

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Az orbita MR vizsgálata endocrin ophthalmopathiában

Dr. Szűcs Farkas Zsolt

Témavezető: Dr. Nagy Endre

**Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
Radiológiai Klinika**

Debrecen

2003

1. BEVEZETÉS

A Graves-Basedow kór (GB) a pajzsmirigy szervspecifikus autoimmun betegsége, mely a hyperthyreosis leggyakoribb okának számít. Incidenciája hazánkban 5/100 000, prevalenciája 50/100 000 körül van.

Endocrin ophthalmopathia (EOP) alatt a szemüreg és a periorbitális tér szöveteinek azon elváltozásait értjük, melyek autoimmun pajzsmirigybetegekhöz kapcsolódó gyulladás következményeként jelentkeznek. EOP az esetek egy részében euthyreoid állapotban, a pajzsmirigy hyperfunkció egyéb jeleit jóval megelőzve önállóan lép fel, és a későbbiekben sem lehet szoros párhuzamot vonni a szemszindrómák súlyossági foka és a pajzsmirigy funkcionális állapota között.

Az EOP prevalenciáját Graves-Basedow (GB)-kórban az irodalom széles határok között (10-70%) adja meg attól függően, hogy milyen diagnosztikus kritériumok alapján állapítjuk meg a betegséget. A kórkép gyakrabban figyelhető meg a nőkben. Férfiakban a szemszindrómák idősebb korban valamint súlyosabb formában jelennek meg.

A betegség kialakulásának pontos mechanizmusa az évtizedes kutatások ellenére még ma sem tisztázott. A pajzsmirigyben a fő pathogenetikai tényező a TSH receptor elleni IgG autoantitestek stimuláló hatása, mely hyperthyreosist és a Graves-Basedow kór típusos klinikai képét okozza. A pajzsmirigy és az orbita autoimmun folyamata közötti kapocs nem ismert biztosan. Az orbitában a celluláris immunválasz dominál, lokális cytokin hatások (IL-2, IFN- γ , TNF- α) mellett egyéb (nyomás- és keringési) tényezők is szerepet játszanak. A folyamat eredményeként fokozódik a nagy vízmegkötő képességű glükózaminoglikánok (GAG) termelése. A kialakult oedema a lymphocytás infiltrációval együtt az érintett szövetek, főleg az izmok és a retrobulbáris kötőszövet, esetleg a könnymirigy duzzanatát eredményezi.

Újabb kutatások azt igazolták, hogy bizonyos faktorok serkentik a szemüreg zsíros kötőszövetében, valamint a rectus izmok perimysiumában elhelyezkedő preadipocytá-fibroblastok adipocytává történő differenciálódását, vagyis az oedemán kívül szövetszaporulat is szerepet játszhat az orbita zsíros kötőszövetének térfogatnövekedésében. A megnövekedett lágyrészvolumen miatt szemüregi nyomásemelkedés, exophthalmus jön létre. A nagyobb szeműri nyomás a látóideg feszülésével együtt opticus neuropathiával, akár látásvesztéssel is fenyegethet.

Enyhe vagy közepesúlyos esetekben a tünetek spontán visszafejlődhetnek. Megfelelő terápia hatására a súlyos akut gyulladás is megnyugszik, és a szövetek oedemája csökken. A felszaporodott orbitális kötőszövet mennyisége valamint a rectus izmok duzzanata azonban a legtöbb esetben csak kevésbé mérséklődik, így az exophthalmus tartós marad. Ebben a

stádiumban az izmokban zsíros degeneráció vagy kollagén rostok lerakódása figyelhető meg, amely tekintésgyengeségben és kettőslátásban megnyilvánuló csökkent kontrakciós-relaxációs képességhez vezet.

Régóta ismert a dohányzás kapcsolata az EOP kialakulásával és súlyosságával, melynek hátterében a dohányfüstben megtalálható thiocianát, valamint a füstnek a szemüreg vérkeringésére gyakorolt helyi hatása mellett a megváltozott $CD4^+/CD8^+$ T-sejt arány és a fokozott pajzsmirigy antigén kibocsátás valószínűsíthető.

Az EOP tüneteinek súlyossága és a különböző lágyszövetkomponensek érintettsége csak részben függ az autoimmun folyamat aktivitásától. A külső szemizmok részvétele a gyulladásban jellegzetes EOP-ban; CT-vel a GB-kóros betegek akár 40-70 %-ában is kimutatható a rectus izmok duzzanata az akut szakban oedemával, később anélkül. Proptosis az EOP-os betegek mintegy 40-70 %-ában látható, az esetek döntő részében mindkét oldalon.

A betegség súlyosságának megállapítására többféle beosztás terjedt el. A legismertebb az ún. Werner-féle ATA (American Thyroid Association) klasszifikáció, melyben a lágyszövetérintettséget, az exophthalmust, a külső szemizmok érintettségét, a cornea állapotát és a visust külön-külön értékelik és súlyossági fok szerint *0*, *a*, *b* ill. *c* betűvel jelölik [NOSPECS kritériumok].

Az autoimmun folyamat aktivitásának megítélése a helyes terápia kiválasztása érdekében döntő jelentőségű. Aktív betegség esetén gyógyszeres immunszuppresszió, esetleg besugárzás lehet szükséges, míg inaktív folyamat esetén ezek a módszerek ismert mellékhatásaik miatt kerülendők. Az orbita műtéti dekompressziója vagy a külső szemizmok sebészi korrekciója pedig csak a betegség inaktív szakaszában jön szóba; ez alól kivétel a súlyos, látásvesztéssel fenyegető proptosis csökkentése dekompressziós műtéttel. A betegség aktivitását a szemészeti vizsgálat és a képalkotó eljárások eredményeinek összevetésével, vagy a Mourits által bevezetett klinikai aktivitás-score (clinical activity score, CAS) használatával szokás megítélni. A számos laboratóriumi paraméter közül, melyek szérumszintje a betegség során emelkedett lehet, egy sem jellemző kizárólag az EOP-ra, még kevésbé annak súlyosságára. A vizelet GAG meghatározás, mely alkalmas lehet az aktivitás követésére, nem terjedt el.

