

Opponensi vélemény

Dr. Bíró Zsolt „Modern szürkehályog sebészet: klinikai és experimentális vizsgálatok” című

MTA Doktori Értékezéséhez

Opponensi véleményem ismertetése előtt magyarázattal tartozom, hogy a szemészeti műtéttanban, ezen belül a szürkehályog sebészetben csekély ismeretekkel rendelkező gyermekgyógyászként miért vállalkoztam az Értékezés bírálatára. Több mint négy évtizedes szakmai pályafutásom során klinikai érdeklődésem és tudományos kutatásaim központi eleme a só- és vízforgalom kóros változása, valamint annak renális, endokrin és centrális szabályozása volt. Az Értékezés számos ponton érinti a szem hidrodinamikai sajátosságait, valamint a szöveti vízforgalom kérdéseit, ezért annak megismerését követően úgy gondoltam, hogy egy-egy konkrét területen érdemi kérdéseket, illetve észrevételeket tudok megfogalmazni.

Az Értékezés 199 oldal terjedelmű, 33 ábrát, 9 táblázatot, 44 oldalnyi terjedelmű 271 irodalmi hivatkozást, köztük 30 saját közleményt tartalmaz. Külön feltüntet 39, az Értékezés témájához szorosan kapcsolódó és 55 a témához szorosan nem kapcsolódó saját közleményt, továbbá 27 könyvet, könyvfejezetet. Két-két oldal a rövidítések jegyzékét és a köszönetnyilvánításokat tartalmazza.

Bevezető áttekintésében az alábbiakat állapítom meg:

- 1.) Az Értékezés mind elméleti, mind gyakorlati, mind pedig népegészségügyi szempontból jelentős kérdéseket, így a katarakta kialakulásában szerepet játszó patogenetikai tényezőket, különböző mikrosebészeti megoldási lehetőségeket és a katarakta műtétek során fellépő perioperatív szövődeményeket vizsgálja. A munka aktualitását az is hangsúlyozza, hogy a katarakta fontos rizikó tényezői, mint az életkor, a fény expozíció vagy a diabétesz gyakorisága egyre növekszenek.
- 2.) Az Értékezés szerencsésen ötvözi a klinikai és experimentális vizsgálatokat. Prospektív és retrospektív klinikai vizsgálatok mellett esettanulmányokat mutat be és a legmodernebb laboratóriumi (HPLC), biofizikai (Differential Scanning Calorimetry) és képalkotó (röntgen-fluoreszcencia spektroszkópia, Optikai Koherencia Tomográf) eljárásokat alkalmaz.
- 3.) Az Értékezés felépítése logikus, jól áttekinthető. Megemlítendő ugyanakkor, hogy a szürkehályog sebészi kezelése - mint vezérfonal köré - önmagukban is teljes és egész dolgozatokat sorakoztat fel, az ábrák és táblázatok újraszámozásával és metodikai kérdések felesleges ismétlésével. Ez a szerkesztés megtöri a munka gondolati egységét. Az Értékezés

stílusa érthető, olvasmányos; törekszik a magyaros írásmódra. Az elvétve előforduló gépelési hibák, elírások nem zavarják az olvasót a szöveg megértésében.

4.) Következtései korrektek és mértéktartóak, megfelelnek a kapott eredményeknek. Eredményeit széles irodalmi összefüggésekben tárgyalja, különös figyelmet fordítva a legújabb irodalmi adatokra és hazai szerzők releváns munkáira. Az Értekezés témájához szorosan kapcsolódó közlemények közül 14-nek van Impakt Faktora, a feltüntetett 7 könyvfejezet helyi vagy kongresszusi kiadványokban jelent meg.

Az Értekezéssel kapcsolatos kritikai észrevételeimet, kérdéseimet az alábbiakban foglalom össze:

- Fakoemulzifikációs műtéti technika adaptációja során a tanulási periódus tapasztalatait elemzi az első 150 műtét adatai alapján. Vizsgálta az intra- és posztoperatív komplikációk gyakoriságát és a látásélesség alakulását. Megállapítja, hogy a kezdetben relatíve magas komplikáció arány a gyakorlattal fokozatosan csökken. Ezzel szemben statisztikai analízise egyetlen vizsgát paraméterben sem igazolt jelentős különbséget a csoportok között.
- Operációs mikroszkóp fénye okozta retinaégésről, mint ritka műtéti szövődményről számol be. Egyetlen eset bemutatása kapcsán összefoglalja a rizikótényezőket, a patofiziológiai hátteret, a klinikumot és a prevenció lehetőségeit. Felveti az oxigén szabad gyökök patogenetikai szerepét is. Kérdés: Rendelkezik-e saját, vagy irodalmi adattal arra vonatkozóan, hogy a műtéti fényexpozíció hatására az oxidatív stressz-markerek hogyan változnak, illetve aktiválódnak-e a szem antioxidáns védekező rendszerei?
- Megállapítja, hogy a szürkehályog műtét és műlencse beültetés során alkalmazott viszkoelasztikus anyag minél teljesebb eltávolítása csökkenti a posztoperatív szemnyomás emelkedést. Feltételezik, hogy függetlenül attól, hogy milyen anyagot használnak, az a trabeculáris hálózatba jutva mechanikusan gátolja a csarnokvíz elfolyását és növeli a szemnyomást. Kérdés: valóban csupán mechanikus hatásról van szó vagy pedig ez az anyag olyan molekuláris biológiai változásokat indukál, melyek során a membrán transzporterek és csatornák expressziója/aktivitása megváltozik?
- A gyermekkorban végzett katarakta műtétek kapcsán megemlíti, hogy a műtéti technikát, a műtét típusát és a beültetendő műlencse fajtáját elsősorban a katarakta mértéke, a gyermek életkora és az elváltozás egy- vagy kétoldalúsága befolyásolja. Felmerül a kérdés, hogy műtét időpontját, technikáját, prognózisát mennyiben befolyásolja az etiológia? Hiányzik a betegek etiológiai csoportosítása.

- Pars plana vitrectomián átesett betegeken manuális és fakoemulzifikációs technikával végzett szürkehályog műtétek intra- és posztoperatív szövödményeit, a műtét nehézségeit és eredményességét retrospektív módon elemzi. Megállapítja, hogy a fakoemulzifikációs módszert ebben az esetben is sikeresen alkalmazható és biztonságosabb, mint a manuális technika.

A két műtéti technika eredményességének megítélését nehezíti azonban, hogy a beteganyag meglehetősen heterogén, a vitrectomia indikációját csoportonként nem ismerteti.

- Új kombinált műtéti technikát dolgozott ki, mely alkalmazásával a szilikon olaj sikeresen és biztonsággal eltávolítható a szürkehályogműtéttel és műlencse beültetéssel egyidőben a hátsó lencsetokan készített kapszulorexisen keresztül. Az eljárás csökkenti a perioperatív szövödményeket, de számottevően nem javítja a látásélességet, feltehetően a retina állapota miatt. Az Értekezésben 1998 és 2000 között operált 9 beteg adatait elemzi. A műtét technikai nehézségeire tekintettel érdemes lenne ismertetni az elmúlt 12 év során szerzett tapasztalatokat.

- Optikai Koherencia Tomográfia alkalmazásával vizsgálja különböző műtéti eljárások után kialakuló retina oedema (vastagság) posztoperatív változásait nem-diabetikus és 18 diabetikus betegben. Irodalmi adatok alapján az oedema kialakulásában szerepet tulajdonít a prosztaglandinok felszaporodásának, a kapillárisok permeabilitás fokozódásának és a vér-retina gát károsodásának. Sem itt, sem az Értekezés egyéb, az oedémával foglalkozó, illetve azt érintő fejezetében (cornea, lencse) nem tesz említést a speciális membrán csatorna fehérjék, az aquaporinok patogenetikai szerepéről. Az aquaporin család 12 tagját (izoformáját) azonosították, melyek expressziója szerv-, illetve szövetspecifikus és a membránokon keresztül bi-direkcionális vízmozgást mediálnak. Működésüknek szerepet tulajdonítanak mind az oedéma genezisében, mind rezolúciójában. Ismereteim szerint a szem struktúrái közül a retinában, a corpus ciliarében, a lencsében és a corneában is igazolták az AQP-k expresszióját. Ezen túlmenően bizonyos örökletes katarakta formákban leírták az AQPO gén mutációját.

A fejezetben diabetikus betegek vizsgálatáról is beszámol, de nem közli a diabetikus anyagcsere helyzet jellemzésére általánosan használt anyagcsere paramétereket, azért a diabetes súlyossága és a retina oedema közötti kapcsolat nem értékelhető.

Formai megjegyzés, hogy a 79. oldal 5. ábrán a posztoperatív 30. napi értékek nincsenek feltüntetve, holott ezek az adatok szerepelnek az ábra magyarázó szövegében.

74. oldal elírás – 6 nem- inzulin dependens és két inzulin dependens beteget említ, holott 18 beteg adatai elemzi.

