



VÁLASZ OPPONENSI VÉLEMÉNYRE

OPPONENS: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt egyetemi tanár, az MTA doktora.

Az értekezés címe:

Lézer technológia és ionomer cement alkalmazása a középfülsebészetben: klinikai és experimentális vizsgálatok

Az értekezés szerzője:

Prof. Dr. Gerlinger Imre, egyetemi tanár

PTE KK, Fül-, orr-, gégeészeti és Fej-, nyaksebészeti Klinika, Pécs

•

Köszönöm Nagy Zoltán Zsolt professzor úrnak, hogy elvállalta dolgozatom opponensi véleményezését, s hogy egy másik szakmát képviselő bíráló szemüvegén keresztül vizsgálva a disszertációt, számomra nagyon értékes megállapításokat, javaslatokat és kiegészítéseket tett.

•

K: Általánosságban a formai és helyesírási szempontoknak megfelel a disszertáció, zavaró azonban, hogy az ábrák és táblázatok számozása minden alfejezetben előlről kezdődik és a szokásokkal ellentétben nem folyamatos.

V: Az ábrák és táblázatok számozásán magam is sokat töprengtem, ugyanis az MTA ebben a kérdésben nem ír elő egyértelműen követendő formai szabályt. Kétségtelen, hogy követhettem volna a legtöbb ilyen jellegű disszertációban alkalmazott, úgymond a szokásoknak megfelelő folyamatos számozást. Viszont úgy éreztem, hogy az egyes alfejezetek karakteresen különálló egységek, valamennyi alfejezet a nemzetközi szakirodalomban mint különálló közlemény is publikálásra került, s az ezen publikációkban alkalmazott ábra- és táblázat számozást megtartottam a disszertációban is.

•

K: A memória effektussal rendelkező Nitinol Smart protézis eredményei a nem szakmabeli számára is meggyőzőek. Azonban nem történik említés a statisztikai módszerekről, a kétmintás-t-próbán kívül alkalmaztak-e valamilyen egyéb statisztikai módszert?

V: A Nitinol Smart protézissel foglalkozó fejezetben részletesen ismertettem az alkalmazott műtéti megoldás rövid-és középtávú halláseredményeit. A disszertáció 22. oldalán említést tettem róla, hogy a t-próbán kívül a Mann-Whitney tesztet is alkalmaztunk ebben a közleményben. A középtávú (átlag 4.4 év követési idő) halláseredményeket bemutató, a 26. oldalon található 3. táblázat jobb oldali oszlopa szemlélteti az egyes változók vonatkozásában a „p” értékeket, kihangsúlyozva, hogy a „p” értékek melyik változó esetén jeleztek szignifikanciát. Kétségtelen tény, hogy a rövid távú halláseredményeket (1 év követési idő) bemutató 2. táblázatban a 25. oldalon a „p” értékek nem szerepelnek. Ennek oka az, hogy a rövid-és középtávú halláseredményeket két külön folyóiratban publikáltuk, s a rövid távú eredményeket közlő *Clinical Otolaryngology* c. folyóirat által a szerzők számára javasolt táblázat formátum az AAO-HNS (American Academy of Otolaryngology –Head and Neck Surgery) által javasolt audiológiai vizsgálatokkal megelégszik. Tehát a folyóirats nem szentel hangsúlyt részletes statisztikai elemzésnek (*American Academy of Otolaryngology, Head and Neck Surgery (1995) Committee on hearing and equilibrium guidelines for the evaluation of results of treatment of conductive hearing loss. Otolaryngol. Head Neck Surg 113:186–187*).

K: Miért nincs másik, hosszú távú publikált adat a szakirodalomban a Nitinol piszton, vagy egyéb hasonló módszerrel kapcsolatban?

