

SZEMÉSZET

OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA



A látópálya-funkció objektív vizsgálatára szolgáló elektrofiziológiai módszerek
A peripapilláris keringés OCT angiográfiás mérése a glaukóma progressziójának vizsgálatában

Szemhéj-periokuláris bazálsejtes karcinóma kezelése elektrokemoterápiával
Első hazai tapasztalatok szemfelszíni daganatok helyi interferon-alfa-2b kezelésével
A teljes alsó szemhéjat érintő óriás keratoacanthoma diagnosztikai és terápiai kihívásai.

Scleramegtámasztás progresszív, nagyfokú myopiában – múlt és jelen

Impresszum

Szerkesztőbizottság elnöke:

Dr. Biró Zsolt

Főszerkesztő:

Dr. Sziklai Pál

Főszerkesztő helyettes:

Dr. Dégi Rózsa

Rovatvezetők:

Cataracta és refractív sebészet:

Dr. Vámosi Péter

Cornea: Dr. Módis László

Glaukóma: Dr. Holló Gábor

Gyermekszemészet:

Dr. Mákai Erika

Kontaktológia és plasztika:

Dr. Végh Mihály

Neuro-ophthalmologia:

Dr. Janáky Márta

Retina: Dr. Papp András

Továbbképzés: Dr. Kerényi Ágnes

Szerkesztőbizottsági tagok:

Dr. Berta András, Dr. Biró Zsolt,

Dr. Facskó Andrea, Dr. Hammer Helga,

Dr. Kolozsári Lajos, Dr. Kovács Bálint,

Dr. Nagy Zoltán Zsolt, Dr. Németh János,

Dr. Rácz Péter, Dr. Salacz György,

Dr. Süveges Ildikó

Angol nyelvi lektorok:

Dr. Szabó Áron, Dr. Szalai Edit,

Dr. Szalai László,

Szerkesztőség elérhetősége:

office.opht@med.u-szeged.hu vagy

sziklaipal@gmail.com

Kiadja a Promenade Publishing House Kft.

1125 Budapest, Tusnádi u. 19.

Postacím: 1535 Budapest, Pf. 804

Felelős vezető: a PPH Kft. ügyvezetője

Lapigazgató: Veress Pálma

Lapmenedzser:

 Gyarmati Edina

E-mail: gyarmati.edina@promenade.hu

Tel.: 06-70 427-5086

Key account manager:

 Tóth Edina

E-mail: toth.edina@promenade.hu

Tel.: 06-70 368-9982

Online menedzser:

 Magyar Dóra

E-mail: magyar.dora@promenade.hu

Tel.: 06-30 450-1064

Előfizetési ügyek:

 Bakos Attila

E-mail: bakos.attila@promenade.hu

Tel.: 06-30 933-0434

Tördelőszerkesztő:

 Kónya Erika

E-mail: konya.erika@promenade.hu

Nyomdai előállítás:

 ReálPress Kft.

Felelős vezető: Szlabik Ottó

A kiadvány az MSZT tagjai számára ingyenes, orvosok számára megrendelhető és előfizethető a Promenade Publishing House Kft.-nél

Szemészet © 2019. Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a Magyar Szemorvostársaságot illeti. A megjelent anyagoknak, vagy egy részének bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez a Magyar Szemorvostársaság írásbeli hozzájárulása szükséges.

ISSN 0039-8101

<http://szemorvostarsasag.hu>

Tartalomjegyzék

A látópálya-funkció objektív vizsgálatára szolgáló elektrofiziológiai módszerek

Pontszerző továbbképző közlemény tesztkérdésekkel

2

Electrophysiological methods in diagnostics of visual diseases

JANÁKY MÁRTA DR.

A peripapilláris keringés OCT angiográfiás mérése a glaukóma progressziójának vizsgálatában

Összefoglaló közlemény

14

OCT angiography of the peripapillary perfusion for the measurement of glaucomatous progression

HOLLÓ GÁBOR DR.

Szemhéj-periokuláris bazálsejtes karcinóma kezelése elektrokemoterápiával

21

Electrochemotherapy for the treatment of periocular basal cell carcinoma

TÓTH-MOLNÁR EDIT DR., KIS ERIKA GABRIELLA DR., VASS ATTILA DR., BALTÁS ESZTER DR., ÓCSAI HENRIETTE DR., NÉMETH ISTVÁN BALÁZS DR., VARGA ERIKA DR., KEMÉNY LAJOS DR., OLÁH JUDIT DR.

Első hazai tapasztalatok szemfelszíni daganatok helyi interferon-alfa-2b kezelésével

27

First experiences with local interferon alpha-2b immunotherapy in ocular surface neoplasias

SZALAI ESZTER DR.

A teljes alsó szemhéjat érintő óriás keratoacanthoma diagnosztikai és terápiás kihívásai. Esetismertetés

34

Giant keratoacanthoma of the eyelid — diagnostic and therapeutic challenges. Case report

VASS ATTILA DR., VASS GÁBOR DR., KIS ERIKA GABRIELLA DR., KÜTHI LEVENTE DR., OLÁH JUDIT DR., HORTOBÁGYI TIBOR DR., TÓTH-MOLNÁR EDIT DR.

Scleramegtámasztás progresszív, nagyfokú myopiában – múlt és jelen

39

Scleral reinforcement surgery in progressive, high myopia — past and present

SZÉLL NOÉMI DR., BOROSS ADRIENN DR., SOHAJDA ZOLTÁN DR.

In memoriam Vörösmarthy Dániel (1929–2019)

46

A látópálya-funkció objektív vizsgálatára szolgáló elektrofiziológiai módszerek

Pontszerző továbbképző közlemény tesztkérdésekkel

JANÁKY MÁRTA DR.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Szeged (Igazgató: Dr. Tóth-Molnár Edit egyetemi docens)

A látáskárosodás szemgolyón belüli oka szemészeti vizsgálattal kideríthető, de látászavart nemcsak a szemgolyón belüli elváltozás hozhat létre. A látóideg és a látópálya további intracranialis kapcsolatainak is meghatározó szerepe lehet a látásfunkció károsodásában. Ezért nem elég csak magát a szemet, hanem azon „túl”, a látópálya további szakaszainak a funkcióját is vizsgálni kell: „See beyond the eye!”.

A látáskárosodás nemcsak a centrális „visus” csökkenését jelentheti. A beteg panasa lehet torz látás, kontrasztérzékenység-csökkenés, színlátászavar, fényérzékenység, látótérkiesés, kettős látás, a mozgásérzékelés zavara, szürkületi rossz látás stb. A panaszok hátterében állhat a szemészeti okon kívül, például intracranialis folyamat, szisztémás megbetegedés, gyógyszer-toxicitás is.

Ezen okok felderítésében, kiderítésében, terápiájának követésében a vizuális rendszert vizsgáló elektrofiziológiai módszereknek van jelentősége, amelyek kombinált alkalmazása lehetőséget ad a különböző retinális sejtek, rétegek, és a különböző látópályák funkciójának megítélésére.

