mértékű pancytopenia, hypersplenia esetében a lép eltávolítására is sor került. Gyakran volt szükség a degeneratív csont, és ízületi folyamatok miatt endoprotézis beültetésére, amelynek műtéti kockázatát növelte a fokozott fertőzés és vérzésveszély. A makrofágok mannózreceptorainak felismerése lehetőséget adott az enzim lizoszómákba juttatására, ezek után 1991-ben megindulhatott az enzimszubsztitúciós terápia. A kezelés kezdetben alglucérral (Ceredase®) történt, amelyet human placentából állítanak elő. Ma világszerte a rekombináns technológiával előállított imiglucérazt (Cerezyme®) alkalmazzák. A csontvelő átültetés eredménye Gaucher-kórban bizonytalan, ezért korábban is csak súlyos esetekben alkalmazták. A génterápia lehetősége csak elvileg adott, így a betegek ellátásában a folyamatos enzimpótló kezelés tekinthető ma és a közeli jövő bázisterápiájának.

A Gaucher-kór diagnosztikájában számos képalkotó eljárást alkalmaztak, amelyeknek fő célpontja a felső hasi szervek és a csontok, csontvelő voltak, mivel ezek érintettek leggyakrabban. Az enzimszubsztitúció (ESZT), mint terápiás eljárás bevezetése a képalkotó diagnosztikát különösen fontossá tette, mivel a hatás lemérése lett az egyik fő szempont.

Az elmúlt egy-két évtől eltekintve hazai irodalomban kevés közlemény foglalkozik a Gaucher-kórral, ezek is döntően esetismertetések formájában. Értekezésemben a

magyarországi enzimszubsztitúciós terápiában részesülő, és a nem kezelt Gaucher-kóros betegek felső hasi és csont MRI vizsgálatával, a hagyományos röntgen felvételek diagnosztikai értékével, és tüdő High Resolution Computer Tomográfiával (HRCT) szerzett klinikai tapasztalataimról és tudományos megfigyeléseimről számolok be. Célkitűzéseim a következők voltak:

1. A magyarországi Gaucher regiszterben nyilvántartott Gaucher-kóros betegek közül tizenhatot vizsgáltam, akik nemcsak az első kivizsgáláson, hanem az ellenőrző vizsgálatokon is rendszeresen részt vettek. Meghatároztam a betegek máj- és léptérfogatát, valamint vizsgáltam, hogy van-e a hasi parenchymás szervekben körülírt eltérés, és választ kerestem arra, hogy ezek differenciálása MRI vizsgálatokkal lehetséges-e. Egy beteg esetében módom volt a lép göccs eltéréseinek MRI felvételeit a makroszkópos és hisztológiai vizsgálatok képeivel összevetni. Vizsgáltam, hogy a femurokról készült MRI felvételeken milyen elváltozások látszanak a csontokban, csontvelőben, és hogy a kimutatott elváltozások hogyan korrelálnak a rtg. felvételen láthatókkal. Választ kerestem arra a kérdésre, hogy a rtg. felvételek alapján lehet-e közvetett módon a csontvelő infiltráció súlyosságára következtetni. Vizsgáltam, hogy a betegekben milyen gyakran fordul elő tüdőérintettség, és ennek milyen jellemzői vannak a HRCT felvételeken.
2. Választ kerestem arra a kérdésre, hogy a splenectomizált betegek máj-, illetve csontelváltozásainak súlyossága eltérő-e a nem splenectomizáltakkal összevetve, mert ebben a kérdésben nincs egyetértés az irodalomban.
3. Elemeztem a csontokban, csontvelőben, májban és lépben ESZT-re bekövetkező változásokat, és azt, hogy ez különbözik-e felnőttkorban és gyermekkorban. Vizsgáltam, hogy az MRI és a hagyományos rtg. vizsgálatok milyen mértékben alkalmasak a kontrollálásra.
4. Vizsgáltam, hogy az ESZT-ben nem részesülő betegek visceralis és csontelváltozásai mutatnak-e változást a követés során.
5. Hirtelen kialakult, végtagokra lokalizálódó fájdalom, mozgáskorlátozottság, láz esetén a panaszos végtagról készült MRI képeket és rtg. filmeket elemezve morfológiai jeleket kerestem, amelyek alapján eldönthető, hogy csontkrízis, vagy osteomyelitis áll-e a háttérben, hiszen a beteg kezelése szempontjából ez alapvető fontosságú.

