

Válasz Dr. Szentmáry Nóra Professzornőnek

Tisztelt Professzor Asszony!

Köszönöm disszertációm elbírálására fordított idejét, precíz, minden részletre kiterjedő értékelését és az opponensi véleményt. Az alábbiakban ismertetem kérdéseire adott válaszaimat.

1. Jelenleg folytatnak-e további kutatásokat a szisztémás sclerosis, migrén és diabetes mellitus, illetve a SARS-Covid fertőzést követően, a konfokális mikroszkóppal végzett vizsgálatok alapján? Hogyan hasznosulnak a biomarkerekről szerzett információk a mindennapi klinikai gyakorlatban?

Jelenleg is folytatunk további kutatásokat, amelyek célja a *Sjögren-szindrómában* szenvedő betegek átfogó szemészeti és neurológiai vizsgálata, különös tekintettel a perifériás vékonyrost neuropátia kimutatására és a betegség komplex szemészeti manifesztációinak feltérképezésére. Vizsgálataink középpontjában az in vivo konfokális mikroszkóppal végzett szaruhártya idegrostok részletes, kvantitatív elemzése áll, amely lehetőséget ad a korai neurodegeneratív eltérések kimutatására Sjögren-szindrómában. Ezt a vizsgálatot kiegészítjük a könnytermelés mérésével LacryDiag berendezés segítségével. A neurológiai vizsgálatok részét képezi a hőérzet meghatározása speciális elektromos mérőeszközzel, valamint a bőr verejtékezésének vizsgálata tesztcsíkos módszerrel, amelyek a vegetatív idegrendszer működéséről adnak információt. A résztvevők egy vékonyrost neuropathia tüneteit feltáró kérdőívet is kitöltenek, továbbá axonreflex-tesztet végzünk elektroneurográfiával, valamint punch biopsziát is tervezünk a bőr vékonyrost neuropátiájának pontos meghatározására.

Ezen multidiszciplináris vizsgálati protokoll célja, hogy jobban megértsük a Sjögren-szindrómához társuló perifériás neuropátia és szemészeti eltérések patomechanizmusát, elősegítve a korai diagnózist és a személyre szabott terápiás megközelítések kialakítását ebben a betegcsoportban.

A *diabétesz mellitusz* tekintetében adatbázis (mind cukorbeteg, mind normál) létrehozásán dolgozunk, amely további kutatásoknak nyújt lehetőséget. Az új terápiás modalitások (pl.

szemaglutid) corneális neuroprotekcióban betöltött szerepe szintén foglalkoztat, ez irányba is tervezünk vizsgálatokat.

Migrénes betegek további bevonását is végeztük, ezzel kapcsolatban megjelent publikációnk (Patzkó Á, Pfund Z, Csutak A, Tóth N, Kölkedi Z, Kis-Jakab G, Bosnyák E, Rozgonyi R, Szalai E. Neurovascular changes of the retina and optic nerve head in episodic migraine. Sci Rep. 2024;14(1):20243.) igazolta, hogy epizodikus migrénes betegek esetében szignifikáns mikrovaskuláris károsodások és ehhez társuló strukturális elváltozások figyelhetők meg a retina és a látóidegfő szintjén. A domináns oldalon, amely a fejfájások túlsúlyos lokalizációját jelölte, csökkent makuláris érdenzitás, elvékonyodott ganglionsejt-réteg, valamint a foveális avaszkuláris zóna megnagyobbodása volt észlelhető. A migrén fennállásának időtartama inverz korrelációt mutatott a retina kapilláris plexusainak érdenzitásával. Eredményeink alátámasztják a migrén neurovaszkuláris eredetét, és kiemelik az OCT-angiográfia szerepét, mint potenciális non-invazív biomarkert a migrénes betegek szemészeti érintettségének korai felismerésében.