V: A hőmemóriás piszton család alkalmazása csupán néhány éves múltra tekint vissza, klinikákon nemzetközi vonatkozásban is elsők között kezdtük alkalmazni ezt a korszerű pisztont. A technológia kétségtelenül műszerigényes, a lézer, a mikrofűrő, de maga a piszton is drága, ezért sok helyütt nem tudják felvállalni ennek a módszernek az alkalmazását. Szerencsére az OEP az egyetemi klinikáknak biztosított EFI keret révén hazánkban elérhetővé tette ezt a műtétet a magyar betegeknek, sőt jelenleg folyamatban van a finanszírozás kedvező megváltoztatása is, mely a piszton árának a költségekbe történő beépítését jelenti.

További problémának látom, hogy a fülműtétek száma nemzetközi vonatkozásban egyre inkább csökken, de a műtéteket végezni kívánók száma nem változik, következésképpen egyre nehezebb megfelelő sebészi tapasztalatot szerezni, s az egyre kevesebb műtéti számból egyre nehezebb hosszú távú eredményekre vonatkozó publikálható adathalmazt összegyűjteni.

Megemlíteném azt is, hogy számos ország gyakorlata szinte lehetetlenné teszi a betegek követését: pl. személyes tapasztalatom, hogy az Egyesült Királyságban a műtét indikálását, végrehajtását, majd a betegkövetést 3 különböző orvos végzi, s nemhogy közép- de rövid távon is nagyon nehéz nyomon követni a betegek sorsát.

Végül hangsúlyoznám, hogy olyan országokban, ahol több száz km-ről érkeznek az adott fülészeti centrumba a betegek, ugyancsak nehézkes a betegek követése, a halláseredmények nyomon követése. A műtét eredményeképpen tartósan jól halló beteget évekkel később nagyon nehéz rávenni arra, hogy ismételten kontroll vizsgálatnak vesse alá magát több száz km-re lakóhelyétől.

K: A szerző milyen eredményt feltételezne más, hasonló pisztonnal történt műtétek esetén? Technológia, vagy sebész függő-e az eredmény?

V: A hőmemóriás pisztonokkal végzett lézer stapedotomia előnyeit részletesen ismertettem a disszertációban, de ez nem jelenti azt, hogy a klasszikus stapedectomiák ideje lejárt. Klinikánkon volt egy olyan évtized, amikor két szakmai elődöm további aktív fülsebészti működése révén a két műtéttípust párhuzamosan alkalmaztuk. Ha az eredményesség kritériumának a 10 dB-nél kisebb posztoperatív csont-léggözt tekintjük, akkor elégedettek lehetünk a stapedectomiák eredményességével is, bár közismert, hogy stapedectomiák után hosszú távon gyakrabban fordul elő a hallás romlása a magas frekvenciákon.

Egy új típusú piszton, vagy egy újabb technikai innováció (lézer, mikrofúró stb) bevezetésének hatása nagyon nehezen ítéltető meg, különösen akkor, ha a primer stapes műtétek eredményessége a gyakorlatban eleve 95 % felettinek tekinthető. Ha az eredményesség 45%-ról 55%-ra, tehát 10 %-ot javul, akkor a gyakorlatban még mindig minden második eset sikertelen. Ha 80%-ról 90 %-ra, tehát ugyancsak 10 %-ot javul az eredményesség, akkor 10 műtétből nem 2, hanem 1 eset tekinthető sikertelennek. Häusler (matematikai elemzések alapján) adatai szerint, ha statisztikailag bizonyítani szeretnénk, hogy egy technikai módosítás következtében eredményességünk statisztikailag igazolhatóan 98 %-ról 99 %-ra módosult, ahhoz 2800 műtét tapasztalatait kellene értékelni. Ha az eredményesség vonatkozásában az a kérdés, hogy az 99 %-ról 99.5 %-ra javult-e, ennek igazolásához 5800 műtét audiológiai tapasztalataira illetve statisztikai elemzésre lenne szükségünk. Ilyen mennyiségű műtétet egy adott innováció bevezetése után soha senki nem fog tudni végezni, ezért véleményem szerint a régi jól bevált műtéttípusoknak és pisztonoknak is még egy ideig ott lesz a helye a műtėti palettán (Häusler R, 2004: *Advances in stapes surgery*. In: *Middle Ear Surgery. Recent Advances and Future Directions*, Jahnke K (ed), pp. 95-133. Thieme, Stuttgart, NY).