6. Három beteg ESZT kezelése különböző okok miatt megszakadt. Vizsgáltam, hogy a kezelés megszakításának van-e hatása a máj- és léptérfogat alakulására, illetve a csontérintettségére.

2. Betegek és módszerek:

Magyarországon a Gaucher-kóros betegek gondozását és kezelésének irányítását a DE OEC Infektológiai és Gyermekimmunológiai Tanszéke végzi, a radiológiai vizsgálatok elvégzésére és értékelésére pedig a DE OEC Radiológiai Klinikán került sor. A 26 biokémiai vizsgálatokkal igazolt 1. típusú Gaucher-kóros betegből tizenhatan (9 nő, 7 férfi) vettek részt a kivizsgáláson és az évenkénti kontrollokon 2001-ig. MRI vizsgálatok 1992 óta, hagyományos rtg. felvételek 1989 óta készültek. Az átlagéletkor az első MRI vizsgálat alkalmával 21 év (4-65 év) volt.

A hasról és a femurokról évente MRI vizsgálat készült, 1994 előtt 0,5 T térerejű Elscint Gyrex V, 1994-től 1T térerejű Shimadzu SMT 100X típusú berendezésekkel. Hagyományos felvételek készültek a femurokról, a gerincről és a csípőkről. Akut csontfájdalmak esetén, néhány napon belül a panaszos végtagról MRI és rtg. felvételeket készítettünk. Egy esetben a bal csípőről CT vizsgálat készült.

A gondozottak közül 9 beteg részesül ESZT-ben. 1994-99 között alglucirázt (Ceredase®, Genzyme Therapeutics, Cambridge, MA, USA), 1999 óta imiglucirázt (Cerezyme®, Genzyme Therapeutics, Cambridge, MA, USA) kapnak a betegek kéthetente infúzióban. A terápiás adag általában 30 NE/ttkg/hónap. Néhány esetben (csontkrízis, laboratóriumi paraméterek romlása, máj és/vagy lép méretének növekedése) szükség volt az enzim adagjának 40-90 NE/ttkg/hónap dózissra való emelésére.

2.1. Hasi MR vizsgálat:

A hasi MRI vizsgálatot testtekercs alkalmazásával végeztük. Axialis T1 súlyozott (TR:500 msec, TE: 20 msec), T2 súlyozott (TR:2000 msec, TE: 90 msec), proton denzitású (TR:2000 msec, TE: 20 msec) és coronalis T1 súlyozott (TR:500 msec, TE: 20 msec) rétegfelvételeket készítettünk 1 cm szeletvastagság alkalmazása mellett. A mátrix 256x256, a FOV pedig 40-45 cm volt. Az axialis síkú rétegfelvételek segítségével máj- és léptérfogat számítást végeztünk. Vizsgáltuk a máj-, és léptérfogatot az első vizsgálatkor és ennek alakulását a későbbiekben az ESZT-ben részesülő és nem részesülő betegekben. Ezen kívül leírtuk a májban vagy lépben látható göcos eltéréseket és azok változását a kontroll vizsgálatok során. Célunk volt még a vizsgált tájék egyéb szerveinek, így a hasnyálmirigy, a vesék, a mellékvesék és a nyirokcsomók megítélése is. Vizsgáltuk, hogy az ESZT megszakításának van-e hatása a májra, lépére.