- Gél-elektroforetikus és HPLC vizsgálataival megállapítja, hogy a fakoemulizációs műtéttel eltávolított lencsék fehérjéinek oxidációja és a fenilalanin származékok oxidatív módosulása következik be, melyek a fehérje- víz interakciót megzavarják, a szöveti hidrációt és a kötött vízfrakciók arányát csökkentik, ily módon hozzájárulnak az öregkori katarakta kialakulásához. Más szövetekben a víz molekulák mobilitásának szabályozásában kitüntetett szereppel bírnak a glikozaminoglikánok, főleg a hialuronsav. Ezek a makromolekulák megtalálhatók-e a szemlencsében, és leírták-e ezek életkori változásait?

Formai megjegyzés: 93 oldal 1 ábra: az ábramagyarázat és a jelölések nem felelnek meg egymásnak.

- Fakoemulizációs módszerrel eltávolított katarakták lencsefehérjék termodinamikai analízisével (Differencial Scanning Calorimetry) különbséget tudott leírni, férfi és női, idősebb és fiatalabb, diabéteszes és nem-diabéteszes mintákban. Az eredményeket bemutató táblázat (100. oldal) magyarázata hiányos.
- A hátsó lencsetokon kialakuló primer fibrotikus membránok szövettani vizsgálatával 3 fejlődési stádiumot ír le (sejtes, átmeneti, fibrotikus). Nem tesz említést a fibrózis kialakulás általános mechanizmusáról, a kiterjedten vizsgált ún. epiteliális-mezenchimális tranzícióról, mely folyamatot hormonok, hormonszerű anyagok, citokinek (köztük kiemelten a TGF β - transzforming growth factor β) szabályozzák. Van-e adat a fibrózist mediáló faktorok lokális szöveti expressziójáról?
- Átlátszóságukat elvesztett, eltávolított műlencsék felszínén található elemi részecskék analízisével új elemként káliumot, ként, vasat, cinket, stronciumot, ittriumot, és jódot tudtak kimutatni. Felmerül a kérdés, hogy van-e kapcsolat a műlencse felszíni elemei és a csarnokvíz összetétele között? Szeléniumot nem vizsgáltak, vagy nem található a műlencse felszínén? A Se, és a Zn fontos szerepet játszhat a lokális anti-oxidáns rendszerek működésében. További kérdés, hogy a Ca depozícióban van-e szerepe a kalcifikációt elősegítő és/vagy gátló endokrin/parakrin rendszereknek?

Észrevételeim, kérdéseim az Értekezés érdemi részét nem érintik. Azok inkább segítő szándékúak és hozzájárulhatnak új kutatási irányok kijelöléséhez. Véleményem szerint a Jelölt új, saját eredményei a következők:

1. A fakoemulzifikációs szürkehályogműtét és műlencse beültetés technikai módosításával jelentősen hozzájárult az eljárás biztonságának és eredményességének javításához.
2. Elsőként végzett összehasonlító vizsgálatokat aniridiás beteg és vitrectomián átesett betegek fakoemulzifikációs és manuális technikával végzett hályog műtétjeinek kritikai elemzésére.
3. Szürkehályogműtét után a műlencse rotálódásának vizsgálatára egy új, a korábbiaknál pontosabb módszert dolgozott ki, mely során az elülső lencsetokon készített kis bemetszéshez viszonyította a lencse helyzetét.
4. Optikai koherencia tomográfiás vizsgálatait nagyobb beteganyagra terjesztette ki, és hosszabb távú utánpótlással teljesebb képet kapott a retina oedema posztoperatív változásairól.
5. Diabéteszes és nem-diabéteszes betegek kataraktás mintáinak HPLC-s analízisével kimutatta az oxidált aminosavak mennyiségének növekedését, és ezzel indirekt bizonyítékot szolgáltatott az oxidatív stressz patogenetikai szerepének igazolásához.
6. Fakoemulzifikációs technikával eltávolított kataraktás szemlencsékben Doppler Scanning Calorimetriával elsőként vizsgálta a kötött és a szabad víz mennyiségi változásait.
7. Elszürkült, explantált műlencsék spektroszkópos vizsgálatával eddig nem azonosított elemeket (kén, kálium, vas, cink, stroncium, ittrium, jód) sikerült kimutatni a felszíni depozitumokban.

Mindezek alapján az Értekezés nyilvános vitára bocsátását, annak pozitív elbírálását és Dr. Bíró Zsolt számára az MTA Doktori cím odaítélését javaslom.

Pécs, 2012 03.20

Prof. Dr. Sulyok Endre

egyetemi tanár

az MTA doktora