

**A cornea felszíni-lézersebészet körülményeinek és a cornea
regenerációjának tanulmányozása excimer-lézer kezelés után**

Ph.D. Tézisek

*Studies on ophthalmic surface laser surgery and corneal regeneration
following excimer laser treatment*

Egyetemi doktori értekezés

dr. Ratkay-Traub Imola

Témavezető: dr. Krenács Tibor, az orvostudomány kandidátusa

**Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar
Patológiai Intézete**

2000

1. Előzmények

A lézertechnológia orvosi alkalmazása gyors fejlődésnek indult. Az excimer lézerberendezéseket például világszerte széles körben alkalmazzák szemműtétekhez, és az utóbbi évtized során a magyarországi szemészeti gyakorlatban is bevezetésre kerültek. Ma már – csak Magyarországon – több ezer lézeres szaruhártya műtétet végeznek fotorefraktív (PRK) és terápiás (PTK) célból.

Abban a megtiszteltetésben volt részem, hogy az 1991-ben Szegeden alakult első magyarországi kutatócsoport tagja lehettem, melyben lézerfizikusok – Bor Zsolt, Szabó Gábor, Rácz Béla és Hopp Béla (Optikai és Kvantumelektronikai Tanszék) és szemész kollégák – Süveges Ildikó, Mohay Judit és Füst Ágnes (Szemészeti Klinika) vettek részt. Csoportunk vezető szerepet játszott Magyarországon a 193nm excimer lézer kísérleti szaruhártya műtéteknél tapasztalható fizikai és biológiai hatásainak vizsgálatában annak érdekében, hogy a lézer paraméterek a klinikai alkalmazásokhoz megfelelően beállíthatók legyenek.

Az állatkísérletek során szerzett kutatási tapasztalataimat a klinikai gyakorlatra is kiterjeszthettem, amikor 1993-tól közel két évet töltöttem a münsteri Westfalen Willhelms Egyetem Szemészeti Osztályán. Tudományos érdeklődésem középpontjában az alkalmazott kutatás állt a 193nm excimer lézer terápiás és refraktív célú, nagyszámú beteg esetében történő alkalmazásával kapcsolatban.

A Szegedi Egyetem Patológiai Intézetével közösen végzett projekt keretében kísérleti nyulakon vizsgáltuk a szaruhártya excimer lézeres kezelés utáni sebgyógyulásának molekuláris bázisát, különös tekintettel a „gap junction” csatornákon keresztüli közvetlen sejt-sejt kommunikációra. Egy Egyesült Államokban működő kutatócsoporttal folytatott másik együttműködés keretében pedig egy forradalmian új lézerekészülék típus, az Nd-üveg infravörös femtoszekundumos lézer klinikai alkalmazásának körülményeit vizsgáltuk, amely tovább javíthatja a rendelkezésre álló szemészeti lézerkezelési protokollokat, valamint az új és hatékonyabb kezelési technikák bevezetésének esélyeit.

2. A disszertáció célja

1. A 193nm excimer lézer biofizikai hatásmechanizmusainak alaposabb megértése a klinikai alkalmazások lézeres paramétereinek pontosabb beállítása érdekében, ezáltal a lézeres kezelés hatékonyságának, biztonságosságának és reprodukálhatóságának optimalizálása.
2. Annak feltárása, hogy az emberi szaruhártya a kor előrehaladtával változó fiziológiája miatt milyen lézer paraméter korrekciókra van szükség a szándékolt ablációs ráta eléréséhez és a szükséges myopiás korrekcióhoz.
3. A szaruhártya excimer lézeres ablációt követő sebgyógyulási folyamatában részt vevő molekuláris és sejtszintű mechanizmusok elemzése. A „gap junction” csatornákat formáló connexin izotípusok és közvetlen sejt-sejt kommunikáció lehetséges szerepének tanulmányozása és kapcsolata más hámsejt-adhéziós mechanizmusokkal, a hámsejtek proliferációjával és epidermális növekedési faktor expressziójával normál szaruhártya és a gyógyuló szaruhártya esetében.

4. Egy forradalmi, ultragyors lézer típus, az Nd-üveg femtoszekundumos lézer szemsebészeti alkalmazási lehetőségének megteremtése *in vitro* vizsgálatok, állatkísérletek és korai klinikai vizsgálatok alapján.
5. Az 1-4. pont kutatási eredményeinek klinikai célú alkalmazása, valamint a lézeres kezelési protokollok validálása egészségügyi hatásosságuk nagyszámú, fototerápiás vagy fotorefraktív lézeres műtéten átesett beteg esetében történő megállapításával.