További érdekes tanulmányunkban vizsgáltuk a *COVID-19* vakcináció szerepét a corneális neurodegenerációra. A publikáció azóta elfogadásra került és megjelent (Szalai E, Nagy K, Kölkedi Z, Csutak A. Corneal nerve fiber morphology following COVID-19 infection in vaccinated and non-vaccinated population. Sci Rep. 2024;14:16801.) Ebben a vizsgálatban igazoltuk, hogy a COVID-19 fertőzésen átesett, SARS-CoV-2 elleni vakcinával oltott betegek szaruhártya szubbazális idegrosthálózatának morfológiai paraméterei szignifikánsan jobbak voltak, mint az oltatlan, fertőzött betegek esetében. Az oltott csoportban magasabb idegrost denzitást, hosszabb idegrostokat, nagyobb elágazódási sűrűséget és magasabb fraktál dimenzió értéket találtunk, amely potenciális neuroprotektív hatásra utal. Ezzel szemben az oltatlan fertőzöttek esetében kifejezettebb dendritikus sejt aktivációt és nagyobb érett DC méreteket figyeltünk meg, amely fokozott gyulladásos válaszra utalhat. Eredményeink alapján a SARS-CoV-2 elleni vakcináció csökkentheti a COVID-19 fertőzést követő corneális idegrost károsodás mértékét, de további, nagyobb betegszámú, longitudinális vizsgálatok szükségesek a hosszú távú hatások pontosabb megértéséhez.

A kvantitatív képalkotó biomarkerek, amelyeket vizsgálataink során az *in vivo* konfokális mikroszkópia, az optikai koherencia tomográfias angiográfia és a swept-source OCT segítségével határoztunk meg, egyre jelentősebb szerepet töltenek be a szemészeti klinikai gyakorlatban. Ezen technológiák segítségével nyert adatok, különösen a corneális idegrostok morfológiai paraméterei (pl. idegrost denzitás, idegrost hossz és elágazódási sűrűség), illetve a

retina érhálózatának denzitása és a foveális avaszkuláris zóna mérete, olyan objektív, kvantitatív biomarkereknek tekinthetők, amelyek előre jelezhetik a diabéteszes, illetve egyéb szisztémás betegségekhez társuló szemészeti szövődményeket.

A gyakorlatban ezek a biomarkerek lehetőséget kínálnak:

1. A preklinikai állapotok korai felismerésére – például a diabéteszes perifériás neuropátia és retinopátia még klinikai tünetek megjelenése előtti stádiumában történő detektálására. Az általunk vizsgált betegcsoportban az IVCN vizsgálatok során a corneális idegrostok károsodása korábban jelentkezett, mint a retina mikrokeringésének károsodása, amely korai diagnosztikai lehetőséget biztosíthat a szemészeti vizsgálatok során.
2. A progresszió és a terápia nyomon követésére – a kvantitatív paraméterek (például az idegrostok teljes hosszának csökkenése vagy a retina kapilláris hálózat denzitásának változása) segítenek monitorozni a betegség súlyosbodását, illetve az alkalmazott kezelések hatékonyságát. Ez különösen fontos lehet például cukorbeteg vagy COVID-19 fertőzésen átesett betegek esetében, akiknél a mikrocirkuláció és az idegrostok károsodása gyakran szubklinikusan is fennállhat.
3. A differenciáldiagnosztikában a biomarkerek, mint például a corneális idegrostok fraktál dimenzió vagy az idegrost elágazódások száma, segíthetnek elkülöníteni a különböző neuropátiás kórképeket, így pontosabb diagnózishoz és célzottabb terápiához vezethetnek.

A mindennapi klinikai gyakorlatban ezek az információk elsősorban a magas kockázatú betegek szűrésére és a szisztémás betegségek szemészeti manifesztációinak nyomon követésére használhatók. Például a cukorbeteg vagy poszt-COVID páciensek esetében végzett IVCN és OCTA vizsgálatok segíthetnek felismerni azokat a betegeket, akiknél fokozott a szövődmények kialakulásának kockázata, még mielőtt visszafordíthatatlan károsodások történnének.

Összefoglalva, a biomarkerek objektív, kvantitatív adatokkal támogatják a klinikai döntéshozatalt, hozzájárulnak a személyre szabott betegellátáshoz és lehetővé teszik a betegségek korai felismerését és célzott kezelését a szemészetben is. Jövőbeli célkitűzésünk ezek rutinszerű alkalmazásának integrálása a betegellátási protokollokba, különösen a diabetológia és a poszt-COVID szindrómák szűrésében és utánkövetésében.

