

**MULTIMODÁLS (RTG CT/SPECT/PET/MRI) IN VIVO KÉPALKOTÁS
EREDMÉNYEINEK RADIOMIKAI KIÉRTÉKELÉSE ÁLLATKÍSÉRLETES
MODELLEKBEN**

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

ÁLTALÁNOS ORVOSI KAR

KLINIKAI ORVOSI TUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Doktori iskola vezetője: prof. Dr. KOVÁCS, L. Gábor

Program vezetője: prof. Dr. KISS, István

Témavezető: Dr. GYÖNGYI, Zoltán

Ph. D. tézisleírás

Dr. BUDÁN, Ferenc Csaba

Pécs, 2019.

1. Bevezetés

A multimodális in vivo (röntgen CT/SPECT/PET/MRI) hibrid fúziós képalkotás kvantitatív, összehasonlítható, szenzitív, longitudinális vizsgálatra alkalmas és robosztus adatokat szolgáltat, melyek pontosak és precízek. Ezáltal fontos anatómiai és funkcionális információkhoz juthatunk. Azonban a származtatott adatokra és kiértékelési módszerekre alapozott radiomikai megközelítés felhasználásával tovább javíthatóak az említett paraméterek, illetve csökkenthető a mintaelemszám. Sőt, a radiomika által, a morfológiai és biokémiai reakciókat tükröző folyamatokon túlmenően, még a mozgó testrészek idő függvényében történő pozíciójának a változásait is meghatározhatjuk.

A radiomikai módszerekkel nyert biomarkerek korai diagnózisokat, terápiás megközelítések fejlesztését, veszélyeztetett lakossági réteg felismerését, a környezetszennyezés hatékony monitorozását, továbbá az ezzel kapcsolatos intervenciókra vonatkozó döntéseket is elősegítheti.

2. Célkitűzés

Ezen értekezés célja olyan, in vivo képalkotó eljárásokra épülő radiomikai adatkezelési módszerek kidolgozása volt, melyek alkalmasak: 1.) csontgyógyulási folyamatok, 2.) légszennyezés által okozott légzőszervi betegségek, 3.) a kadmium (Cd) talajszennyező hatásainak a földigilisztákra (*Lumbricus terrestris*) kifejtett hatásainak – vizsgálatára.

3. Anyagok és módszerek

3.1. Csontgyógyulás model

Csontgyógyulás modellünkkel nőstény Wistar patkányok (n=5) kaudális csigolyába (C5) transzplantált poli-(metil-2-metilpropénoát) alapú csontcement graft (PMMA) és albumin bevonatos, antigén mentes, sterilizált, liofilizált humán csont graft (HLBC) vizsgálatát és kvantitatív paramétereinek az összehasonlítását végeztük. A röntgen CT és a Tc-99m-MDP nyomjelzős SPECT vizsgálatokat is multimodális multiplex multipinhole NanoSPECT/CT+ (Mediso Ltd, Magyarország) készülékkel

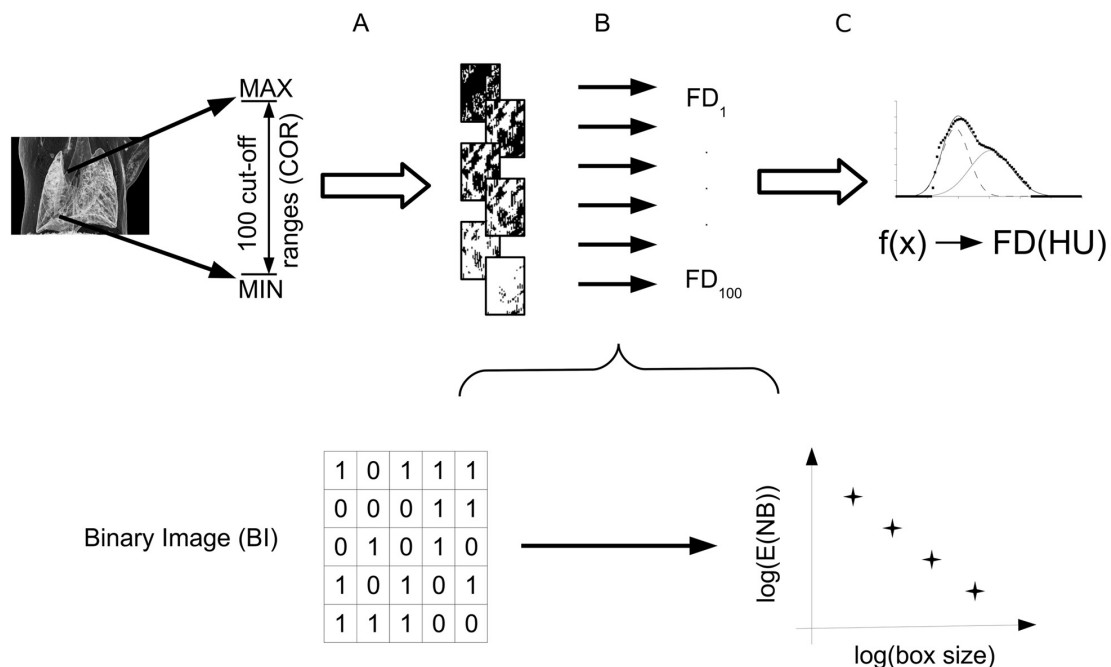
végeztük, a graftok transzplantációját követő 3. és 8. héten. Az akvizíciós idő 30 perc volt. Az 1400 HU alatti attenuációs értékeket kiszűrtük. A C5 csigolya mineralizált csontszövet denzitását és az osteoblast aktivitását is a C4 csigolya paramétereire normáltuk (továbbiakban - radiológiai értelemben vett – opacitásként, valamint Tc-99m-MDP aktivitásként hivatkozva). A rekonstruált voxelek oldalhossza 150 μm volt és $198 \times 198 \times 546$ pixel mátrixban helyezkedtek el.