Természetesen a fülműtéteknél a sebészti tapasztalatnak óriási szerepe van az eredményesség tekintetében, de konkrét adataim nincsenek arról, hogy a gyakorlott sebész által végzett vagy a felügyelet mellett operáló fiatal kolléga eredményessége mennyiben tér el egymástól.

K: A káros hőhatást hogyan védték ki (hőre aktiválódó, memória effektus)? A két lézer góc elegendő volt-e az aktiváláshoz, mennyi hő (hány Celsius fokos a felmelegedés), mennyi ideig tart és mennyit várnak a lézer impulzusok között? A KTP lézernek csak a hőre aktiváló hatásban van szerepe, vagy a nyálkahártyát is kezelik vele ebben a műtétben?

V: A kérdés első felét nem pontosan értettem. Ha opponens arra gondol, hogy például trópusi országokba történő szállítás során a hőmemória spontán aktiválódhat-e a meleg miatt, akkor azt mondhatom, hogy ennek kicsi a valószínűsége. Legalább 45°C direkt hőhatás kell az aktiválódáshoz, ez a lézer mellett egy kisméretű bipoláris csipesszel is elérhető, vagy újabban egyszer használatos, elemes aktiváló eszközzel. Mindenesetre a cégek túlbiztosítanak, s a spontán záródást megakadályozandó a legújabb generációs pisztonok pásztorbotját egy apró fémkúppal óvják a spontán záródástól.

Gyakorlatunkban általában 2-3, egyenként 50 msec időtartamú lézerlövés elég volt a hőmemória aktiválásához. Az impulzusok között egy-két másodpercet vártunk. A lézerszál átmérője (0.2 mm), alig nagyobb, mint a piszton vastagsága, így nyálkahártya sérüléstől nem kell tartanunk, denudálást ebben a műtéttípusban nem végzünk.

Ha a kérdés arra irányult, hogy a lézer hőhatását a középfülben hogy mérsékeljük, pl. a nervus facialis nem kívánt parézisét kivédendő, akkor protokollunk a következő: a lézerpulzusok közötti 1-2 mp-es szünet és a nem folyamatos alkalmazás elengedhetetlen. A lézerezés során nagymennyiségű jéghideg fiziológiás sóval többször átöblítjük a dobüreget. A nervus facialis csontos csatornájára a stapes szárainak átvágása előtt jéghideg vízben áztatott gelfoamot teszünk.

•

K: Mennyi a KTP lézer ára? Elérhető-e a magyar beteganyag számára, vagy fizetős (co-payment) eljárásnak kell tekinteni? Megfelelő-e az OEP finanszírozás ezen műtét esetében?

V: Egy új, fülészeti célra alkalmas KTP lézer ára 13-15 millió forintnál kezdődik. Szerencsés körülmény, hogy több szakma - így pl: urológia, szülészet, szájsebészet, bőrgyógyászat - is használhatja, így a befektetés akár egy megyei kórház számára is előnyös lehet. A piszton árának (100 000 ft) a finanszírozásba történő beépítése folyamatban van, beadványunk az OEP felé 2014 nyarán elkészült, az előzetes elbírálás pozitív kicsengésű, a végleges hivatalos döntésre várunk. A piszton jelenleg a négy egyetemi klinikán EFi keret terhére rendelhető.

Végül szeretném kihangsúlyozni, hogy a lézertechnikának a vérmentes műtéti környezeten, a minimális mértékű következményes szédülésen, a kiváló halláseredményeken túlmenően további előnye a jóval rövidebb ápolási idő, ami lényeges szempont a költséghatékonyság szemszögéből.

•

K: A halláseredmények hogyan javíthatóak még tovább ebben a műtét típusban?