2.2. Femur MRI vizsgálat:

A femurokról coronalis T1 (TR: 500-600 msec, TE: 20 msec), T2 súlyozott (TR: 2000-3000 msec, TE: 90 msec) és zsírelnyomámos STIR (short Tau inversion recovery, TR:2000 msec, TE:35 msec, TI: 110 msec) rétegfelvételeket készítettünk 4-5 mm-es szeletvastagsággal, párhuzamosan a combcsont lefutásával. A mátrix 256x256, a FOV 40-45 cm volt. Az MRI képeken vizsgáltuk a csontvelő jelintenzitását, a T1 és T2 szignál csökkenését infiltráció jelének értékeltük. A femurokban a Gaucher-sejtes érintettség szemikvantitatív mérését lehetővé tevő, 6 pontos stádiumbeosztást alkalmaztunk, módosítva Rosenthal beosztását. Ez alapján a 0. stádium jelöli az érintettség hiányát, az 1. a proximális metaphysis, a 2. a diaphysis, a 3. a distalis metaphysis, a 4. a trochanter major, az 5. a trochanter minor, a 6. pedig a distalis epiphysis infiltrációját jelöli. A sorrend figyelembe veszi, hogy a csontvelő infiltráció a proximális régióktól distal felé halad, illetve az epiphysisek infiltrációja történik meg a legkésőbb. A T2 súlyozott és a STIR képeken látható magas, T1 súlyozott felvételen detektálható alacsony szignál oedemára jellemző, amelyet a betegség aktivitására jellemzőnek értékeltünk. A T1 és a T2 súlyozott képeken egyaránt magas szignál extracellularis methaemoglobin jelenlétére jellemző, tehát vézésre utal. Vizsgáltuk a csontok alakváltozását, törésre, krónikus infarctusra illetve csontnecrosisra utaló eltéréseket.

A hagyományos combcsont felvételeken az Erlenmeyer-lombik deformitás mértéke szerint a betegeket 4 csoportba (normál, mérsékelt, közepes és súlyos fokú) soroltuk. A femurokban látható egyéb csontelváltozásokat is leírtuk és ezek alapján stádiumbeosztást végeztünk.(0 = szabályos kép; 1 = medulla kiszélesedés, osteopenia 2 = körülírt lysis, kis corticalis destructio; 3 = ischaemiás necrosis, osteitis, sclerosis, diffúz destructio, osteoarthritis). A 10 év feletti betegek femur diaphysisében a kombinált compacta vastagságot mm-ben megadtuk (csontátmérő-medulla szélesség). Értékeltük, hogy van-e összefüggés a compacta átmérője, az Erlenmeyer-lombik deformitás, a csontelváltozások súlyossága és az infiltráció mértéke között. Külön vizsgáltuk, hogy a splenectomizált betegekben milyen súlyos csontelváltozások vannak. Figyeltük a csontvelő infiltráció mértékének változását, a csonteltérések alakulását a kezelt és az ESZT-ben részesülő betegekben.

11 beteg tüdő HRCT vizsgálatát végeztük el (Siemens Medical Systems, Erlangen, Somatom DR illetve Plus 4 CT készülékek) hanyatt fekvő helyzetben. 11 axialis rétegfelvétel készült 1 mm szeletvastagságban intravénás kontrasztanyag adása nélkül, 120 kV feszültség alkalmazásával és speciális nagy frekvenciájú rekonstrukciós algoritmussal.

A számadatokat Microsoft Windows Excel programban rögzítettük. A máj-, és léptérfogatok változásának értékelésekor a parametrikus adatokat a Statistica for Windows programot használtuk. Szignifikánsnak a $p \leq 0,05$ értéket fogadtuk el.

3. Eredmények és megbeszélés:

1. A Gaucher-kóros betegek 81%-ában (13 eset) májmegnagyobbodást és minden nem splenectomizált betegben lépmegegyobbodást észleltem. A máj 20-444 %-al (átlag 108,6 %-al) volt megegyobbodott. A splenomegalia mértéke 9-52 cm³, átlag 25,14 cm³/ttkg volt, tehát 125-1200 % közötti. A vesékben, mellékvesékben és hasnyálmirigyben nem találtam eltérést. Egy beteg lépe eltávolításra került, így az MRI képeken látható gócos eltérések szövettani elemzését is elvégeztük. Az alacsony T2 jelintenzitású gócos Gaucher-sejtek halmazának feleltek meg, a magas jelű területek a Gaucher-sejtek mellett tágult sinusoidokat, fibrosist is tartalmaznak, de malignitás nem igazolódott. Ez bizonyítja, hogy a magas T2 jelű focalis eltérés nagy valószínűséggel benignus Gaucheroma.