3. Összefoglalás

3.1. Az excimer lézer szaruhártyára gyakorolt biofizikai hatásainak vizsgálata

Excimer lézer berendezést ugyan 1988 óta alkalmaznak a szaruhártya felszín műtéti kezelésére, a szaruhártya fotoablációjának biofizikai mechanizmusa még nem teljesen tisztázott. Lézerfizikusokkal együttműködésben elemeztük és vizuálisan vizsgáltuk az egyes lézeres impulzusok és a szaruhártya felszíne közötti biofizikai kölcsönhatást. Nagy sebességű, <1nsec időbeli felbontású, lézer-alapú fotográfias berendezést alakítottunk ki, mely árnyék-leképezésre is adaptálható volt. E festéklézer felhasználásával készített sorozat felvételekkel tudtuk detektálni, vizualizálni az egyes lézer impulzusok cornea szövet felszínén és a szem feletti légtérben okozott lökéshullámainak kialakulását. Tudomásunk szerint ezzel a módszerrel célzott szaruhártya felszínén mi tudtuk első ízben bizonyítani a továbbterjedő nagy amplitúdójú felszíni hullámok kialakulását.

További vizsgálataink az excimer lézer sebészeti alkalmazására irányultak. Lézer paramétereket *ex vivo* sertésszemeken vizsgáltunk, a gyógyulási folyamatot pedig *in vivo* nyúl szemeken tanulmányoztuk. Pásztázó elektronmikroszkópiával mutattuk ki a 193nm UV lézer nagymértékű térbeli pontosságát sertésszem szaruhártyán. A preklinikai vizsgálatok során pozitív összefüggést találtunk az ablációs mélység és a lézer impulzusok száma, valamint az abláció sebessége és az energiasűrűség logaritmusai között. Ezen eredmények alapján ki tudtuk számítani az abszorpciós együttható értékét, valamint a biztonságos szaruhártya műtéthez alkalmazható energia denzitás („fluence”) tartományt. További vizsgálatok során, *ex vivo* birka és bárány szaruhártyák csoportjainak kezelésével, illetve polimetil-metakrilát (PMMA) teszt gyanta rendszer segítségével kimutattuk: 1. az ablációs zóna átmérőjének növekedésével az ablációs ráta jelentősen csökken; 2. nincs összefüggés az ismétlési ráta (max. 30Hz) és az ablációs ráta között, ha az energiasűrűség állandó, és 3. állandó ablációs átmérő mellett pozitív összefüggés van az energiasűrűség és az ablációs ráta között.

3.2. Molekuláris és morfológiai vizsgálatok lézeres ablációt követően gyógyuló nyúl szemén

A szaruhártyák vizuális teljesítménye az excimer lézeres fotorefraktív keratektómiát követően nagymértékben függ a hámszövet és a támasztószövet gyors és koordinált visszaépülésétől, ami a sejtek, extracelluláris matrix, valamint az oldékony növekedési faktorok intim kölcsönhatásain múlik. Csupán néhány kísérletről számoltak be, melyben a szaruhártya excimer lézeres kezelést követő regenerációját vizsgálták, és nagyon kevés figyelem irányult a közvetlen sejtközi kommunikáció

szerepére a sebgyógyulás folyamán. Kísérletsorozatunkban excimer lézekezelést követően nyúl modellben vizsgáltuk a cornea gyógyulási folyamatát, különös tekintettel a „gap junction“ csatornákat formáló connexin izotípusok expressziójára, egyéb sejtkapcsoló struktúrák átrendeződésére, a hámsejtek proliferációjának és epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) expressziójának függvényében. Kétféle connexin izotípust tudtunk kimutatni normál nyúl corneában a connexin43-at és a connexin 26-ot, utóbbit elsőként. Mindkét izotípus a regeneráció során már nagyon korán, a migráló és erősen proliferáló hámsejtekben megjelent a sejtmembrán EGFR magas szintje mellett. Kezeletlen szaruhártya esetében a connexinek ugyanazon bazális hámsejtek különböző régióira lokalizálódott, a Cx26 ($\beta 2$) csatornák a bazolateralis oldalán koncentráltak, míg a Cx43 ($\alpha 1$) izotípus a felső hámréteggel határos sejtmembránokra. Mivel a kimutatott izotípusok, evolúciós szempontból különböző Cx családba képvisel (a Cx43 $\alpha 1$, a Cx26 pedig $\beta 2$) heteromer funkcionális csatornák kialakítására nem képesek, és szelektíven engedik át a ~ 1 kDa molekulákat. Ezért alternatív lehetőségeket kínálnak a bazális hámsejtek közötti közvetlen sejtközi kommunikáció finomhangolásában.