3.2. Légszennyezés model

Balb/CBYJ nőstény egerek egyet csoportjával ($n = 5$) 2 % v/v kén-dioxid (SO_2) gázt lélegeztettünk be (SDO csoport), eggyel ($n = 5$) levegővel hígított, friss főáramú cigaretta füst és ózón-levegő keverékét (SAO csoport) és egy kontroll csoporttal ($n = 6$) (CON csoport) szűrt és 30–40 %-os páratartalmú levegőt. A kezeléseket 14 napig és naponta 20 percen keresztül végeztük.

A röntgen képalkotást NanoX-CT (Mediso Ltd, Magyarország) Cone Beam CT készülékkel, kontrasztanyag nélkül végeztük. A rekonstruált voxelek oldalhossza 54 μm volt és $370 \times 370 \times 370$ voxel mátrixban helyezkedtek el. Minden csoportban az egyes állatok légzőszervének a voxeleihez tartozó attenuációs értékek gyakorisági-megoszlási függvényét meghatároztuk a Freedman-Diaconis szabály használatával. Majd a legkisebb négyzetek módszerén alapuló algoritmussal (Gnuplot 4.4) a függvényekre Gauss görbét illesztettünk és ezek magasság, szélesség és pozíciós értékeit, illetve az átlagukat és a szórásukat (SD) is kiszámítottuk. A végső adatfeldolgozást öt főlépésben végeztük (**1. Ábra**). Először **1).** a teljes attenuációs értékskálát (-3.000 – +10.000 HU) 100 egymástól elkülönülő részre osztottuk, a Freedman-Diaconis szabály szerint. **2).** Egy bizonyos kiválasztott attenuációs intervallumokhoz (*cut-off range* (COR)) particionált voxel mérete szintén 54 μm $370 \times 370 \times 370$ pixel mátrix volt és ezekhez a bizonyos attenuációs értékekhez “1”-et vagy “2”-t társítottunk. **3).** Az 1-et jelnek vettük és a 0-t “háttérnek.” Ez által minden COR-t bináris képként (*binary image* (BI)) kezeltünk. **4).** A “doboz-számlálási algoritmust” (*box-counting algorithm*) használtuk a fraktál dimenziók (FD) értékének a kiszámításához, melyek egy-egy BI-hez tartoztak. **5).** A COR-okhoz tartozó FD értékeket ábrázoltuk, mint FD – COR függvényt (FCF). Tehát így az összes csoport összes állatában az adott attenuációs értékű voxelekhez társított léguti

és tüdőszöveti struktúrák elágazási mintázatának a heterogenitását függvényen ábrázoltuk. Az így kapott FCF-eket két Gauss görbére (A Gauss görbe és B Gauss görbe) választottuk szét, a legkisebb négyzetek illesztésének módszerével (Gnuplot 4.4).



1. Ábra A: A mellkasi rekonstrukciók teljes attenuációs sávját 100 különböző attenuációs intervallumra osztottuk **B:** Ezeket mind bináris képpé alakítottuk és a mintázatukhoz tartozó fraktál dimenzió (FD) értékeket kiszámítottuk a "doboz-számlálási algoritmussal". **C:** Az attenuációs intervallumokhoz tartozó fraktál dimenziók, függvényen ábrázolva.

Ezt követően a csoportokhoz tartozó A és B Gauss görbék átlagos magasságát, szélességét és pozícióját is kiszámítottuk. Mindhárom csoportban az A és a B paraméterek hányadosaként kiszámítottuk a C paramétereket.

3.3. A kadmium talajszennyezés modellje

A Cd talajszennyező földigilisztákra (*Lumbricus terrestris*) kifejtett hatásának ¹⁸F-fluor-dezoxiglükóz (FDG) nyomjelzős PET/MRI vizsgálatához először a kísérleti állatok béllumenjét ki kellett üríteni, valamint immobilizálni őket – a hexokináz reakció befolyásolása nélkül. A földigilisztákat külön dobozokban tartottuk, 3 ml/ttg mennyiségű giliszta Ringer oldatban és immobilizálás céljából számos anyagot kipróbáltunk.

Egy csoport gilisztát (n = 4) 48 órán keresztül 0,5 mM CdCl₂ ártalomnak tettünk ki,

hogy a kezeletlen kontroll csoporthoz tudjuk hasonlítani. Az állatok nyereg (*clitellum*) alatti részébe intacoelomás (ic.) injekcióban 3 MBq FDG-t adtunk be, mindkét csoportban. Ezt követően, nanoScan PET/MRI (Mediso, Magyarország) eszközzel, listázó módban, 60 perces akvizíciós idővel rögzítettük az adatokat. Az idő függvényében vizsgált FDG felvétel 3D rekonstrukciója 0,3 mm-es voxel mérettel történt. A teljes képalkotás 160 percet vett igénybe. 16 szeletet rekonstruáltunk, 10-10 perces időtartamokkal, a nyomjelző beadása után azonnal kezdve.

Kiszámoltuk az utolsó, 16. szeletben mért FDG felvétel arányát az első szeletben mért FDG felvételhez képest, mindkét csoportban.

3.4. Alkalmazott statisztikák

A csontgyógyulás model kiértékeléséhez kétmintás t-próbát végeztünk az átlag és a SD meghatározására az opacitás és a Tc-99m-MDP aktivitás vizsgálatához is.

A légszennyező modell paramétereinek illesztését nemparaméteres Kruskal–Wallis-próbával kiviteleztek. A csoportok összehasonlítását Mann-Whitney post hoc (MWph) próbával végeztük. Chi-négyzet próbával teszteltük mind a hisztogrammok, mind az FCF-ek illesztésének a megbízhatóságát (*reliability*) ($p < 0.05$), illetve a Gauss görbék elválasztását is.

A földigiliszta model statisztikai vizsgálatához szintén kétmintás t-próbát használtunk, hogy az FDG felvételi arányok átlagát és a SD-t is kiszámítsuk.

