

Semmelweis Egyetem

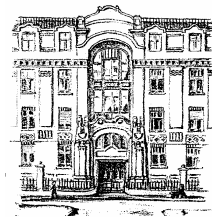
Általános Orvostudományi Kar

Szemészeti Klinika

Igazgató: Prof. Dr. Németh János

1085 Budapest, Mária u.39.

Tel: 267-4951, Fax:317-9061



Opponensi vélemény Dr. Módis László: „Új lehetőségek a szaruhártya betegségek diagnosztikájában és sebészi kezelésében” c. MTA doktori értekezésével kapcsolatosan

Dr. Módis László a Debreceni Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának docense a fenti címmel nyújtotta be MTA doktori értekezését.

Az értekezés 159 gépel oldalból áll, ebből 122 oldal maga az értekezés 29 oldal irodalomjegyzékből áll 395 hivatkozással, 1 oldal köszönetnyilvánítás, 3 oldalon sorolja a disszertációt megalapozó közlemények listáját (41 közlemény), 3,5 oldalon az egyéb közlemények, rövid közlemények, citálható absztraktok, könyvfejezetek listáját.

A disszertáció alapját képező közlemények közül 23 első szerzős tudományos cikk, ebből (csak) 6 közlemény jelent meg peer-reviewed angol nyelvű szemészeti folyóiratban, további 1 idegen nyelvű közlemény megjelenés alatt van a European Journal of Ophthalmology-ban. A megjelent közlemények összesített impakt faktora 10,353, amennyiben a meg nem jelent közlemény várható impakt faktorát is hozzáadjuk, amelyet még nem tudunk a 2011-es évre (1,018) akkor 11,371 a referált angol nyelvű folyóiratokban megjelent első szerzős közlemények száma.

Az utolsó szerzős közlemények száma: 7, ebből referált folyóiratban 2 közlemény jelent meg, amelyek összesített impakt faktora: 4,133. Öt közlemény magyar nyelvű lapban került megjelentetésre.

A disszertáció alapját képező közlemények nagy része 10 éves, vagy ennél idősebb. Egyetlen 2010-es közleményt említ a szerző, amely azonban még nem jelent meg.

Az értekezés 24 táblázatot és 25 ábrát tartalmaz, ezek közül csak 15 a színes ábra, a többi számítógéppel szerkesztett grafikon.

Az értekezés a következő főbb fejezetekre tagolódik:

- Tartalomjegyzék
- Bevezetés
- Célkitűzések betegek és módszerek
- Statisztika
- Eredmények
- Megbeszélés
- Új eredmények összefoglalása
- Irodalomjegyzék
- Köszönetnyilvánítás
- Publikációk

A Módszerek korrektek, bár nem modernnek, kivéve a Pentacam HR vizsgálatot.

Helyesírás

Általánosan elmondható, hogy a helyesírás hol latin, hol magyaros.

14. oldalon „polimegitizmus” helyett polimegatizmus írandó. A 93. oldalon ez a hiba ismétlődik.

A 127. oldalon a 71. sz. irodalomjegyzékben „Comperison” helyett comparison írandó

36. oldalon 16. sor „látásélesség” helyett látóélesség használata javasolt. Ugyanez vonatkozik a 39. oldalon a 12. sorra is!

51. oldal 9. sor: „iráyban” helyett irányban gépelendő

61. oldal: „Petri csésze” helyett Petri-csésze írandó

112. oldal: „immuncomplex” helyett immunkomplex és „macrophagok” helyett makrofágok írandó

Részletes bírálat

A rövid anatómiai és fiziológiai áttekintésből hiányzik a szaruhártya elülső és a hátsó felszínének eltérő törőerő adatai, valamint a különbséget indokló anatómiai magyarázat.

A 7. oldalon hiányzik a könnyfilm szerepe a táplálkozásban, illetve a levegő-könnyfilm határ szerepe a fénytörés szabályosságában.