A sebgyógyulás folyamán mindkét Cx izotípus átmenetileg felülszabályozott volt, megjelentek a felső sejtrétegekben is, ami a direkt sejt-sejt kommunikáció szerepére utal a szaruhártya sebgyógyulásában. A szaruhártyahám proliferációját a növekedési faktor receptor aktiválódás, így az EGFR-é is, elősegíti, különösen sebgyógyuláskor. Korábban úgy gondolták, hogy mind a normál, mind regenerálódó szaruhártyahámban a proliferáló sejtkészlet zömében csak a limbális bazális sejtrégióra korlátozódik, ahol emelkedett EGFR expressziót is detektáltunk. Vizsgálataink azonban azt is kiderítették, hogy modellünkben, a sejtproliferáció nem korlátozódik a limbális területre, hanem az újonnan képződött a sebre migráló hámsejtek is jelentős mértékben szaporodnak és magas szintű sejtmembrán EGFR expressziót is mutatnak. A migráló és farmakológiailag nem befolyásolt szaruhártya felhámsejtek mitotikus aktivitása munkánk újszerű megállapítása, ami valószínűleg annak a jele, hogy az új hámsejtek iránti rendkívüli mértékű igényt a szaporodó limbális készlet egyedül nem tudja kielégíteni a seb viszonylag nagy mérete miatt. Eredményeink alapján feltételezhető, hogy a connexin csatornákon megvalósuló direkt sejt-sejt („gap junction“) kommunikáció szerepet játszik a corneahám sebzést követő helyreállításának szabályozásában, és a bazális szaruhártyahám proliferációs kapacitása plasztikus, nem korlátozódik a perifériás területekre, amikor erőteljes regenerációra van szükség.

3.3. Az excimer lézer fototerápiás és fotorefraktív célú klinikai alkalmazása

A fotorefraktív keratektómia (PRK) hatékonyságának javítása érdekében több száz kezelt betegünkönél figyelemmel kísértük a tartós refraktív eredményt. Arra a következtetésre jutottunk, hogy a ~ 40 évnél idősebb betegeknél az effektív ablációs ráta a kor előrehaladtával arányosan emelkedik, ezért a kezelés előtti szaruhártya refrakció alapján kalkulált tervezett korrekció felülkorrekciót okozhat. Ezzel

szemben a fiatalabb, legfeljebb ~30 év körüli korcsoportban a kalkulált tervezett korrekció alulkorrekciót eredményezhet. Ezek a megfigyelések a szaruhártya a kor előrehaladtával csökkenő hidráltságával magyarázhatók, mivel negatív összefüggés áll fenn a lézer ablációs rátája és a szaruhártya kötőszövetének vízmegtartó képessége között. A fizikus kollégával együttműködésben nomogramot dolgoztunk ki egy számítási egyenlet alapján, amely összefoglalja ezeket az összefüggéseket, és segítséget nyújt a szükséges kompenzáció értékének kiszámításában. Ennek alkalmazásával hatásosan csökkenthető a felül- és alulkorrekció kockázata.

Azt is megfigyeltük, hogy a nagyobb ablációs átmérő kevesebb mellékhatást – pl. fényudvart illetve regressziót – okoz, viszont a megnövelt átmérő okozta mélyebb abláció miatt a homályképződés kockázata is nagyobb. Az excimer lézert terápiás célokra is alkalmaztuk, a következő felszíni szaruhártya megbetegedések kezelésére 252 szem esetében: recidív erózió, kalcifikációval járó („band“) keratopátia, epteliális bazális membrán („map-dot-fingerprint“) disztrófia, kristály lerakódással járó (crystalline) disztrófia, amyloidosis, hegek vagy pterigium. A PRK-val szemben a PTK nem standardizált eljárás, és számos esetben csupán a tünetek kezelésére kerül sor. A hyperopiás hatás kockázatának csökkentése érdekében módosítottuk korábbi sebészeti stratégiánkat oly módon, hogy a lehető legnagyobb ablációs zónát leginkább felületi PTK-val kombináltuk. Úgy találtuk továbbá, hogy a diclofenac nátrium eredményesen csökkenti a műtét utáni fájdalmakat és a szisztémás fájdalomcsillapítás szükségességét a PTK és a PRK után, nem késlelteti a sebgyógyulást, és így elkerülhető a kontaktlencse használata.

3.4. Az ultragyors femtoszekundumos lézerrel végzett állatkísérletek és klinikai vizsgálatok

Napjainkra a lézerrel végzett *in situ* keratomileusis (LASIK) vált a leggyakrabban végzett refraktív sebészeti technikává, ahol a lebenykészítés megelőzi a szaruhártya kötőszövetének excimer lézeres ablációját.