Electrophysiological methods in diagnostics of visual diseases

The intraocular causes of visual loss generally can be discovered by the routine ophthalmological examinations. However, visual disturbances cannot be caused by ocular pathology, only. The optic nerve and the whole visual pathway with the further intracranial connections can play an important part, role in some kind of visual disturbances. „See beyond the eye”.

Visual loss is not restricted only to the central visual acuity. The complaint of the patients can be distort vision, decreased contrast sensitivity function, abnormal color vision, visual field defects, night vision loss or photophobia, doubled vision, disturbances in the movement perception, etc. In the background of these complaints can be not only ophthalmological or neurological causes, but systemic diseases or drug toxicity, too.

Revealing the place and severity of these pathological alterations, and to follow the effect of the therapy the electrophysiological methods are available. Their combinations provide possibility to objective determination of the function of the different retinal cells, layers or the visual pathways.

KULCSSZAVAK

elektroretinográfia, multifokális elektroretinográfia, mintázott elektroretinogram, látókérgi kiváltott válasz, látópálya

KEYWORDS

electroretinography, multifocal electroretinography, pattern electroretinography, visual evoked responses, visual pathways

BEVEZETÉS

A látópálya-funkció vizsgálata sajnálatos módon eltöprel az anatómiai eltérések kimutatása mel-

lett, pedig a „látható” anatómiai elváltozások nagyon sokszor nem tükrözik a valódi látáskárosodás mértékét. A szemészeti vagy neu-

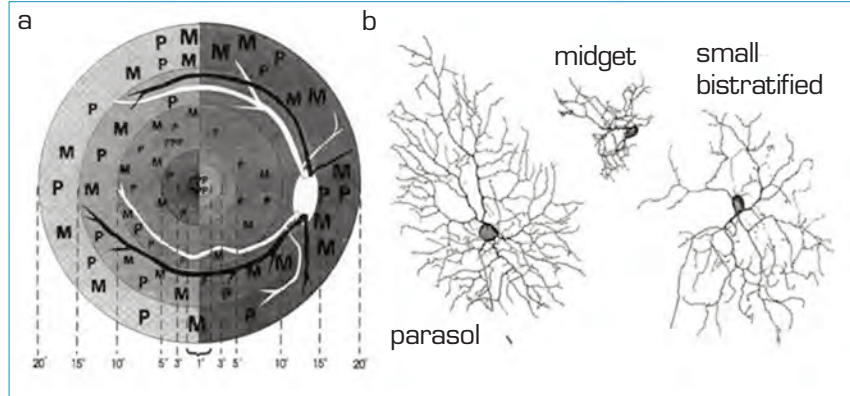
rológiai vizsgálatokkal megállapítható anatómiai eltérés okozta látópálya-funkciókárosodás objektív kimutatását nehezíti, a rutin

módszerek szubjektivitása. Szükség volt tehát olyan módszerek kifejlesztésére, alkalmazására, amelyek a bonyolult látórendszer minden részletének funkciókárosodásáról objektív információt tudnak adni. Erre az elektrofiziológiai vizsgálatok bevezetésével nyílt lehetőség.

Az elektroretinográfia (ERG) és a látókérgi kiváltott válaszok (VEP: visual evoked potential) története hosszú távra nyúlik vissza (11, 12, 13, 14, 17). Humán elektroretinogram regisztrálhatóságáról 1877 óta tudunk (10, 15). A módszer elméleti alapja az, hogy fényinger hatására a retina külső rétegeiben generálódó potenciálok a szemre helyezett elektródák segítségével elvezethetők, speciális hullámformában regisztrálhatók, amelynek amplitúdó és időviszonyai mérhetők. Az ERG-hullám formáját, paramétereit befolyásoló tényezőket sokan vizsgálták (15, 21, 4, 3, 12).

A technika fejlődésével a módszerek változtak, lehetőséget adva a retina különböző sejtjeinek, sejtrete-

2. ábra: Retinális ganglionsejt-típusok és eloszlásuk. a: a retina centrális 20 foknyi területén az M és P ganglionsejtek eloszlása, b: az M (parasol), a P (midget) és a K (bistratified) sejt szövettani képe van ábrázolva



geinek funkcióját, illetve a látásban betöltött szerepét tisztázni.

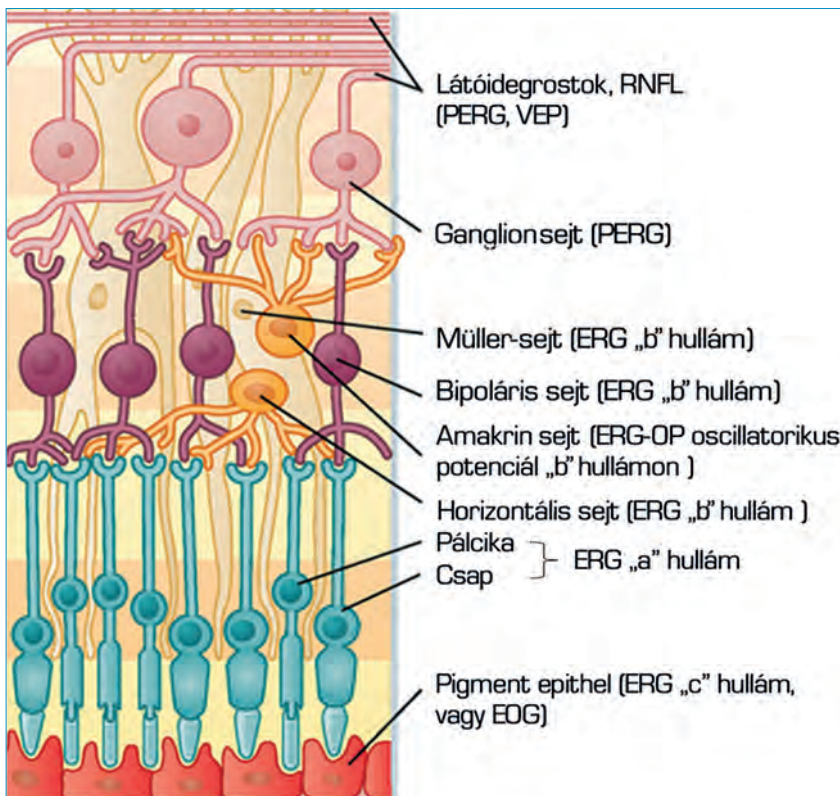
Az emberi VEP első leírása tudomásunk szerint Cruikshank nevéhez fűződik 1937-ből (7). Miután sikerült a szuperpozíciós és átlagolási technikával a spontán EEG-ből a látópályához tartozó elektromos aktivitást kinyerni a látókérgi kiváltott válaszok vizsgálatának is kü-

lönöző módszereit lehetett kidolgozni (8, 13).

Tisztázódtak a különböző információt vivő pályarendszerek:

- M (magnocelluláris),
- P (parvocelluláris),
- K (koniocelluláris) pálya
- valamint azok információközvetítő szerepe az agykéreg felé (20, 16).

1. ábra: A retina szövettani rétegei és az ERG hullámkomponenseinek generálási helye



ANATOMIA ÉS FUNKCIÓ

A retina sejtjei által felvett vizuális információkat (1. ábra) az elsődleges látópálya viszi a látókéregbe.

