

Hivatalos bírálói vélemény Dr. Szalai Eszter „Az emberi szem in vivo és ex vivo vizsgálatainak prognosztikai jelentősége elülső és hátsó szegmentumot érintő kórképekben” című doktori értekezéséről

Köszönöm, hogy felkértek Dr. Szalai Eszter MTA Doktori értekezésének hivatalos bírálatára.

A szerző a szem elülső és hátsó szegmentumának modern képalkotó eljárásokkal történő vizsgálatával szisztémás betegségek szemészeti manifesztációit kutatja, hogy segítse ezen betegségek korai felismerését, illetve a további betegség megelőzését.

A dolgozat összesen 178 oldal, a „Rövidítések jegyzékét” a „Bevezetés”, majd két oldalon a „Célkitűzések” fejezet követik. A „Célkitűzések” fejezet 3 pontja köszön vissza a további fejezetekben is. A „Betegek és módszerek” fejezet 20 oldal, majd az „Eredmények” fejezet következik 38 oldalon keresztül. Ezt a „Megbeszélés” fejezet, utána egy oldalon a tárgyszavak fejezet, 4 oldalon keresztül pedig az „Új eredmények összefoglalása és klinikai jelentőségük” majd ugyanez angolul követi. A 134. oldaltól 32. oldalon keresztül bőséges „Irodalomjegyzék” található, melyen belül a szerző összesen 288, a témához kapcsolódó irodalmat citál, közte a legújabban megjelent nemzetközi és hazai irodalmat is. Itt a hazai szerzők közül megemlíti többek között Berta, Németh, Csákány, Erdélyi, Gáspár, Pokorny, Tóth, Lilik, Nagy, Somfai, Módis, Hassan, Kölkedi, Varga, Deák, Felszeghy, Káposzta, Malik, Rentka, Szűcs, Szekanecz, Gesztelyi, Zsuga, Aszalos, Szodoray, Kemény-Beke, Marsovszky, Resch, Toldi, Legány, Kovács, Balog, és Medgyesi nevét. Az irodalom jegyzéken belül a szerző a „Publikációk, melyek felhasználásra kerültek az értekezés megírásához” fejezetben a dolgozat témaköreihez hasonló bontásban összesen 14 közleményt, majd az értekezés témájához kapcsolódó publikációkként 6 közleményt, az egyéb, jelen értekezéshez nem felhasznált angol nyelvű közlemények listájában 46 közleményt, míg magyar nyelven írt közleményként 12-t sorol fel. Ezután a „Scientometria” (176. oldal) és végül a „Köszönetnyilvánítás” (177. oldal) következik.

A tudományos folyóirat cikkek száma 73 ebből az első szerzős folyóirat cikkek száma 17 (összes hivatkozás 407), az utolsó szerzős folyóirat cikkek száma 8 (összes hivatkozás 22).

Az utolsó tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2012-) teljes tudományos folyóirat cikkek száma 51 (összes hivatkozás 767).

Az utolsó 10 év (2014-2024) tudományos, teljes, lektorált folyóirat cikkeinek száma 41 (összes hivatkozás 526.)

Független hivatkozások száma: 1123

Hivatkozások teljes száma 1213

Összesített impakt faktor 130,937

Hirsch index: 20

Ezek figyelemre méltó, imponáló számok.

A dolgozatban használt rövidítések magyarázatát betűrendben a 4-6. oldalon sorolja fel, itt hiányolom a BRCA1 (lásd 33. oldal 6. sor), és a VD = vaszkuláris denzitás, (50. oldal 3.sor) és az ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (50. oldal 4. sor) rövidítések magyarázatát. A gének rövidítéseit – amennyiben magára a génre, és nem a fehérje termékre vonatkozik – (pl. 33. oldal 2. bekezdés: BAP1, EIF1AX, GNA11, GNAQ, SF3B1) az irodalomban dőlt betűkkel szokták írni.

A „Bevezetés”-ben rövid anatómiai áttekintést ad a vizsgálni kívánt szövetekről (szaruhártya, retina, uvea) valamint a könnyfilm, szerkezetéről illetve működéséről. A szaruhártya esetében az újabban elfogadott Dua réteg (mint a Descemet előtti hártya) említését, illetve az endothel sejteknél található zonula occludensek mellet a zonula adherensek megemlítését hiányolom.