A mechanikus microkeratomos lebenykészítés a LASIK komplikációk többségének okozója. Ennek kiküszöbölése érdekében magas ismétlődési sebességű femtoszekundumos lézer kifejlesztésére került sor, számítógépes vezérlésű pásztázó optikai közvetítő rendszerrel. A femtoszekundumos lézer egyértelmű előnyökkel jár a lebenykészítésnél: ide tartozik például a lebeny méretének és mélységének rugalmas adaptációja és a belső szemnyomás nem kívánt megnövekedésének elmaradása. Mindezek a megfelelőbb reprodukálhatóság és a posztoperatív lebenystabilitás, a magasabb fokú klinikai biztonság, illetve a kisebb fájdalom és kevesebb mellékhatás reményét ígéri. Abban a kitüntető helyzetben volt részem, hogy első ízben tesztelhettem ezt a forradalmian új lézerberendezést, állatkísérletekben és a későbbi emberi alkalmazás során, miután megkaptuk az FDA (Food and Drug Administration, USA) engedélyét, nagyfokú és részlegesen tompalátó szemeken végezhető klinikai vizsgálatokra. Sikerült optimalizálnunk a preparálást és a felszín minőségét, a femtoszekundumos lézerrel végzett oldalvágás és az elkészített lebenyek megmaradó kapcsolatának

szerkezetét, továbbá sikerrel alkalmaztuk a Pulsion FS1 készüléket femtoszekundumos lézeres keratomileusis (FLK), IntraLasik, intracorneális gyűrű beültetéséhez vágott alagút (ICR) és egy egyedülálló refraktív sebészeti beavatkozás az intrastromális abláció (ISPRK) céljára. Az utóbbi beavatkozás az ultragyors femtoszekundumos lézer azon különleges tulajdonságán alapul, amely lehetővé teszi a szaruhártya kötőszövetében tett műtéti metszések elvégzését anélkül, hogy a felszínes hám károsodna.

A tézis újdonságot jelentő eredményei:

1. Lézerfizikus kollégákkal együttműködésben igazoltuk a 193 nm excimer lézer impulzusok szaruhártya felszínére gyakorolt biofizikai hatásait, így a szaruhártya felszínén és a levegőben terjedő lökéshullámokat.
2. Pozitív összefüggést találtunk az ablációs ráta és mind a szándékolt refrakciós korrekció, mind a betegek életkora között. A kidolgozott számítási egyenlet alapú nomogram a gyakorlatban megfelelő segítséget nyújt a módosított korrekciós értékek meghatározásában, ezáltal a felül- és alulkorrekciók elkerülésében.
3. Az állatkísérletek során elsőként mutatnunk ki a szaruhártyában connexin26 izotípusú „gap junction” csatornákat. A Cx26 a bazális cornea hám bazolaterális membránban lokalizálódott, míg a Cx43 ismert izotípus ugyanezen sejtek apikális membránján koncentrált. Az eltérő molekuláris alcsoportba tartozó izotípus (Cx43/ α 1, a Cx26/ β 2) szelektív permeabilitással, alternatív lehetőséget kínál a bazális hámsejtek közötti közvetlen sejtközi kommunikációban.
4. Elsőként észleltük, hogy a sebgyógyulás folyamán mindkét connexin izotípus átmeneti felülszabályozódását, átmeneti megjelenésüket a felsőbb hámsejtrétegekben, ami a connexin („gap junction”) csatornákon történő közvetlen sejt-sejt kommunikáció szerepét felveti a szaruhártya sebgyógyulásában.
5. Bizonyítékot találtunk elsőként arra, hogy a sebgyógyulás folyamán a bazális szaruhártya felhám proliferációs kapacitása igen rugalmas, nem korlátozódik a perifériás limbális hám területére, akkor, amikor erőteljes gyógyulásra van szükség. Kimutattuk, hogy a sebre migráló hámsejtek is proliferálnak, miközben magas sejtmembrán EGFR fehérje expressziót mutatnak, ami valószínűleg a sejtciklust támogatja.
6. Az első között teszteltük és alkalmaztuk az új ultragyors femtoszekundumos lézert szaruhártya sebészeti alkalmazásokhoz: IntraLasik módszerben szaruhártya lebenykészítéshez; Femtoszekundumos Lézer Keratomileusis módszerben a cornea lebeny alól a stromából kisméretű lencse eltávolításához nagyfokú rövidlátás korrigálására; corneális bemeneti nyílás és alagút készítéséhez intracorneális gyűrű beültetéshez, valamint intrastromális refraktív műtétekhez. Az új lézer alkalmazásával, jóval kevesebb operáció-közbeni és -utáni komplikáció fordult elő a hagyományos módszerekkel szemben. A sebgyógyulás és a látásélesség visszanyerése gyors és fájdalommentes volt.