Egy beteg kivételével minden esetben csontvelő infiltrációt lehetett kimutatni a femurokban. A hagyományos rtg. felvételeken látható osteopenia, az Erlenmeyer-lombik deformitás, a compacta vastagság, vagy az egyéb csontelváltozások alapján nem lehetett az infiltráció fokára következtetni. Mivel a hagyományos rtg. felvételek a csontvelő infiltráció mértékéről nem adnak értékelhető információt, a betegség súlyosságának megítélésére minden esetben indokolt MRI vizsgálatot végezni Gaucher-kóros betegekben. Ha ezen súlyos fokú infiltráció látszik, akkor ESZT kezelést kell indítani, hogy a későbbiekben esetleg bekövetkező súlyos csontkomplikációkat megelőzzük. Vizsgálataim során nem tapasztaltam összefüggést a máj-, vagy lépmegegyobbodás és a csontvelő infiltráció súlyossága között.

A tüdő HRCT vizsgálatok alapján megállapítható volt, hogy kevés betegben alakul ki pulmonalis érintettség, mindössze két betegben látszottak az alapfolyamat manifesztációjára utaló fibrosisos jelek.

2. Három gyermekkorban splenectomizált beteg májmegnagyobbodása kifejezettebb volt a többi beteggel összevetve (164%, 244% és 444%). Esetükben többször fordult elő patológias csonttörés, csontdestrukció és csontkrízis. A felnőttkorban splenectomizált betegekben nem lehetett ilyet tapasztalni, a hepatomegalia kisebb fokú volt, és a csontvelő érintettsége is kisebb mértékű. Ezen megfigyelés arra utalhat, hogy a gyermekkorban splenectomizált esetekben súlyos csontkomplikációk és a máj kifejezett megegyobbodása várható. Minél korábban végezték el a lép eltávolítását, annál hamarabb jelentkezhetnek a súlyos csontkomplikációk.

3. A 14-96 hónapos ESZT-re a betegek májtérfogata átlag 40,77%-kal, a léptérfogat pedig 41,1%-al csökkent. A csökkenés üteme az első években kifejezettebb volt. A splenectomizáltak májtérfogat csökkenése meghaladta a nem splenectomizáltakét. Két beteg lépében góccok jelentek meg, illetve egy esetben a meglévők megnagyobbodtak, valamint egy beteg májában gócos eltérések jelentek meg. A csontvelő infiltrációja a kilencből hét esetben javult, amelyet az általunk kidolgozott, és használt, a vizsgálati időt felére csökkentő semiquantitatív MRI vizsgálattal jól lehetett követni. A splenectomizáltakban is megfigyeltünk javulást. A végtagsontok remodellációja a gyermekekben 2-3 éves kezelésre már látható, amelyet a hagyományos rtg. felvételeken jól lehet szemléltetni. A felnőttek rtg. felvételein nem látható lényeges javulás, ami a felnőttek lassúbb csont anyagcseréjével magyarázható.

A hatás dózisfüggőségére utal, hogy két betegben többször csontkrízis alakult ki a finanszírozási okok miatt csökkentett enzimadag miatt. Nagyobb enzim mennyiséget alkalmazva a tünetek gyorsan regrediáltak. Egy betegben a kezelés alatt először csökkent a máj-, és léptérfogat, majd progresszió jött létre. A visceralis szervek mérete emelt enzimdózisra újból csökkent.

MRI-vel pontosan megadható a máj-, és léptérfogat, illetve ennek terápiára bekövetkező változása. Az eljárás a csontvelő infiltráció kimutatásában szenzitív, segítségével az szemikvantitatív módon megadható, az egyéb csontelváltozások (osteopenia, compacta kis léziói kivételével) és a lágyszöveti eltérések is kimutathatók. Az eljárás nem invazív, nincs egészségkárosító hatása. Mindezek alapján megállapítható, hogy az MRI nélkülözhetetlen az ESZT kezelés indikációjában, az optimális enzimdózis megállapításában és a terápia hatékonyságának le mérésében.