V: A halláseredmények szerintem sebésztechnikailag tovább már nem javíthatók, nem látok a horizonton az eredményességet meghatározó módon befolyásoló új innovációt. Korábban utaltam rá, hogy az egyes sebészi innovációk, technikai módosítások hatásának statisztikai alátámasztása nagyon problematikus. A közeljövő feladata, hogy mélyrehatóan feltárjuk azokat a nem a sebésztől függő tényezőket, melyek felelősek lehetnek azért, hogy nem mindig ugyanolyan mértékben javul a posztoperatív hallás. Ilyen pl. valószínűleg a kalapács feje körül lévő nyálkahártya duzzanat mértéke a szűk atticusban, a következményes, a hangátvitelt kedvezőtlenül befolyásoló súrlódási effektussal.

Ugyancsak elengedhetetlen, hogy felismerjük a kalapács fejének a fixációját, vagy az ún. „harmadik ablak” szindróma fenn álltát.

•

K: A lézer stapedotomiát követő késői típusú facialis paresisben, amennyiben vírus eredetet feltételeznek (HSV), mivel magyarázza a szteroid adásának szükségességét?

V: Véleményem szerint a hő hatására bekövetkező vírus aktivációt a kérdéses kórképben nem egy akut gyulladásos folyamatnak kell tekinteni, hanem egy lassan, fokozatosan kialakuló, a nervus facialis csontos csatornáján belüli, oedemával járó inflammatiónak.

A rövid ideig, az általunk alkalmazott, fokozatosan csökkentett dózisban adott szteroid valószínűleg nem befolyásolta hátrányosan az immunrendszert, de segített az oedema megszüntetésében.

Schulz és mtsa-i már 1988-ban kimutatták (Neurosci Lett. 1998 Aug 14;252(2):139-4), hogy herpes vírus DNS fragmentumok a kadáver temporális csontok 50-60 %-ában megtalálhatók nemcsak a ganglion geniculiban, hanem a vestibularis ganglionokban és a ganglion spiralek-ben is. Ennek megfelelően a vírusos reaktiváció mint etiológiai tényező feltételezhető a Scarpa ganglion kiesését követő harmonikus vestibularis tünetegyüttesben, vagy a ggl. spirale érintettségével járó hirtelen halláscsökkenésekben. A mérsékelt dózisú, rövid ideig, csökkenő tendenciával adott szteroid terápia ezekben a kórképekben is használatos a fülészeti gyakorlatban (Strupp, M, Semin Neurol. 2013 Jul;33(3):286-96).

•

K: A lézer stapedotomiát milyen energia szinttel végezték a coagulációs mellékhatások/vírus aktiváció kivédése érdekében?

V: A lézer stapedotomiát a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően 1 Watt energia szinttel, nem folyamatos üzemmódban végeztük, rendszeres jeges fiziológiás sóoldatos hűtés, a facialis csatorna jeges gealfoam-al történt borítása mellett. Ez az energia szint elegendő a musculus stapedius inának, valamint a stapes szárainak átvágásához, a stapes talpán lévő rosetta kialakításához, továbbá a hőmemória aktiválásához is.

•

K: A sorvadtt incus hosszú szár rekonstrukciója ionomer cement alkalmazásával kapcsolatosan 1994 és 2006 között 35 betegben szereztek tapasztalatot. Három féle GIC-et alkalmaztak (3M USA, Fuji Japán, Ketec Cem ESPE, Németország). Melyik típusból hány műtétet végeztek és volt-e különbség az eredményekben? Ezen adatok nem követhetőek a disszertációban. A szerző későbbiekben említi, hogy nem volt különbség a hallás eredményekben, hogy melyik cég termékét használták, ennek mi a magyarázata?

V: Műteteink döntő többségénél, több mint 90 %-ánál a Fuji cég termékét használtuk, de a kezdetek kezdetén a német és az amerikai fogászati cementet is kipróbáltuk. Beteganyagunkat a hallásjavulás szempontjából sosem vizsgáltuk az egyes ionomer cementtípusokra lebontva.

Határozott benyomásunk volt, hogy a hallásjavulás elérése nem attól függött, hogy német, japán, vagy amerikai cementet használtunk. Úgy érzem, hogy az egyes fogászati cementtípusok között nincs lényeges különbség a hatásmechanizmusukat illetően, de el kell ismernem, hogy ez egy ún. „bias”-nak tekinthető ebben a fejezetben.