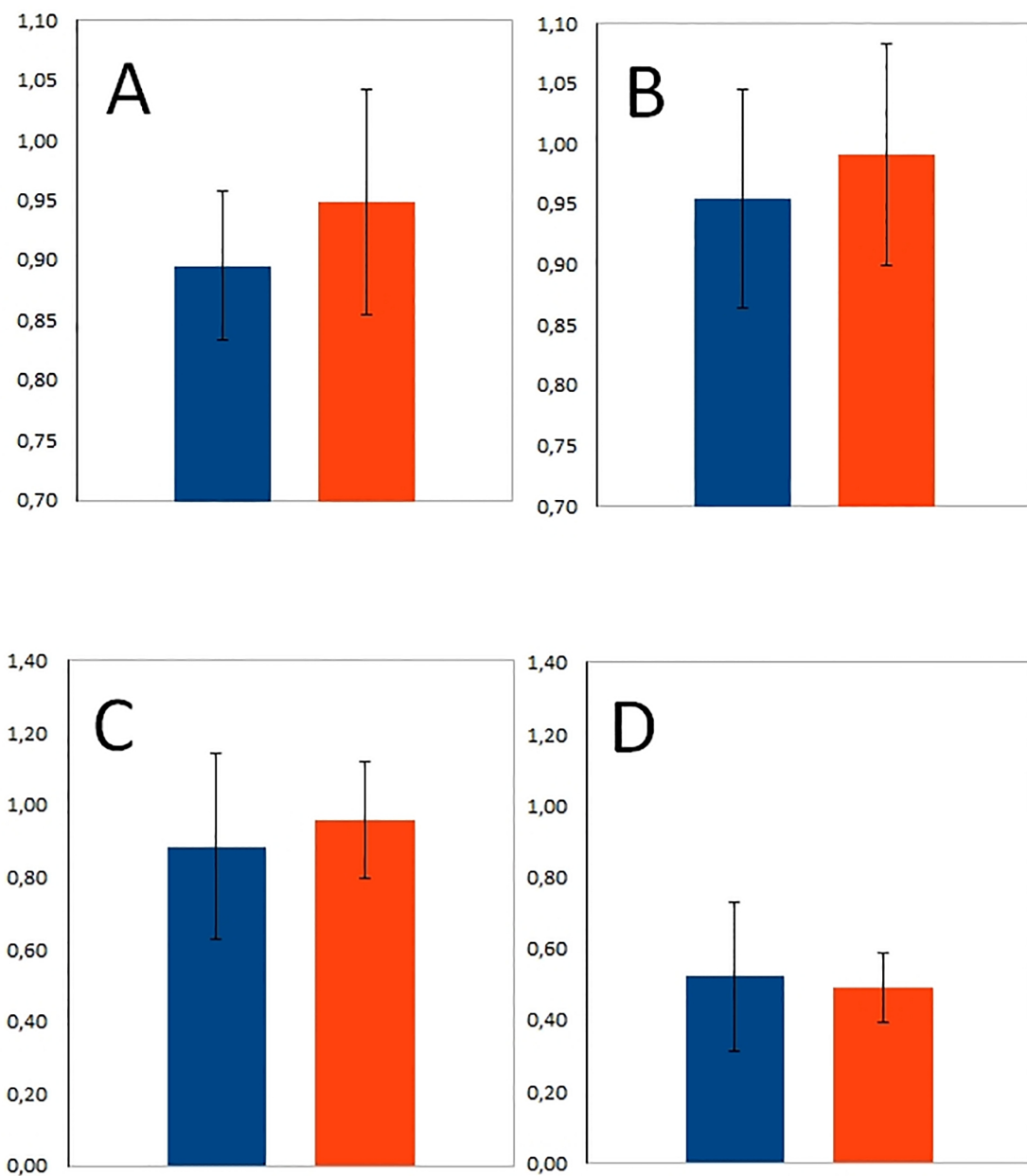
4. Eredmények

4.1. Csont graftok vizsgált paramétere

Az átlagos opacitás nőtt, míg az átlagos Tc-99m-MDP aktivitás csökkent, mindkét csoportban, a vizsgált időpontok között. A különbség a PMMA és a HLBC csoport opacitása közt a harmadik héten ($n=4$, $p=0,378$) és a nyolcadik héten ($n=4$, $p=0,591$) volt – és egyik eredmény sem mutatkozott szignifikánsnak (**2.A és B Ábra**). A két csoport közt az átlagos Tc-99m-MDP aktivitás a harmadik héten ($n=4$, $p=0,651$) (**2.C Ábra**), és a nyolcadik héten ($n=4$, $p=0,807$) sem volt szignifikáns (**2.D Ábra**).

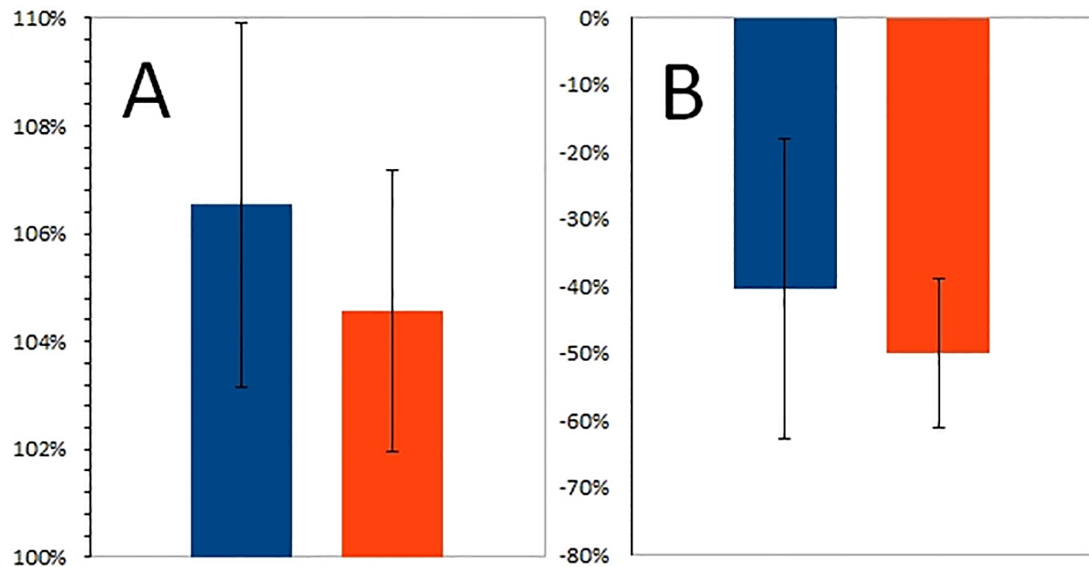
Egyedül a HLBC csoportban a harmadik és a nyolcadik hét közt volt

szignifikáns ($n=4$, $p=0,002$) az átlagos Tc-99m-MDP aktivitás csökkenése (**2.C és D Ábra**).