A képalkotó eljárások közül az A- és B- módú ultrahang (UH) számára az orbita apex régiója hozzáférhetetlen, a csökkent funkciójú szemizmok vastagságának meghatározásában nem megbízható, és meglehetősen vizsgálófüggő. Munkacsoportunk korábban azt találta, hogy egy bizonyos átmérő felett az UH minden esetben megbízhatatlannak bizonyult az

izomvastagság megítélésében. A computertomographia (CT) pontos és gyors morфомetriás méréseket tesz lehetővé, de a denzitásértékek alapján nem képes különbséget tenni az oedemás és fibroticus izmok között, ráadásul a betegek rendszeres követése során a szemlencse sugárkárosodásának veszélye sem elhanyagolható. MRI-vel sugárterhelés nélkül válik lehetővé a szemüregi lágyrészek tetszőleges síkú leképezése jó térbeli felbontás mellett; az izmokban mért megnyúlt T2 relaxációs idő érzékenyen jelzi az oedemát és egyben a betegség aktivitását. A lymphocyták felszínén található somatostatin receptorok kimutatása indiummal jelzett octreotiddal vagy más somatostatin analóggal az orbitában a mai álláspont szerint a legmegbízhatóbb módszer az aktív gyulladás kimutatására EOP-ban, de a vizsgálat igen költséges és meglehetősen gyenge térbeli felbontású.

A kezelés hatásának le mérésében az aktivitás meghatározásán kívül fontos a térfogatváltozások nyomon követése is. Az egyenes szemizmok térfogatának direkt meghatározása meglehetősen nehézkes és időigényes feladat, így a napi rutinban nem használható. Az izomduzzanat mértékére különböző síkú MR vagy CT képeken mért egyes átmérők alapján szokás következtetni, ennek az eljárásnak a megbízhatóságát és objektivitását azonban sohasem igazolták. Az sem pontosan ismert, hogy a proptosis kialakulásában a rectus izmok vagy a zsíros kötőszövet duzzanata játszik elsődlegesen szerepet, és nem egyértelműen bizonyított, hogy a dohányzás ezt a folyamatot befolyásolja-e. Az intra- és extraorbitális lágyrészkompartmentek térfogatának abszolút és egymáshoz viszonyított változása EOP-ban csaknem teljesen felderítetlen.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. MR képeken végzett térfogatmérések alapján választ kerestünk arra, hogy *az EOP-ban szenvedő betegekben milyen fokban növekszik az egyes intraorbitális lágyrészkomponensek térfogata..* A mért volumenek és a proptosis közötti összefüggés elemzésével tisztázni szeretnénk volna, hogy *az extraocularis izmok össztérfogata, esetleg egyes izmok, vagy a szemüreg zsíros kötőszövetének térfogatnövekedése járul hozzá nagyobb mértékben a kóros exophthalmus kialakulásához.*

2.2. Az extraorbitális lágyrészek térfogatának szelektív meghatározásával igyekeztünk kideríteni, *hogyan változik EOP-ban a szemüregen belüli és kívüli kötőszövet térfogata egymáshoz képest, ill. van –e változás a kötőszövet relatív arányában a teljes extraorbitális lágyrészvolumenhez viszonyítva.*

2.3. *Kíváncsiak voltunk arra, hogy van –e értékelhető összefüggés az MR vizsgálatok során mért térfogatok és a Werner-score között, vagyis mennyiben tükrözi a score a szemüreg lágyrészeinek térfogatváltozását.*

2.4. *A dohányzás ismert súlyosbító hatását az EOP-ra úgy kívántuk elemezni, hogy a betegek dohányzási szokásait összehasonlítottuk a szemüreg alkotóinak térfogatával, mivel erre vonatkozó adatot az irodalomban nem találtunk.*

2.5. *Összefüggést kerestünk az extraoculáris izmok térfogata és más, az MR képeken egyszerűen mérhető izomparaméterek között, melyekkel a terápia során fellépő volumenváltozások egyszerűen nyomon követhetők lehetnek.*

2.6. *Vizsgáltuk annak a lehetőségét, hogy a térfogatok becsléséhez szükséges mérések elvégezhetők-e esetleg egyetlen metszeti képen is, lényegesen rövidítve a kiértékelés idejét, megkönnyítve a radiológus és az asszisztens munkáját.*

2.7. *Bizonyos méréseket az irodalomban elsőként végezve egy lehetséges normál tartományt is meg kívántunk adni az egyes orbitakomponensek morfológiai paramétereire.*

2.8. *Munkacsoportunk olyan olcsó radiofarmakont keresett, mely alkalmas EOP-ban az immunfolyamat aktivitásának jelzésére és helyettesítheti a költséges octreotid-scintigráphiát.*

3. BETEGANYAG, MÓDSZEREK

3.1. Az extra- és intraorbitális képletek jellemzése MRI-vel

Munkánk során összesen 110 orbita adatait dolgoztuk fel. A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrumának Radiológiai Klinikáján harmincöt egymást követő EOP-ban szenvedő beteg (6 férfi, 29 nő, életkor 28-79 év, átlag 49,3 év) és 20 kontroll személy (5 férfi, 15 nő, életkor 23-72 év, átlag 49 év) mindkét orbitáját vizsgáltuk 1 T térerejű MR berendezéssel (Shimadzu SMT-100X, Shimadzu, Kyoto, Japán). A betegek mindegyikében a GB kórt laboratóriumi tesztekkel, az ophthalmopathiát fizikális és szemészeti eszközös vizsgálatokkal igazoltuk. A kontroll személyek orbita MR vizsgálatára általában látásvesztés miatt került sor, anamnézisükben és laboratóriumi adataikban GB kórra utaló eltérés nem volt.

Koponyatekerics használatával, hagyományos spin echo technikával T1 súlyozott axialis, coronalis és sagittalis képek készültek az orbitákról (TR= 500 ms, TE= 15 ms, FOV= 20x20 cm, 512x512 képmátrix, szeletvastagság= 3 mm). Az axialis és sagittalis képek síkja a

n. opticusok lefutásával párhuzamos volt. A coronalis képek a mediasagittalis síkra merőlegesen készültek.

Minden axialis T1 súlyozott szeleten a monitoron körülrajzoltuk a rectus izmokat, a számítógép pedig a pixel szám és a nagyítási tényező alapján kiszámította a körbezárt területet. Az így mért területértékeket összeadva és a szeletvastagsággal megszorozva az izom volumenét kaptuk meg mm^3 -ben. Hasonló módszerrel, szeletről szeletre haladva meghatároztuk a csontos orbita, valamint az intra- és extraorbitalis kötőszövet volumenét ill. az extraorbitális lágyrésztérfogatot is. A csontos szemüreg elülső határának az adott oldalon a külső és belső szemzugot összekötő egyenest tekintettük. A teljes lágyrésztérfogatot az orbita térfogat és az extraorbitális lágyrészvolumen összegeként kaptuk. A proptosis mértékét a szemlencse síkjába eső axialis képen a lateralis szemzugokat összekötő egyenes és a cornea középpontja között mért távolság adta.