2. Mennyiben befolyásolhatták, illetve befolyásolhatják szisztémás sclerosisban illetve migrénben a betegek által szedett gyógyszerek (pl. esetleges biológiai terápia stb.) az in vivo konfokális mikroszkópos eredményeket? Tekintetbe vették-e a szedett gyógyszereket vizsgálataik során?

Nagyon köszönöm a Bíráló észrevételét, amely jogosan hívja fel a figyelmet arra, hogy a szisztémás betegségekben, így különösen a szisztémás sclerosisban és a migrénben alkalmazott terápia – beleértve az immunmoduláns kezeléseket, a biológiai terápiaikat, illetve a különféle fájdalomcsillapítókat és egyéb szisztémás gyógyszereket – potenciálisan befolyásolhatják az in vivo konfokális mikroszkópos vizsgálatok során kapott eredményeket.

A vizsgálataink során minden beteg aktuálisan szedett gyógyszerét részletesen rögzítettük, azonban az elemzések során nem történt alcsoportosítás a különböző gyógyszer-típusokat szedő betegek között. Ennek egyik oka az volt, hogy a betegpopuláció korlátozott elemszáma nem tette lehetővé a gyógyszerek szerinti szegmentált statisztikai elemzést, mivel ez csökkentette volna az egyes csoportok összehasonlíthatóságát és az eredmények statisztikai erejét.

Tisztában vagyunk azzal, hogy egyes terápia – különösen az immunmoduláns és biológiai szerek – elméletileg befolyásolhatják az idegrostok regenerációját, az inflammációs válaszreakciókat, valamint a szaruhártya szöveteinek mikroszerkezeti tulajdonságait, ami hatással lehet az IVCN vizsgálatok során mért paraméterekre, például a szubbazális idegrosthálózat denzitására vagy morfológiájára. Ugyanez igaz lehet a migrén kezelésében alkalmazott bizonyos szerekre, például a triptánokra vagy a CGRP-antagonistákra, amelyek neurovaszkuláris hatásmechanizmusuk révén szintén hatással lehetnek az idegrostok állapotára.

A jövőbeni vizsgálataink során szeretnénk a gyógyszerek potenciális hatásait részletesebb elemzés alá vonni, és amennyiben a mintaszám megengedi, külön analízist végezni a terápiás csoportok szerint. Ezen irányú törekvésünk célja, hogy pontosabb képet kapjunk arról, milyen mértékben befolyásolja a szedett gyógyszeres terápia az in vivo konfokális mikroszkópiás paramétereket, és hogy ezek hogyan értelmezhetők a szisztémás betegségekhez társuló szemfelszíni elváltozások vizsgálatában.

3. Milyen különbségeket javasol a primer és szekunder Sjögren-szindróma szemészeti kezelésében a mérései alapján?

A primer Sjögren-szindróma általában autoimmun természetű és elsősorban a könnytermelésért felelős mirigyek krónikus gyulladását és károsodását okozza. Kezelésében a hagyományos műkönnnyek és magas viszkozitású gélek mellett a gyulladáscsökkentő kezelés (ciklosporin A vagy a külföldön elérhető lifitegrast szemcsepp a gyulladás csökkentésére, illetve rövid ideig tartó szteroid szemcsepp alkalmazható súlyos exacerbáció esetén), autológ szérumszemcsepp játszik fontos szerepet. A szekunder Sjögren-szindróma gyakran más autoimmun betegséghez (pl. rheumatoid arthritis, lupus erythematosus) társul és a kezelés során figyelembe kell venni az alapbetegséget is. A szekunder Sjögren-szindróma kezelése általában komplexebb, mivel az alapbetegség befolyásolja a szemészeti terápiák hatékonyságát és a tünetek alakulását. Emiatt az interdiszciplináris megközelítés elengedhetetlen.

