

Válasz Prof. Dr. Biró Zsolt bírálatára

Tisztelt Professor Úr!

Nagyon köszönöm, hogy Professor Úr elvállalta MTA dolgozatom szakmai bírálatát. Ezúton is köszönöm a disszertációm értékelésére fordított idejét, energiáját; köszönöm a kritikákat és az igen megtisztelő, pozitív véleményt!

Köszönöm a szerkesztéssel, hiányosságokkal és formai hibákkal kapcsolatos észrevételeket és megjegyzéseket. Valóban, a műszerek esetén nem mindig írtam ki a gyártó cégek székhelyeit. Az értekezésben következetesen az eredmények fejezetben ismertettem a vizsgált betegek demográfiai adatait. Ennek oka az volt, hogy már például a *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, de egyéb folyóiratok is így használják azt; bár nekem is kissé szokatlan volt a stílus, hogy nem a Betegek és Módszerek fejezetbe kerülnek ezen adatok.

Szemenként „minimum három alkalommal” mértünk centrális corneavastagságot kontakt ultrahangos módszerrel. Azért fogalmaztam így, mert abban az esetben, ha a műszer a belső algoritmus alapján jelentős eltérést észlelt az egyik mért értéket tekintve a háromból, ismételtük azt; így lett több a mérések száma háromnál néhány esetben; a „hibás”, jelzett értéket figyelmen kívül hagytam. Irodalmi adatok szerint a három mérés átlagának értékelése elegendő a kiváló megbízhatósághoz.

A WTW mérésekkel kapcsolatban írtam, hogy „Szignifikáns korreláció volt igazolható a WTW távolság és a horizontális ATA érték ($r=0,51$, $p<0,01$), a vertikális ATA érték ($r=0,32$, $p<0,01$), a szem tengelyhossza ($r=0,45$, $p<0,01$), és a vizsgált egyén életkora között ($r=-0,28$, $p=0,023$).” A megfogalmazás valóban nem volt szerencsés, mert a korrelációk párban és sorban értendők (WTW vs. ATA, WTW vs. tengelyhossz, WTW vs. életkor). Ez így félreérthető volt. Az életkor előrehaladásával tehát valóban szignifikánsan csökken a cornea horizontális átmérője adatbázisunk alapján: a korrelációs érték negatív volt ez esetben. A magyarázat talán a kollagénrostok életkori degradációjával lehet összefüggésben, de az irodalom sem talált még rá valódi hátteret.

A PCI technikát alkalmazó ACMaster esetén valóban 5-5 mérést, az ultrahangos esetén pedig 3 vagy 5 mérést alkalmaztunk a corneális vastagság mérésére. Az ACMaster alapbeállítása szerint 5 mérést végez. Az ultrahang esetén azonban a különböző vizsgálatsorozatokban különböző mérési számot használtunk, nem volt egységes a protokollunk; ez így talán nem volt jó választás, azonban klinikai vonatkozása, hatása az eredmények tekintetében ennek biztosan nincs.

Szintén a corneális vastagsággal kapcsolatban, valóban nem találtunk különbséget a jobb és bal szemek eredményei között PCI módszerrel sem: ez az adat a dolgozatban nem szerepel, csak az alapjául szolgáló közleményünkben.

Az ultrahangos corneális vastagság mérések az irodalmi adatok szerint kisebb, illetve nagyobb értéket mérnek ugyanazon szemeken, mint az egyéb technikát alkalmazó műszerek. A szövegben valóban ellentmondást írtam: némely adat kisebb, mások pedig nagyobb eredményeket mértek akár ugyanazon két műszer eredményeinek összevetése esetén is. Ennek magyarázata nem ismert, de a tény, illetve ellentmondás említése kedvelt irodalmi téma.

Valóban, akár igen nagy, 29 fokos eltérést is találtunk a corneális astigmia tengelyében két különböző készülékkel mérve, ugyanazon a szemén. Ez a nagy eltérés már a tórikus műlencse tervezett hatásának teljes kioltását is okozhatja. A nagy eltérés magyarázatában csak minimális tényező lehet az, hogy egy adott páciens kissé eltérő függőleges pozícióban helyezte a fejét a méréskor, ugyanis ennek kiküszöbölésére külön figyelmet fordítottunk. A két gép közötti különböző mérési, optikai mechanizmus pedig ekkora eltérést talán nem okozhat. A mérések emellett reprodukálhatóak voltak, így továbbra is rejtély ezen nagy eltérések oka, melyre egyébként az irodalom is számos példát hoz. Javasolt ilyenkor egy harmadik műszerrel történő vizsgálat is, illetve az előző két méréssel való összevetése, vagy akár átlagolása is.

Két vizsgálatban IOLMasterrel valóban különböző átlagos csarnokmélységet mértünk: egyik során 2,99 mm-es, a másikban 3,17 mm-es értéket. A különbség okaként azt feltételezem, hogy a 2. vizsgálatban azonos életkori átlag mellett a vizsgált populáció életkori tartománya jelentősen szélesebb (15-100 év), száma pedig jelentősen nagyobb (1092) volt. A döntő ok még a férfi:nő arány különbségéből adódhat. Irodalmi adatok is közölnek látszólagos eltéréseket csarnokmélység-adatokkal kapcsolatban, ennek hátterében véleményem szerint mindig populációs, demográfiai különbségek és nem a műszer megbízhatóságának hiánya áll.