Köszönetnyilvánítás

Rendkívül hálás vagyok PhD témavezetőmnek, Krenács Tibornak, akinek segítségével meghatározó volt a kísérleti vizsgálat és az értekezés elkészítésében, továbbá oktatóimnak: Szabó Gábornak, Bor Zsoltnak, Dux Lászlónak, Süveges Ildikónak és Sziklai Pálnak, akiknek professzori magatartása és tudományos gondolkodása döntően meghatározta életpályámat tudományos ösztöndíjas és PhD hallgató koromban.

Nagyra értékelem Hammer Helga, Kolozsvári Lajos, Garab Győző, Holger Busse, Theo Seiler, Juhász Tibor és Mikó Tivadar professzor, valamint Perry S. Binder és Ron Kurtz docens urak támogatását, hogy lehetőséget biztosítottak arra, hogy osztályukon dolgozzak.

Szeretném kifejezni hálámat fizikus és orvostársaimnak – Hopp Béla, Ferincz István, Werner Förster, Füst Ágnes és Mohay Judit –, valamint Ronald Krüger és David Schanzlin professzor uraknak, illetve munkatársamnak, Rácz Bélának, hogy közös munkánkat mindig lelkesedéssel végezhattük; eszmecseréink mindig nagy segítséget nyújtottak.

A technikai munkatársak kiváló munkáját is nagyra értékelem, köztük a Szegedi Egyetem Patológiai (Lábdy Mária, Sarró Anikó, Dudás Ágnes, Elhadtné Bakacsi Mária és Dezső Mihály), Biokémiai (Balázsháziné Erzsébet, Lajtos Zsuzsa) és Szemészeti Osztályán (Kovácsné Ilona) dolgozókat.

Köszönettel tartozom a Focus Medical Lézeres Látásjavító és Mikro-Szemsebészeti Központnak, hogy helyet és időt biztosítottak számomra klinikai vizsgálataim egy részének elvégzéséhez.

Végül, de nem utolsósorban, rendkívül hálás vagyok férjemnek és gyermekeinknek, Alfrédnak és Imolának, minden fáradozásért és állandó támogatásukért, hogy elvégezhettem ezt a munkát.

A vizsgálatok a következő támogatásokban részesültek: ETT 182/97, OTKA F5375, OTKA (T32928, TK), Magyar Felsőoktatási és Kutatási Alap 675/91, Soros Alapítvány 1993, DAAD ösztöndíj (1993-1994): Westfalien Willhelms Egyetem, Münster, Németország, DAAD Műszeralap No1019592, Michigani Egyetem Kellog Szemészeti Központ, USA, IntraLase Corporation Irvine, CA, USA.

A tézis témájához tartozó közlemények:

1. Mohay J, Süveges I, **Ratkay I**, Füst Á, Bor Zs, Szabó G, Rácz B, Virág Sz: Szaruhártya scanning elektronmikroszkópiás vizsgálata excimer laser keratectomiát követően. *Szemészet* 129:31-33, 1992.
2. Bor Zs, Hopp B, Rácz B, Szabó G, **Ratkay I**, Süveges I, Füst Á, Mohay J: Plume emission, shock wave and surface wave formation during excimer laser ablation of the cornea. *J. Refractive and Corneal Surgery* 9:111-115, 1993a.
3. Bor Zs, Hopp B, Rácz B, Szabó G, Márton Zs, **Ratkay I**, Mohay J, Süveges I, Füst Á: Physical problems of excimer laser cornea ablation. *Optical Engineering* 32:2481-2486, 1993b.
4. Bor Zs, Hopp B, Rácz B, Márton Zs, Vincze F, **Ratkay I**, Mohay J, Süveges I, Füst Á: Study of the excimer laser ablation of the cornea. *Optics as a Key to High Technology* 1983:902-904, 1993c.
5. Füst Á, **Ratkay I**, Süveges I, Bor Zs, Nagy Zs: Excimer lézerkezelés hatása a nyúl corneájára - elektronmikroszkópos tanulmány. *Szemészet* 131:85-88, 1994.
6. **Ratkay I**, Süveges I, Füst Á, Bor Zs, Szabó G: Corneal wound healing in rabbits eyes after 193nm excimer laser ablation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* Vol 35, 4, S 2012 (abstract), 1994.
7. Förster W, **Ratkay I**, Heide K, Gruchmann T, Petzelt Y, Dangel P, Grenzebach U, Gerding H: Dependence of the ablation rate on laser parameters in excimer laser surgery of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* Vol 36, 4, S 1063 (abstract), 1995a.
8. Förster W, **Ratkay I**, Atzler U, Busse H: Excimer Laser Phototherapeutische Keratektomie (PTK) und modifizierte 'Bare-Sclera' Technik zur Behandlung von Pterygien. *Ophthalmologe* 92:424-426, 1995b.
9. Förster W, **Ratkay I**, Busse H: Corneal haze after mechanical debridement for overcorrection after myopic PRK. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 234:276-279, 1996.
10. Förster W, **Ratkay I**, Krueger R, Busse H: Topical diclofenac sodium after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *J. Refractive Surgery* 13:311-313, 1997a.
11. Förster W, Atzler U, **Ratkay I**, Busse H: Therapeutic use of the 193 nm excimer laser in corneal pathologies. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 235:296-305, 1997b.
12. **Ratkay I**, Förster W, Busse H, Kolozsvári L: Tapasztalataink a szaruhártya excimer lézeres fototerápiájában. I. Disztrófiás és hegesedéssel járó esetek. *Szemészet* 135:146-151, 1998a.
13. **Ratkay I**, Förster W, Busse H, Kolozsvári L: Tapasztalataink a szaruhártya excimer lézeres fototerápiájában. II. Pterygium. *Szemészet* 135:155-158, 1998b.
14. Ferincz IE, **Ratkay-Traub I**, Dinnyés M: Results of excimer laser performed photorefractive keratectomy operations. *SPIE Proceedings* 3573:600-603, 1999.
15. **Ratkay I**, Krenács T, Hopp B, Bor Zs, Lajtos Zs, Dux L: Expression of regulatory molecules and the redistribution on epithelial junctions following excimer laser ablation of rabbit cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* Vol. 39, 4, S 86 (abstract), 1998c.