4. 10 éves követés során állítható, hogy az ESZT-ben nem részesülő betegek hasi szerveiben nem várható lényeges változás, nem volt megfigyelhető jelentős progresszió a máj-, és léptérfogat vonatkozásában. A csontelváltozások progresszióit viszont két esetben észleltük, akiknek csontvelő infiltrációja súlyos fokú volt. Egyik gyermekkorban splenectomizált beteg 25 éves korában alakult ki több csontot érintő destrukció, asepticus necrosis, csontkrízis. A másik idős korú betegben pedig a combcsont patológiás törése következett be. Vizsgálataink arra utalnak, hogy a nem kezelt felnőtt betegeknél nem várható a visceralis szervekben lényeges változás, viszont súlyos fokú, az epiphysiseket is érintő csontvelő infiltráció esetén számítani lehet a csonttünetek romlására.

5. A vizsgált időszakban két ESZT-ben részesülő (splenectomizált) betegben négy alkalommal és két ESZT-ben nem részesülő betegben két alkalommal jött létre csontkrízis. Ilyen esetekben hagyományos rtg. felvétel és MRI vizsgálat is készült. Az MRI felvételeken, amennyiben vérre jellemző, magas szignál volt kimutatható a csontvelőben, vagy subperiostealisan - nem invazív módon meg lehetett állapítani a korrekt kezeléshez szükséges diagnózist. Egy betegben biopsziára volt szükség, amely igazolta a pseudo-osteomyelitist. Megállapítható tehát, hogy az esetek többségében az MRI vizsgálat elegendő a pontos diagnózishoz. A rtg. felvételek viszont nem alkalmasak a diagnózis felállítására, hiszen azok nem mutattak eltérést csak hetekkel-hónapokkal a tünetek jelentkezése után, amikor a panaszok már csökkentek, vagy el is múltak.
6. Az ESZT megszakítása irodalmi adatok szerint felnőtt betegek esetében a laboratóriumi paraméterek lassú romlásán kívül nem okoz komplikációt. Ennek ellentmond egyik betegünk esete. Az ESZT kezelést a beteg pszichoszomatikus tünetek miatt egy év után elutasította. Az elkövetkező, terápia nélküli években a beteg állapota folyamatosan romlott, extrém mértékű máj-, és lépmeagnagyobbodás, valamint a csontvelő infiltráció kiindulási értéket meghaladó súlyosbodása jött létre. Az ESZT 4 év után újból elkezdődött, de a beteg vérvizelése miatt a splenectomia elkerülhetetlenné vált. A rebound hatás patofiziológiai háttere nem tisztázott. Lehetséges, hogy a bejuttatott enzim által létrehozott lipid bomlástermék a mutáns glükocerebrozidázt kódoló gént gátolja, így az egyébként is alacsony belső enzimaktivitást tovább csökkenti. Bármi is a mechanizmus, az irodalomban egyedülálló megfigyelésünk arra utal, hogy az ESZT megszakítása a betegség súlyos progressziójához vezethet.

Az értekezést megalapozó in extenso közlemények:

1. L.Maródi, R.Káposzta, **J.Tóth**, A.László: Impaired Microbicidal Capacity of Mononuclear Phagocytes from Patients with Type I. Gaucher Disease: Partial Correction by Enzyme Replacement Therapy. Blood 1995; 86 (12): 4645-4649 **IF: 9,745**
2. **Tóth J**, Szűcs F. Zs, Benkő K, Káposzta R, Péter M, Maródi L: Mágneses rezonancia vizsgálatok szerepe a Gaucher-kóros betegek csontelváltozásainak diagnosztikájában. Magyar Radiológia 2000; 74: 45-50
3. **Tóth J**, Benkő K, Szűcs F. Zs, Péter M, Maródi L: Hasi MR vizsgálatok szerepe az I. típusú Gaucher-kór diagnosztikájában. Magyar Radiológia 2000; 74: 106-110
4. **Tóth J**, Palicz A, Szűcs F. Zs, Péter M, Maródi L: Az MR vizsgálat szerepe a csontkrízis diagnosztikájában Gaucher-kórban. Magyar Radiológia 2001; 75: 121-126
5. Erdős M, **Tóth J**, Maródi L: Prezentációs jelek és tünetek Gaucher-kórban. Orvosi Hetilap 2002; 143: 2327-2335
6. **J. Tóth**, M Erdős, L. Maródi : Rebound Hepatosplenomegaly in Type 1 Gaucher disease. European Journal of Hematology 2003; 70: 125-128 **IF: 1,672**
7. Boda A, **Tóth J**, Erdős M, Nagy J, Maródi L: Több csont destruktív elváltozása 1. típusú Gaucher-kórban. 2003; 144: 625-627
8. **Tóth J**, Szűcs F.Zs, Benkő K, Maródi L: Enzimszubsztitúciós terápia Gaucher-kórban: az MRI vizsgálat szerepe a visceralis- és csontelváltozások monitorozásában 2003; 144: 749-756