Nem elég csak a látásélességet és a látóteret vizsgálni. A látásérzethez hozzá tartozik a színek, színárnyalatok megkülönböztetése, a kontrasztbeli különbségek észlelése, a térbeli látás, a látott tárgyak felismerése, értelmezése, reagálás a vizuális információra, a mozgásra, hogy csak néhányat említsünk a „látás”-ról. Aki elveszíti a látását, azt mondják „elveszíti a szeme világát”.

Az elsődleges látópálya a retinális ganglionsejtektől a látókéregig tart. Különböző retinális ganglionsejtek vannak (8-10 féle), amelyeknek más-más szerepe van a különböző látási információ továbbításában a látókéregbe. A legismertebbek a „P” (parvocelluláris: midget) sejtek. Kicsi a sejttestük, kicsik a dendritjeik, vékony az axonjuk (és vékony a myelin hüvelyük). A foveában sok

van, a periféria felé csökken a számuk. Feladatuk a centrális látás (visus), a színlátás és a finom részletek felismerése (kontrasztdifferenciák).

Az „M” sejteknek (magnocelluláris, vagy parasolsejtek) nagy a sejttestük és dendriteik, (vastag a myelin hüvelyük). A periféria felé nő a számuk. Feladatuk a gyors információadás a kéreg felé a látótérben történt változásról, a mozgásérzékelésben van szerepük. A „K” sejtek (konio-celluláris: bistratified sejtek) szabályozzák a pupillareakciót, valamint a cirkadián ritmust (2. ábra).

Az elektrofiziológiai módszerek nagy jelentősége, hogy olcsók, nem invazívak és objektív adatot szolgáltatnak a funkciókárosodás helyéről és mértékéről. Minimális kooperációt igényelnek: a betegnek az ingerlő monitor közepére kell néznie. Ha ez nem lehetséges, például mentális retardáció esetén, illetve csecsemő és kisgyermekkorban ennek megoldására lett kifejlesztve az ún. Mini-Ganzfeld (MGF) és a kézi mintázott ingerlő (HHPS: Hand-Hold Pattern Stimulator) (Roland GMBH).

A látás elektrofiziológiai vizsgálatával foglalkozó nemzetközi társaság az ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) a vizsgálmódszerek standardizálását elvégezte (23) és 4 évenként felülvizsgálja, szükség esetén módosítja. Standardok: (2, 6, 18, 19, 23, 24, 25, 26, 27, 28).

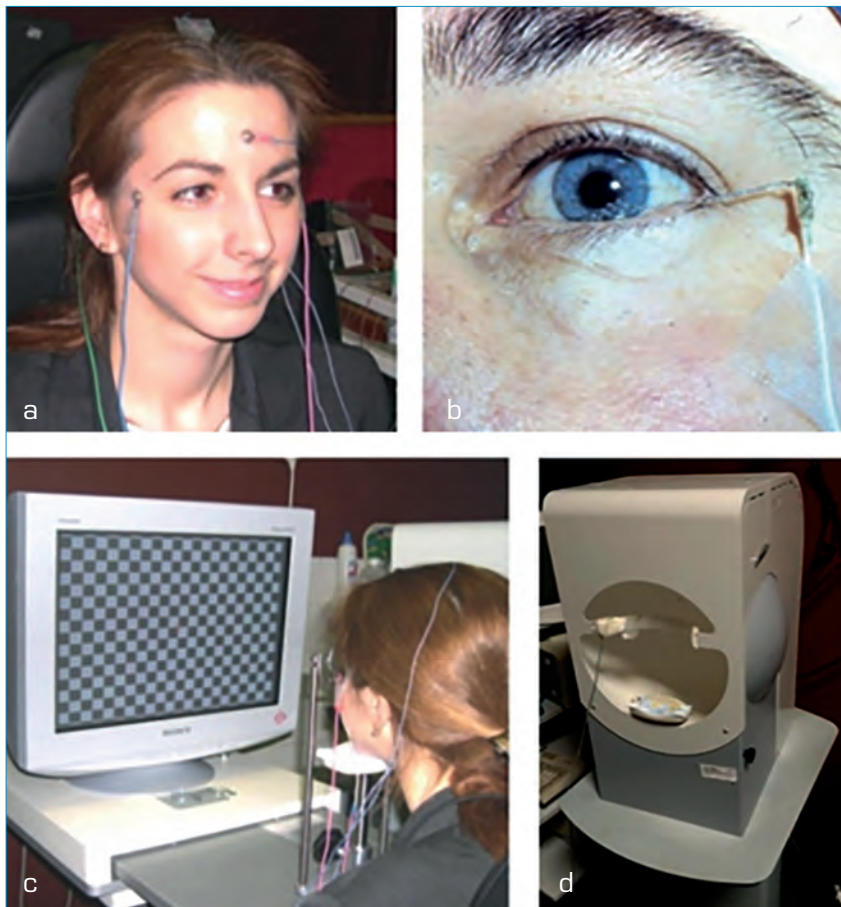
VIZSGÁLÓMÓDSZEREK

Elektroretinográfia (ERG)

A retinában fényinger hatására létrejövő feszültségadózást méri. Az elektroretinogram a különböző retinális sejtek (csapok, pálcikák, bipoláris és Müller-sejtek, amakrin sejtek) elektromos aktivitásának összege.

Az első lehetőség az ERG elvezetésére a kontaktlencse-elektroda volt. Ennek hátránya, hogy érzéstelenítést igényel és még így is kellemetlen a viselete, a sterilizálása is problémát jelenthet. A vizsgálatok ru-

3. ábra: ERG-vizsgálat módjai és eszközei: a: a beteg az ERG-hez használt elektródákkal felszerelve. b: a DTL-elektroda a limbus alsó szélénél az alsó szemhéj alatt. c: fekete-fehér sakktábla mintázat az ingerlő monitoron a PERG- és a PVEP-vizsgálatokhoz. d: Ganzfeld-ingerlő a standard és szűrő ERG, valamint az EOG-vizsgálatokhoz



tinszerűvé válását a Dawson és munkatársai által kifejlesztett ezüst-kloriddal impregnált nylon szálelektroda (9) és az Arden-féle aranyfólia (1) elektróda nagymértékben segítette, hiszen ezekkel érzéstelenítés nélkül még kisgyermek is jól vizsgálható lett. Az elektródák összehasonlítása után az ISCEV standard is elfogadta a DTL-elektroda használatát (5). Mi is ezt használjuk, az alsó szemhéj alá a limbus közelébe tesszük. A referenciaelektroda a halántéktájra, a földelést szolgáló a homlok közepére kerül (3. ábra).

STANDARD ERG

A vizsgálatot tágított pupilla mellett fél óra sötét adaptáció után kezdjük. Az ingerlésre szolgáló

„Ganzfeld”-készülék (Roland Consult, GMBH) először 5 igen gyenge fényt ad, amely csak a pálcikákat ingerli. Az „a” hullám a pálcikák, a „b” hullám a hozzájuk tartozó bipoláris, és Müller-sejtek funkcióját mutatja (scot. ERG/0.01 ERG). Ezután szintén háttérmegvilágítás nélkül az 5 igen erős fény, a pálcikák mellett a csapokat is ingerli (maximális ERG, scot. 3.0 ERG), majd 3, hasonló intenzitású fényfelvillanás következik. A válaszból a készülék kiszűri a retina középső rétegeiben lévő sejtek, főleg az amakrin sejtek funkcióját (oszillatorikus potenciálok).