Ezután ismerteti a vizsgálatokban alkalmazott képalkotó eljárásokat, így az in vivo konfokális mikroszkópiát, a könnyfilm vizsgáló eljárásokat, a Pentacan High Resolution-t, az OCT-t és az OCT angiográfiát (OCTA). Leírja ezen módszerek működési elvét, amit jól érthető ábrákkal is szemléltet (pl.: 3. ábra, 6. és 7. ábra), és jó minőségű saját ábrákkal mutatja be az egyes vizsgálatok eredményeit is (pl.: 4. ábra, 5., 8., és 9. ábrák).

Ugyancsak a bevezetés része azon szisztémás betegségek ismertetése, melyek szemészeti vonatkozásai a későbbiekben részletes vizsgálatra kerülnek.

Így a száraz szem definícióját, csoportosítását, majd a diabétesz mellitusz típusait, azok jellemzőit és szemészeti szövődményeit, azután pedig a COVID-19 betegség, majd a szisztémás szklerózis és a migrén szemészeti vonatkozásait, végül az uvea melanoma jellemzőit tárgyalja.

Az értekezés fő célja olyan non-invazív biomarkerek azonosítása, melyekkel a korábban felsorolt progresszív betegségek korán felismerhetőek, és így a később visszafordíthatatlan szemészeti illetve általános szövődmények megelőzhetőek. A célkitűzéseket az alábbi 3 pontban lehet összefoglalni, melyek pontok visszaköszönnek a további („Betegek és módszerek”, az „Eredmények” és a „Megbeszélés”) fejezetekben is:

- 1.) A szemfelszíni egység vizsgálata szisztémás betegségekben, így Sjögren szindrómás betegekben, szisztémás szklerózisban és epizodikus migrénben szenvedőknél.

- 2.) Szisztémás betegségek szemészeti mikrovaszkuláris és neurodegeneratív eltéréseinek vizsgálata SARS-CoV-2 fertőzésen átesett, valamint diabétesz mellituszban szenvedő betegeknél.
- 3.) Uvea melanoma prognosztikai faktorai, mutációs és metasztatikus rátájának vizsgálata, melyben kitértek a nervus optikus invázió mechanizmusának és rizikófaktorainak vizsgálatára, és enukleált bulbusokban a BAP1 expresszió vizsgálatára is. Az uvea melanoma mutációs és metasztatikus rátáját nagy adatbázisok metaanalízisével számították ki, és számításokat végeztek arra a tumorméretre vonatkozóan, melynél a mikrometasztázisok elszaporodása megkezdődik. A tumor növekedését és kettőződését figyelembe véve a primér uvea melanoma BAP1 expresszió elvesztési idejét kalkulálták ki.

Megjegyzések, kritikai észrevételek:

A disszertáció jól tagolt, a formai követelményeknek megfelel. Összesen 20 jól áttekinthető táblázat, illetve 36 ábra segíti a dolgozat megértését. Az ábrák némelyikénél (Pl.: 1./B Ábra, 2. Ábra, 30. Ábra) a magyarázó szöveg a nagyon kis betűméret miatt nem, vagy csak igen nehezen olvasható.

Az egyes vizsgálatokba retrospektív vagy (megfelelő betegtájékoztatót követően) prospektív módon, kellően nagy számú beteget vontak be egyértelmű beválogatási, illetve kizárási kritériumok alapján. A kutatási tervek összeállítása a Helsinki Deklaráció alapján történt, a Regionális Kutatás Etikai Bizottságok a betegek bevonását jóváhagyták. A különböző statisztikákhoz megfelelő statisztikai módszereket alkalmaztak, így a statisztikai eredmények értékelhetőek, hitelesek.

Külön dicséret jár a mikroszkópos és a réslámpás felvételekért (lásd pl.: 4. Ábra, és 5. Ábra ábra), illetve az OCT felvételek kiváló minőségéért (pl. 9. Ábra), amik a szerző saját felvételei, illetve, ha kollégái készítették, azokra hivatkozik (lásd pl. a 8. Ábrát, ami Dr. Kölkedi Zsófia saját ábrája).

Helyenként ugyan keveredik a magyaros és latinos (angolos) írásmód (pl.: ideghártya majd chorioidea (itt lehetne érhártya), vagy cornea helyett lehetne szaruhártya, de ez nem zavaró. Összességében nagyon következetesen a magyaros, elfogadott írásmódot használja, minimális a gépelési hiba illetve elütés, ami a gondos munkát igazolja, és egyben segíti a bírálót is a dolgozat olvasásában.