A 8. oldalon említi a jelölt, hogy óriásit fejlődtek a szaruhártya diagnosztikai módszerei, azonban azt nem, hogy ezt a refraktív sebészet fejlődése, illetve a korai beavatkozások során fellépett potenciális szövődmények elhárításának igénye hívta életre. Fontos megemlíteni, hogy az úrkutatásból, pontosan a Hubble-teleszkóp képminőségének javítása érdekében tett kutatások eredményeit tudta a szemészet átvenni és felhasználni a magasabb rendű fénytörési hibák diagnosztizálására.

A 8. oldal 13. sorában az elevációs topogramok helyett célszerű az elevációs törőerő térkép megnevezés használata, mégiscsak ügyelnünk kell a magyar nyelv tisztaságára és szépségére. Amit magyarul meg tudunk fogalmazni azt magyarul kell használnunk, különben szakmai nyelvünk elszorvad.

A 9. oldal elejéről hiányzik, hogy a modern diagnosztikai eszközök kiemelten fontosak a szaruhártya kiboltosulásával járó, ún. ectatikus kórképek („forme fruste keratoconus”) korai diagnosztikájában, hogy a későbbi szövődményeket megelőzhessük. Amennyiben ezeket a betegeket korán képesek vagyunk azonosítani, nem tesszük ki őket nem várt

kellemetlenségeknek. Továbbá a látással kapcsolatos szubjektív panaszok objektivizálására is alkalmasak a modern eszközök, úgy mint káprázás, szellemképes látás, kettős látásos panaszok. Ezeket a panaszokat elsősorban a magasabb rendű aberrációk elemzésére szolgáló aberrométerek, vagy hullámfront analizátorok képesek kimutatni, fontos tulajdonságuk, hogy segítségével az újramezelés megtervezhető és valóban egyénre szabott kezelés hajtható végre.

A 10. oldalon a szerző a diagnosztikai eszközök történetét ismerteti, azonban az évszámokra és a tudományos eredményekre utaló irodalmi jegyzék nem szerepel a második bekezdésben (Scheiner, Ramsden, Helmholtz, Javal, Good, Placido neve szerepel a történeti listában).

A 11. oldal középső részében az Orbscan előnyeit/ismerteti a szerző, a műszer hátrányáról nem beszél, azonban a valóságban az Orbscan kezd kiszorulni a gyakorlatból, hiszen az újabb diagnosztikus eszközök már többet tudnak és pontosabb diagnózist adnak egyszerűbb vizsgáló eljárás során, a szem több részletét, anatómiai adatát jellemzik egyszerre.

A 11. oldalon említi a jelölt a Pentacam készüléket, amely Scheimpflug-elven működik, azonban ezt nem részletezi eléggé.

A 13-14. oldalon hiányos a szaruhártya dehidratáltság meghatározása, az endothelium ebben való szerepe.

A 15. oldalon a Debreceni Szembank említése nem kapcsolódik logikájában a Módszerekhez, vagy egy átvezető mondatot kellett volna írni, hogy a Debreceni Szembankban ilyen és ilyen vizsgálatokat végzünk...

A 19. oldalon a LASIK flap mint módszer „kakuktktojásnak” tűnik az eddigiek ismertetése mellett.

A 20. oldal 3. sorában a Szerző említi, hogy „a műtétek előtt teljes körű szemészeti kivizsgálás történt”, azonban ezeket nem részletezi, pedig ezek fontosak. Minden betegnél minden vizsgálatot elvégeztek? A betegek tájékozott beleegyezése, aláírása nem került említésre. ETT, vagy Egyetemi Etikai Bizottsági engedély szükséges volt-e valamelyik vizsgálathoz?

20. oldalon: A cornea topográfia 8. sorában említi a szerző, hogy „megfelelő idő telt el a pislogás után” ekkor készítették a topográfiás képet. Azonban nem említi, hogy mennyi ez a „megfelelő” idő? Az irodalomban helyesen idézi a szerzőket (Németh és mtsai), de fontos volna leírni, hogy a vizsgált betegek kapcsán hány másodpercnek találták átlagosan a „megfelelő időt”? A könnyfilm felépülési idő egy relatíve új fogalom a szemészetben.

20. és 21. oldal A 2. ábra 2x szerepel a szövegben

A 24. oldalon említi a Pentacam készüléket. Jelölt vizsgálatai melyik készülékkel készültek a 25000-es, vagy a 138.000-es HR típusal?