A bulbus hátsó pólusa mögött 9 mm-rel fekvő coronalis T1 súlyozott képeken körülrajzolásos módszerrel meghatároztuk a külső szemizmok keresztmetszeti területét ($T_{\text{mért}}$), valamint az ebbe a síkba eső legnagyobb ($D_{\text{hosszú}}$) és a rá merőleges legkisebb ($D_{\text{rövid}}$) izomátmérőket. Annak elemzésére, hogy a coronalis síkban mért mindkét keresztmetszeti átmérő szükséges-e az adott izomtérfogat becsléséhez, az izmok keresztmetszetének alakját ellipszisnek tételeztük fel, és az ismert területképlet alapján egy ún. számolt területet adtunk meg:

$$T_{\text{számolt}} = (D_{\text{hosszú}} \times D_{\text{rövid}} \times \pi) / 4.$$

Ezen kívül megmértük minden izomban a hossz tengelyre merőleges legnagyobb átmérőt is (D_{max}). Az izmok lefutásának természete miatt erre a medialis és lateralis rectus izmok esetén az axialis síkban, míg a felső és alsó egyenes izmoknál a sagittalis síkban kerülhetett sor. Mivel a m. rectus superior és a m. levator palpebrae superioris sok szeleten nem volt elkülöníthető, ezért ezt a két izmot együtt értékeltük. A betegekben fellépő változások jobb jellemzésére hét különböző hányadost képeztünk a mért intra- és extraorbitális térfogatokból.

A dohányzási szokásokról a betegekkel utólagosan kérdőívet töltettünk ki. Ezek alapján megkülönböztettünk egymástól jelenlegi dohányosokat (a vizsgálat idején rendszeres dohányzók), ex-dohányosokat (korábban dohányoztak, de a vizsgálat idején már nem) és nem dohányzókat (sohasem dohányoztak). Az így kapott csoportok izom- és kötőszöveti paramétereit hasonlítottuk össze egymással és a kumulatív dohányzással, amely a beteg által az MR vizsgálat időpontjáig elszívott cigaretták számának felelt meg.

A statisztikai analízist a SAS for Windows 8.1 nevű számítógépes programmal végeztük (SAS Institute, Cary, NC, USA). Az eredményeket $p < 0,05$ érték mellett fogadtuk el szignifikánsnak.

3.2. ^{99m}Tc -DTPA SPECT és az MRI összehasonlítása

Tizennégy olyan endocrin ophthalmopathiás beteget (életkor 24-64 év, átlag 42,6 év) vizsgáltunk, akiknél a klinikai vizsgálat során a betegség aktivitásának gyanúja merült fel. Az MR vizsgálatok a 3.1. pontban ismertetett módon történtek, melyeket axialis síkú T2 súlyozott szekvenciákon végzett T2 relaxációs idő méréssel egészítettünk ki minden rectus izomban (spin echo szekvencia, TR= 2200 msec, TE= 90 msec, szeletvastagság= 3 mm).

Az orbita SPECT vizsgálata során a betegek 7 MBq/kg ^{99m}Tc -DTPA-t (diethylentriamin pentaacetic acid, PromtCarry, Szeged, Hungary) kaptak i.v. A leképezést 30 perc múlva végeztük Nucline X-ring 4 fejes SPECT készülékkel (Mediso, Hungary). A felvételek „step and shoot” módon 2.8 fokonként készültek. A betegek MRI és SPECT vizsgálata között legfeljebb 10 nap telt el. A képalkotó vizsgálatok előtt a betegeknél csak helyi kezelést indítottunk. Egy beteg esetében a következő napon 122 MBq ^{111}In -octreotid (Octreoscan, Mallinckrodt, Petten, Holland) adása után is végeztünk vizsgálatot.

A SPECT képek filterezett visszavetítése után rekonstruált 3D adatokból metszetek készültek a koponya ill. a retrobulbaris tér régiójáról a coronalis, sagittalis és axialis síkban. A metszeti képeken az orbitákat mint közel háromszög alakú területeket (region of interest, ROI) körberajzoltuk. A bal orbita ROI-val azonos ROI-t helyeztünk a jobb agyféltekére, referencia értékek mérésére. Az orrüreget, paranasalis üregeket és a hypophysis körüli fokozottan aktív területeket elkerültük. A beütésszámot (counts per secundum, CPS) regisztráltuk, majd kiszámoltuk az adott orbitára vonatkoztatott orbita CPS / agy CPS hányadost.

Az orbita CPS / agy CPS hányadost, mint a folyamat aktivitásának potenciális jellemzőjét, külön értékeltük az MRI-vel aktivitást mutató és az inaktív orbitákban. MRI-vel akkor tekintettük az adott szemizomban aktívnek a betegséget, ha a T2 idő meghaladta a 70 ms-ot, mely egy korábbi vizsgálatunkban ugyanezen MR készüléken mérve az egészségesek átlaga + 2SD értéknek felelt meg. Az egyes orbitákhoz az aktív izmok számának megfelelő értéket rendeltük, vagyis egy érintett izom esetén 1, két izom esetén 2, stb. Izomérintettség hiányában az orbita MRI-score-ja 0 volt.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Extraocularis izmok

A lateralis rectus kivételével mindegyik egyenes szemizom térfogata szignifikánsan nagyobb volt az EOP csoportban, mint a kontrollokban. A betegekben és a kontroll egyénekben mért izomtérfogatok csökkenő sorrendben: rectus inferior (RI), rectus superior (RS), rectus medialis (RM), rectus lateralis (RL). A leggyakrabban megnagyobbodott izom a rectus superior volt (az esetek 57,1 %-ában), ezután a rectus inferior és medialis következtek (egyenként 47,1 %-ban) legvégül a rectus lateralis (27,1 %-ban).

A coronalis síkban mért ($T_{\text{mért}}$) és a számolt ($T_{\text{számolt}}$) keresztmetszeti területek jól korreláltak egymással az EOP csoportban (izomtól függően az r érték 0,914 és 0,966 között volt; $p < 0,0001$), és kevésbé jól a kontrollcsoportban (r 0,545 és 0,945 között; $p < 0,0001$). Általában szoros összefüggést találtunk a coronalis síkban mért hosszú és rövid átmérők, valamint a $T_{\text{mért}}$ között ($r = 0,842 - 0,896$; $p < 0,0001$), csak a lateralis szemizom hosszú átmérője mutatott relatíve alacsonyabb korrelációt a területtel ($r = 0,613$; $p < 0,0001$).