Alapbetegség kezelése:

- Az immunmoduláns terápiák (pl. methotrexát, azathioprin vagy biológiai terápia) optimalizálása az alapbetegség kontrollálása érdekében. Ez közvetve javíthatja a szemészeti tüneteket is.
- Szemészeti terápia: A szekunder Sjögren-szindróma terápiája a primer Sjögren-szindróma kezelésével azonos módon történik, de a gyakran társuló gyulladásos szövödményeket (pl. episcleritis, scleritis) is kezelni kell.
- Ezek esetében szisztémás gyulladáscsökkentő kezelés (pl. kortikoszteroidok, immunszuppresszív szerek) szükséges lehet.
- Szteroidtartalmú készítmények óvatossággal adandók: Az alapbetegségtől függően szisztémás vagy helyi mellékhatások fokozott kockázata miatt.

4. Mit javasol, hogyan járjuk el a primer és szekunder Sjögren szindróma elkülönítésében a mindennapi szemészeti klinikai gyakorlatban? Van-e jelentősége a két entitás elkülönítésének?

Általánosságban elmondható, hogy a primer és a szekunder Sjögren-szindróma szemészeti manifesztációi között nincs jelentős különbség a szárazszem betegség súlyosságát, a könnyfilm károsodás mértékét vagy a szemfelszíni elváltozásokat illetően. Mindkét entitás esetén súlyos, gyakran progresszív és terápiarezisztens szárazszem szindróma alakulhat ki, amely komplex szemfelszíni diszfunkcióval és a könnyfilm mindhárom komponensének érintettségével jár. Így a szemészeti kezelés szempontjából elsődlegesen a klinikai tünetek súlyossága és a szemfelszíni károsodás mértéke határozza meg a terápiás stratégiát, nem feltétlenül az, hogy primer vagy szekunder Sjögren-szindrómáról van-e szó.

Ennek ellenére a két forma elkülönítése releváns lehet a beteg további szisztémás kivizsgálása, prognózisa és multidiszciplináris menedzsmentje szempontjából. A primer Sjögren-szindróma esetében a betegség elsődlegesen az exokrin mirigyeket érinti, míg a szekunder Sjögren-szindróma általában más autoimmun kórképekhez (pl. rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus) társul. Ez a különbség meghatározhatja a beteg immunológiai státuszát, a szisztémás szervérintettséget, valamint az esetleges extra-glanduláris szövődmények (pl. vasculitis, lymphoproliferatív betegségek) rizikóját.

A mindennapi szemészeti gyakorlatban azt javaslom, hogy amennyiben a beteg anamnézisében nincs ismert autoimmun betegség, de súlyos szárazszem tünetek, csökkent könnymennyiség (pl. Schirmer < 5 mm), és pozitív szemfelszíni festődési tesztek igazolódnak, érdemes immunológiai szűrővizsgálatokat (ANA, anti-SSA, anti-SSB antitestek) és reumatológiai konzíliumot (kisnyálmirigy biopszia kiegészítéssel) kezdeményezni a primer Sjögren-szindróma kizárására vagy igazolására. Amennyiben a beteg már ismert autoimmun kórképpel rendelkezik, a szekunder Sjögren-szindróma diagnózisa valószínűbb és ilyenkor a szemészeti kezelés mellett a szisztémás alapbetegség kontrollálása is kulcsfontosságú. Fontos azonban megjegyezni, hogy primer Sjögren-szindrómával is társulhat más autoimmun betegség.

5. Eredményei alapján milyen gyakorisággal javasolja a pupillatágítással végzett szemészeti vizsgálatot, hogy a chorioidea melanoma korán felismerhető legyen, és elkerülhetővé váljon a mikrometasztázisok kialakulása?

A szakirodalom szerint a korai felismerés kulcsfontosságú a chorioidea melanoma esetében, mivel a daganat időben történő diagnózisa és kezelése csökkentheti a metasztázisok kialakulásának kockázatát és ezáltal javíthatja a hosszú távú túlélést. Az uvea melanoma már a kialakulása pillanatában áttétet adhat, azonban a daganat méretbeli növekedésével a metasztázisok rizikója exponenciálisan növekszik.