A biometriai méréseink során szignifikáns, negatív korrelációt igazoltunk az életkor és a tengelyhossz ($r=-0,15$; $p<0,001$) között. A WTW mérések esetén a WTW és a tengelyhossz között, valamint a WTW és az életkor közötti korrelációról írtam, de itt tényleg nem volt jó a megfogalmazás, ahogy fentebb írtam. Ellentmondás tehát nem áll fenn. A megfigyelt életkori tengelyhossz-csökkenés statisztikailag valóban szignifikáns, azonban ez klinikailag nem ér el olyan mértéket, hogy műlencsés szemén refraktív változást idézzen elő az életkorral előrehaladva.

A 32. oldal 2. bekezdésben írtam, hogy „A cornea hátsó felszíne indirekt astigmias eltolódást okoz a teljes corneális astigmatizmust tekintve, ha a hátsó cornea astigmatizmus mértéke elég nagy és meridiánja megegyezik a cornea elülső felszínén astigmatizmusáéval.” Az elülső corneális astigmatizmus nagyon gyakran direkt, a hátsó pedig leggyakrabban direkt irányú. A konkáv hátsó corneális felszín esetén az irodalomban megszokott definíció szerint direkt irányú az astigmatizmus, ha a függőleges tengelyben kisebb, vagyis negatívabb a keratometriás érték dioptriában kifejezve. Vagyis ezen leggyakoribb esetekben az elülső felszín direkt astigmatizmusát csökkenti a hátsó (leggyakrabban direkt) astigmatizmus, persze csak akkor, ha az legalább átlagos nagyságú, vagy annál nagyobb a mértéke. Ez másként, és talán tényleg zavaróan fogalmazva azt jelenti, hogy a hátsó felszín indirekt irány felé „tolja” a teljes corneális astigmatizmus mértékét.

Az 5.5.1.3. pont 10. sorában írtam, hogy „az indukált astigmatizmus mértéke 6 hétig biztosan nem változik szignifikánsan egyes szerzők szerint...”. A megfogalmazás valóban nem volt jó. Az idézett közlemény adatai szerint az első 6 posztoperatív hétben nem változik az indukált astigmatizmus mértéke, tehát addig biztosan stabil marad.

A corneális incíziós kések megnevezése valóban nem volt pontos a dolgozatban. Az indukált astigmatizmus vizsgálatát tárgyaló tanulmányainkban minden esetben „dual bevel”, vagy másként, „double bevel” késsel készítettük a corneális incíziót.

A hátsó corneális felszínen vizsgált sebészileg indukált astigmatizmus módszere esetén (5.5.2.2. pont) a szokásosnál szigorúbb kritériumként direkt astigmatizmusnál 75 és 105 fok közötti legmeredekebb tengelyt definiáltunk. Az irodalomban elterjedt a 60-120 fok közötti direkt irányú astigmatizmus definícióját ilyen esetekben, de ebben a vizsgálatban még inkább szűkíteni akartuk a beválogatás kritériumait annak

érdekében, hogy minél jobban egységesítsünk, így minél kisebb szórású legyen az adatbázis ilyen szempontból.

Az 5.8.2.2 pontban írtam, hogy a csarnokmélység mérését Pentacam HR-el és IOLMasterrel végeztük. Ez a műszer még nem a tengelyhosszot is mérő és már kereskedelmi forgalomban is megjelent Pentacam AXL volt, így tengelyhossz-adataink nincsenek.

Valóban, az 5.9.1. pontban, a biometriai számítások kapcsán először betegszámot, később pedig esetszámot (szemek számát) írtam, ez kissé megtévesztő lehet a dolgozat olvasásakor.

A nagy refraktív hibák előfordulása cataractaműtétek után (sajnos) ismert irodalmi tény. A kialakulás valószínűsége akár 1-2% is lehet, és háttérben a műlencse végső fixálódása, vagyis anteroposterior síkban elfoglalt helyének nagyfokú kiszámíthatatlansága állhat. Az effektív műlencsepozíció műtét előtt csak becsülhető és tapasztalati tényeken, nagy betegszámon alapul az a matematikai képlet, amivel számolják. Azonban ennek a biológiai mintának is lehetnek nagy szélső értékei, és a jelen vizsgálatban írt nagy eltérések is ezzel magyarázhatók véleményem szerint.

A 75. oldal utolsó bekezdésében azt írtam, hogy „effektív műlencse-helyzet predikciós hibája széles tartományban mozog anélkül, hogy jelentősen befolyásolná a szubjektív posztoperatív refrakciós eredményt, standard, egyfókuszú műlencse beültetése után.” A posztoperatív, Pentacammal mért csarnokmélység adatot kivontuk a „formula által becsült csarnokmélység” adatból és ezt az értéket elneveztük „csarnokmélység becslési hibának”. A csarnokmélység becslési hiba és a szubjektív refrakciós hiba közti korreláció nem volt statisztikailag szignifikáns mértékű ($r=0,12$; $p=0,26$). A műlencse helyzet predikciós hibája és a szubjektív posztoperatív látóélesség közötti kapcsolatot azonban valóban nem vizsgáltuk.