16. Yen KG, Sachs Z, Elner VE, **Traub IR**, Juhasz T, Kurtz RM: Histopathology of femtosecond laser intrastromal refractive surgery in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* Vol. 40, 4, S 621 (abstract), 1999.
17. Ferincz IE, **Ratkay-Traub I**, Bor Zs: Age and intended correction dependence of effective ablation rate during photorefractive keratectomy. *Laser Physics* 10:485-488, 2000.
18. Spooner GJR, Juhasz T, **Ratkay-Traub I**, Djotyan G, Horvath C, Sacks Z, Marre G, Miller D, Williams AR, Kurtz R: New Development in Ophthalmic Applications of Ultrafast Lasers. *Proceedings of SPIE* 3934:62-72, 2000.
19. **Ratkay-Traub I**, Juhasz T, Horvath C, Suarez C, Kiss K, Ferincz I, Kurtz R: Ultra-short Pulse (Femtosecond) Laser Surgery: Initial Use in LASIK Flap Creation. *Ophthalmology Clinics of North America* 14:347-355, 2001.
20. **Ratkay-Traub I**, Hopp B, Bor Zs, Dux L, Becker DL, Krenacs T: Regeneration of rabbit cornea following excimer laser photorefractive keratectomy: a study on gap junctions, epithelial junctions and epidermal growth factor receptor expression in correlation with cell proliferation. *Exp Eye Res* 73:291-302, 2001.
21. **Ratkay-Traub I**, Ferincz IE, Juhasz T, Kurtz RM, Krueger RR: First clinical results with femtosecond Neodymium-glass laser in refractive surgery (submitted to J. Refr Surg).

A témához tartozó kongresszusi prezentációk:

1. Süveges I, Mohay J, **Ratkay I**, Füst Á, Bor Zs: A cornea sebgyógyulása photorefractiv keratectomia után (Magyar Szemorvos Társaság Kongresszusa, 1992. szeptember 3-4. Győr)
2. **Ratkay I**, Á. Füst Á, Süveges I, Hopp B: Excimer laser ablation of the cornea (XVI-th International Meeting of Ophthalmologists Alpe-Adria, 1992. szeptember 3-4. Győr)
3. **Ratkay I**, Füst Á, Mohay J, Süveges I, Szabó G, Rácz B, Hopp B, Bor Zs: Scanning electron microscopical study of corneal incisions induced by an excimer laser (II. Annual Congr. Summit International Laser Users, 4-6 Sept, 1992. Montreaux, Switzerland)
4. **Ratkay I**, Süveges I, Füst Á, Bor Zs: Corneal wound healing after photorefractive keratectomy (International Conference on Cornea, Eye Banking and External Diseases, Jerusalem, Israel, June 20-24, 1993. Abstract 157)
5. **Ratkay I**, Süveges I, Füst Á, Bor Zs, Szabó G: Corneal wound healing in rabbits eyes after 193 nm excimer laser ablation (ARVO, Sarasota, FL USA, May 1-6, 1994. Abstract 3488)
6. Förster W, Czernak A, Radda TM, Dangel P, Lunecke C, **Ratkay I**: Myopic PRK with different optical zones (ASCRS, San Diego, CA USA, Apr 1-5, 1995. Abst. 55)
7. **Ratkay I**, Förster W, Czernak A, Radda TM, Busse H: Myopic photorefractive keratectomy with different optical zones (II. Ametropia Kongresszus, Szeged, 1995. ápr. 29, Abstract 42)