Háttér-megvilágításnál 5, ugyanilyen intenzitású fény felvillantása váltja ki a csapok funkcióját, majd a 30 Hz flicker ingerlés (8 villanás),

a retina érzékenységet mutatja a gyorsan egymás után jövő ingerekre.

Csecsemők és nem kooperáló felnőttek standard ERG-vizsgálatára a mini-Ganzfeld ingerlő alkalmas (MGF).

Az értékelésnél az „a” és „b” hullámkomponensek nagyságát és a „b” hullám megjelenésének idejét mérjük.

„SZŰRŐ ERG”

Nem standard vizsgálat. Fiziológiai alapja, hogy sötétben a monokromatikus kék fény (rövid hullámhossz) a pálcikákat, világosban a vörös fény (hosszú hullámhossz) a csapokat ingerli. Nem tágítjuk a pupillát, 50 fényfelvillanásra kapott választ átlagolunk. Mérjük a „b” hullám megjelenési idejét és nagyságát. Ha ez kóros, akkor a beteget visszarendeljük a standard ERG-vizsgálatra.

Szintén csak tájékozódásra jó a LED-vizsgálat. A vörös LED ingerlő fénye

átjut a lágyszövetekre, csukott szemhéjon, kataraktán, üvegtesti homályokon és elegendő fényt juttat a retinára, hogy kiváltsa, illetve felmérje a retina és a látóideg funkcióját (22). Az értékelés kritériuma a válaszok reprodukálhatósága (4. ábra).

Elektro-okulográfia (EOG)

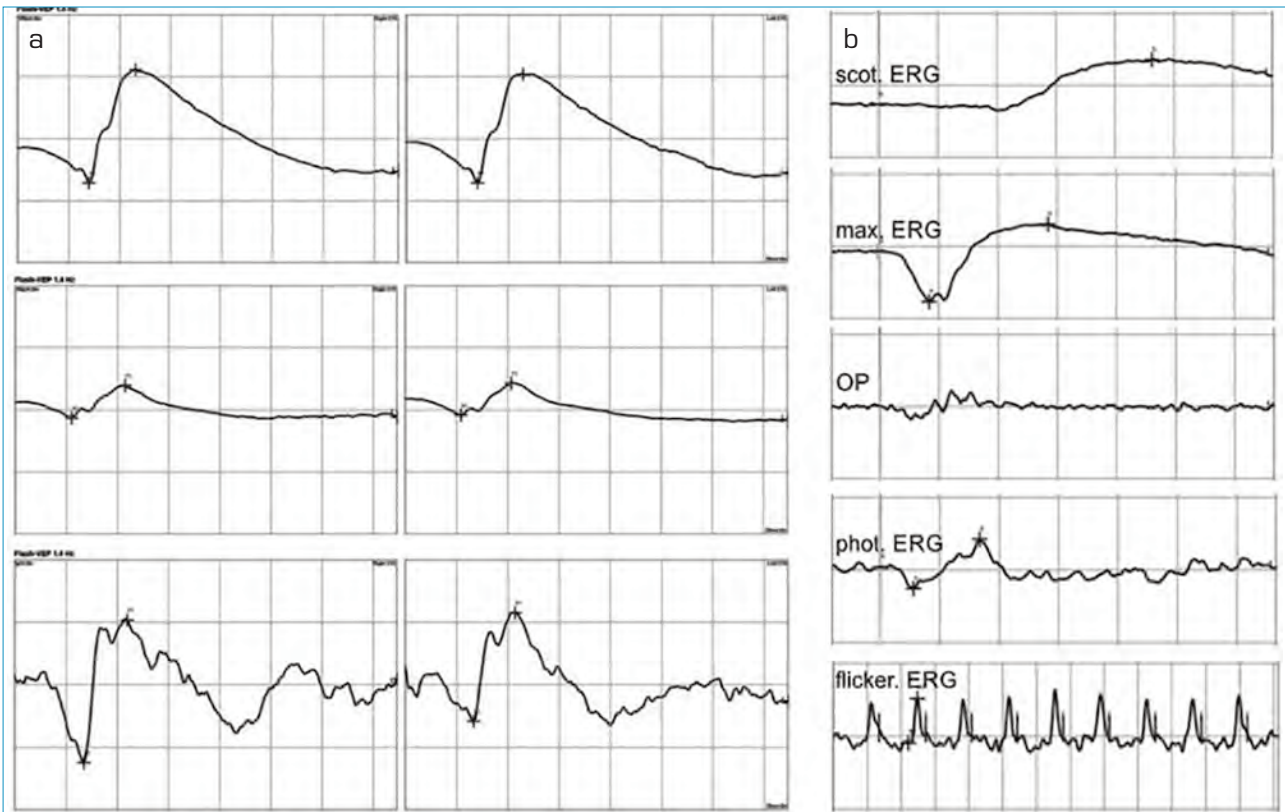
A retina pigment epithelium sejtjeinek (RPE) funkciójáról ad információt. Ez is standard módszer, vizsgálata szintén a Ganzfeld-ingerlővel történik. Lényege, hogy a szem „nyugalmi” potenciálja a szem elülső (cornea) és hátsó (pigmenthám) pólusa közötti feszültség különbség a sötétadaptáció alatt (40 perc) fokozatosan csökken („sötét völgy”). A megvilágítás felkapcsolása után az ingerlésre nagy választ („világos csúcs”) kapunk, ha ép a pigmenthám működése. E két válasz amplitúdójának aránya (Arden-féle hányados) tükrözi az RPE funkcióját (5. ábra).