Léteznek fokozott kockázati tényezők, mint a meglévő chorioidea naevus és a BAP1 tumor predispozíciós szindróma. Úgy becsülik, hogy a kaukázusi populáció 6%-ában található chorioidea naevus, és ezek közül körülbelül minden 8000. esetben alakul ki melanoma. Az életkorhoz igazított élettartamra vetített kockázat szerint 80 éves korra a malignus transzformáció kockázata 0,78%, amely ezt követően megközelíti az 1%-ot.

Referencia: Shields CL, Furuta M, Berman EL, Zahler JD, Hoberman DM, Dinh DH, Mashayekhi A, Shields JA. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. Arch Ophthalmol. 2009;127(8):981-7.

A BAP1 tumor predispozíciós szindróma (BAP1-TPDS) esetén az érintettek fokozott kockázatnak vannak kitéve az uvealis melanoma, valamint más rosszindulatú daganatok (például mezotelióma, vesesejtes carcinoma, cutan melanómák) kialakulása szempontjából. Az uvealis melanoma a BAP1-TPDS egyik leggyakoribb szervspecifikus manifesztációja, gyakran fiatalabb életkorban jelentkezik és agresszívebb lefolyású lehet. A BAP1-TPDS-ben szenvedőknél az uvealis melanoma akár 30-40 éves korban is előfordulhat, ezért a szűrés már 16-18 éves kortól ajánlott.

Ajánlott vizsgálati gyakoriság:

- Általános populációban, szűrőjelleggel, rutinszerűen évente egyszer javasolt pupillatágításban végzett alapos szemfenék vizsgálat, különösen 40 éves kor felett.
- Kockázati tényezők esetén (például már meglévő chorioidea naevus esetén vagy ismert tumor predispozíciós szindróma) az American Academy of Ophthalmology és a Collaborative Ocular Melanoma Study ajánlása alapján:
 - Kis méretű naevus (suspect lézió) esetén 6 havonta javasolt ellenőrzés pupillatágításban végzett fundusvizsgálattal, OCT-vel és ultrahanggal.
 - Stabil elváltozás esetén évente, ha azonban bármilyen progresszió mutatkozik, gyakoribb kontrollok szükségesek.

6. Az in vivo konfokális mikroszkópos vizsgálatot, véleményem szerint, mivel kontakt, invazívnak tekinthetjük. Miért sorolja mégis a jelölt a nem invazív vizsgálatok közé? Ugyanakkor a könnyfilm felszakadási idejének (BUT) mérését a 15. oldalon invazív vizsgálatként említi.

Köszönöm az észrevételét, amely egy lényeges metodikai szempontot érint. Valóban jogos a felvetés, hogy az in vivo konfokális mikroszkópia – bár alacsony rizikójú és atraumatikus eljárás – kontakt módon történik, amely során a vizsgálófej közvetlenül érintkezik a szaruhártyával, illetve a könnyfilmmel. Ez alapján az eljárás bizonyos megközelítésben tekinthető invazív vizsgálatnak, különösen, ha a kontaktust az invazivitás definíciójába soroljuk. Az értekezésben az IVCN-et azonban az általánosan elfogadott szemészeti terminológia szerint soroltam a nem invazív technikák közé, mivel a vizsgálat nem jár szöveti

áthatolással, vérzéssel vagy szöveti mintavétellel, illetve nem okoz maradandó elváltozást a szemfelszínen.

A könnyfilm felszakadási idejének mérését ugyanakkor az értekezésben invazív módszerként említettem, mivel a hagyományos fluoreszceines technika alkalmazásakor külső festékanyagot juttatunk a szemfelszínre, amely megváltoztathatja a könnyfilm tulajdonságait, így az eljárás hatással van a vizsgált struktúrára, ezért ezt a DEWS II konszenzus és az irodalom több forrása is invazívnak tekinti.

Ezzel együtt teljes mértékben egyetértek azzal, hogy az invazív / nem invazív kategóriák közötti elhatárolás fogalmi tisztázása hasznos lehet és a jövőben törekszem arra, hogy ezek a definíciók még egyértelműbben jelenjenek meg a leírásokban.

7. A szerzők csoportosították-e a dendritikus sejteket az érettségük szerint is, tehát alkalmazták-e a Resch-féle klasszifikációt? Lehetséges-e különbség a dendritikus sejtek érettségi állapotában az egyes vizsgálatok során, és ha igen, milyen esetekben (SS, migrén, DM, SARS-covid infekció után)?