Az RS és RI izmokban a volumennel a legjobban a $T_{\text{mért}}$ korrelált (0,694 ill. 0,777; $p < 0,0001$), ezután sorrendben a $T_{\text{számolt}}$ ill. a rövid és hosszú coronalis átmérők következtek. Jóllehet ezen izmok legnagyobb átmérője (D_{max}) a betegekben lényegesen nagyobb volt, mint a kontroll csoportban, ez a paraméter mutatta a leggyengébb összefüggést az izomtérfogattal ($r = 0,530$ ill. 0,679; $p < 0,0001$). A medialis és lateralis egyenes izmokban viszont éppen a D_{max} mutatta a legerősebb korrelációt az izomvolumennel ($r = 0,868$ és 0,869; $p < 0,0001$). Az egyetlen hasonló szoros összefüggést mutató paraméter a RM esetén a $T_{\text{mért}}$ volt ($r = 0,838$; $p < 0,0001$).

4.2. Proptosis

Az MR képeken mért exophthalmus a kontroll csoportban 17 mm-es medián értéket mutatott, szemben az EOP betegek 20 mm-es hasonló paraméterével. 26/70 EOP-os orbitában a proptosis mértéke meghaladta a normál csoport 90 percentilisét (20,5 mm), ezeket az adatokat külön is elemeztük (proptosis csoport). A térfogatokban és térfogatarányokban ez a csoport nagyobb eltéréseket mutatott a kontrolloktól mint a teljes EOP csoport. Így például a teljes izom/teljes lágyszövet térfogat hányados 16 %-kal nagyobb az EOP csoportban, de 34 %-kal a proptosis csoportban. Hasonló mértékű eltérés látható a teljes kötőszövet/teljes lágyszövetvolumen arányban is (2 ill. 5 %).

A proptosis mértéke a legszorosabb összefüggést az összes kötőszövet ill. az összes lágyszövet volumenével mutatta (mindkét esetben $r = 0,788$), sorrendben ezután az extraorbitális

lágyrésztér fogat következett ($r=0,760$; mindhárom esetben $p<0,0001$). Az összizomtér fogat és a proptosis között nem volt kimutatható szignifikáns összefüggés.

4.3. Intra- és extraorbitális kötőszövet

A csontos orbita volumene nem különbözött a beteg és a kontroll csoportban (medián $23,23$ és $23,31 \text{ cm}^3$). Az EOP csoportban az extraorbitális kötőszövet volumene szignifikánsan nagyobb volt, mint a normál egyéneknél ($1,88$ ill. $3,20 \text{ cm}^3$; $p<0,05$). Hasonlóan kifejezett különbség látható az extraorbitális lágyrésztér fogatban; itt a proptosis csoportban 79% -os növekedést mértünk a kontrollokhoz képest. A teljes kötőszöveti tér fogat is nagyobb volt a szignifikáns proptosist mutató betegekben, és ennek nagyobb része volt extraorbitális helyzetű, mint a kontroll csoportban ($18,9$ ill. $11,9\%$). Noha az intraorbitális kötőszövet térfogata a teljes EOP csoportban és a proptosis csoportban is nagyobbak adódott, mint a kontrollokban, ez a különbség csak a proptosis csoportban bizonyult szignifikánsnak ($13,38$ ill. $15,29 \text{ cm}^3$ medián értékek).

4.4. Tér fogatok és térfogathányadosok a dohányzási alcsoportokban

A 35 betegből harmincan küldték vissza a dohányzási szokásokat elemző kérdőívekre a választ. $16/30$ beteg dohányzott az MR vizsgálat idején (jelenlegi dohányosok), $8/30$ ex-dohányos volt, és $6/30$ beteg sohasem dohányzott (nem dohányzók). Az első két csoportban az egy beteg által elszívott cigaretták 7300 és 620500 között, a dohányzási évek száma átlagosan 23 volt.

A jelenlegi dohányosokban mért extraorbitális kötőszövet mennyisége kevesebb volt, mint a jelenleg nem dohányzóknál ($3,19$ ill. $4,50 \text{ cm}^3$, $p=0,0018$). Hasonló eltéréseket figyeltünk meg az extraorbitális kötőszövet/teljes extraorbitális lágyrész (27% ill. $33,1\%$, $p=0,008$) illetve az extraorbitális kötőszövet/teljes kötőszövet hányadosokban is ($17,6\%$ ill. $22,5\%$, $p=0,020$). Érdekes módon a nem dohányzóknál mért csontos orbita tér fogatok szignifikánsan magasabbak voltak, mint a jelenlegi és ex-dohányosokban együtt ($26,2 \text{ cm}^3$ ill. $23,7 \text{ cm}^3$, $p=0,017$). Az összizom ill. az összkötőszövet aránya a teljes lágyrésztér fogathoz viszonyítva nem mutatott eltérést a dohányzási csoportok között.

A proptosis csoport adatainak elemzése azt mutatta, hogy a nem dohányosok ($4/26$ orbita) számos térfogata (pl. teljes izom, extraorbitális kötőszövet- és lágyrész térfogat) valamint a proptosis mértéke nagyobb volt, mint a jelenlegi és ex-dohányosokban ($22/26$ orbita), de nem volt eltérés a csontos orbita tekintetében ($p=0,45$).

Amennyiben a kontroll egyének adatait hasonlítjuk össze a dohányzási szokások szerinti felbontásban, nem találunk jelentős eltérést az egyes csoportok között. Másrészt, a nem dohányos betegek szignifikánsan nagyobb csontos orbita térfogattal bírnak, mint a nem dohányos kontroll társaik ($26,2 \text{ cm}^3$ ill. $22,9 \text{ cm}^3$, $p=0,0021$).

A kumulatív dohányzás több paraméterrel, legszorosabban a teljes és az intraorbitális kötőszövet térfogattal mutatott összefüggést. Az ex-dohányosokban az elszívott cigaretták száma negatívan korrelált az összizom/teljes lágyrész hányadossal, míg az összizomtérfogat abszolút értéke semmilyen kapcsolatot nem mutatott a dohányzás mértékével.

4.5. Werner-score

A NO SPECS rendszer szerint adott pontok összegét használtuk minden orbitára külön-külön a betegség klinikai stádiumának megbecslésére, amely számos paraméterrel mutatott relatíve jó korrelációt (teljes izomtérfogat $r=0,536$, extraorbitális lágyrész $r=0,655$, proptosis $r=0,544$, $p<0,0001$ mindhárom esetben). A Werner-score nem mutatott számottevő eltérést a különböző dohányzási csoportok között és nem korrelált a kumulatív dohányzással, de a jobb és a bal szem értékei egymással szoros összefüggést mutattak ($r=0,976$, $p<0,0001$).