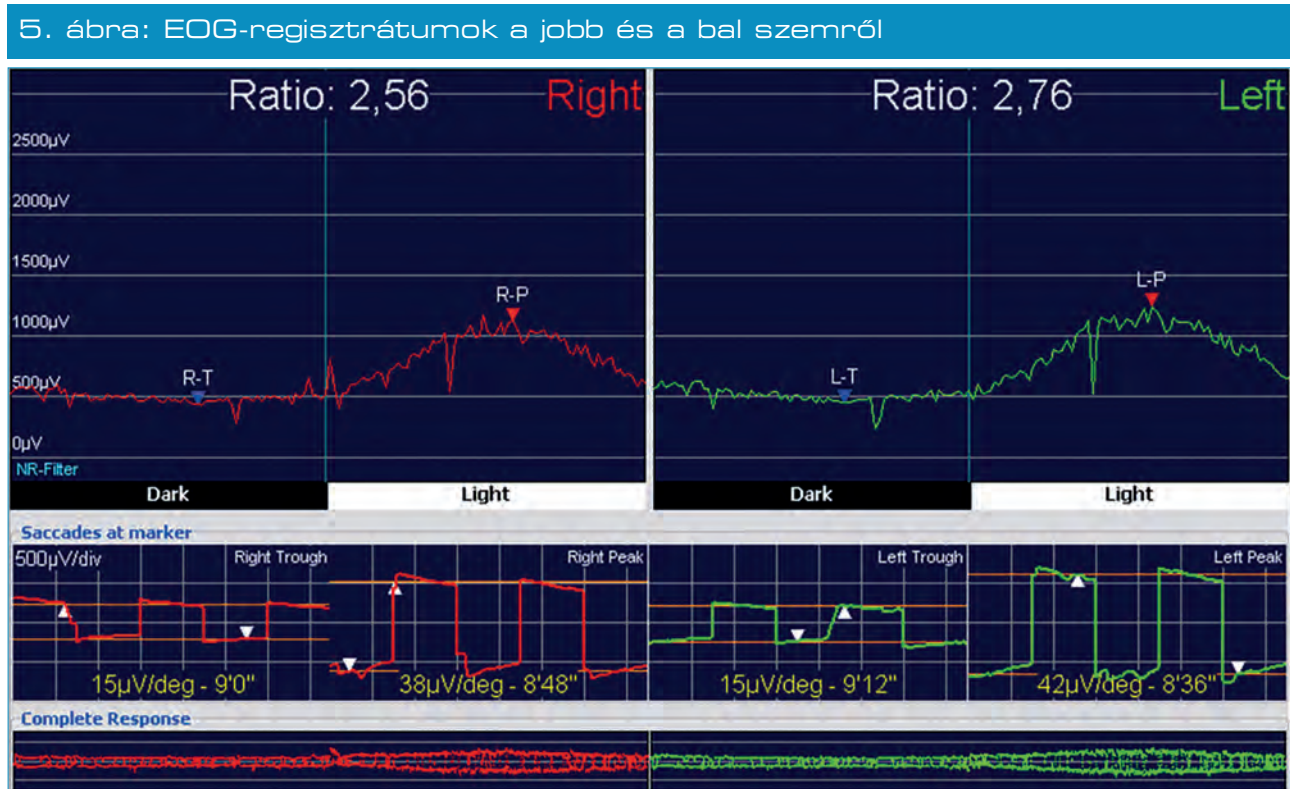
Multifokális ERG (mfERG)

A retina centrális 30 foknyi területén a csapok és a hozzájuk tartozó bipoláris sejtek funkcióját teszteli. Pupillatágításban történik a vizsgálat normál megvilágítású helyiségben (mezopikus környezet), az ERG-nél leírt elektródával. Speciális, 61 hatszögű fekete-fehér mintázat gyors váltakozása az inger, amely 61 kis retinaterületet ingerel. A végeredmény 61 „kis” ERG, a „retinaterkép” (trace array).

A kétdimenziós ábrázolás szinkódolva mutatja a centrális csapok érzékenységét. A háromdimenziós ábrázolás igazi vizuális élményt ad és bár látjuk a funkciókárosodás kiterjedését és súlyosságát, önmagában ennek eredménye nem elég az értékeléshez. A gyűrűanalízisben a 61 válasz paramétereit (amplitúdó és csúcsidő) 5 koncentrikus gyűrűben átlagolva pontos értékeket kapunk a válaszok megjelenési idejére és a fő pozitív hullámkomponens amplitúdójára. A kvadráns-

4. ábra: Az ERG formái: a: fent a scot. ERG (pálcika funkció) ismételve, alatta a phot.ERG (csap funkció), alatta az alsó sorban a LED ERG van feltüntetve a reprodukálhatóság kritériuma miatt. b: az 5 standard ERG-hullám formája látható





analízis a 4 retinakvadránsban megjelenő válaszokat átlagolja, méri a funkciókárosodás mértékét (6. ábra).

Mintázott ERG, (PERG: pattern ERG)

A fekete-fehér sakktáblaminta váltására a centrális ganglionsejtekben keletkező elektromos választ méri. Szűk pupilla mellett világos helyiségben történik az ingerlés, a közeli korrekció viselésével. Kétszáz inger válaszanak az átlagát értékeljük. Mérjük a pozitív hullámkomponens (P50) megjelenési idejét, valamint a P50- és N95-hullámok amplitúdóját. A P50 komponens nagyságát és megjelenési idejét a retina külsőbb rétegeinek funkciója befolyásolja, míg az N95 a retinális ganglionsejtek működését mutatja és jelzi a látóideg anterográd vagy retrográd axon lézióját. A PERG-vizsgálat tehát differenciál diagnosztikus jelentőségű: ha a P50-hullámkomponens csökken, akkor a látáskárosodás retinális okát kell keresni, ha az N95-hullámkomponens, akkor a retinális

ganglionsejtek funkciója károsodott, vagy retrográd axon lézióról van szó (7. ábra). Sajnálatos, hogy a szemészeti és neurológiai vizuális elektrofiziológiai vizsgálatoknál erre az alapvető anatómiai tényre nem figyeltek fel, a szemészek csak az ERG-t a neurológusok csak a VEP-t nézik!

Glaukóma PERG (PERGLA)

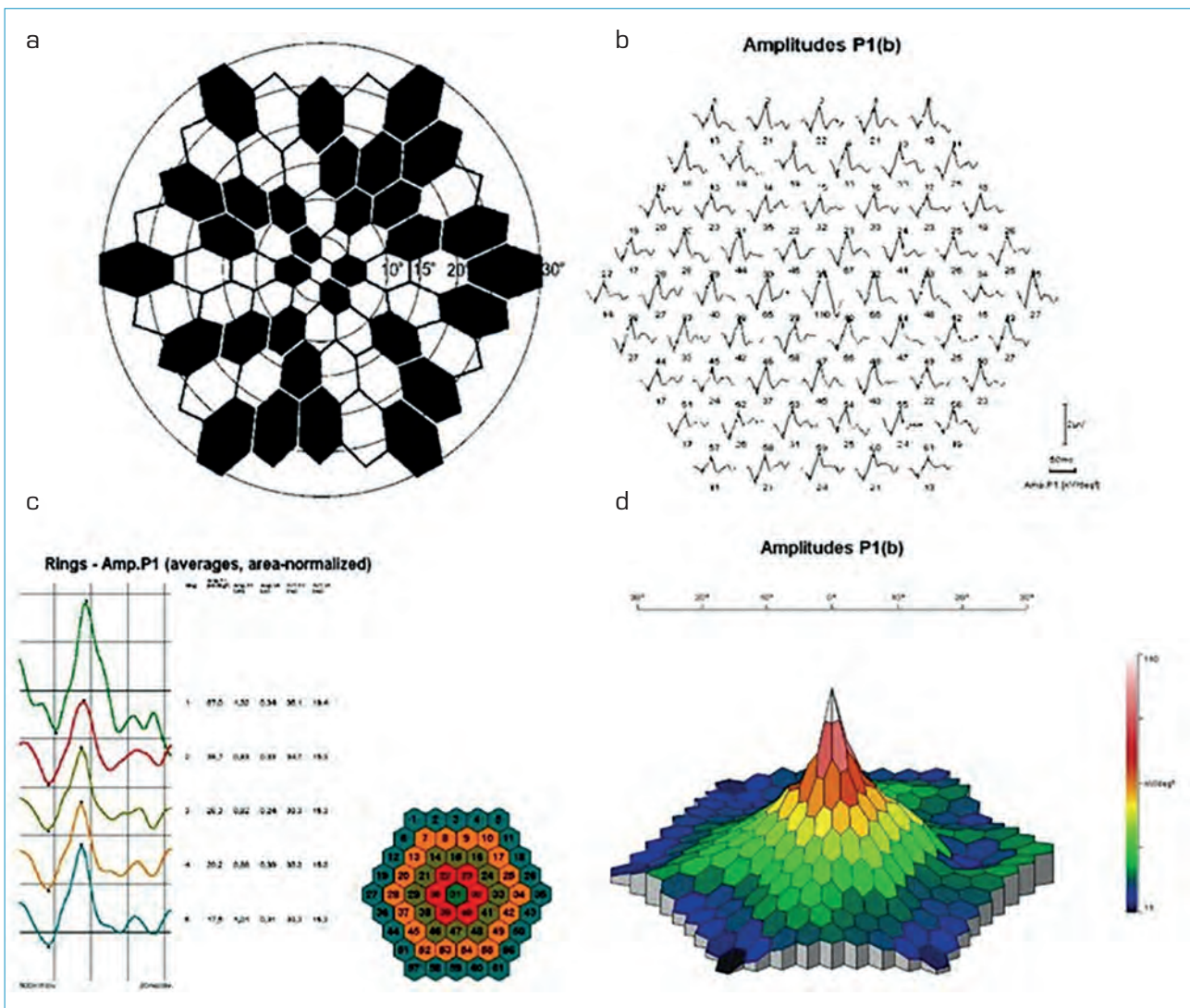
Még nem standard, nem rutin módszer: 0,8 és 16 fok négyzet nagyságú fekete-fehér mintázat váltakozása az inger. A kapott válaszok amplitúdójának aránya: PERGLA-arány a retinális ganglionsejtek funkciókárosodására utalhat.