Az elvégzett vizsgálatainkban a dendritikus sejtek részletes morfológiai analízisét elvégeztük és külön csoportosítottuk az érett (elágzódásokat tartalmazó) és az éretlen (elágzódásokat nem tartalmazó) DC-ket. Bár a Resch-féle klasszifikációt nem alkalmaztuk szigorúan az eredmények kiértékelésére, a módszertani alapelveket követve elkülönítettük a két sejtípust az in vivo konfokális mikroszkópos képeken.

Az eredményeink azt mutatták, hogy a dendritikus sejtek érettségi állapota különbségeket mutatott a különböző betegcsoportokban és vizsgálati körülmények között. Különösen a SARS-CoV-2 fertőzésen átesett oltatlan pácienseknél volt szignifikánsan nagyobb az érett DC-k száma és területe, míg az oltott pácienseknél ezek az értékek alacsonyabbak voltak, ami arra utalhat, hogy az immunológiai aktiváció és az antigén-prezentáció intenzitása eltérő lehet a vizsgált populációkban. Továbbá, a COVID-19 fertőzést követően az érett DC-k fokozott jelenléte gyulladásos és immunológiai válaszreakciókra utalhat, amelyeket a vizsgálataink is megerősítettek.

Szalai E, Nagy K, Kolkedi Z, Csutak A. Corneal nerve fiber morphology following COVID-19 infection in vaccinated and non-vaccinated population. Sci Rep. 2024;14(1):16801.

Két korábbi vizsgálatunkban csupán a dendritekkel rendelkező érett dendritikus sejteket vizsgáltuk. SARS-CoV-2 infekciót követően az érett DC-k száma szignifikánsan megnövekedett a fertőzést követően és ezek gyakran kísérték a szaruhártya szubbazális idegrosthálózatának károsodását és regenerációs jeleit (Kolkedi Z, Csutak A, Szalai E. Corneal Cellular and Neuroinflammatory Changes After SARS-CoV-2 Infection. Cornea. 2022;41(7):879-885.). Migrénes betegek esetében szignifikánsan nagyobb volt az érett DC-k száma és területe az egészséges kontrollcsoportéhoz képest. Ez arra utal, hogy az immunológiai aktiváció fokozottabb lehet ezekben a betegekben, ami összefügghet a neuroinflammációval és a trigeminovaskuláris rendszer perifériás aktivációjával (Patzkó Á, Csutak A, Tóth N, Kolkedi Z, Pfund Z, Kis-Jakab G, Bosnyák E, Rozgonyi R, Szalai E. Analysis of the ocular surface functional unit in episodic migraine. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2024;262(5):1591-1598.).

Összefoglalva, bár a Resch-féle klasszifikáció explicit alkalmazása nem történt meg, a dendritikus sejtek érettségi állapotának elemzését elvégeztük és a különbségek jól láthatóan megjelentek az egyes betegcsoportok között, különösen az immunológiai aktivitással összefüggésben.

8. Megfigyeltek-e esetleg in vivo konfokális mikroszkóp segítségével pontszerű lerakódásokat a stromában (SS, migrén, DM, SARS-covid infekció után)? Az Utheim-féle beosztás alkalmazható-e a vizsgált betegek esetén?

A vizsgálataink során szisztémás szklerózisban szenvedő betegeknél alkalmanként megfigyeltünk hyperreflektív pontszerű struktúrákat a stromában, amelyek extracelluláris anyagcsere-termékek vagy sejttörmelék felhalmozódásai lehetnek. Migrénes, cukorbeteg és SARS-CoV-2 fertőzést követően vizsgált betegeink esetében ilyen elváltozásokat nem észleltünk, vagy azok előfordulása klinikailag nem volt releváns mértékű.

Utheim és munkatársai szerint az anterior corneális stromában megfigyelt lerakódások az életkor előrehaladtával természetes módon felhalmozódó extracelluláris anyagcsere-termékek vagy sejttörmelékek lehetnek. Ezeket nem feltétlenül kóros eltérésként, hanem az öregedés élettani folyamatának részét képező strukturális változásként értelmezik. A szerzők hangsúlyozzák, hogy ezek a lerakódások a kor előrehaladtával növekvő sűrűségben jelennek meg.