A 25. oldalon Tomey AL 1000-ről beszél, az 5. ábrán az ACMaster képe van

26. oldal: A non-kontakt spekulár mikroszkóp neve, gyártója, típusa nem került megemlítésre.

30. oldal: Nagyon eltérő a szemszám a vizsgálatsorozatban: 34 normál szem cornea vastagság különböző műszerekkel és 136 szem PCI technikával. Ennek mi volt az oka?

34. oldal: Milyen szűrővizsgálatokat végeztek a donor szaruhártyák esetében? Ezt ki és hol végezte?

A 40. oldal utolsó bekezdésében ismételtelen csak nagyvonalúan antibiotikum és kortikoszteroid kombinációt említ a szerző az endothelialis keratoplastica posztoperatív kezelési protokolljában.

A 43. oldalon a táblázatban a hátsó felszín törőereje nem került megadása.

Megjegyzések

A 31. oldalon a keratoglobus vonatkozásában egyetlen gyermeket vizsgáltak és kezeltek. A gyermeknek csak az egyik szeme került műtetre, perforáló keratoplastica történt, 6 hét után külföldre távoztak, tehát hosszútávú követésről és eredményről nem beszélhetünk. Bármilyen következtetést ennek alapján levonni nem helyes és talán nem is etikus. A gyermek ismertetését kihagytam volna az értekezésből.

A 31. oldalon említi a szerző a szaruhártya vastagság vizsgálatát keratoplastica után. Kérdés, hogy miért nem használtak Pentacam HR-t ennek vizsgálatára, amely egy sokkal modernebb eljárás, mint az említett vizsgáló módszer?

A 32. oldalon a cornealis endothelium vizsgálatát végezték egészségesekben és PKP-t követően. Az esetszám ismételtelen feltűnően eltérő, 50 PKP és 65 kontroll szemem. Az eltérő esetszámnak mi az oka? Elegánsabb lett volna azonos szemszámot értékelni.

Szintén a 32. oldalon a cornealis endothelium vizsgálata történt I-es és II-es típusú diabetesben. Nem lehet tudni, hogy a II-es csoportban hányan részesültek inzulin kezelésben, mióta, ugyanez vonatkozik az I-es csoportra is. Az esetszám szintén jelentősen különbözik 41 vs 59.

A 34. oldalon említi a szerző, hogy a LASIK-os szaruhártya lebenyeket a Flapmaker nevű műszerrel végezték. Korábban nagyon rossz tapasztalatunk volt a Flapmakerrel, amennyiben ugyanarról a műszerről van szó. Működése megbízhatatlan volt, kezelés közben félúton leállt, összekaszabolva szaruhártyát, ezzel dolgozni egy rémálom volt, úgy látom az eredményekből, hogy még disznó szemekkel is. Érthetetlen, hogy 20 Hgmm-es szemnyomás hogyan volt elég jó minőségű lebenyek elkészítéséhez, hiszen emberben 40-60 Hgmm-es szemnyomás szükséges a biztonságos lebeny készítéshez. A 35. oldalon a 12 penge mit jelent 12 darab, vagy 12 fajta?

A disznó szemekben mivel általában nem jól konzerválják a vágóhídon és az eltávolítás körülményei sem ideálisak, a hám könnyen sérül, duzzad. A hámhiány megváltoztatja a lebeny vastagságát. Ezeket a nehézségeket hogyan kerültk el?

A vizsgálat értelme nem egészen világos az opponensnek, hiszen minden cég egyszer használatosnak hirdeti a mikrokeratomokat. Ki merné vállalni annak a kockázatát emberek szemén, még ha egy kést ötször is lehetne használni, hogy részleges lebeny, netán cornea perforáció lépjen fel? Persze „l' art pour l' art” el lehetett végezni a vizsgálatot. Legalább tudjuk, hogy már az első vágásnál is egyenetlen volt a kezelt szaruhártyák felszíne, vagyis a kés életlenedése szabálytalanabb felszínt hoz létre a corneákban.

A kések száma, az azonos késsel végzett metszések száma homályos az értekezésben, pl. 5 metszést terveztek, de csak 3-t sikerült végrehajtani?