A pseudoaccomodatio vizsgálatának a konklúziója az lett, hogy az accomodatiót mérő különböző módszerek nem adnak egymással ekvivalens vagy összehasonlítható eredményt. Emellett monofokális műlencse beültetését követően sok esetben klinikailag is jelentős alkalmazkodást észleltünk. Ennek klinikai relevanciája kérdéses, azonban sokszor indokolhatja az egyes betegeknél egyébként magyarázhatatlanul jó közeli (és távoli), korrekció nélküli látóélességet monofokális műlencse beültetése után.

Az 5.11.1 pont és az 5.12.1 pontok egyik módszere, a szubjektív „minus-lenses-to-blur” módszer valóban azonos volt az akkomodációs vizsgálatok esetén: két különböző időben, két különböző vizsgálati csoportban, két különböző beteganyagban történtek a mérések, melyek egy részének módszere megegyezett.

A tengelyhossz átlagát phakiás és pseudophakiás szemek esetén is megadtam az 5.12.2 pontban, de az elülső csarnok mélységét csak a phakiás csoportban. Ennek oka, hogy az IOLMaster 500-as nem valóban méri a pseudophakiás szem csarnokmélységét. Amit néha mégis mér ilyen esetben a gép, az nem a valid csarnokmélység; a gyártó szerint „inkorrekt” és „mérési hibához vezet” alkalmazása, így pseudophakiás csarnokmélység-mérésre nem alkalmas az IOLMaster 500.

A kérdésekre adott válaszaim:

A Placido-topographia és a Scheimpflug-képalkotás néhány páciens esetén klinikailag is jelentős különbséget igazolhat a corneális astigmatismus tengelyét tekintve, ahogyan a 74. idézett irodalom írta. Ráadásul ez így van pl. az IOLMasterrel ismételt mérések között is. Irodalmi adatok inkább csak spekulatív magyarázatokkal szolgálnak (a két műszer eltérő fizikai képalkotása), valódi oka ezen különbségeknek nem ismert.

Igen, van irodalom a WTW távolság életkori függéséről: Orbscan II-vel, illetve Lenstarral is hasonló eredményeket kaptak:

1. Rüfer F, Schröder A, Erb C. White-to-white corneal diameter: normal values in healthy humans obtained with the Orbscan II topography system. *Cornea* 2005;24:259-261.
2. Gharaee H, Abrishami M, Shafiee M, Ehsaei A: White-to-white corneal diameter: normal values in healthy Iranian population obtained with the Orbscan II. *Int J Ophthalmol* 2014;7:309-312.
3. Hashemi H, Khabazkhoob M, Emamian MH, Shariati M, Yekta A, Fotouhie A: White-to-white corneal diameter distribution in an adult population. *J Curr Ophthalmol* 2015;27:21-24.

A vertikális corneaátmérővel kapcsolatban hasonló irodalmi adat nem áll rendelkezésre, talán éppen a mérési nehézség miatt. A cornea törőerejével kapcsolatos irodalom eléggé egységes: nem igazolnak szignifikáns változást, csak az astigmia tengelyének életkori megváltozásáról.

A standard technikának számító ultrahangos mérési módszer *statisztikailag* megbízható, annak ellenére, hogy két különböző beteganyagon, két különböző vizsgálatsorozatban különböző eredményt adtak (534,3 μm vs. 547,8 μm). Ennek az egyébként kicsi különbségnek az oka szintén nem magyarázható: így a *klinikai* megbízhatósága akár az ultrahangos mérésnek is megkérdőjelezhető.

A hátsó corneális felszínen valóban nem vizsgáltam az indukált astigmatiát kettős corneális sebzés esetén: erre még nagyobb adatbázisom nem áll rendelkezésre, de mindenképpen vizsgálandó és érdekes téma lehet a későbbiekben.

Valóban, több vizsgálatunk esetén az új eredmény az volt, hogy az új mérési technikákkal sikerült bizonyítani a korábban leírt, illetve részben ismert adatokat. Ez a hasonlítás ilyenkor éppen arra nézve ad pozitív visszajelzést, hogy az új módszerek és műszerek legalább annyira jól mérik ezeket a szemészeti paramétereket, mint a korábbiak, viszont a mérési technika non-kontakt volta a beteg számára mindenképpen komfortosabb.

Végezetül ismételtelen köszönöm, hogy Professzor Úr elvállalta doktori dolgozatom bírálatát, nagyon köszönöm a szakmai értékelést, a hasznos kritikákat.

Ezúton is köszönöm a pozitív bírálatot és az értekezésem nyilvános vitára bocsátását.

Debrecen, 2017.05.12

Dr. Németh Gábor