Ritkán előfordul központosítási (vessző) hiba (pl.: 7. oldal: törőerővel, főként), illetve egyeztetési hiba (pl.: 7. oldal: amelyet ...borítja).

10. oldal: a RPE nem a külső retinárésze?

A 41. oldalon a 7. sorban a „negatív volt a ...rendellenesség” helyett egyszerűbb lett volna azt írni, hogy „nem volt ...rendellenesség”, a 49. oldalon a 13. sorban elírás a „felszínének” szóban, a 69. oldal 20. Ábra képaláírásában a „mikroszkópáis” szó helyesen „mikroszkópos”, a 81. oldalon a HbA1C-ben a „c” helyesen kis betű, gépelési hiba van a 93. oldal 4. sorban a „sejtosztódásonként” szóban, elírás van a 129. oldalon alulról a 2. sorban az „alakulnak” szó írásánál, a 114. oldalon a 9. sorban a „daganatok” szó írásánál. A 101. oldalon a „transzdifferentiálódhatnak” szó helyett a „differentiálódhatnak” jobb lett volna (alulról a 4. sor). Az „inváziójának” (113. oldal) illetve „inváziójának” (85, 86, 112, 113 oldal) szó kétféleképpen van írva.

Kérdések:

A könny ozmolaritás napszakos változását mi magyarázza, és az milyen mértékű? A Schirmer és a BUT értékek is mutatnak ezek szerint napszakos ingadozást? Mikor javasolja ezeket mérni?

A 40. oldalon a Schirmer 1 kóros értéke <10 mm/5 perc, míg a 41. oldalon <5 mm/5 perc érték szerepel kórosként.

A TearLab készülékkel mért ozmolaritást >316 mOsm/L értéknél tartja kórosnak (lásd 41. oldal), de az eredmények alapján nagy beteganyagban sem a nem-Sjögren szindrómás, sem a Sjögren szindrómás, sem a kontroll (normál) szemek esetében nem mértek ilyen kóros átlag értéket (lásd 62. oldal 2. táblázat).

Jól gondolom, hogy a TearLab ozmométernek a klinikai gyakorlatban nincs jelentős szerepe (főleg gyakorlati előnye), hiszen ahogy a 64. oldalon írja is a szerző, „a könny ozmolaritás nem tudott különbséget tenni az egészséges és a száraz szem között”. A szerző szerint a mindennapi klinikai gyakorlatba hogyan illeszthető az ozmolaritás vizsgálata? Mennyibe kerül egy vizsgálat, milyen drága a műszer és mennyi ideig tart egy vizsgálat? A szerző javasolja rutinszerű alkalmazását, vagy csak olyanoknál, akiknél a Schirmer és a BUT teszt nem ad egyértelmű eredményt?

A táblázatoknál az egyes csoportokhoz szerencsés lett volna odaírni az esetszámokat (Pl: 2. táblázat).

A szisztémás sclerosiss (SSc) betegcsoportban a 4. táblázatban összefoglalt vizsgálatnak nem látom értelmét. Számomra olyan, mintha diabeteszes betegeknél azt vizsgálnánk, hogy a jobb vagy bal szemben van több mikroaneurizma, vagy kemény, illetve puha exsudatum. Az SSc betegek és egészségesek összehasonlítása (lásd 5. táblázat) fontos, de a jobb és bal szem

összehasonlításának sem klinikai relevanciája, de még tudományos hasznossága sincs. Végül a szerző is megállapítja (lásd 66. oldal) ahogy az várható volt, hogy „a jobb és bal szem között nem volt szignifikáns különbség a szaruhártya sejtsűrűségének egyik paraméterében sem”.

Milyen jelentőséget tulajdonít annak, hogy a vizsgált 33 SSc betegből egynél a bazális hámban spirálszerű, hiperreflektív, extracelluláris anyagot találtak?

A 71. oldal utolsó bekezdésében mit ért a szerző az alatt, hogy „A száraz szem lehetséges zavaró hatását kiszűrve...”

Mit ért az alatt, hogy „A betegek egyike sem számolt be szemészeti panaszokról, kivéve a már meglévő szemszárazság enyhe romlását” (72. oldal) Ezt a betegek hogyan élték meg? Többször kellett csepegtetniük, vagy nem használt a korábbi kezelés?

