Hivatalos bírálói vélemény Than Péter: *A gonarthrosis epidemiológiai és kísérletes vonatkozásai valamint modern endoprotetikai kezelése* című doktori munkájáról

Szerző a mozgásszervi sebészet egyik gyakori problémájának, a gonartrózis kezelésének kérdéskörét választotta értekezése témájául. A gonartrózis a világ népességét életszínvonaltól, életmódtól, testsúlytól függetlenül válogatás nélkül érinti. Annak ellenére, hogy népbetegségről van szó, a betegség számos aspektusa még tisztázásra vár.

Minthogy ez a betegség Jelölt érdeklődési körének fókuszában áll, elhivatott és szakavatott klinikusként alaposan körbejárva mutatja be a betegséget annak különböző aspektusaiból.

Ezt bizonyítja az értekezés összeállítása, amely négy fejezetből áll, az alaptudományoktól egészen a lehetséges klinikai kezelések szövődményeiig áttekintve a gonartrózis problémakörét. A munka összesen 227 számozott oldalon, 61 ábrával, 4 fő fejezetben külön-külön tematikusan rendezett irodalomjegyzékkel került összeállításra. Tekintettel a téma sokrétűségére, ez a felosztás megkönnyíti az értekezés olvashatóságát és értékelhetőségét. A négy fejezet összesen 28 alfejezetre tagozódik. Megjelenésében igényes kivitelű, elütési hibát csak szóra sem érdemes mértékben, egy-két helyen lehet felfedezni és a helyesírás tekintetében egységes koncepció mellett jegyezte le gondolatait. Egyetlen kritikai észrevételem a külalakra vonatkozóan, hogy a színes képek minősége nem minden esetben felel meg az egyébként nagyon igényes szövegszerkesztésnek és megjelenítésnek. Célkitűzéseit kilenc pontban foglalja össze, majd ezeket tárgyalja a négy fő fejezetben. Mind a négy fejezetet külön irodalomjegyzékkel látta el. A mindösszesen 612 irodalmi hivatkozást nyilvánvalóan nem lehetett aprólékosan átolvasni, mindazonáltal jó támpontot adnak a mű olvasójában esetlegesen felmerülő gondolat vagy kérdés további kibontásához.

I.

A gonartrózis epidemiológiai és etiológiai aspektusaival foglalkozó fejezetet egy irodalmi áttekintéssel kezdi. Felismerve, hogy Magyarországon felmérés a gonartrózissal kapcsolatban korábban nem történt, a WHO által meghirdetett, 2000-től 2010-ig terjedő „Csont és ízület évtizede" program keretében reprezentatív felmérést végeztek a pécsi Ortopédiai Klinika munkatársai a dél-dunántúli régióban, mintegy tízezres populáción. Ehhez speciálisan kiképzett kérdezőbiztosokat alkalmaztak. Munkájuk eredményeként sikerült egy hiánypótló, a hazai állapotokat felmérő statisztikát összeállítaniuk, ami az egészségügyi ellátás tervezésénél is fontos szempontrendszereket biztosít a finanszírozónak.

Önkritikaként fogalmazza meg, hogy az idősebb korosztályt kihagyták ebből a felmérésből, amit azonban én nem érzek problémának. Tekintettel arra, hogy az idősebb korosztálynál ugyan halmozódik a gonartrózis, de az ő esetükben a kezelésbe vételnek számos, a fiatalokhoz képest plusz kritériuma van. Kezdve azzal, hogy óhajtanak-e beavatkozást, illetve egyéb kísérőbetegségeik lehetővé teszik-e azt, vagy azok ellátásának fontossága nem előzi-e meg a térdprotetizálás szükségességét.