Fénykép hogyan készült a szemekről azonos távolságról? A távolságot a szemek egyéni nagysága is befolyásolja, inkább csak megközelítőleg azonos távolságról.

A 36. oldalon kimaradt a rose bengal, a lissamin vizsgálata és a LIPCOF redők jellemzése, amelyek a korszerű száraz szem szindróma jellemzéséhez szervesen hozzátartoznak.

A 38. oldalon „night and day kontakt lencse” esetén a gyártó/forgalmazó és a víztartalom hiányzik. A lencsét milyen időközönként cserélték? Hypopyon kialakulása előfordult-e?

A 44. oldalon a topogram szó helyett ismételten a törőerő térkép szó használatát javasolja az opponens.

63. oldal: A sertés corneák vastagságát 968 és 902 μm -nek találták. Milyen módszerrel mérték ezt? Tudja-e a szerző, hogy in vivo vajon mennyi a disznó cornea vastagsága?

A 64. oldalon a LASIK lebeny készítésekor már az első pengénél is csíkozottságot észleltek, ami rossz jel, mert rossz minőségű LASIK lebenyt jelent. Mit gondol nem volt ennek oka a túl alacsony intraocularis nyomás? Ennek értékét hogyan mérték?

Megjegyzés: 900 μm felett könnyű a LASIK lebenyt elkészíteni, hiszen nincs nagy tétje (perforáció veszély, páciens feje, szem elmozdul, stb.) kérdés, hogy a lebeny vastagságot milyen ultrahang készülékkel mérték?

A 68. oldalon a stádium beosztást már megadta a szerző a 36. oldalon is. Bár inkább kétszer, mint egyszer sem.

A 69. oldalon: HSV keratitis beteggel van-e tapasztalata, igazi neurotrofikus fekély esetén a gyógyulás nehéz és kétséges.

A 74. oldalon a 25. ábra mindkét kép meglehetősen életlen, a szem struktúrái alig vehetők ki, az összehasonlítás nehéz.

Kérdések

A 23. oldalon a Vizsgáló módszerek között említi az Orbscant és a Pentacam. Véleménye szerint melyik műszer alkalmasabb a keratoconus korai diagnosztikájára? Miért kezd az Orbscan kiszorulni a diagnosztikából?

Egy összehasonlító táblázatot mindenképpen hiányoltam a dolgozatból, amely a keratoconus diagnosztikájában jelenleg alkalmazott műszerek legfontosabb tulajdonságait foglalja össze, pl.:

Réslámpa: a jellegzetes manifeszt KC diagnosztikája lehetséges vele (Fleischer-gyűrű, Vogt-striák, stroma elvékonyodás), azonban a KC korai diagnosztikájában nem alkalmas.

Cornea topográfia: a szabálytalan elülső cornea felszín térképezi le, azonban a hátsó felszín nem képes jellemezni, a vastagságot nem méri, irregularis felszín esetén eredménye értékelhetetlen.

Orbican IIz: adatokat szolgáltat az elülső és a hátsó felszín görbületéről, térképszerűen ábrázolja a cornea vastagságot, azonban a centrumot nem mutatja kellő pontossággal, korrekciós faktor alkalmazására van szükség, mivel általában túlbecsüli a szaruhártya vastagságát.

Pentacam: adatokat szolgáltat az elülső és a hátsó felszín görbületéről, térképszerűen ábrázolja a cornea vastagságot. A centrum ábrázolása igen pontos, a periféria megítélése pontatlanabb mint az Orbican esetében.

OCT: áttekintő vizsgálatra alkalmas, a cornea vastagság meghatározható segítségével, azonban KC-ban diagnosztikára önmagában nem alkalmas. A szaruhártya transzparenciája nem feltétlenül szükséges.

A Pentacam és az Orbican közötti különbség az eltérő leképezési módszerből adódik: a Pentacam a rotációs elvből adódóan a cornea centrumát kiemelkedően precízen képes mérni, a 25 felvétel mindegyike a centrumról is szól. Az Orbican 40 egymástól független felvételt készít, 20 felvételt jobbról, 20 képet balról, de nem minden felvétel halad át a szaruhártya centrumán.