K: Ennél a klinikai megfigyelésnél (incus hosszú szár rekonstrukciója) is kizárólag kétmintás t-próbát alkalmaztak, miért?

V: Az audiológiai vizsgálatok statisztikai feldolgozásánál mindig kértük statisztikában jártas, Egyetemünkön dolgozó szakember közreműködését, akinek tanácsaiban maximálisan megbíztunk. Az évek során két statisztikus kollégával dolgoztunk együtt. A fülészeti szaklapok között vannak olyanok, melyek saját táblázat formátumot javasolnak, s megelégednek 4 frekvencia (0.5-1-2-3 kHz) átlagos halláseredményeivel, részletes statisztika nélkül. A kérdéses közlemény halláseredményeit a Clinical Otolaryngology kívánalmaihoz igazítottuk. A lézer stapedotomia eredményeinek átlag 4.4 év követési idejű közlésénél a kétmintás t-próba mellett a Wilcoxon –féle páros előjeles rang próbát és a Mann-Whitney tesztet is alkalmaztuk. Experimentális munkánkban a Kaluskar-Wallis teszt is alkalmazására került sor.

K: A 43. oldal 1. sz. táblázatában a szövegben szerepel a 0.5, 1, 2 és 3 kHz frekvenciás átlagos ABG értékek, azonban a táblázatban a kHz már nem szerepel.

V: Valóban különbözik az 1. és 2. táblázatok magyarázata abban, hogy az ABG értékek vonatkozásában a 2. táblázatban már nem hangsúlyoztuk, hogy ezt az értéket melyik frekvenciák átlagából számoltuk. Az AAO-HNS (American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery) 1995-ös ajánlása alapján természetesen ez az érték a 0.5, 1, 2 és 3 kHz frekvenciákon mért halláseredmények átlagából számolandó (American Academy of Otolaryngology, Head and Neck Surgery (1995) Committee on hearing and equilibrium guidelines for the evaluation of results of treatment of conductive hearing loss. Otolaryngol. Head Neck Surg 113:186–187). Ezt az alapelvet a dolgozat „Anyag és módszer” fejezetében ugyan megemlégtettük, de valóban elegánsabb lett volna, ha egységesebb az 1. és 2. táblázatok magyarázata is.

K: A 46. oldalon említi, hogy a hallócsontok fixációjának megítélése nehéz addig, amíg egy „alkalmas szenzitív eszköz nem áll rendelkezésre a fixáció mértékének bizonyítására”. Ezt az eszközt hogyan képzelné el a szerző? Mit kellene tenni ennek kifejlesztése érdekében?

V: A hallócsontok fixációja mértékének egy sebészi piszkával történő mechanikus vizsgálata rendkívül durva kitéréseket produkál a hallócsontlácolat fiziológiás kitéréseihez képest. Ezek az elmozdulások kedvezőtlen esetben akár cochlearis károsodást (csontvezetés romlása, fülzúgás) is előidézhetnek. Napjainkban létezik már olyan eszköz illetve módszer, mellyel a fixáció mértéke vizsgálható: ez a lézer doppler vibrometria. Akik rendelkeznek ilyen eszközzel, azok is inkább az alaputatásban használják, s nem a mindennapos klinikai gyakorlatban.

K: A GIC technikánál van-e jobb, illetve várható-e még jobb technika kifejlesztése?

V: A GIC technikának alternatívái vannak, melyeknek közös jellemzője, hogy rendkívül költségesek, ezért a mi anyagi forrásaink mellett a GIC technika továbbra is jelentőséggel fog bírni.