A felméréshez az SF-36-os általános állapotfelmérő önértékelő tesztet alkalmazták, és egy saját készítésű kérdőívet állítottak össze. Ezzel kapcsolatban hiányolom, hogy ez a kérdőív nem került bemutatásra a műben. Eredményeiket a hazai szakmai irodalomban közölték is, és ezzel elsőként tárták fel a gonartrózis problémájának súlyát a szakma számára. Tekintettel arra, hogy a felmérést radiológiai vizsgálatokkal is kiegészítették és ennek nem mindenki vetette alá magát, ezért saját meglátása szerint ez bizonyos mértékben módosíthatja az általuk közölt eredmények valós értékét.

A következő részben a préartrotikus, illetve az artrózisra predesztináló állapotokat tárgyalja külön bontva a primer és szekunder artrózisok problémakörét. Ez a kérdésben kevéssé jártas olvasók számára jelentős segítség a munka megértéséhez, a szakemberek számára azonban inkább csak egy rekapitulatív rész. A gyermek- és serdülőkorú sportolók esetében köztudottan leggyakrabban a patello-femoralis ízület bántalmáról van szó, de ez nem feltétlenül vezet a tibio-femoralis ízesülések artrotikus elváltozásához. A térd mindhárom kompartmentjét érintő repetitív mikrotraumák után azonban hamarabb jelentkeznek a későbbi artrózis irányába mutató elváltozások.

Nagyon fontos része ennek a fejezetnek az alsóvégtagi tengelyállás vizsgálatával foglalkozó szakasz. A pécsi Ortopédiai Klinika abban a szerencsés helyzetben van, hogy a világon telepített mintegy 400 EOS röntgen készülék egyikével rendelkezik. Ez egy rendkívül alacsony sugárdózissal 2 és 3 dimenziós képalkotásra is alkalmas, akár szűrővizsgálatok végzésére is használható berendezés. A készülék részletes leírásával a szakmai közvéleményt megismerteti erről a részleteiben nem mindenki által ismert radiológiai vizsgálati lehetőségről, ami szerencsés esetben esetlegesen szolgálhatna az ország többi egyetemi klinikájára való telepítés gondolatának alapjául is.

Mindamellett ezzel a szofisztikált módszerrel végzett vizsgálataival sok tekintetben mindössze látványosan megerősíti azokat az ismert összefüggéseket és tényeket, amelyeket már a modern biomechanika tudományának kezdetén, a múlt század elején részben lefektettek. Újdonság a munkájukban, hogy kisgyerekek vizsgálatát is el tudták végezni ezzel a módszerrel. A megjelölt 2-16 éves korosztály kapcsán felmerül a kérdés, hogy a későbbiekben hangsúlyozott akkurátus beállítási igényeknek a kétéves, tipegő korban lévő gyermekek miképp tudtak megfelelni.

A munkának ez a része és az ebből származó konklúziók leginkább az EOS készülékkel rendelkező munkacsoportok számára fontosak.

Értelemszerűen van egy olyan előnye az EOS technikának, hogy a különböző térbeli deformitások mellett a legkülönbözőbb fémimplantátumok sem okoznak artefaktum keltési problémát. Ugyanakkor nem szabad elfeledni, hogy a legújabb CT készülékek, a Metal Artifact Removal (MAR) algoritmussal kiegészítve már nagyon sokszor közel teljesen artefaktum mentes, és műtéti tervezésre alkalmas képeket nyújtanak. A legnagyobb hasznát ennek a felvételi technikának az alsóvégtag tekintetében a szövődményes műtéti esetek kivizsgálásában és műtéti tervezésében látom. Ez vonatkozik a mozgásszervi sebészet teljes vertikumára, mind az ortopédiai, mind a traumatológiai ellátás területén.

AZ EOS technika nagy előnye, amit sikeresen alkalmaznak is, hogy egyidőben és a már hangsúlyozott minimális sugárterheléssel a deformitásokat térbeli módon, tehát tengelyeltéréseket és rotációs eltéréseket egyszerre tudnak elemezni. Bár nem hangsúlyozza a munkájában, de tudom, hogy további lehetőségeik is biztosítottak, melyekkel bizonyára élnek is, miszerint az így nyert fájlokat további szerkesztés, analízis és műtéti tervezés céljából megfelelő mérnöki rajzprogramokban lehet szerkeszteni és módosítani, vagyis azok 3D tervező programokba konvertálhatók.