Az értekezést megalapozó in extenso közlemények impakt faktora: 11,417

Az értekezést megalapozó előadások, poszterek:

1. Benkő K, **Tóth J**, Rácz A, Maródi L: Képkalkító eljárások diagnosztikai értéke Gaucher-kóros betegek visceralis érintettségének megítélésében (1995; Gyermekgyógyászat 46, S5.)
2. Maródi L, R.Káposzta, **Tóth J**, Rácz A. és tsai: Tapasztalatok Gaucher-kóros betegek enzim-szubsztitúciós kezelésével (Gyermekgyógyászat 1995; 46, S5.)
3. **Tóth J**, Péter M, Káposzta R, Maródi L: A képkalkító eljárások szerepe az enzimszubsztitúció hatékonyságának megítélésében Gaucher kóros betegekben (Gyermekgyógyászat, 1998; 49)
4. **Tóth J**, Maródi L, Benkő K, Péter M: MRI vizsgálatok 1 típusú Gaucher-kóros betegekben: csontelváltozások (1998. XIX. Magyar Radiológus Kongresszus, Abstract Book 18.o.)

5. **Tóth J**, Benkő K, Maródi L, Péter M: Hasi MRI vizsgálatok 1 típusú Gaucher-kóros betegekben (1998. XIX. Magyar Radiológus Kongresszus, Abstract Book 137.o.)
6. **J. Tóth**, M. Péter, Zs. Szűcs F., B. Mándi, R. Káposzta, L. Maródi: The usefulness of imaging modalities in monitoring the bone changes in patients with type 1 Gaucher's disease treated with enzyme replacement therapy. *European Radiology* 2000; 10 (S2), 400 **IF: 0,897**
7. **Tóth J**, Péter M, Szűcs F. Zs, Mándi B, Káposzta R, Maródi L: Enzim szubsztitúciós terápiában részesülő Gaucher kóros betegek csontelváltozásainak monitorozása. *Magyar Radiológia* 2000; 74 (S), 154 (Legjobb poszter díja)
8. **J. Tóth**, A. Palicz, Zs. Szűcs-F, M. Péter, L. Maródi: Monitoring the efficacy of enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease by imaging methods. *Pediatric Research* 2001; **IF:3.289**
9. **J. Tóth**, A. Palicz, Zs. Szűcs-F, É. Nemes, M. Péter, L. Maródi: The role of MRI in the diagnosis of bone crisis in Gaucher Disease (GD). *Pediatric Research* 2001; **IF:3.289**
10. **J. Tóth**, Szűcs F. Zs, Maródi L: Képkalkító eljárások szerepe az enzim szubsztitúciós terápia hatásának le mérésében. *Gyermekgyógyászat* 2001, 52 S
11. **Tóth J**: Képkalkító eljárások diagnosztikai értéke Gaucher-kórban. Debreceni Tudományos Napok 2002 rendezvénye (Lysosomális Tárolási Betegségek, DAB, 2002.11.29)

Az értekezést megalapozó közlemények összesített impakt faktora: 21,284

Az értekezés témáján kívüli in extenso közlemények:

1. Jókai I, Bégány Á, Lampé I, **Tóth J**: Az ornyálkahártyáról kiinduló melanoma malignum esete. *Fül-Orr-Gégegyógyászat* 1991; 37: 110-114
2. Péter M, **Tóth J**: Tapasztalataink rapid epekőoldással. *Orvosi Hetilap* 1993; 47: 2595-2599
3. Sz.Kiss S, Kiss I.S, **Tóth J**, Szerafin T.: Mediastinoscopia vena cava superior szindrómában. *Medicina Thoracalis* 1994; 47: 21-25
4. Péter M, **Tóth J**: Az Endocrin Orbitopathia MR diagnosztikája. *Magyar Belorvosi Archivum* 1995; 4: 223-226
5. S.C.Göhde, **J.Toth**, G.P.Krestin, J.F.Debatin: Dynamic Contrast-Enhanced FMPSGR of the Pancreas: Impact on Diagnostic Performance. *AJR* 1997; 168: 689-696 **IF: 2,332**
6. Clemens B, Kollár J, Ménes A, Piros P, Sikula J, **Tóth J**: Agyi MR vizsgálatok epilepsziákban. *Ideggyógyászati Szemle* 1997; 51: 25-31

7. Sz.Kiss S, Szerafin T, **Tóth J**, Kollár S, Takács I: Hörgőcsonek védelem a costo-mediastinalis zsírszövet felhasználásával. Magyar Sebészet 1998; 51: 199-202
8. **Tóth J**, Sz.Kiss S, Benkő K, Péter M: A CT szerepe a nyelőcső carcinoma kiterjedésének megítélésében. Magyar Radiológia 1998; 5: 135-140
9. Péter M, Simon É, **Tóth J**, Erdélyi G, Jámbor L, Szomják E: Iliacalis occlusiók recanalizatioja stenttel két eset kapcsán. Magyar Radiológia 1998; 5: 142-147
10. Galuska L, Péter M, Garai I, Varga J, **Tóth J**: Az epehólyag kontraktilitás vizsgálata kööldás után ceruletid infúziós cholescintigraphiával. Orvosi Hetilap 1998; 40: 2373-2376
11. Péter M, Szűcs F. Zs, **Tóth J**, András Cs: Chemoembolizációval szerzett tapasztalataink. Magyar Radiológia 1999; 1: 35-40
12. Péter M, **Tóth J**: TIPS eljárással szerzett tapasztalataink. Orvosi Hetilap 1999; 33: 1827-1831
13. E.Nagy, **J.Tóth**, I.Káldi, J.Damjanovics, E.Mezősi, A.Leövey: Imaging Techniques in the Assessment of Endocrine Ophthalmopathy in Patients with Diplopia; The Superiority of MR over Sonography of the Orbit. European Journal of Endocrinology 2000; 142: 591-597 **IF.: 2,315**
14. Z. Balogh, Cs. Várvolgyi, **J. Tóth**, P. Sápy, G. Kakuk: Intramural duodenal hematoma complicating acute necrotizing pancreatitis. Gastrointestinal Endoscopy 2000; 52/6/: 791 **IF:2.82**
15. Szűcs F. Zs, **Tóth J**, Balázs E, Galuska L, Szakáll Sz. jr, Péter M, Nagy E: MRI vizsgálatok technikája endocrin ophthalmopathiában. Magyar Radiológia 2000; 74/5-6: 135-139
16. Zs. Szucs F, **J. Toth**, Z. Szollosi, M. Peter: Pseudoaneurysm and ilio-caval fistula caused by malignant fibrous histiocytoma of the aorta – CT diagnosis and angiographic conformation. European Radiology 2002; 12/1: 450-453, **IF: 1,119**
17. Simon É, Péter M, Benkő K, Horkay E, Erdélyi G, Péter M. jr, Szűcs-Farkas Zs, **Tóth J**, Kovács I, Fülöp B: A mammográfiás emlőszűrés eredménye a debreceni Emlőcentrumban. Orvosi Hetilap 2002; 14: 721-723
18. Zs. Szucs F, **J. Toth**, E. Balazs, L. Galuska, K.D. Burman, Zs. Kanyari, A. Leovey, E. V-Nagy: Using Morphological Parameters of Extraocular Muscles for Diagnosis and Follow up of Graves' ophthalmopathy – diameters, areas or volumes? AJR. 2002; 179: 1005-1010 **IF: 2,332**
19. M. Péter, **J. Tóth**, P. Sápy, Cs. András: A máj rosszindulatú daganatainak kezelése rádiófrekvenciás tumorablációval (RFA). Orvosi Hetilap 2002; 143 (39): 2229-2234

Az értekezésen kívüli in extenso közlemények impakt faktora: 29,81