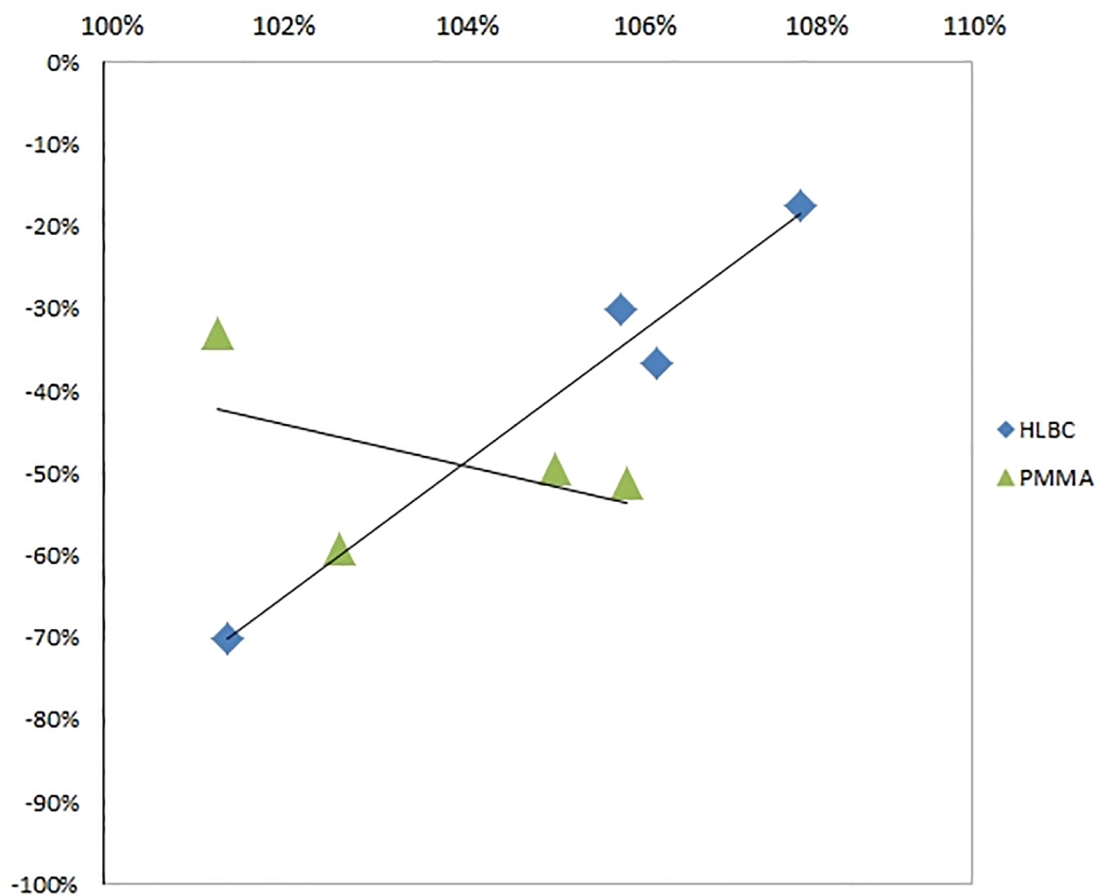
2. Ábra Átlagos opacitás (fent) és átlagos Tc-99m-MDP aktivitás (alul) a PMMA (kék) és a HLBC (narancs) csoportban a harmadik (A, C) és a nyolcadik héten (B, D).

Az átlagos opacitás változás a PMMA csoportban a HLBC csoportéhoz hasonlítva nem volt szignifikáns ($n=4$, $p=0,395$) (**3.A Ábra**), akárcsak az átlagos Tc-99m-MDP aktivitás változása ($n=4$, $p=0,468$) (**3.B Ábra**).



3. Ábra Az átlagos opacitás változás (A) és az átlagos Tc-99m-MDP aktivitás változás (B) a harmadik és a nyolcadik hét között a PMMA (kék) és a a HLBC (narancs) csoportban.

A lineáris regresszió analízis erős, pozitív korrelációt ($r=0,772$, $p=0,012$) tárt fel a HLBC csoportban az átlagos opacitás növekedés és az átlagos Tc-99m-MDP aktivitás csökkenés változó paramétereinek között (**4. Ábra**). Ezzel szemben, ugyanezek a paraméterek a HLBC csoportban közepes negatív korrelációban álltak egymással ($r=0,395$, $p=0,605$) (**4. Ábra**).



4. Ábra Az opacitás növekedési % és a Tc-99m-MDP aktivitás csökkenési % az egyes állatokban a PMMA (háromszög) és a HLBC (rombusz) csoportban.

4.2. A tüdő model vizsgált paraméterei

A légzőszervek voxeleinek az attenuációikhoz rendelt gyakorisági-megoszlási hisztogramjához illesztett Gausz görbék átlagos magasság, szélesség és pozíciós értékei nem mutattak szignifikáns különbséget (**5. Ábra**).