Nem érzem a súlyát annak a megállapításnak, hogy az alsóvégtagi 3D rekonstrukció tengelydeformitások esetén is alkalmazható. Miután az igen bonyolult, és sokszor nehezen értelmezhető scoliosisos görbületek is jól vizsgálhatóak az EOS felvételek alapján, egy ennél sokkal egyszerűbb deformitásvizsgálat valahol evidens. Vizualitása, mérhetősége és egyetlen képen való megjelenítő képessége ugyanakkor egyben látványos és hasznos eszköze az alsóvégtagi deformitásanalízisnek.

II.

Az értekezés nagyon értékes része a második fejezet, amelyben Jelölt a gonartrózissal kapcsolatos kísérletes munkáját mutatja be. Biofizikusokkal végzett együttműködésben a humán hyalinporc kalorimetriás módszerrel való vizsgálhatóságát tisztázták első lépésben.

Tekintettel arra, hogy a mozgásszervi sebészet tevékenységétől ez az alapkutatási módszer távol esik, szemléletesen és a megértéshez szükséges módon ismerteti ezt a vizsgálati módszert. A munka során első lépésben azt vizsgálták, hogy ezzel a módszerrel lehetséges-e az ép és a degenerált hyalinporc közötti különbség objektív kimutatása. Ép csontként a pécsi Ortopédiai Klinika csontbankjának fiatal

egyénekből származó, valóban jó állományú porcából vett mintákat vizsgáltak. Nem derül ki a leírásból, hogy ezek a minták szobahőn vagy testhőn lettek vizsgálva.

Miután ez a módszer kivitelezhetőnek bizonyult, következő lépésben az artrózis mértékét is megkísérelték kalibrálni. A vizsgálathoz szükséges anyagot a térdprotézis műtétek során lefűrészelt osteochondralis csontdarabok porcborítékából nyerték. Bíráló számára nem teljesen érthető, hogy térdprotézisre szoruló betegek mediális femurcondylusán miképp találtak még 3 mm átmérőjű cilindrikus porcgraftok vételére alkalmas területet, illetve, ha azt egy mechanikaliag megkímélt területről vették, az mennyire tükrözte a legrosszabb állapotú porcrészek valós állapotát.

Mindezek után kísérletes állatmodellt állítottak elő, és azon vizsgálódtak. Ennek során arra kerestek választ, hogy a humán nagyízületek dimenziójánál jóval kisebb méretű ízületeknél is – esetükben nyulaknál-, használható-e a módszer, valamint, hogy a kísérletes térdízületi artrózis modellük megfeleltethető-e a humán klinikumban észlelhető artrózisnak, és a degenerációt kiváltó tényező időbeli fennállása és az artrózis mértéke között találhatóak-e összefüggések? Az állatkísérletek után bizonyos rapid lefolyású porcdestrukciók elemzését is elvégezték, mint például a szeptikus arthritisekben létrejövő tönkremenetelt.

Minthogy a kísérleti munka minősített részét képezik az állatkísérletek, fontos lett volna a vonatkozó állatkísérleti engedélyek (illetékes Állatjóléti Bizottság regisztrációs szám és Kormányhivatal által kiadott engedély) csatolása, és hasznos lett volna néhány állatműtétes kép bemutatása is. Összetett kérdésfeltevésekre alapozott vizsgálatuk a munkahipotézist igazolta, ezáltal egy új megközelítési lehetőséget adtak, ami feltételezhetően nem kizárt, hogy válogatott esetekben a klinikumban is használhatóvá válna.