4.6. ^{99m}Tc -DTPA SPECT vizsgálat eredménye

9/14 betegben a T2 relaxációs idő mérése alapján nem találtunk izomérzékenységet, 5/14 betegben az egyes orbiták MRI-score-ja pedig 1 vagy annál nagyobb érték volt. Az orbita CPS/agy CPS hányados az MRI-vel aktív orbitákban $8,30 \pm 2,08$, az inaktívokban $6,40 \pm 1,17$ volt ($p = 0,005$) volt. Az ugyanazon beteg jobb és bal orbitájában mért orbita CPS/agy CPS hányados nem különbözött szignifikánsan sem az aktív, sem az inaktív csoportban ($p < 0,05$). A ^{99m}Tc -DTPA-val készült SPECT felvételek vizuális értékelésekor az MRI-vel aktivitást mutató izmok jól felismerhetők voltak. Egy olyan beteg esetében, akinél a két orbita aktivitása eltérőnek bizonyult, ^{111}In -octreotiddal is elvégeztük a vizsgálatot; a két orbita dúsításának különbsége mindkét alkalmazott radiofarmakonnal felismerhető volt.

5. MEGBESZÉLÉS, KÖVETKEZTETÉSEK

5.1 Extraoculáris izmok

Jóllehet a külső szemizmok érintettsége endocrin ophthalmopathiában meglehetősen szembetűnő, ezek a fizikális és a szokásos szemészeti vizsgálat számára nem hozzáférhetők.

CT-t az 1980-as évek közepétől használnak az orbita lágyrészeinek morfológiai jellemzésére. Amerikai szerzők már ekkor bizonyították, hogy az egyes CT szeleteken mért területek összegének és a szeletvastagság szorzataként kalkulált térfogat nagyon jól közelíti a valós térfogatot, és normál értéket határoztak meg az orbita neuromuscularis és zsírkompartmentjének térfogatára, valamint a n. opticus vastagságára és rectus izmok rövidebb átmérőire.

Az MRI-t csak az elmúlt években kezdték el experimentálisan alkalmazni térfogatmérésre EOP-ban. Az eddig leírt automatizált módszerek csak a betegek mintegy negyedében voltak használhatók. A jövő a 3D adatfelvételi technikán alapuló automatikus mérés lehet, ez a módszer azonban speciális hardvert igényel.

Munkánk során az orbitákat a tér mindhárom síkjában leképeztük, és a térfogatok meghatározásánál az axialis képeken végzett területméréseket vettük alapul. Ennek oka az, hogy tapasztalatunk szerint sagittalis síkban a medialis és lateralis szemizmok nem értékelhetők, másrészt coronalis síkú leképezésnél az orbita apexénél a nagyarányú torzítás (konvergáló izmok), ventrálsan pedig a szemizmok folyamatos átmenete a bulbuson való inas tapadásba jelent nehézséget. A rectus izmok leképezése során, történjen az bármely síkban is, legalább két izom csak bizonyos torzítással ábrázolható.

Vizsgálataink során száztíz orbitában 440 szemizom térfogatát és egyéb paramétereit értékeltük és vetettük össze egymással. A leggyakrabban duzzadt izom betegeink körében a m. rectus superior volt. A korábban elvégzett tanulmányok korántsem egységesek abban a tekintetben, hogy az EOP mely izmo(ka)t érinti leggyakrabban. Talán az egyetlen közös pont a publikációkban a RL izom relatív ritka érintettsége. Fontos megjegyezni, hogy a legnagyobb térfogatú izom (RI) nem feltétlenül a leggyakrabban gyulladt is (RS).

Mivel az akut gyulladás eltűnte után az izmok térfogata nem vagy alig csökken, ezért a proptosis mint tünet tartósan perzisztálhat. Ebben az esetben a betegség további regresszióját már nem az oedema eltűnése jelenti, hanem a térfogat csökkenése. Ez a T2 relaxációs idő mérése mellett az izomtérfogatok mérésének fontosságára hívja fel a figyelmet a betegek MR követése során. A szeletről szeletre való mérés nyilvánvalóan nehézkes, és nem használható a napi rutinban. Rengeteg idő takarítható meg olyan, egyszerűen megmérhető izomparaméterek használatával, amelyek jó közelítéssel becsülik meg az izomtérfogatot. A munkacsoportunk által vizsgált coronalis keresztmetszeti terület használata különösen szerencsés választásnak tűnik, mert segítségével egyetlen képen mind a nyolc rectus térfogatáról információt nyerhetünk. A szemizmok lefutásából adódó térbeli torzítások elkerülése érdekében ideális a bulbus hátsó pólusa mögött 9 mm-rel fekvő coronalis sík. Az itt mért keresztmetszeti

izomterületek a három leggyakrabban érintett izomban (RM, RS és RI) jó korrelációt mutattak az izomtérfoggal, függetlenül attól, hogy az említett sík a rectusokat valóban azok legnagyobb vastagságánál metszette vagy sem. A legnagyobb izomátmérő ($D_{\max}$) csak a lateralis szemizomban volt alkalmas a volumen megbecslésére. Eredményeink alapján tehát ezek a paraméterek alkalmasak a térfogatváltozások követésére.

Alternatívaként, további időmegtakarítás céljából az RS, RM és RI izomban a coronalis síkban mért hosszú és rövid átmérőt is alkalmazhatjuk erre a célra. Egyetlen átmérő használatát eredményeink alapján nem javasoljuk: EOP betegekben az izmok keresztmetszeti képe ellipszishez hasonló, amelynek területe csak a két átmérő együttes ismerete alapján számítható ki. Ezt a tényt a mért és kalkulált területek ($T_{\text{mért}}$ és $T_{\text{számolt}}$) erős korrelációja is alátámasztja. A két paraméter közti jelentősen gyengébb összefüggés oka a kontrollcsoportban az, hogy a nem duzzadt izmok keresztmetszete sokszor nem ellipszis, hanem szabálytalan, esetleg sarló alakú, melynek területe két átmérő mérésével nem adható meg.

Nyitott kérdés, hogy a terápia során bekövetkező változás az izmok alakjában és keresztmetszetében (pl. hegesedés miatt), illetve az esetleges rövidülés mennyiben befolyásolja a fenti összefüggéseket. Ennek megválaszolására további hosszú távú követéses vizsgálatok szükségesek.