Munkacsoportunk nemrégiben azt találta (Miháltz és mtsai), hogy a 15,5 μm -es hátsó eleváció az egyik legfontosabb elkülönítési kritérium a keratoconus korai diagnosztikájában. Továbbá az elülső eleváció értékét, a minimális cornea vastagságot és a keratometriát találtuk a betegség legrelevánsabb változóinak a követési idő során (kezdeti és előrehaladott formák értékelése kapcsán). Jó lett volna, ha a szerző ezt a közleményt is idézi az irodalmi adatok sorában, hiszen a Debreceni Szemészeti Klinika a legérzékenyebb a magyar társszerzők adatainak nem említése kapcsán.

39. oldal: „PKP után minden beteg lokális antibiotikum és kortikoszteroid terápiában részesült. A szemcseppek kémiai nevét, az adagolás sűrűségét, időtartamát nem adta meg a szerző.

Mivel magyarázza a 44. oldalon a jobb és bal szemek közötti szignifikáns különbséget az elülső centrális cilindrikus komponens és az elülső, legmeredekebb cilindrikus komponens vonatkozásában?

45. oldal: Mi az oka annak, hogy az Orbican vastagabbnak méri a szaruhártyákat, mint az összes többi műszer?

A 46. oldalon: Ultrahangos pachymetriával először 580 $\pm$ 43 μm -nek, másodszor 547 $\pm$ 36 μm -nek mérte az átlagos cornea vastagságot. Mi az oka ennek a különbségnek egy 0,5 mm vastagságú szövet esetén ez jelentős eltérés lehet és szignifikáns volt-e statisztikailag?

Az 52. oldalon a cornea vastagság változásáról szól PKP után. De nem említi, hogy mennyivel a PKP után, hiszen ez fontos adat (közvetlen PKP után nagyobbak az értékek, mint hónapokkal, netán évekkel később) milyen időbeli limitet állított fel a szerző a vizsgálat kivitelezéséhez? Mennyi volt a maximálisan eltelt idő a perforáló keratoplastica után, amikor méréseket végzett? A 32. oldalon találtam erre utalást a követési idő enyhén fogalmazva is jelentősen tág határok között változott 1 hónaptól 30 évig tartott. Kérdésem, hogy milyen következtetést lehet ebből levonni? Legfeljebb annyit, hogy a 30 éve operált betegnek nagy szerencséje volt és a műtét technikailag tökéletes lehetett. Tudjuk, hogy PKP után folyamatosan csökken az endothel szám, banki corneák esetén sajnos nagyon függ a tartósítószerrel a kivétel és a felhasználás között eltelt időtől, mint ahogyan azt a szerző későbbiekben le is írja. Továbbá a korong túlélése függ a trepán minőségétől (műtéti feltételek). Ez nem egy tudományos igényű megtervezett prospektív vizsgálat volt, hanem egy kölcsönkapott műszerrel egy egyhónapos „futamidejű” gyors vizsgálat sorozat lehetett.

A 32. és 53. oldal a spekulár mikroszkópok mikori modellek voltak (gyártás körülbelül éve), a non-kontakt spekulár mikroszkóp hogyan hasonlítható össze a Kowa non-kontakt spekulár mikroszkóppal?

Az 55. oldalon a diabeteses corneák vizsgálatának volt igazán csak értelme a korábbiakkal összehasonlítva. Szerzőnek tisztáznia kell a korábban említett vizsgálati hiányosságokat (inzulin ideje, módja, stb.). Véleménye szerint miért csak az I-es típusú corneák mutattak szignifikáns eltérést a normál értékekhez képest?

A 61. oldalon 0,5%-os PVP-oldatot említ a szerző a teljes név megadása nélkül. Mi ez?

Milyen oldatot használnak a Debreceni Szembankban rövid és hosszútávú tárolásra? Van-e tudomása arról, hogy milyen oldatot használnak tárolásra a budapesti Cornea Bankban, illetve külföldön?

A 76. oldalon: „Orbscan kontrollált beavatkozásoknál ezek a hatások csökkenthetők, kivédhetők” Ezt hogyan érti, az Orbscan nincs összekötve az excimer lézerrel, tehát egyénre szabott kezelés vele nem lehetséges.