Pontszerű lerakódások jelenlétét többféle szembetegség és állapot esetén is leírták, többek között Thygeson-féle keratopathia, amiodaron- vagy Fabry-kórhoz társuló keratopathia, krónikus és késői mustar gáz okozta keratopathia, Reis-Bücklers cornea dystrophia, valamint különböző szaruhártya műtétek után. Ezekben az esetekben a microdotok megjelenése kóros folyamatokhoz, anyagcsere-eltérésekhez, illetve gyulladásos és degeneratív állapotokhoz köthető.

Fontos megjegyezni, hogy az általunk vizsgált betegcsoportok közül a szisztémás szklerózisban szenvedő páciensek életkora jellemzően magasabb volt (átlagéletkor: $67,74 \pm 9,39$ év), ami különösen releváns a stromában megfigyelt hyperreflektív pontszerű lerakódások értelmezése szempontjából. Utheim és munkatársai tanulmányukban leírták, hogy az anterior stromában megjelenő microdot lerakódások az életkor előrehaladtával fiziológiásan is növekednek és ezt az elváltozást az öregedéshez társuló természetes folyamatként értékelték. Korban a szisztémás szklerózisos betegekhez illesztett kontroll csoportban (átlagéletkor: $64,55 \pm 9,48$ év) azonban nem figyeltünk meg hasonló elváltozásokat, így azokat az alapbetegség jellegzetességének tartjuk.

Az Utheim-féle klasszifikáció hasznos eszközt kínál ezen lerakódások standardizált értékelésére, különösen olyan esetekben, ahol elkülönítendő, hogy az elváltozás az életkorhoz köthető fiziológiás változás vagy kóros, gyulladásos, esetleg degeneratív folyamat eredménye.

A beosztás részletesen egy 6-fokozatú skálát jelent, amelyet a cornea anterior stromájában megjelenő pontszerű lerakódások sűrűségének kvantitatív értékelésére fejlesztettek ki in vivo konfokális mikroszkóppal. A lerakódások (microdot) az alábbiak szerint osztályozták:

- Grade 0: kevesebb mint 5 microdot
- Grade 1: 5–10 microdot
- Grade 2: 11–25 microdot
- Grade 3: 26–50 microdot
- Grade 4: 51–75 microdot
- Grade 5: több mint 75 microdot a vizsgált $400 \times 400 \mu\text{m}$ -es képen.

Ez a beosztás lehetővé teszi a pontszerű lerakódások számának objektív és reprodukálható értékelését.

Referencia: Utheim TP, Chen X, Fricke O, Bergersen LH, Lagali N. Microdot Accumulation in the Anterior Cornea with Aging - Quantitative Analysis with in Vivo Confocal Microscopy. Curr Eye Res. 2020;45:1058-1064.

9. A leírás szerint a Pentacam a teljes szaruhártyáról készít képet. Ez legfeljebb mekkora átmérőjű területet fed le?

A Pentacam a cornea topográfok és tomográfok között egyedülálló módon képes 12 mm átmérőben felvételeket készíteni a szaruhártya elülső és hátsó felszínéről, sőt létezik sclerális kontaktlencse illesztéshez segítséget nyújtó szoftver, amely már 16 mm-es átmérőt képes lefedni. A Placido-alapú topográfok, illetve az elülső szegmentum optikai koherencia tomográfok is jellegzetesen maximum 10 mm-es lefedettséget képesek elérni, ezzel azonban a marginális cornea elváltozások (például pellucid marginális degeneráció) diagnosztikája nehézkes.