Különösen értékesnek tartom a patella porcfelszínét módosító eljárások elemzése területén végzett vizsgálataikat. Ismerve az EU konform kísérleti állattartás költségeit, irigylésre méltó, hogy egy éven túli állattartásra is adódott lehetőségük. Mind a mai napig vitatott, hogy mely esetekben hagyjuk intakt módon az eredeti patella felszínt, végezzünk patella gombbal patello-femoralis totál pótlást vagy spongializációt végezzünk. A patellaporc megindult tönkremenetele intakt állapotban hagyott patella esetében több vizsgálat alapján progrediálhat. A patella gombra pedig sarjszövet húzódik fel, ami kifejezetten sejtdús, erősen vaszkularizált szöveti képet mutat és ebben idegentest reakciót is megfigyeltek. A spongializáción átesett térdkalácsoknál nagyon érdekes megfigyelés, hogy a mélyebb rétegekben elhelyezkedő sejtek porcsejtekké differenciálódtak. Ennek a kérdésnek a tisztázása, legalábbis a tisztázási folyamat elindítása, kifejezett érdeme szememben ennek a munkának, ugyanis az elülső térdfájdalom a térdprotézis műtétek után továbbra is egy viszonylag gyakran felmerülő probléma és a három általuk is vizsgált mód közötti választás nem mindig egyértelmű, illetve, ha egy

intézmény egyértelműen dönt is valamelyik módszer mellett, nem biztos, hogy az a legcélravezetőbb. Ezeket a kísérleteket birkákon végezték el és megerősíti azt a számos intézményben, így saját klinikánkon is meglévő gyakorlatot, hogy a spongializáció az egyik leggyakrabban alkalmazott megoldás a patella ellátásában.

III.

A harmadik fejezetben a modern térdprotézis endoprotetikával foglalkozik. A fejezetet egy nagyon jól összeszedett szakmatörténeti áttekintéssel kezdi, amelyben a heroikus korai kísérletektől kezdve szépen levezeti a mai primer térdízületi protetikáig terjedő nagyívű fejlődési szakot. Szerencsésebb lett volna ebben a részben képi dokumentációkat is alkalmazni, mindamellett a protetikával foglalkozó szakemberek számára ez egy nagyon értékes összefoglalást nyújt és segít megérteni azokat az előremutató, illetve vakvágányon haladó munkákat, amelyek a további fejlesztéshez feltétlenül jó iránytűként szolgálnak.

A továbbiakban beszámol arról, hogy a Mayo Klinikáról kiindult kezdeményezés alapján a világ fejlett országaiban elterjedt csípőprotézis regiszterek igen sikeresek. A térdízületi protézis regisztert Magyarországon a pécsi munkacsoport Than Professzor közreműködésével vezette be és üzemeltette öt évig. Bár azóta felállt a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő által irányított endoprotézis regiszter, de ennek a tevékenységnek az elindítása feltétlenül a pécsi munkacsoport érdeme.

A primer endoprotézis választás területén részletesen foglalkozik a szánkóprotézis / totál térd endoprotézis alkalmazása körüli szakmai megosztottsággal. Alapvetően továbbra is elfogadhatónak tartja, hogy indokolt esetekben megfelelő indikációval és technikával továbbra is ez legyen a választott megoldás.

A fejezet további részében szisztematikusan bemutat különböző nehéz, primer protetizálási feladatokat, amelyek között a legkülönbözőbb indikációkkal szerepelnek jó eredménnyel végződött, szépen dokumentált esetek. Ez a rész egyben jól mutatja a hazai III. szintű ellátóhelyekre háruló feladatok diverzitását is.

Kitér a minimál invazív technika alkalmazásának lehetőségére, ami azonban a gyakorlati tapasztalat szerint nem minden esetben célravezető, főleg a bonyolult és a fejezet korábbi részében tárgyalt, technikailag nehezebb eseteiben nem választható megoldás. A navigációs technika mellett megemlíti - saját tapasztalat nélkül - azt a jelenleg egyes helyeken forrongóvá vált témát, miszerint szükséges-e személyre szabott instrumentáriummal operálni a térdprotéziseket? Szakmai véleményem és meggyőződésem az, hogy kifejezetten káros a primer, „normálnak mondható" esetek ily módon való

műtéte, ugyanis teljesen feleslegesen készítünk egy igen nagy többletkiadással járó, egyszer használatos beültető műszert. A térdízületi protézis beültető műszerek egyik specifitása éppen az, hogy a minor anatómiai eltérések korrekciójának lehetőségét is magukban hordozzák. Magyarországon is vannak az egyedi sablonok tervezésére és előállítására felkészült biomechanikai laboratóriumok, de még valid kérés ennek a technikának az alkalmazására nem fogalmazódott meg.