Mivel magyarázza azt, hogy a COVID-os és az egészséges csoport között átlagosan 13,93 héttel a diagnózis után szignifikánsan alacsonyabb volt a hátsó stromális keratociták sűrűsége a SARS fertőzésen átesett betegeknél, míg a corneális hámsejtek, az endothelsejtek és az elülső corneális keratociták sűrűségében nem volt szignifikáns különbség. Ez azért is érdekes, mert a szaruhártya alacsony anyagcseréjű (braditrop) szövet, és az is érdekes, hogy a sejtsűrűség változás csak egyetlen réteget érint, az előtte-mögötte lévő rétegek nem változtak szignifikánsan.

A Covid-19 betegségben végzett in vivo konfokális mikroszkópia során minden vizsgálatot a cornea centrumában végeztek? Volt-e különbség a vizsgált paraméterekben a cornea centruma és perifériája, esetleg a nazális-temporális, vagy az alsó-felső területe között? Ezt azért is kérdelem, mert a 79. oldal első sorában azt írja, hogy „Statisztikailag szignifikáns különbséget állapítottunk meg az idegrost szélesség (NFW) és a nazális vaszkuláris denzitás (VD) között a felszínes ...és mély kapilláris plexus esetében ...”

Az, hogy 11,17 év átlagos diabétesz fennállási idő mellett a felszínes kapilláris plexusban a FAZ kiszélesedése csak határeset szignifikáns volt, azt jelentheti, hogy a betegek VC kontrollja nagyon jó kellett, hogy legyen (az átlag HbA1c 7,28 volt) - egyetért ezzel a megállapítással? Ennek tükrében viszont érdekes, hogy a HbA1c nem mutatott szignifikáns korrelációt egyik OCT angiográfiás paraméterrel sem.

95. oldal 7. sorban: A tumor átlagos térfogata mm³-ben van megadva: „a tumor átlagos térfogatát 913mm³ ± 865mm³-nek mértük” - ez alapján a tumorok átlagos mérete kb. 10 x 10 x 9 mm lenne, ami elég nagy méretnek számít. Valóban ilyen nagy volt az átlagos tumorméret? Azért is érdekes a kérdés, mert a 122. oldalon a 36.ábra magyarázatában azt írja, hogy „Az átlagos primer tumort 350 mm³ térfogatnál diagnosztizálják, 9,5-38 évvel a tumor kialakulása után.”

A „Megbeszélés” (99. oldal) 1.1 pont első két mondata így hangzik: „A könny ozmolaritás mérését a száraz szem diagnózis arany standardjának tekintik, Újabban a könny ozmolaritását tartják a száraz szem szindróma legjobb egyedi előrejelzőjének.”

A későbbiekben írtak ezt nem hogy nem támasztják alá, de részben ellentétben is állnak ezekkel az állításokkal.

Pl. a következő mondat: „feltételezhetően jelentős szerepe van...” „A Sjögren szindrómásoknál szignifikánsan magasabb volt az ozmolaritás, mint a nem Sjögren szindrómában, de az egészséges és száraz szemű alanyok között nem állapítottak meg szignifikáns különbséget”. Versura és mtsai szerint „az ozmolaritás, mint egyetlen teszt a normál és száraz szem megkülönböztetésében rosszul teljesített” A szerző Messmer és mtsai-hoz hasonlóan arról számol be, hogy „a könny ozmolaritás nem tudott különbséget tenni a száraz és egészséges szemek között”. A szerző ezt azzal magyarázza, hogy minden betegnél csak az egyik szemén vizsgálták a könny ozmolaritást, holott jelentős szemek közti variabilitás lehet - amit így figyelmen kívül hagytak. A szerző itt két cikkre hivatkozik (180., és 181., mindkettő 2010-ben íródott), melyekben nem találtam arra utalást, hogy a szemek között jelentős variabilitás lehet, ami szerintem is furcsa lenne, mintha azt állítanánk, hogy például a hipertóniás vagy diabeteses angiopátia vagy retinopátia a két szemet jelentősen különböző mértékben érinti. Ha viszont ez igazoltan így van, akkor a vizsgálatba minden beteg mindkét szemét be kellett volna vonni. Messmer azt is írja, hogy „a teszt 200 beteg vizsgálatán nem tudott különbséget tenni a száraz szemű betegek és a kontroll csoport között”, és „bár a TearLab rendszer egyszerűbb a korábban alkalmazott ozmolaritást vizsgáló eljárásokhoz képest, további vizsgálatokra van szükség ahhoz, hogy a klinikai vizsgálatokba a diagnózishoz be lehessen vonni”.