5.2 Eltérések a proptosis csoportban

Az exophthalmus mértéke a normál populációban számos tényezőtől függ, többek között az etnikai hovatartozástól és a mérési technikától. Munkánk során azt kívántuk megtudni, hogy mely intra- és/vagy extraorbitális kompartment(ek) térfogatváltozása vezet az EOP-ra többé-kevésbé jellemző proptosishoz. Ennek érdekében a betegek közül kiválasztottuk azokat, akiknek szignifikáns exophthalmusuk volt, és mint proptosis csoportot külön is elemeztük az adataikat. A határt a kontroll csoportban mért értékek 90 percentilise képezte.

A proptosis csoport számos paraméter tekintetében kifejezettebb eltérést mutatott a normál egyénektől, mint a teljes betegcsoport (pl. a teljes izomtérfogat 63%-kal, az extraorbitális lágyrésztérfogat 79%-kal, az extraorbitális kötőszövet térfogat 82%-kal volt nagyobb ezekben a betegekben, mint a kontrollokban).

A betegek összehasonlítása szignifikáns proptosissal és anélkül azt mutatja, hogy a jelentős exophthalmusú páciensek számos térfogata, így a teljes izom és a teljes kötőszöveti térfogat nagyobb, mint nem proptosisos társaiké. Ez arra utal, hogy az exophthalmus

kialakulásában mind az izom, mind a kötőszövet térfogatbeli növekedése szerepet játszik, jóllehet az izomtérfogat nem mutatott szoros korrelációt a proptosis mértékével.

A betegekben mért extraorbitális kötőszövet volumen jóval kifejezettebb eltérést mutatott a kontrollokhoz képest, mint az intraorbitális. A szemüreg határain belül pedig százalékosan az izomtérfogat növekedése dominált a kötőszöveti térfogat változása felett. Ennek ellenére az abszolút térfogatváltozást illetően nem volt lényeges különbség az izom és a szemüregi kötőszövet között, hiszen ez utóbbi térfogata csaknem négyszerese külső szemizmok össztérfogatának. Mivel a szemüreg hátrafelé csaknem zárt tér, és a rectus izmok helyzete viszonylag rögzített, ezért az intraorbitális zsíros kötőszövet az, ami az extraorbitális kompartment irányába domborodva tolja maga előtt a szemgolyót. Ezt látszik alátámasztani, hogy az extraorbitális és a teljes lágyrész térfogatok erősebb korrelációt mutattak a proptosis mint bármely izomtérfogat.

Növekvő mértékű proptosis esetén a kötőszövet aránya az extraorbitális lágyrészben csökken. Ennek oka nyilvánvalóan az, hogy növekvő exophthalmus esetén mind nagyobb mértékben válik extraorbitális helyzetűvé a bulbus ill. a rectus izmok tapadása, vagyis a kötőszövet relatív mennyisége csökken, jóllehet abszolút volumene növekszik. Akut gyulladás esetén a könnymirigy ill. a szemhéj oedemás duzzanata szintén szerepet játszhat.

A kontroll egyének és a nem szignifikáns proptosisú betegek között lényeges eltéréseket figyeltünk meg. Egyrészt egy abszolút értékben kisfokú, mégis szignifikáns különbség volt az extraorbitális térben a lágyrész és a kötőszövet térfogatában a betegek javára. Másrészt szinte semmilyen különbséget nem észleltünk a szemüregen belüli zsíros kötőszövet és a külső szemizmok térfogatában. Ezek alapján felmerül a kérdés, hogy enyhe, számottevő proptosisal nem járó esetekben a gyulladásos folyamat esetleg az extraorbitális térre korlátozódik, ill. ebben a kompartmentben jóval kifejezettebb, mint a szemüregen belül. Egy másik lehetséges okfejtés szerint a talált eltérések krónikus gyulladás maradványaként értékelendők, ahol is az extraorbitális régiók érintettsége még megmaradt, míg a szemüregen belüli lágyrészek már visszanyerték eredeti volumenüket.

5.3 Eltérések a dohányzási csoportokban

A vizsgálatok tervezésekor feltételeztük, hogy a dohányzás valamiféle hatással lehet egy vagy több orbita-kompartmentre ill. lágyrészkalkotóra, esetleg befolyásolhatja ezek egymáshoz viszonyított arányát.

Talán a legérdekesebb eredmény a nem dohányzó EOP betegek nagyobb csontos orbita térfogata a jelenlegi és ex-dohányos betegekhez képest. Emellett a teljes izom és teljes

kötőszöveti térfogat nem mutatott lényeges eltérést a csoportokban. Meg kell jegyezni, hogy bár az egyes alcsoportokban vizsgált orbiták száma relatíve alacsony volt, a statisztikai próbák mégis erősen szignifikáns eltérést igazoltak a fenti összefüggésekben.

A csontos szemüreg volumene nem különbözött szignifikánsan a proptosisos betegek dohányzási alcsoportjaiban, és ugyanígy nem volt lényegi eltérés a proptosisos ill. nem proptosisos nem dohányos betegek között. A fenti összefüggések azt sugallják, hogy a nem dohányos EOP betegekben a nagyobb orbita térfogat miatt nagyobb mértékű izom- ill. kötőszöveti térfogatnövekedésre van szükség ahhoz, hogy exophthalmus alakuljon ki. A proptosis csoportban nem találtunk különbséget a dohányzási alcsoportok csontos orbita térfogataiban. Ennek oka lehet az emelkedett lágyrésztérfogat által okozott kompresszió a csontos szemüreg vékony medialis falán (lamina papyracea), ami dohányosokban az orbita térfogatának növekedését eredményezi.

A kontroll egyénekben a dohányzási alcsoportok között nincs számottevő eltérés a szemüreg térfogatában. A nem dohányos betegek viszont szignifikánsan nagyobb orbita volumennel bírnak, mint a nem dohányos kontrollok. Ebből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a nem dohányzás ténye önmagában nem elegendő a nagyobb orbitatérfogat kialakulásához, hanem az EOP során lezajló gyulladás az, amely egyelőre nem tisztázott módon emeli a szemüreg térfogatát, késleltetve vagy esetleg megakadályozva súlyosabb szemtünetek kialakulását a nem dohányzókon.