Egy konkrét példával szeretném érzékelteni a GIC technika alternatíváit. Az ún. üres középfül esetén a stapes talpat kell összekötnünk a dobhártyával a megfelelően működő hangvezető struktúra létrehozása érdekében. Erre a célra több ionomer cementes megoldást kipróbáltunk klinikánkon. Napjainkban ilyen szituációban alternatíva lehet:

- csontvezetési implantátum (Bonebridge, BAHA, Sofono) alkalmazása jó csontvezetési átlag mellett, ezen módszerekkel kezdeti tapasztalataink vannak

-hosszú titán protézis és omega konnektor kombinált alkalmazása: tapasztalatainkat összegző közleményünk megjelenés alatt van

-ha fixált a a stapes talpa, akkor malleo-vestibulopexia végezhető

-un. "malleus replacement " protézis alkalmazása

-Vibrant Soundbridge implantátumnak a kerek ablakban vagy hosszú columella részeként történő alkalmazása: ezt a megoldást eddig 2 esetben alkalmaztuk

-malleus relokációs technika alkalmazása, melyre eddig intézetünkben eddig egy alkalommal került sor

-hallókészülék alkalmazása

K: Az 51. oldalon 1. pontban gépelési hiba "Megszakadt induco-malleolaris ízület" helyett bizonyosan incudo-malleolaris gépelendő. Az 58. oldalon középen "culumella" helyett columella írandó. A 62. oldalon utolsó bekezdésben "novomenbán" helyett novomembrán gépelendő.

V: A felsorolt betűhibákat sajnos a leg gondosabb ismételt átolvasás ellenére sem vettem észre. Természetesen javítom a hibákat, hogy a disszertáció újra nyomtatásakor ezek ne maradjanak benne az újabb változatban.

K: Az 51. oldalon a csont graftokkal kapcsolatban leírt eredményeknél szintén 3 gyártót emel ki a szerző. Volt-e különbség az eredményekben a 3 gyártó terméke között?

V: Opponens valószínűleg az 53. oldalon felsorolt gyártókra gondol. Korábban, egy hasonló kérdés vonatkozásában megemlítettem, hogy az eredményeket nem analizáltuk a 3 ionomer cementet gyártó cég termékeire vonatkozóan.

Jelen esetben tovább bonyolítaná a képet, hogy az alkalmazott műtéstechnikai megoldások sokszínűsége, valamint az egyes megoldások tekintetében a nem nagy esetszám gyakorlatilag lehetetlenné teszi a műtéttípusok és a cementfajták közti összehasonlítást.

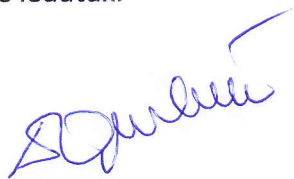
K: A 60. oldalon ismertetett különleges műtéti eseteknél a stapes szuperstruktúrájának rekonstrukciója versus TORP (total ossicular replacement prosthesis) szellemes megoldás, 3 beteg nagyon kevés a következtetések levonásához. Ezt még javasolom további betegek tapasztalatával kiegészíteni.

V: Ez a klinikai szituáció nem gyakori, statisztikai vizsgálatokkal alátámasztott, nagy esetszámot magába foglaló tanulmányt nem lesz könnyű elvégezni. Az említett 3 esetben alkalmazott ionomer cementes megoldásnak napjainkban már több – igaz, hogy meglehetősen költséges - alternatívája is létezik, melyekre korábban utaltam. Opponens javaslata helytálló, a három esetből leszűrt klinikai tapasztalatok ennek ellenére úgy érzem, hogy biztatóak, s ezek a klinikai tapasztalatok inspiráltak bennünket az experimentális kísérleti munka megtervezésére.

K: Az Experimentális rész szintén értékes anatómiai és klinikai tapasztalatokat tartalmaz, a közleményekben a szerző nem első szerző, csak utolsó szerző. Az opponens felteszi a kérdést, hogy az első szerző Ráth G nyilatkozata rendelkezésre áll-e az MTA doktori értékezésben történő felhasználáshoz?

V: Az experimentális rész kérdéses két közleményét az általam vezetett munkacsoport publikálta. A project alapötlete tőlem származott, a költségeket alapítványi támogatásból állítottuk elő. Az első szerző beleegyező nyilatkozatát az MTA felé leadtuk.

Pécs, 2015. április 25.



Dr. Gerlinger Imre,

egyetemi tanár