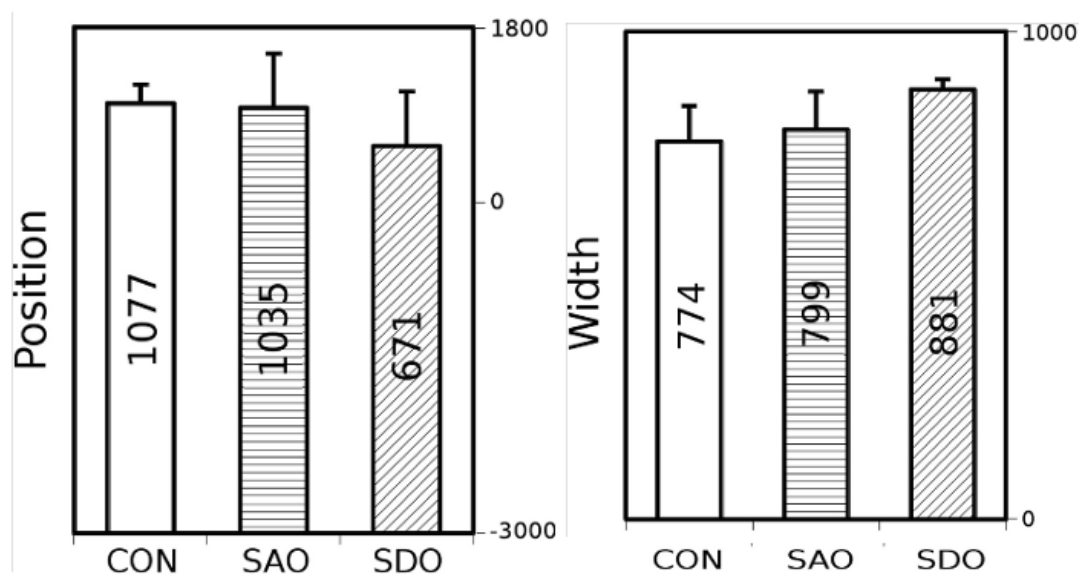
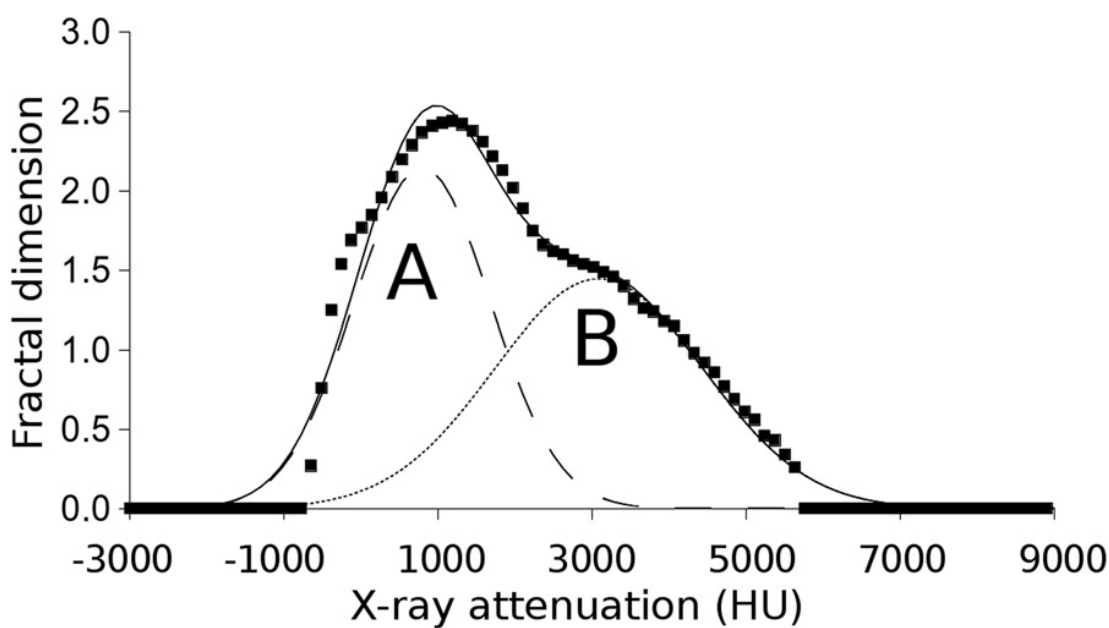


Fig. 5. Szélesség és pozíció paraméterek (átlag, SD) az attenuációikhoz rendelt gyakorisági-megoszlási hisztogrammon.

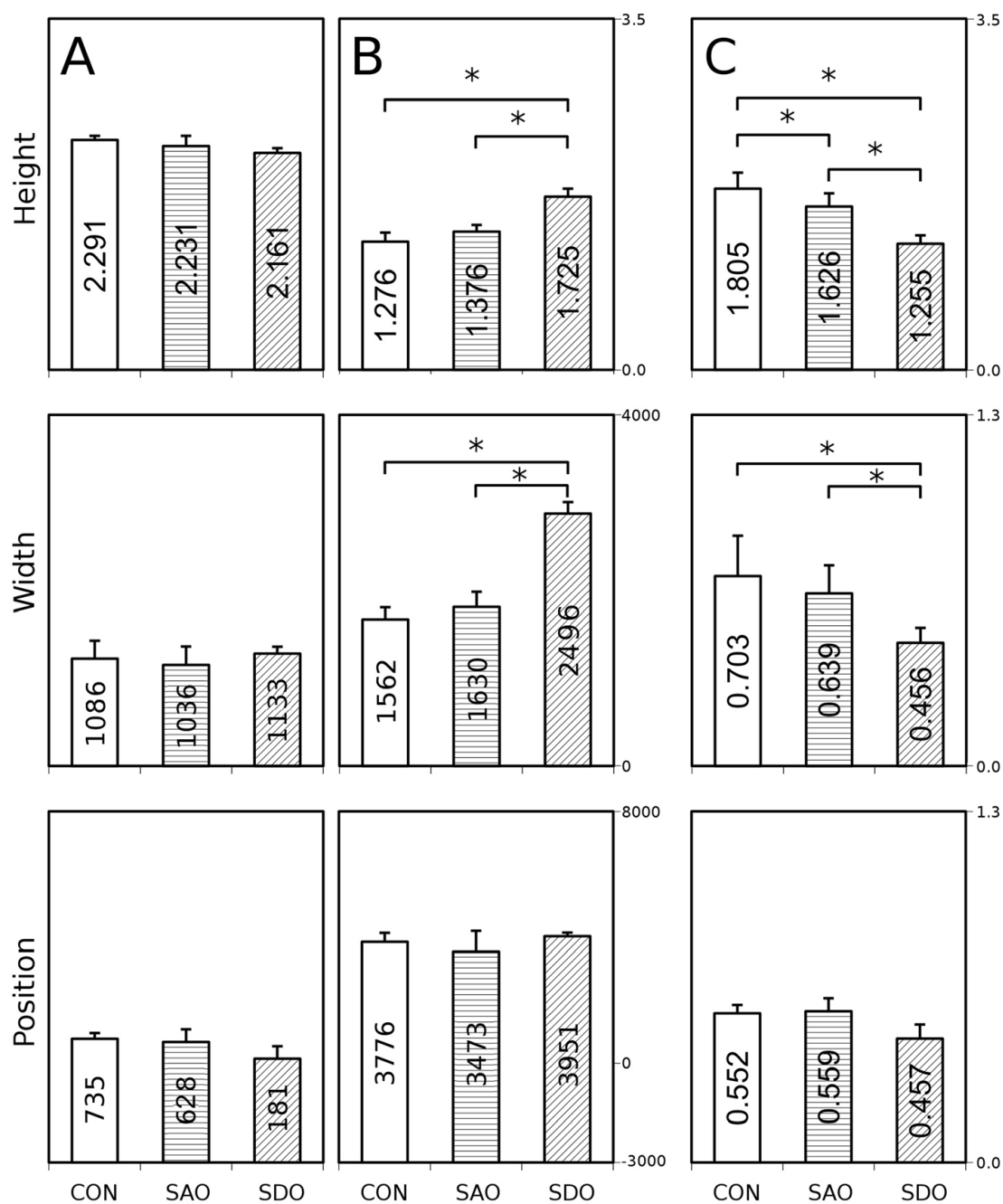
Az FCF görbékét két Gausz göbére (“A” és “B”) szeparáltuk (6. Ábra).