Vizsgálataink során az MRI időpontjáig elszívott cigaretták számával becsültük meg a dohányzás súlyosságát. A jelenlegi dohányosokban a kumulatív dohányzás jól korrelált az intraorbitális zsíros kötőszövet térfogatával. Ez az adat alátámasztja azokat a kutatási eredményeket, amelyek a dohányzás által stimulált adipogenesis szerepéről szólnak EOP-ban, jóllehet hagyományos MRI-vel nem lehetséges elkülöníteni egymástól a valódi sejtszaporulat okozta térfogatnövekedést az oedemás duzzanattól.

Az ex-dohányos betegekben az extraorbitális kötőszövet volumene korrelált a kumulatív dohányzással, míg az extraorbitális lágyrésztérfogat nem mutatott ilyen összefüggést. Egyelőre nem világos, hogy a jelenlegi dohányosok körében miért nem befolyásolja az elszívott cigaretták száma az extraorbitális térfogat változásait. Az ex-dohányos betegcsoportban valószínűleg az intraorbitális zsíros kötőszövet térfogatnövekedése okozza az izom/teljes lágyrész térfogathányados relatív csökkenését, de emellett a dohányzás izmokra gyakorolt direkt hatása (pl. fibrosis) sem zárható ki, hiszen a dohányzási anamnesissel rendelkező betegekben a teljes izomtér fogat abszolút értelemben is elmarad a nem dohányzó betegekben mért értéktől.

5.4 Werner-score

A Werner-score az extraorbitális lágyrész térfogattal, a proptosiszal és a teljes izom térfogattal mutatott 0,5 feletti korrelációs koefficiens. Ezek alapján azt mondhatjuk, hogy ez a klinikai pontrendszer leginkább a fenti adatokról nyújt tájékoztatást és vajmi kevés információtartalommal bír az intraorbitális ill. a teljes kötőszöveti volumennel kapcsolatban, jóllehet ezek a kompartmentek adják a szemüreg lágyrészeinek nagyobb hányadát. Bár a dohányzási csoportok között jelentős különbséget mértünk számos térfogat és térfogathányados tekintetében, a Werner-score nem mutatott szignifikáns eltérést a dohányzási szokások szerint. Ez további érv amellet, hogy a score alapján nem következtethetünk az orbitában bekövetkező térfogatváltozások mértékére. Az azonos betegen jobb és bal oldalon felvett pontértékek szoros korrelációja a szemek egyidejű, nagyjából egyforma mértékű érintettségére utal, amit a térfogatmérések és a nukleáris vizsgálat (lásd alább) szintén megerősítettek.

5.5 ^{99m}Tc -DTPA SPECT és az MRI összehasonlítása

A radioaktív izotóppal jelölt somatostatin analógokkal végzett receptor scintigraphia, melyek közül legelterjedtebb az ^{111}In -octreotiddal végzett SPECT vizsgálat (Octreoscan) alkalmas EOP-ban a folyamat aktivitásának megítélésére, és a tervezett immunosuppresszív kezelés várható hatásának megítélésében 90 % körüli pozitív ill. 100 %-os negatív prediktív értékű. A jelentős költség és a korlátozott térbeli felbontás miatt a beteg állapotának követésére ez az eljárás azonban csak korlátozottan alkalmas, használata Európában csak néhány nagy endokrin centrumban rutinszerű. Egy olcsóbb, az octreotidhoz hasonló szenzitivitású radiofarmakon nyilvánvalóan helyettesíthetné az aktivitás megítélését célzó orbita MR vizsgálatok egy részét.

Az általunk elméleti megfontolások alapján választott ^{99m}Tc -DTPA a fokozottan kapillarizált, gyulladásos helyeken mutat körülírtan nagyobb dúsulást. Ennek oka az, hogy a vegyület a megnövekedett érfal-permeabilitás miatt az érpályát elhagyva megjelenik az interstitiumban, ahol gyulladás esetén az ott jelen levő polipeptidekhez kötődik.

Eredményeink szerint a ^{99m}Tc -DTPA SPECT mind az aktivitás súlyosságának numerikus jellemzésére (orbita CPS/agy CPS hányados), mind leképezésre alkalmasnak bizonyult. Hasonlóan más scintigráphiás eljárásokhoz, a gyenge térbeli felbontása miatt a vizsgálatot MRI-vel kell kiegészítenünk, amennyiben az izmok méretének megadása szükséges. Ugyanakkor a vizsgálat relatíve alacsony költséggel, az ^{111}In -octreotid árának

töredékéért tájékoztat a betegség aktivitásáról. A módszer gyors, alacsony sugárterheléssel jár, és a kiértékelése egyszerű. Az eddig vizsgált betegek kis száma csak tájékoztató jellegű következtetések levonására ad lehetőséget; feltételezhető azonban, hogy a módszer szenzitivitása és specificitása a ^{111}In -octreotidével azonos vagy ahhoz közeli. Ez azokat a korábbi kutatási eredményeket látszik megerősíteni, melyek az Octreoscan hatásmechanizmusában a specifikus receptorkötődés mellett más mechanizmusok, elsősorban a helyi gyulladás okozta vérbőség, pangás szerepéről szólnak. További, nagyobb beteganyagon végzett vizsgálat tisztázhatja a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA SPECT vizsgálat helyét az EOP diagnosztikájára és követésére használt képalkotó vizsgálatok között.

6. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

6.1. Az EOP betegek követése során MRI-vel a folyamat aktivitásának T2 relaxációs idő mérésén alapuló megítélése mellett az egyes orbita komponensek, különösen a külső szemizmok térfogatának meghatározása is szükséges.

6.2. MRI-vel végzett volumetriás mérések alapján normál értéket adtunk meg az orbita lágyrészeire és a csontos szemüreg térfogatára, valamint számos egyéb külső szemizom-paraméterre.

6.3. A külső szemizmok volumene jól korrelál egy megfelelően kiválasztott coronalis síkban mért keresztmetszeti izomterülettel a m. rectus superior, inferior és medialis esetén, és így a betegkövetésben azzal helyettesíthető. Ugyanerre a célra a m. rectus lateralisban az axialis síkban mért legnagyobb átmérő használható.

6.4. Az EOP által leggyakrabban érintett szemizmokban a keresztmetszeti terület mérése kiváltható az axialisan mért hosszú és rövid izomátmérővel. Egyetlen átmérő alapján általában véve nem lehet a volumenre következtetni, és ez a paraméter a betegek követésében sem megbízható.

6.5. Térfogatmérésekkel először igazoltuk, hogy a proptosis kialakulásában az orbita zsíros kötőszövetének duzzanata és a külső szemizmok megvastagodása, jóllehet eltérő mértékben, de egyaránt szerepet játszik.