Látókérgi kiváltott válasz (VEP: Visual Evoked Potential)

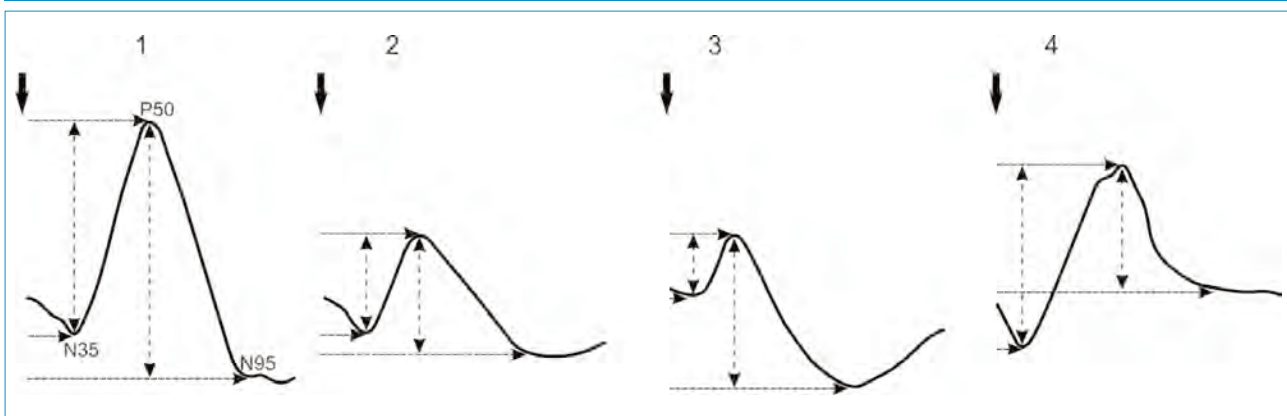
A látópálya funkcióját teszteli a retinális ganglionsejtektől a látókéregig. Standard módszer, szűk pupilla mellett közeli korrekcióval világos helyiségben történik a vizsgálat. Hatvan perc (1 fok), majd 15' négyzet nagyságú minta váltakozása az inger. Száz válasz átlagának paramétereit értékeljük: a P100-

amplitúdót (a kilengés nagysága) és a látenciáját (a fő pozitív csúcs megjelenési idejét). Az amplitúdó függ a működő axonok számától, a csúcsidőt (látencia) a n. opticus myelin hüvelyének állapota befolyásolja (8. ábra). Monokulárisan történik az ingerlés a látóideg rostok kereszteződése miatt. Visus becslésre is alkalmas a módszer. Ha a beteg azt állítja, hogy nem lát és a kis, tehát a 15' négyzet nagyságú ingerre is szabályos hullámformájú, normál amplitúdójú a VEP, akkor a beteg panasa megkérdőjelezendő (vakjárdék, igazságügyi vizsgálatok). A binokuláris ingerléssel a két szem együttműködése, a „binokuláris facilitáció” meglete vizsgálható, de ez még nem standardizált módszer. Ha a valós látáscsökkenés nagyfokú (a visus 0,2 vagy kevesebb), akkor a flash VEP vagy a LED-ingerléssel kiváltott VEP adhat némi információt a látópálya funkciókárosodásának mértékére. Ebben az esetben a válaszok reprodukálhatósága a kritérium. Ez a módszer sem standardizált (9. ábra).

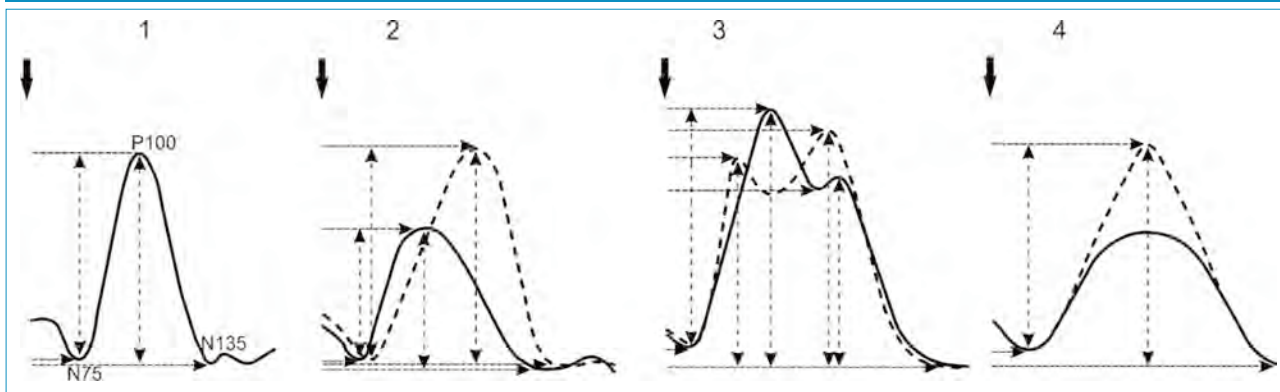
6. ábra: Multifokális ERG. a: az ingerlésre szolgáló mintázat, b: a kiváltott 61 „kis” ERG (válasz-sor) c. az ún. gyűrűanalízis, d: a válaszok 3 dimenziós megjelenítése látható