6. Ábra Az FCF-re illesztett “A” és “B” Gausz görbe

Az átlagos magassága a “B” Gausz görbének az SDO csoportból szignifikánsan nagyobb volt a CON csoportéhoz képest (KW $p=0,002$, MWph $p=0,036$) és a SAO csoportéhoz képest is (KW $p=0,002$, MWph $p=0,024$), de a SAO csoport a CON-hoz

képest nem (**7. Ábra, B felül**). Az átlagos szélessége a “B” Gauss görbének a SDO csoportban szignifikánsan (KW $p=0,016$, MWph $p=0,036$) nőtt a CON csoportéhoz képest, akárcsak a SAO csoportéhoz képest (KW $p=0,016$, MWph $p=0,024$) de a SAO csoporté nem volt szignifikáns a CON csoportéhoz képest (KW $p=0,016$, MWph $p=0,429$) (**7. Ábra, B középen**). A különböző átlagos pozíciók a vizsgált csoportok közt nem mutattak szignifikáns különbséget (**7. Ábra, B alul**). A látható különbség a magasságok arányai közt szignifikáns volt a SDO és a CON csoport közt (KW $p=0,005$, MWph $p=0,0357$) és a SDO és a SAO csoport közt (KW $p=0,005$, MWph $p=0,024$) és a SAO és a CON csoport (KW $p=0,005$, MWph $p=0,042$) közt is (**7. Ábra C felül**). Az arány az SDO és a CON csoport szélességei közt a (KW $p=0,021$, MWph $p=0,036$) és a SDO és SAO csoport közt (KW $p=0,021$, MWph $p=0,024$) is szignifikáns volt (**7. Ábra, C középen**), míg a SAO és a CON csoport közt nem.



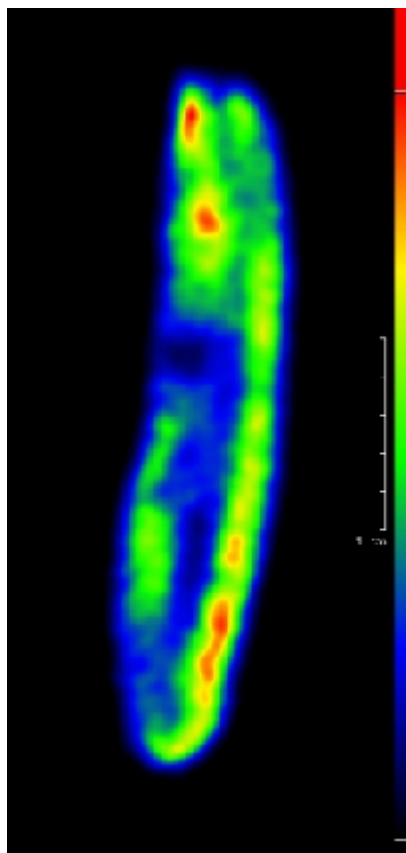
7. **Ábra** A FCF magasság, szélesség és pozíció paraméterei a CON, SDO, SAO csoportokban.: **A.** Az „A” Gauss görbe **B.** A „B” Gauss görbe **C.** Az „A” és a „B” Gauss görbék arányai.

4.3. A földigiliszták vizsgált paraméterei

Megfigyelésünk szerint a giliszták béllumenje három napalatt kiürült. Az állatokat a propán-2-ol gőze egy speciális, légmentesen záró, dobozban legalább 3 óráig mozgásképtelenné tette.

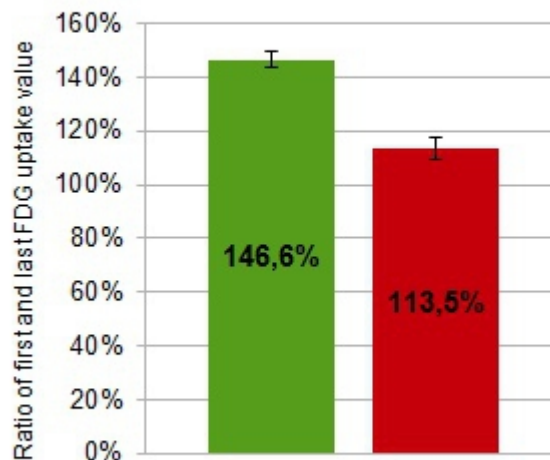
Az állatok első részének a rekonstrukciója a FDG felvétele az injekciót követő 150.

és a 160. perc közt ábrázolva (**8. Ábra**).



8. Ábra. A kontroll csoport FDG felvétele az inj. beadása utáni 150. és 160. perc közt.