6.6. A nem dohányos EOP betegekben a csontos szemüreg térfogata nagyobb, mint a dohányos betegekben vagy a nem dohányos kontroll egyénekben. A nagyobb orbita volumen a nem dohányzó betegekben protektív hatású lehet a kifejezett exophthalmus és más súlyos tünetek kialakulása ellen.

6.7. A jelenlegi- és ex-dohányos EOP betegekben a dohányzás súlyossága korrelál az intraorbitális zsíros kötőszövet térfogatával. A kumulatív dohányzás nem áll arányban a rectus izmok térfogatának változásával.

6.8. Enyhe, szignifikáns exophthalmussal nem járó EOP esetén a folyamat az extraorbitális kompartmentre korlátozódik, ill. itt kifejezettebb.

6.9. A NO SPECS kritériumok alapján klinikailag felvehető Werner-score nem nyújt érdemi információt az orbitában lezajló térfogatváltozásokról.

6.10. A ^{99m}Tc -DTPA SPECT-tel mért aktivitás jól korrelál az MRI-vel mért oedemás izomduzzanattal, így ez a módszer alkalmasnak tűnik EOP-ban a folyamat aktivitásának meghatározására ill. a jóval drágább és nagyobb sugárterheléssel járó Octreotid scintigraphia kiváltására.

Az értekezésben felhasznált in extenso közlemények:

1. Szücs Farkas Zs., Tóth J., Balázs E., Galuska L., Szakáll Sz. jr., Nagy E.: MR vizsgálatok technikája endocrin ophthalmopathiában. Magyar Radiológia 5-6. 135-9. (2000).
2. Szucs Farkas Z., Toth J., Balazs E., Galuska L., Burmann KD, Karanyi Z., Leovey A., Nagy E.: Using morphological parameters of extraocular muscles for diagnosis and follow-up of Graves' ophthalmopathy: diameters, areas or volumes? Am J Roentgenol 179, 1005-1010. (2002) **IF:1.998**
3. Galuska I, Leovey A, Szucs-Farkas Z, Garai I, Szabo J, Varga J, Nagy EV. SPECT using ^{99m}Tc-DTPA for assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a comparison with the results from MRI. Nucl Med Commun 23, 1211-1216. (2002) **IF:1.19**
4. Galuska L, Varga J, Szucs-Farkas Z, Garai I, Boda J, Szabo J, Leovey A, Nagy EV. Active retrobulbar inflammation in Graves' ophthalmopathy visualized by Tc-99m DTPA SPECT. Clin Nucl Med (2003) in press. **IF:0.361**
5. Galuska L, Nagy EV, Szücs-Farkas Zs., Szabados L, Garai I, Szabó J, Varga J, Leövey A. Az autoimmun folyamat aktivitásának megítélése izotópdiagnosztikai módszerekkel endocrin orbitopathiában: a ^{99m}Tc-DTPA, a ^{99m}-Tc-depreotide SPECT és az MR összehasonlítása. Orv. Hetil (2003) in press
6. Szücs Farkas Zs., Galuska L., Nagy E.: Modern képalkotó eljárások endocrin ophthalmopáthiában. Orv Hetil (közlésre benyújtva)

Az értekezésben felhasznált idézhető előadások és posztterek:

1. Szucs-Farkas Zs., Toth J., Galuska L., Balazs E., Nagy E.: Which parameter should be used for rapid assesment of extraocular muscle enlargement in Graves' ophthalmopathy? ECR 2002. Bécs. Eur Rad S1.9 79 (2002)
2. Szucs-Farkas Zs., Toth J., Peter M., Galuska L., Nagy E.: Die Rolle der MR Volumetrie bei endokriner Orbitopathie. Deutscher Röntgenkongress 2001. Wiesbaden. RöFo (173) S1, S168 (2001).
3. Szucs-Farkas Z., Toth J., Galuska L., Tron L., Balazs E., Nagy E.: Orbital connective tissue expansion is not a major contributor to proptosis; volumetric MRI in endocrine ophthalmopathy. 73rd Congress of American Thyroid Association (ATA). 2001.október. Washington. Abstract.
4. Galuska L., Szucs-Farkas Z., Nagy E., Garai I., Szabo J., Varga J., Varga E., Balazs E., Leovey A.: 99mTc-DTPA versus MRI for the estimation of disease activity in Grave's ophthalmopathy: a comparative study. Eur J of Nuclear Medicine 2001,28/8 Abstract

Egyéb in extenso közlemények:

1. Péter M., Szücs Farkas Zs., Tóth J., András Cs.: Májtumoros betegek transarterialis kemoembolizációjával szerzett tapasztalataink. Magyar Radiológia 2. 35-40. (1999)
2. Tóth J., Szücs Farkas Zs., Benkő K., Káposzta R., Péter M., Maródi L.: Mágneses rezonancia vizsgálatok szerepe a Gaucher-kóros betegek csontelváltozásainak diagnosztikájában. Magyar Radiológia 2. 45-50. (2000)
3. András Cs., Szücs Farkas Zs., Csiki Z., Gál I., Takács I., Sápó P., Péter M.: Primer és szekunder májdaganatos betegek lipiodolos kemoembolizációval végzett helyi kezelésének klinikai értékelése. Orv. Hetil. 32. 1773-7. (2000)
4. Tóth J., Benkő K., Szücs Farkas Zs., Péter M., Maródi L.: Hasi MR vizsgálatok szerepe az I. típusú Gaucher-kór diagnosztikájában. Magyar Radiológia 4. 106-110. (2000)
5. Tóth J., Palicz A., Szücs Farkas Zs., Péter M., Maródi L.: Az MR vizsgálat szerepe a csontkrízis diagnosztikájában Gaucher-kórban. Magyar Radiológia 3. 121-126. (2001)
6. Z. Szucs-Farkas, J. Toth, Z. Szöllösi, M. Peter, I. Bartha: Pseudoaneurysm and ilio-caval fistula caused by malignant fibrous histiocytoma of the aorta – CT diagnosis and angiographic confirmation. Eur Radiol 12. 450-453. (2002) **IF:1.321**
7. Simon É., Péter M., Benkő K., Horkay E., Erdélyi G., Péter M. Jr, Szücs-Farkas Zs., Tóth J., Kovács I., Fülöp B. : A mammográfiás emlőrákszűrés eredménye a debreceni Emlőcentrumban 1999-ben és 2000-ben. Orv Hetil. 143(14):721-723 (2002)
8. Z. Szucs-Farkas, J. Peltzer, D. Berger, M. Braunschweig: Malignant non-Hodgkin lymphoma of the skull with intracranial extension – a case report. Radiol Docum (in press)