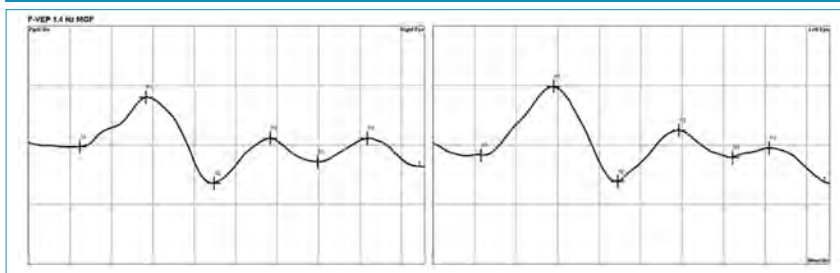
7. ábra: A PERG paramétereit és lehetséges elváltozásait. Balról jobbra: 1. normál PERG, 2. szubnormális válasz, 3. szelektív P50 amplitúdó csökkenés, 4: szelektív N95 hullámkomponens csökkenés



8. ábra: A standard VEP paramétereit és lehetséges elváltozásait: 1. ép VEP, 2. folyamatos vonal: szubnormális, szaggatott vonal normál amplitúdó, megnyúlt látencia, 3. megkettőzött hullámformák, 4. elhúzott hullámforma (szaggatott vonal a P100 látencia mérési helye)



9. ábra: Flash kiváltott válasz: ismételve (reproduktív kritérium)



Mini-Ganzfeld (MGF) és a kézi mintázott ingerlő (HHPS Hand Hold Pattern Stimulator)

Csecsemők, nem kooperáló kisgyermek és mentális retardáció esetén felnőttek vizsgálatára is a miniganzfeld (MGF) és a kézi mintázott ingerlő (HHPS Hand Hold Pattern Stimulator) alkalmas.

Az MGF-ingerlővel a flash-VEP-et (fényfelvillanással kiváltott látókérgi választ) és a standardizált ERG-t lehet elvégezni (10. ábra).

A kézi mintázott ingerlőnél (HHPS) a fekete-fehér mintázat nagyobb, mint a standard VEP-nél használtos: 120'. Használatának indoka, ha a csecsemő vizuális magatartása nem felel meg a korának (pl. nem jól követi a felé mutatott tárgyakat). A vizsgálat eredményével elkülöníthető a tényleges organikus látópálya-károsodás a retinális eredetűtől valamint a centrális csapok és a látópálya késleltetett érési folyamata. Ha erre a nagymintázatú ingerre jó a válasz, az azt jelenti, hogy a

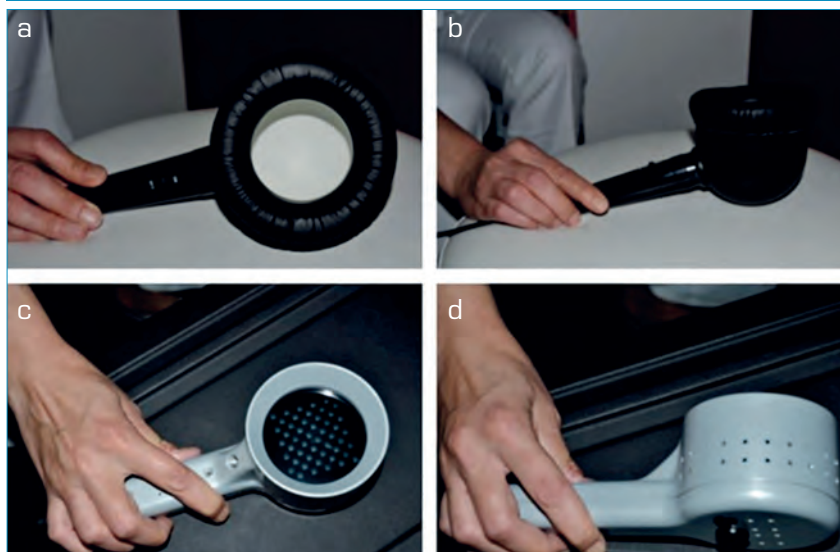
foveális csapok fejlődése még nem fejeződött be, csak késik, tehát várható látásjavulás.

Csecsemők vagy nem kooperáló kisgyermek vizsgálatánál szükség

lehet nyugtatószer alkalmazására, vagy altatásra. Ezek a szerek befolyásolják a retina- és a látópálya funkcióját (29, 30).

Ennek ellenére igen fontos az intracranialis vagy retinális eredetű funkciókárosodás elkülönítése, korai kimutatása, az esetleges kezelési lehetőségek eldöntésére (pl.: hydrocephalus, intracranialis vérzés). Előnye is van az altatásban történő vizsgálatnak: az altatás alatt tágított pupilla mellett pontosabban lehet a szemfenéki eltéréseket megítélni, ultrahangvizsgálat és a skiaszkópia is elvégezhető (11. ábra).

10. ábra: MGF- és HHPS-ingerlők. Kézi ingerlők csecsemők és nem kooperáló felnőttek vizsgálatára: a, b: MGF (mini-Ganzfeld), HHPS (kézi mintázott ingerlő)



11. ábra: Csecsemők és kisgyermekek vizsgálata. a: LED-ingerlés nyugtatásban (felületes altatásban), b: standard ERG-vizsgálatra a csecsemő előkészítve altatáshoz, c: kooperáló kisgyermek a monitor előtt



A módszerek kombinációja

A látásromlás kiderítéséhez a vizsgálatok szükséges kombinációját a 12. ábra mutatja.

A látórendszer anatómiájának és funkcióinak ismerete alapján nyilvánvaló, hogy egyetlen elektrofiziológiai vizsgálómódszer nem elegendő a differenciáldiagnosztikai problémák megoldására. A szemészeti tünetek, vizsgálati leletek, családi és általános anamnézis ismerete alapján lehet kiválasztani azt a módszerkombinációt, amelyekkel közelebb juthatunk a diagnózishoz.

A látáskárosodásra vonatkozó szemészeti anamnézis, hogy a szemészeti probléma hirtelen alakult-e ki, vagy progrediált, centrális vagy perifériás, torz-e a látás, vagy látótérdefektusra panaszodik a beteg, a látáskárosodása fájdalommal járt-e, mind fontos információ.

Az általános anamnéziséből annak is ki kell derülni, hogy milyen a ko-

operációs képessége a betegnek: mentális retardáció, demencia, koraszülöttség, epilepszia fenn áll e. Szisztémás betegségek, diabéteszes neuropathia, hematológiai vagy endokrinológiai kórképek szentüneteinek szűrése is különböző vizsgálatot igényelnek. Gyógyszer-toxicitás: pl. Delagil (retina), Ethambutol (látóideg), vagy bizonyos antibiotikumoknak, antidepresszánsoknak is lehet toxikus hatása a látópályára.

A családi anamnézis elősegíti az örökletes megbetegedés gyanúja esetén az elvégzendő vizsgálatok kiválasztását.

Az iránydiagnózis mellett a látáskárosodás mértékének ismerete (refrakció és korrigált visus) is szükséges a módszerkombinációk meghatározására.