8. **Ratkay I**, Förster W, Heide K, Gruchmann T, Grenzebach U, Gerding H: Dependence of the ablation rate on laser parameters in excimer laser surgery of the cornea (ARVO, Fort Lauderdale, FL USA, May 14-19, 1995. Abstract 4895)
9. **Ratkay I**, Förster W, Busse H, Kolozsvári L: Experience with excimer laser phototherapeutic keratectomy (2nd International Conference on Cornea, Eye Banking and External Diseases - Joint Meeting with the IFEB, Prague, Czech Republic June 26-30, 1996. Abstract 221)
10. Förster W, Czernak A, **Ratkay I**: Stability of refraction in photorefractive keratectomy (PRK) with different optical zones: a brief report (Fifth International Congress on Laser Technology in Ophthalmology, Lugano, Switzerland June 26-29, 1996. Abstract 1087)
11. **Ratkay I**, Förster W, Busse H, Kolozsvári L: Tapasztalatok excimer lézeres fototerápiás keratectomiával (Magyar Szemorvostársaság Kongresszusa, Budapest, 1996.08.29-31, Abst. 25)
12. **Ratkay I**, Dinnyés M, Ferincz I: Schwind Keratom Magyarországon (SHIOL, Seregélyes, 1997. 04. 18-19)
13. **Ratkay I**, Kolozsvári L, Hidasi V: Comparison of refraction values for PRK measured with different methods. (XIth Congress of SOE, Budapest, June 1-5, 1997. Abstract 956)
14. **Ratkay-Traub I**, Ferincz I, Makarova T, Dinnyés M: Excimer Laser PRK for correction of rest Myopia after RK. (ESCRS 2nd Winter Refr Surg Meeting, Munich, Feb 13-15, 1998. Abst. 50)
15. **Ratkay I**, Ferincz I: Schwind Keratom II-vel nyert tapasztalataink myopia, astigmia és radiális keratotómia után végzett excimer lézeres kezelések kapcsán. (felkért előadás - I. Magyar Excimer Lézer Szimpózium, Debrecen, 1998. március 6-7)
16. **Ratkay I**, Ferincz I: Schwind Keratom II-vel nyert tapasztalataink. (SHIOL, Keszthely, 1998. 03. 26-28)
17. **Ratkay I**: Radiális keratotómia után végzett excimer lézer kezelések. (SHIOL, Keszthely, 1998. 03. 28, továbbképző kurzus - felkért előadás)
18. **Ratkay I**, Krenács T, Hopp B, Bor Zs, Lajtos Zs, Dux L: Expression of regulatory molecules and the redistribution on epithelial junctions following excimer laser ablation of rabbit cornea. (ARVO, Fort Lauderdale, FL USA, May 10-15, 1998. Abstract 398)
19. Kurtz RM, **Ratkay-Traub I**, Sletten K, Sayegh SI, Juhasz T: Femtosecond laser refractive surgery: in vivo evaluation in non-human primates (XVIth Congr of the ESCRS, Nice, 6th-9th September 1998. Abstract 116)
20. **Ratkay Imola**: A piko- és femtosecundumos laserek szemészeti alkalmazásának lehetőségei. (SHIOL, Keszthely, 1999. 03. 19, továbbképző kurzus - felkért előadás)
21. **Ratkay-Traub I**, Ferincz I, Kiss K, Marchi V, Gualano A, Marchi S, Bertini F, Juhasz T, Kurtz R: A femtosecond Laser Keratome: Preliminary Clinical Results (20th Anniversary World Summer Refr Surg Symposium of the ISRS, Miami, FL USA, July 16-18, 1999. Abstract 59)