IV.

A munka utolsó fejezetében a térd endoprotetika sebészi szövődményeivel és azok ellátásával foglalkozik. A munka felépítésének egységessége jegyében itt is egy irodalmi áttekintéssel indítja a fejezetet.

A közismert megoldások mellett a szeptikus szövődmények területén egy érdekes, nem igazán elterjedt, saját maguk által már kipróbált módszert is bemutatnak, amit a Stolzalpe Klinikán látottak alapján végeztek el. Bemutatott esetükben egy all-poly tibiális komponens Staphylococcus epidermidis okozta lazulását ún. mobil spacer behelyezésével oldották meg, ami egyben a stabil femorális komponens benntartását jelentette a spacer viselés ideje alatt, majd revíziós totál térdprotézis beültetésére került sor. Műtétük jó funkcionális eredménnyel zárult.

Őszintén beszámol a strukturális allograftokkal végzett pótlások hosszabb távú sikertelenségéről.

A munka utolsó fejezete az aszeptikus lazulás kérdéskörével foglalkozik. Ez gyakorlatilag a legtöbb térdprotézis műtét hosszútávú szövődményeként jelentkezik, ami egyébként a betegnek ígért kihordási idő végénél járó biológiai elváltozásként is felfogható. Mint írja, a folyamatot korábban cementbetegségnek is véleményezték és a PMMA biológiai hatásaival hozták össze. A cement allergizáló hatása mind a mai napig gyakorlatilag alapkutatás szinten vizsgálhatatlan, ugyanis a csontcement olyan különböző monomer fázisokat, oldószert, prépolimerizált fázist, iniciátort, stabilizátort, radiolucens anyagot és adalékokat tartalmaz, hogy biológiai kísérletre, prészenzibilizációs kísérletekre alkalmatlan, ugyanis lehet, hogy a negatív bőrpróbák után az időközben valamelyik komponens irányába érzékenyített allergénként viselkedő anyag miatt alakulna ki a csontcementtel szembeni immunreakció.

A 186-ik oldalon: „A lazult implantátum körül egy synoviához hasonló szövet (pszeudomembrán) alakul ki...", ez természetesen elírás lehet, itt synoviumra kellett, hogy gondoljon a Szerző.

Ugyanezen az oldalon írja a következőt: *„A fejlesztések másik iránya a mechanikai terhelés csökkentése, elsősorban kinematikailag megfelelő protézisek létrehozásával, mozgó felszínek alkalmazásával, illetve az oszteintegráció serkentésével cement nélküli protézisekkel."*

A megállapítással biomechanikai szempontból nem tudok egyetérteni, ugyanis akármilyen implantátum is legyen beültetve a térdízületbe, a használat során a csontokra ható terhelést ez nem tudja csökkenteni, ez ellentmondana a klasszikus mechanika tényeinek.

Az oxinium alapú protézisekkel sem ezt a célt tűzzük ki magunk elé. Reológiai és immunológiai hatásai jobbnak tűnnek, nagy a karcolással szembeni ellenállása. Nem tartom szerencsésnek a következő mondatot sem: *„Hosszú távú tapasztalat ezekkel azonban még nincs, ezért* ***további kutatások szükségesek*** *az eredményesség megállapítása érdekében".*

A kutatások helyett gyakorlati tapasztalat szerzésről beszélünk, ugyanis emberkísérletet nem végzünk és gyakorlatilag ezeknek a protéziseknek az alkalmazása már folyamatban van.