Az átlagos FDG felvételek aránya az első és az utolsó vizsgált időszámban a Cd mérgezett csoportban 113,49 % és a kontroll csoportban 146,64 % volt, amik szignifikáns különbséget ($n=4$, $p=0,001$) mutattak (**9. Ábra**).



9. Ábra Az átlagos FDG felvételi arány az első és az utolsó vizsgált időszámban a kontroll (zöld) és a Cd mérgezett (piros) csoportban.

5. Megbeszélés

5.1. A csont graftok hatása a csontgyógyulásra – képzőanyag

A legtöbb csont graft felületet biztosít a csont endogén gyógyulását támogató szöveteknek. Mindazonáltal a vérrellátásnak és a gyulladásos jelátvivők megfelelő párbeszédének is kulcsfontosságú szerep jut, ezen folyamatban. Ez megmagyarázza, hogy - az 1400 HU alatti attenuációjú voxelek kiszűrése, illetve a normalizálás ellenére is - csak kisebb különbséget tapasztaltunk a vizsgálat csoportok között (**2. és 3. Ábra**). Másrészt a multimodális képzőanyag és a radiomikai kiértékelés (gyakorlatilag lineáris regressziót használva) rávilágított a látványos különbségre a két vizsgált csoport között (**4. Ábra**). Valóban, a PMMA nélkülözi az oszteoinduktív és oszteokonduktív hatásokat – a HLBC-vel szemben. Továbbá a HLBC előnye még, hogy a revaszkularizáció a lyukacsos implantátumokban előbb jelentkezik, mint tömör csontokban, továbbá a kúszó helyettesítési mechanizmussal (*creeping-substitution mechanism*) is elősegíti az érkeződést – akár csak az albumin-bevonatú felület az oszteointegrációt.

5.2. A légszennyezés hatásai a tüdőre – képzőanyag

A tüdőbetegségek és a légszennyezők által okozott ártalmak részben átfednek egymással. Erre példa a légutaknak és a tüdőszövetnek a gyulladás okozta duzzanata, vagy a nyákdugók és levegőbuborékok képződése. Ez alátámasztja, hogy az attenuációs hisztogrammok leíró jellegű paraméterei nem fémjelezték a különbségeket a csoportok közt szignifikáns mértékben (**5. Ábra**). Azonban a radiomikai adatkezelés és kiértékelés (**6. Ábra**, **7. Ábra**) nemcsak szignifikáns megkülönböztetését tette lehetővé a csoportoknak (**6. Ábra**) hanem a légzőszerv biológiai tulajdonságaival is összhangba hozható volt. Az alacsonyabb attenuációs értékű FCF-ből elkülönített „A” Gauss görbe a tüdő parenchimát, ezen belül az alacsonyabb FD értékek a kevésbé elágazó középső légutakat, míg a magasabb FD értékek a sok elágazást mutató alsóbb légutakat, valamint a tüdőhólyagocskákat reprezentálja (**7. Ábra**). A „B” Gauss görbe a felső légutakat jellemzi, ami az alsó légutakkal szemben porcos szöveteket is tartalmaz (**7. Ábra**). Azon voxerek, melyek - például gyulladás miatt - folyadékot tartalmaznak növelik az átlagos FD paramétereket és a magasabb attenuációs értékű voxerek számát is (**7. Ábra**).

A szulfurózus gázok valóban irritánsok és gyulladáskeltők, így bronchokonstriktort és bronchitist okoznak, továbbá fokozzák a nyákképződést is. Ez a SDO csoport „B” Gauss görbéjének a magasság és szélesség paramétereinek a növekedésében nyilvánult meg (**7. Ábra B**). A fokozott nyákképződés, ami nyákdugókat és akadályokat, valamint részleges torlaszokat alakít ki a légutakban az átlagos attenuációs értékek és a FD értékek növelésével is hozzájárult ehhez (**7. Ábra B**). A SAO csoportot ért ártalom részeként a füstből származó szilárd nanorészecskék a mélyebb légutakban és a tüdőhólyagocskáiban dúsulnak fel. Ezek is gyulladáskeltők, melyek a sejtek permeabilitását növelik, ez által növelik a sejttérfogatot, ami a légutak vastagodását és beszűkülését okozza, továbbá szintén a nyákképződés fokozódásával jár. Így a hatás az „A” és a „B” Gauss görbéket is érinti, ami a „C” paraméter változásaiban is jól megnyilvánul – a másik két vizsgált csoport paramétereikhez képest (**7. Ábra C**).

5.3. Földigilisza képkalkotása

A propán-2-ol a sejtmembránokra kifejtett direkt hatásán keresztül tette mozgásképtelenné az állatokat. Ez a hatás idővel megszűnt, nem invazív módon kivitelezhető volt és nem befolyásolta a hexokináz reakciót sem.

Munkacsoportunk a világon először kivitelezett élő földigilisztában FDG képalkotást. A földigiliszták glükóz-metabolizáló adottságai és a Cd methalothionének iránti affinitása a kloragogen sejtek elsődleges szerepére utal, míg a vesécsék szerepe - mind az FDG, mind a Cd felvétel tekintetében – másodlagos. A Cd direkt oxidatív károsodást okoz, valamint gátolja a transzport-enzimeket – így rontja a sejtek metabolizmusát. Ez megmagyarázza az átlagos FDG felvételi arányok közti látványos különbséget a Cd ártalomnak kitett és a kontrollcsoport közt (9. Ábra).

6. Következtetés

Állatkísérletes eredményeink alapján kijelenthetjük, hogy a multimodális in vivo (röntgen CT/SPECT/PET/MRI) hibrid fúziós képalkotás radiomikai adatkezeléssel és kiértékeléssel kombinálva további, a képalkotó eljárások természetéből fakadó előnyökön túlmutató eredményeket produkált a 1.) csontgraftok által segített csontgyógyulás, 2.) a légszennyezők hatásainak a megfigyelésében, valamint 3.) a Cd talajszennyező felismerésében.