76. oldalon: A topogram változásai hogyan függték össze, hogy a pislogás után hány mp-cel készült a felvétel?

77. oldal: Magunk 530-540 μm -nek találtuk az átlagos szaruhártya vastagságot ultrahangos pachyméterrel. Az 593 μm túl soknak tűnik. A szerző hogyan magyarázza a különböző műszerek közötti jelentős eltérést?

78. oldal: más szerzők adatai nem kerültek bemutatásra, akik megerősítenék az intraobserver variációs koefficiens alacsonyabb értékét. Irodalom?

80. oldal: Cornealis mész lerakódás esetén melyik vastagság mérési eljárást javasolja a szerző? Az opponensnek eddig sajnos egyik sem vált be.

80. oldal: Elülső szegment OCT-vel miért nem végzett cornealis vastagság mérést?

83. oldal: A Pentacam vizsgálat sötétben történjen: az Anyag és módszerhez tartozik a vizsgálat kivitelezése. Mikor javasolja a szerző a topográf, illetve mikor a Pentacam használatát?

85. oldal: Az ultrahanggal hogyan mérték meg a szaruhártya perifériájának vastagságát, saját Humphrey típusú készülékünkkel ez nem lehetséges.

85. oldal: Degeneratio marginalis pellucida elváltozásban milyenek a topográfiai vizsgálat jellemzői? Cornealis crosslinking eljárást javasolna-e?

94. oldal: Tapasztalatai szerint mennyi a sejtvesztés perforáló keratoplastica és lamellaris keratoplastica után?

Milyen az ideális donor életkora? Mivel magyarázza, hogy az Alberth Professzor Úr által operált corneák sokszor 30 év elteltével is tiszták maradnak, ugyanakkor a banki corneák túlélése jóval rövidebb, illetve dekompenzálódása gyorsabb? Jelölt ajánl-e viscoelasztikus anyag alkalmazását a keratoplastica során? Mennyi ideig maradhat magasabb az IOP keratoplastica után a beültetett korong átlátszóságának veszélyeztetése nélkül?

Mi az oka annak, hogy II-es típusú diabetesben nem talált ún. „diabeteses corneát”?

104. oldal: A manuális mikrokeratomok mellett a femtolézer csak marginálisan került megemlítésre. A refraktív sebészetben a tendencia „Back to the surface”, azaz vissza a felszín felé a LASIK potenciális szövődményei miatt és a magasabb rendű aberrációk kedvezőbbek felszíni beavatkozásokat követően. LASIK helyett inkább sub-Bowman keratomileusis, amely már majdnem PRK, vagy az epi-LASIK módszer javasolt.

Flapmaker helyett Hansatomra tért át azonnal a német sebész a bemutató műtétek elvégzésekor. Ezt a kísérleti műszert használták-e valaha is humán célokra?

106. oldal: A lebeny repozíció nem a lebeny méretétől függ, hanem a lebeny-stroma ágy kongruenciájától, vagyis a stroma ágy egyenletességétől.

111. oldal: Milyen típusú kontaktlencsét illesztettek az amnion membrán transzplantált betegek szemére?

Összefoglalva: Módis László korábbi munkásságát foglalta össze a jelen akadémiai disszertáció során. A beteganyag és módszerek nem egységesek, hiszen egymástól eltérő és egymással sokszor nem is kapcsolódó vizsgálat sorozatokat tartalmaz a dolgozat. A szerző az MTA doktori fokozat megszerzéséhez szükséges impakt faktor követelményeket teljesíti, bár megjegyzendő, hogy nem teljesíti túl azokat. Vizsgáló módszerei az említett hiányosságokat kivéve - elsősorban itt a csoportok közötti feltűnően eltérő szem számokra gondolok -, korrektek. Amennyiben a szerző teljesíti az egyéb követelményeket is (citáció, nemzetközi ismertség) a disszertáció nyilvános vitára bocsátását és az MTA Doktori fokozat megítélését javaslom.

Budapest, 2011. március 1.

Dr. Nagy Zoltán Zsolt
egyetemi tanár
MTA doktora