Végül azt is írja a szerző (100 - 101. oldal), hogy „a kontroll és száraz szemű betegek könny ozmolaritási értékei között jelentős átfedést figyeltek meg, illetve, hogy a TearLab rendszer valóban a könnymeniszkusz ozmolaritási viszonyairól ad tájékozódást, és a könnyfilm valódi ozmolaritására csak következtetni lehet. Ezért a készülék mérései önmagukban nem, csak a száraz szem hagyományos diagnosztikus tesztjeivel együtt értékelhetők”. Ezen mondatokat olvasva újból felmerül a kérdés, hogy akkor miért is arany standard ez a vizsgáló módszer?

A 111. oldal első mondata alapján nem egyértelmű, hogy melyik kvadránsban is csökkent a retinális érsűrűség?

104. oldal: Véleménye szerint mi az ok-okozati összefüggés a dendritikus sejtek (DC) sűrűsége és a migrén között?

106. oldal: Mi magyarázza a szignifikánsan magasabb dendritikus sejt sűrűséget enyhe COVID -19 fertőzés után az egészséges önkéntesekhez viszonyítva?

A 112. oldalon a 3.1 bekezdés első két mondata után hiányolom a hivatkozást.

A 127. oldal első mondata ellentmondást tartalmaz, amennyiben „hospitalizációt nem igénylő, enyhe vagy tünetmentes SARS -CoV-2 infekción átesett...” betegeket említ, ugyanakkor a SARS-CoV-2 definíciója = „Súlyos akut légzőszervi szindrómát okozó koronavírus – 2” (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus – 2) lásd 6. oldal

Új tudományos eredményként a következő téziseket fogadom el:

- Elsőként írták le a szisztémás sclerosisban szenvedő betegek szaruhártyájának ultrastrukturális jellegzetességeit in vivo.
- Migrénes betegeknél a szaruhártya dendritikus sejtsűrűségének és a dendritikus sejtek területének jelentős növekedését mutatták ki, ami neurionflammáció jelenlétére utal.
- SARS Cov-2 fertőzésen átesett oltatlan betegeknél OCT angiográfiával és konfokális mikroszkóppal szimultán végzett vizsgálatok során a retinális mikrovaskuláris károsodást és a corneális neurodegenerációt egyidejűleg mutatták ki.
- Az irodalomban először közölték a szaruhártya sejtes és ultrastrukturális eltéréseit SARS Cov-2 infekciót követően, ami a betegség neuroinflammatorikus következményeit jelezhetik.
- Az irodalomban elsőként közölték azon megállapításukat, hogy a cornea szubbazális idegi plexusa és az ideghártya kapilláris hálózata még az oftalmoszkóppal látható szemfenéki elváltozások megjelenése előtt egyidejűleg károsodik cukorbetegség esetén.
- Vizsgálataik során megállapították, hogy a sejtmagban észlelt erős BAP1 festődés jobb prognózissal, szignifikánsan hosszabb metasztatizámentes túléléssel jár a csökkent immunreaktivitással járó eseteknél. Ez összefügg a BAP1 mutációi következtében kialakult csökkent génexpresszióval.

Vélemény:

A jelölt meggyőzően mutatta meg szakmai felkészültségét a szemészet számos területén, akár a különböző struktúrákat (könnyfilm, szaruhártya, retina, uvea daganatok), akár a különböző modern vizsgálómódszereket tekintjük. A jelentős nemzetközi folyóiratokban publikált vizsgálatok mind bizonyítják jártasságát a statisztikai módszerek alkalmazásában és értékelésében.

Publikációinak scientometriai értékei (nagyszámú, nemzetközi lapban megjelent közlemény, azok magas impaktfaktora és idézettsége) igazolják tudományos és kutatói munkásságának értékes voltát.

Mindezek alapján a fokozatszerzési eljárás folytatását, és a doktori értekezés nyilvános vitára bocsátását javaslom és támogatom.

Pécs, 2024. december 30.

Dr. Biró Zsolt
egyetemi tanár, az MTA doktora