A fejezet egyébként részletesen és jól tárgyalja az aszeptikus lazulás problémakörét, annak legdurvább, késői jelentős csontpusztulással járó formáit és az előző fejezetekhez képest szépen sikerült saját esetekkel demonstrálja ezen a téren való jártasságukat és a szóban forgó módszerek sikeres alkalmazhatóságát.

Összefoglalva elmondható, hogy Than Péter Professzor akadémiai értekezését egy igen aktuális témából, annak elismert hazai szakértőjeként írta meg. Munkáját, mely egyben jó összefoglalója a térdízületi endoprotetika egészének, a gonartrózisra prediszponáló tényezők és azok korszerű vizsgálati lehetőségeinek bemutatásától kiindulva, alaptudományi szintű ex vivo és állatkísérleti megközelítésekkel folytatja, majd a protetizálás történetét és napjainkra letisztult módozatait mutatja be, végül összefoglalja a primer és revíziós technikák számos érdekes problémáját. Teszi mindezt egy szépen dokumentált, alapos irodalmi alátámasztottságú, számos részletében alapműnek tekinthető műben.

Új tudományos eredményként tudom elfogadni a következőket:

1. Jelölt fiatal és középidős populáción kérdőíves módszerrel, majd radiológiai vizsgálattal reprezentatív felmérést végzett a térdízület degeneratív elváltozásaival kapcsolatban, hazánkban elsőként.
2. Magyarországon úttörőként bevezette az EOS radiológiai módszert az alsóvégtagi komplex, térdet is érintő deformitások analitikus képelemzésére.
3. Munkatársaival meghonosította és hosszú éveken át gondozta a térdízületi protézis regisztert, felzárkóztatva ezáltal a szakma hazai résztvevőit a nemzetközi színvonalhoz. Mindez lehetőséget

ad, hogy saját eseteink eredményét kritikusan és statisztikusan meg tudjuk állapítani, illetve képet adjon a hazai térd endoprotetikához kötődő szükségletekről.

4. Biofizikusokkal kooperálva kidolgozta a hyalinporc kalorimetriás vizsgálatát. Ezt követően bebizonyította, hogy a módszer alkalmas a porc degeneráltsági fokának megítélésére, illetve igen vékony porcrétegekből vett minta is alkalmas a vizsgálódáshoz.
5. Állatkísérletekben bizonyította a térdízületi totál endoprotézis műtétek során sokak által gyakran alkalmazott patella spongializációs technika létjogosultságát. Vizsgálatai során megállapítást nyert, hogy a spongializáción átesett térdkalácsoknál a mélyebb rétegben elhelyezkedő sejtek porcsejtekké differenciálódnak.

A doktori művel kapcsolatban az alábbi kérdéseket szeretném feltenni a jelöltnek:

1. Végeztek-e költségelemzést, ami az EOS használatával a vizsgálat egészségkímélő hatását, bekerülési költségét és a készülék megtérülését vizsgálta volna?

2. Mi a véleménye a juhok hyalinporcának összevethetőségéről az emberével, ugyanis a birka femurja az emberi femurnál sokkal erősebb, illetve a spongióza állománya rendkívül tömött?

3. Mi a személyes véleménye a hagyományos instrumentáriummal, a navigációval, illetve az egyedi készítésű vágósablonnal végzett rutin térprotézis műtétekről cost-benefit szempontból?

4. A „mobil spacer" típusú műtéteknél nem fél-e a benthagyott fém implantátum felszínének kolonizáló hatásától?

5. Miben látja a fejlődés további útját a térdízületi endoprotetikában?

6. Minden eddigi tapasztalatát összevetve miben látja a helyes indikációt a cementezett és a cement nélküli térdprotézis választásra?

A szépen összeállított dolgozathoz és a mögötte lévő munkához gratulálok és további eredményes munkát kívánok!

Debrecen, 2021. 02. 05.

Prof. Dr. Csernátony Zoltán
az MTA doktora