22. **Ratkay-Traub I**, Ferincz I, Kiss K, Marchi V, Gualano A, Marchi S, Juhasz T, Kurtz R: Intrastromal cutting procedures with a Femtosecond laser: Preliminary clinical results. (XVIIth Congress of the ESCRS, Vienna, 4th-8th September 1999. Abstract 178)
23. **Ratkay-Traub I**, Ferincz I, Kiss K, Kurtz R, Juhász T, Horvath C: Femtosecond lasik: preliminary clinical results (XXIII. International Congr of Ophthalmol Alpe Adria Association, Keszthely, 8-9 October 1999)
24. **Ratkay I**, Ferincz I, Kiss K, Juhász T, Kurtz R: Femtoszekundumos laserrel szerzett tapasztalataink a refraktív sebészetben: első klinikai eredmények (SHIOL, Keszthely, 2000.03.30. – 04.01)
25. **Ratkay-Traub I**, Ferincz I, Kiss K, Kurtz R, Juhász T, Horvath C, Djotyán G: Femtosecond lasik: preliminary clinical results. (VII. OCFR, Moscow, 16-20 May 2000)
26. **Ratkay-Traub I**: Femtosecond laser microkeratome. (Invited Speaker for the ISRS: New Directions in the New Milleneum – Future of Microkeratomes. XVIIIth Congress of the ESCRS, Brussels, 2nd-6th Sept 2000)
27. **Ratkay-Traub I**: Clinical Experience with a Femtosecond Laser Microkeratome. (Invited Speaker and Moderator for the ISRS World Refr Surg Symp. Dallas, Tx, USA, Oct 19-21, 2000)
28. **Ratkay-Traub I**: The Evolution of the Pulsion FS Laser (Invited Speaker for IntraLase Corporation presents: IntraLasikTM The All Laser SolutionTM, Dallas Texas USA, 104th AAO, October 22, 2000)
29. **Ratkay-Traub I**: Early experience with the IntraLase Pulsion FS for Creation of Tunnels and Entry Cuts for INTACS (Invited Speaker for IntraLase Corp, 104th AAO, Dallas, Texas USA, October 22-25, 2000)

Szerző egyéb közleményei és kongresszusi prezentációi:

1. Hammer H, Joó I, Mohay J, **Ratkay I**: Megváltozott immunológiai reakciók degeneratio pigmentosa retinaeben. *Szemészet* 124: 25-29, 1987.
2. Hammer H, Joó I, Mohay J, **Ratkay I**: Veränderte immunologische Reaktionen bei Retinopathia Pigmentosa. *Spektrum Augenheilkunde* 1: 337-339, 1987.
3. **Ratkay I**, Grenzebach U, Busse H, Kolozsvári L: A szemhéj rekonstrukciója autológ fülporc beültetésével. *Szemészet* 133: 73-76, 1996.
4. Pokorny Gy, Makula É, Rajtár M, Kiss I, **Ratkay I**, Iványi B, Csernay L: Képkötő eljárások helye a Sjögren syndroma nyálmirigy érintettségének igazolásában. *Magyar Reumatológia* 37: 207-214, 1996.
5. **Ratkay I**, Grenzebach U, Busse H, Förster W: Reconstruction of the eyelid by autologous ear cartilage transplantation. *XIth Congr of the European Society of Ophthalmol* Monduzzi Editore, 1997. S: 1301-1305.

6. **Ratkay I**, Janßen KT, Gerding H, Busse H: Aktuelle Aspekte der Kataraktextraktion im Kindesalter (II. Gyerekszemészeti Kongresszus, Szeged, április 28, 1995. Abstract 11)
7. Janßen KT, **Ratkay I**, Markodimitrakis H, Busse H: Objective binokulare Refraktionierung von Kindern mit dem Video Vision Analyser (II. Ametropia Kong., Szeged, 1995.04.29. Abst. 30)
8. **Ratkay I**, Gerding H, Busse H, Kolozsvári L: A szürkehályog aktuális problémái gyermekkorban (SHIOL kongresszus, Seregélyes, 1997. április 18-19, Abstract 6)
9. **Ratkay I**, Grenzebach U, Busse H: Reconstruction of the tarsus function of the eyelids (XIth Congress of the European Society of Ophthalmology, Budapest, June 1-5, 1997. Abstract 955)
10. Gonda Gy, Pastajev N, **Ratkay I**, Makarova T: Nagyfokú myopia epiphakias korrigálása negatív lencsével. (SHIOL, Keszthely, 1998. 03. 26-28, Abstract 51)
11. **Ratkay I**: A LASIK eljárás indikációs területe, a műtét kivitelezése, várható eredmények, esetleges komplikációk. (SHIOL, Keszthely, 1999. 03. 19, továbbképző kurzus - felkért előadás)
12. Hassan Z, **Ratkay I**, Csutak A, Berta A: Our first experiences and results with LASIK in Hungary (XVIIth Congress of the ESCRS, Vienna, 4th-8th September 1999. Abstract 131)
13. **Ratkay I**: Új laserek a kutatásban, fejlesztésben, helyük az orvosi gyakorlatban (MTA Biomedicinális Optikai Albiz, Magyar Orvosi Laser & Optikai Egyesület Symp, Budapest MTA Székház, 1999. 05. 8)
14. **Ratkay-Traub I**: Svyatoslav N. Fyodorov Tribute (Invited Memorandum for 2000 ISRS Annual Awards Dinner, Dallas, Texas, USA, October 20, 2000)