10. A bevezetőben megemlítette a Bowman-membránt. Mi a különbség a Bowman-lamella/réteg és a Bowman-membrán között?

A Bowman-réteg és a Bowman-membrán elnevezések gyakran felcserélve jelennek meg a szakirodalomban és tankönyvekben, ugyanakkor fontos megérteni, hogy anatómiai és funkcionális szempontból jelentős különbség van a két kifejezés között. A helyes megnevezés a Bowman-réteg, hiszen valójában nem egy klasszikus értelemben vett membránról van szó. A Bowman-réteg a szaruhártya elülső részében helyezkedik el, közvetlenül a corneális epitelium bazális membránja alatt és a stroma elülső határát képezi. Ez egy sejtek nélküli, homogén, kollagénrostokból álló zóna, amely elsősorban mechanikai védelmet nyújt a szemnek. Kollagén összetétele leginkább I-es és III-as típusú kollagént tartalmaz, a rostok szabálytalan elrendeződésben találhatók, és a réteg vastagsága felnőtteknél átlagosan 8-14 mikrométer.

A Bowman-réteg fontos anatómiai határzóna, azonban ellentétben más valódi membránokkal – mint például a Descemet-membránnal – nem rendelkezik bazális membránszerkezettel, nincsenek benne sejtes elemek és nem képes regenerálódni. Ha megsérül, helyét hegszövet tölti ki, amely befolyásolhatja a szaruhártya átlátszóságát.

Összefoglalva tehát, a Bowman-réteg nem valódi membrán, hanem egy speciális kollagénrostos zóna a szaruhártyában, amely mechanikai védelmet biztosít, de nem rendelkezik regenerációs képességgel. A „membrán” elnevezés inkább hagyományos, mint anatómiai pontosságú kifejezés. A helytelen szóhasználatért ezúton elnézést kérek!

11. Az uveális melanoma tekintetében tervez-e további vizsgálatokat? Működik-e Magyarországon Regiszter az uveális melanoma tekintetében és ha igen, hogyan működik jelenleg ez a Regiszter és milyen feladatokat lát el?

Uveális melanoma tekintetében a retinoinvazív chorioidea melanomákkal kapcsolatban folynak jelenleg vizsgálataink, azok eredményeiről csak a későbbiekben tudok beszámolni.

Magyarországon működik a Nemzeti Rákregiszter, amelynek jogszabályi háttérét egy 1999-ben elfogadott törvény határozza meg. Ennek értelmében a regiszter fenntartása és üzemeltetése az Országos Onkológiai Intézet feladata. A Nemzeti Rákregiszter 2001 óta évente közzé teszi jelentését, amely a különböző rákos megbetegedések számait tartalmazza nemi, korcsoportos és terület szerinti bontásban. Ez a regiszter az uvea melanomás eseteket is tartalmazza, amelyeket az ellátóhelyek automatikusan a diagnózis rögzítésével beküldenek. Jóllehet a BNO kód nem specifikus uvea melanomára, a C69 kezdetű kód a szem és függelékének rosszindulatú daganatos megbetegedéseit (Neoplasma oculi malignum) fedi le. A regiszter statisztikája a következő honlapon érhető el: <https://stat.nrr.hu/>

Magyarországon kívánatos volna létrehozni uveális melanoma regisztert, mert annak feladatai több szinten járulnának hozzá a betegellátás javításához. A regiszter célja lenne – külföldi minták alapján - az uvea melanomás betegek adatainak országos szintű gyűjtése, a betegség természetes lefolyásának dokumentálása, valamint a diagnosztikai gyakorlat egységesítése. Segítené a legjobb klinikai gyakorlatok kialakítását, javítaná a betegkimeneteket, támogatná a biomarker- és gyógyszerfejlesztéseket, valamint az egészségügyi finanszírozási döntéseket. Emellett lehetőséget adna a betegek visszajelzéseinek gyűjtésére, így komplex képet nyújtana a betegség életminőségre gyakorolt hatásáról is. A regiszterek továbbá gyakran csatlakoznak nemzetközi hálózatokhoz (pl. European Cancer Registry, Uveal Melanoma Registry), amely elősegíti az adatok összehasonlíthatóságát és a globális epidemiológiai trendek elemzését.

Végezetül szeretném még egyszer megköszönni Professzornó bírálatát, kérdéseit, dicsérő szavait. Külön köszönöm, hogy javasolta a disszertáció elfogadását és a doktori fokozat odaítélését.

Pécs, 2025. március 17.



Dr. Szalai Eszter
egyetemi docens