Feltételezzük, hogy a módszer, a klinikumba és a környezetvédelemi célú tesztekbe is átültethető – mind a megelőzés, mind a gyógyítás céljával. Ezenfelül a radiomikai módszer kutatási szempontból is további értékes morfológiai, élettani, kórélettani és toxikológiai információk lehetőségével kecsegtet.

7. Függelék

The present dissertation was supported by EFOP 3.6.1-16-2016-00004.

8. Publikációk

8.1. A jelen dolgozat témájához kapcsolódó közlemények

F. Budán, N. Kovács, P. Engelmann, I. Horváth, D.S. Veres, P. Németh, K. Szigeti, D. Máthé:

Longitudinal in vivo MR imaging of live earthworms

Journal of Experimental Zoology Part A: Comparative Experimental Biology

J Exp Zool A Ecol Genet Physiol. 2014. 321(9) 479-89.

i.f.:1,349

cit.:1

független idéző.: 1

K. Szigeti, T. Szabó, C. Korom, I. Czibak;ó, I. Horváth, D.S. Veres; Z. Gyöngyi, K. Karlinger, R. Bergmann, M. Pócsik, F. Budán, D. Máthé:

Radiomics-based differentiation of lung disease models generated by polluted air
based on X-ray computed tomography data

BMC Medical Imaging. 2016. 16(1)14. doi: [10.1186/s12880-016-0118-z](https://doi.org/10.1186/s12880-016-0118-z)

i.f.: 1,31

cit.: 9

független idéző.: 8

F. Budán, Krisztián Szigeti, Miklós Wesszl, Ildikó Horváth, Erika Balogh, Reem

Kanaan, Károly Berényi, Zsombor Lacza, Domokos Máthé, Zoltán Gyöngyi:

Novel radiomics evaluation of bone formation utilizing multimodal (SPECT/X-ray
CT) *in vivo* imaging

PLoS ONE. 2018. 13(9): e0204423.

i.f.: 2,766

cit.:1

független idéző.: 1

8.2. A jelen dolgozat témájához kapcsolódó előadások

F Budán, N Kovács, I Horváth, DS Veres, P Engelmann, P Németh, K Szigeti, D Máthé

PET/MRI/SPECT/CT in vivo longitudinal imaging of Earthworm (*Lumbricus terrestris* L.), as a novel means of environmental monitoring

World Molecular Imaging Congress (WMIC) Poster Session 4 P535

WMIC, Savannah, GA, USA, 2013. 09. 18-21.

F. Budán, N. Kovács, I. Horváth, D. Veres, P. Engelmann, P. Németh, K. Szigeti, D. Máthé: PET/MRI/SPECT/CT in vivo longitudinal imaging of Earthworm

(*Lumbricus terrestris* L.), as a novel aspect for toxicological testing. P494. 16:00

European Association of Nuclear Medicine (EANM) Poster Session 3 (Exhibit Hall B) P494. France, Lyon, 19-23 October, 2013.

Budán F., Szigeti K., Szabó T., Horváth I., Veres D., Czibak I., Korom Cs., Karlinger K., Máthé D.:

Tüdőbetegségek korai felismerése röntgen CT fraktáldimenzió-számítás alapú kiértékelésével

Fiatal Higiénikusok X. Fóruma.

Pécs, 2014, május 14-16.

Egészségtudomány 2014. (2) 16.

D. Máthé, F. Budán, Cs. Korom, D.S. Veres, K. Szigeti

Early X-ray CT radiomic identification of lung tissue harm origins in mice

EANM, Hamburg, Germany, 2015. 10. 10-14.

Budán F., Szabó N., Gerencsér G., Szigeti K., Máthé D., Gyöngyi Z.:

Radiomikai biomarkerek fejlesztése a népegészségtan szolgálatában

Népegészségügyi képző- és kutatóhelyek országos egyesületének XII. Konferenciája
Népegészségügy. 2018. (2) 89.

Budapest, 2018. augusztus 29-31.

F. Budán, K. Szigeti, M. Weszl, K. Berényi, N. Szabó, Zs. Lacza, D. Máthé, Z.

Gyöngyi:

Radiomics evaluation of multimodal (SPECT/X-ray CT) in vivo imaging of a bone healing model

Népegészségügyi Képző-és Kutatóhelyek Országos Egyesületének XII.

Konferenciája

Népegészségügy. 2018. (2) 92.

Hungary, Budapest 29-31 August, 2018.

7.3. Saját, a tézisekben említett egyéb publikációk

Budán F, Varjas T, Nowrasteh G, Varga Z, Boncz I, Cseh J, Prantner I, Antal T, Pázsit E, Gobel G, Bauer M, Gracza T, Perjési P, Ember I, Gyöngyi Z. Early modification of c-myc, Ha-ras and p53 expressions by N-methyl-N-nitrosourea. In Vivo. 2008. 22(6) 793-797.

Diós P, Szigeti K, Budán F, Pócsik M, Veres DS, Máthé D, Pál S, Dévay A, Nagy S. Influence of barium sulfate X-ray imaging contrast material on properties of floating drug delivery tablets. Eur J Pharm Sci. 2016. 95:46-53.

Diós P, Nagy S, Pál S, Pernecker T, Kocsis B, Budán F, Horváth I, Szigeti K, Bölskei K, Máthé D, Dévay A. Preformulation studies and optimization of sodium alginate based floating drug delivery system for eradication of Helicobacter pylori. Eur J Pharm Biopharm. 2015. 96:196-206.

Gergely P, Budán F, Szabó I, Mezey G, Németh Á, Huszár A, Iványi J, Gombos K, Knapp Á, Órfi L, Kéri G, Ember I. Kinase inhibitors reduce 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced oncosuppressor gene expression in short-term experiments. Eur. J. Oncol. 2012. (17)1. 11-21.

Szigeti K, Hegedűs N, Rácz K, Horváth I, Veres DS, Szöllősi D, Futó I, Módos K, Bozó T, Karlinger K, Kovács N, Varga Z, Babos M, Budán F, Padmanabhan P, Gulyás B, Máthé D. Thallium Labeled Citrate-Coated Prussian Blue Nanoparticles as Potential Imaging Agent.

Contrast Media & Molecular Imaging. 2018. Paper 2023604. 10 p. 2018.