Ha a látáscsökkenés mértéke nagyobb, mint 0,2, akkor a flash ingerléssel kiváltott válasz adhat információt a maradék funkcióról, hi-

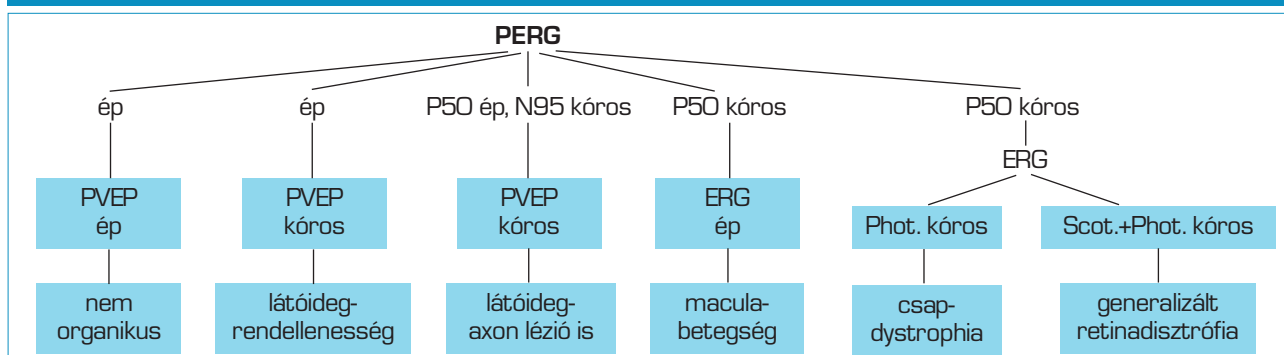
szén a mintázatot már nem látja jól a beteg. Intracranialis folyamat gyanú esetén a minimum kombináció a VEP és PERG. Ha látótérkiesés, vagy szürkületi látászavar van, akkor a „szűrő” ERG is elvégzendő. Ha ez kóros, és kooperáló betegről van szó, akkor egy másik alkalommal a standardizált ERG-re visszarendeljük a beteget. Ha örökletes vagy szerzett makulabetegség súlyossági fokát és pontos kiterjedését kell mérni, vagy a retinára toxikus gyógyszer hatásának időbeli kimutatását, akkor a VEP és PERG mellett a mfERG-vizsgálat jön szóba.

A vizsgálati kérés indokai

A látáscsökkenés mértéke nem korrelál a szemfenéki elváltozással:

- aggraváció gyanú,
- retrobulbáris opticus neuritis,
- sclerosis multiplex vagy
- egyéb intracranialis folyamat,
- intraorbitális vagy intracranialis daganat,

12. ábra: Látásromlás diagnosztikus stratégiája



– esetleg hydrocephalus okozta látóideg-kompresszió.

Baleset, sérülés okozta intraorbitális, vagy intracranialis vérzés is lehet oka a látáscsökkenésnek.

Diabéteszes opticus neuropathia, gyógyszer, vagy alkohol, nikotin amblyopia is kimutatható az elektrofiziológiai vizsgálattal.

Főleg idősebb korban diabétesz, hipertónia vagy autoimmun betegség lehet az alapja az iszkémiás opticus neuropathiának (AION, NAION, PION).

A terápia (pl. sclerosis multiplex, Delagil szedés), vagy műtét (hydrocephalus-shunt műtét) hatásának követése is gyakori indikációja a vizsgálatnak.

A vizsgálatot kérő orvosnak a betegeket fel kell világosítani, ha pupilatágítás szükséges a vizsgálathoz (nem vezethet autót a tág pupilla miatt) és arról is, hogy ne viseljen kontaktlencsét a vizsgálat előtt legalább előző nap (zavarja a kontrasztérzékelést és az elektróda behelyezését).

A leletek értelmezése

A VEP-látencia-megnyúlás oka általában az opticus rostok demyelinatioja, (retrobulbáris opticus neuritis).

DE: a PERG P50 látenciájának megnyúlását (retinális ganglionsejt-funkció) is figyelembe kell venni a VEP-látencia értékelésénél! A PERG

P50 látenciájának a megnyúlása és az amplitúdónak a csökkenése retinális eredetű károsodásra utal, az N95-hullámkomponens csökkenése (amit a P50/N95 arány jól kifejez) pedig a retinális ganglionsejt károsodását, anterográd vagy retrográd axon léziót jelent.

A VEP-látencia-megnyúlás fokozódását (myelinkárosodás) és az amplitúdó csökkenését (axon lézió) figyelhetjük meg súlyos előrehaladott SM-ben, a különböző okú látóideg-kompresszió miatt, valamint iszkémiás és toxikus kórképekben.

Öröklődő opticus atrofíákban a kifejezett VEP-amplitúdó-csökkenés mellett a PERG is alig detektálható (a retinális ganglionsejtek mitokondriális defektusa miatt jön létre a Leber-féle öröklődő opticus neuropathia (atrophia) (LHON) és a dominánsan öröklődő opticus atrofia (DOA).

Öröklődő retinadisztrófiákban az ERG differenciáldiagnosztikus jelentőségű: kifejezetten szubnormális, vagy kioltott retinitis pigmentosában, a negatív típusú az ERG (azt jelenti, hogy a „b” hullám nem, vagy alig emelkedik az alapvonal fölé), CSNB-ben (veleszületett nem progrediáló farkasvakág). Ennek az a jelentősége, hogy a CSNB nem progrediál, tehát a visus nem romlik, míg retinitis pigmentosában várható látásromlás. Ez a diagnózis befolyásolja az életvitelt

és a pályaválasztást. Negatív az ERG X-juvénilis retinoschisisben is, de ebben a kórképben az OCT is kóros, míg CSNB-ben nem.

Válasz a feltett kérdésekre

Az eltérések támogathatják, vagy elvethetik a felvetődő diagnózist, a vakság gyanúja is elvethető, vagy bizonyítható. Hemeralópia oka lehet stationer vagy progrediáló retina-disztrófia mellett A-vitaminhiány, amit felszívódási zavar okozhat.

Arra is választ adhatunk, hogy a látótér-szűkület vagy a nystagmus oka retinális vagy intracranialis.

A fotofóbiát retinális vagy szisztémás betegség, de gyógyszer mellékhatása is okozhatja.

Műtéti indikációra, a műtét prognózisára is sokszor kell véleményt adnunk, aminek igazságügyi vonatkozása lehet.

A leletek értékelése után felhívhatjuk a figyelmet, hogy milyen további vizsgálatok vagy terápia szükséges a diagnózis pontosítására.

Nem gyógyítható betegség esetén életvitelre vonatkozó tanácsot adunk.

Köszönetnyilvánítás

A szerző hálás köszönetét fejezi ki az elektrofiziológiai asszisztensnek, Majerné Katinak, kiváló munkájáért a vizsgálatok technikai kivitelezésében.

IRODALOM

1. Arden GB, Carter RM, Hogg C, Siegel IM, Margolis S. A gold foil electrode: Extending the horizons for clinical electroretinography. *Invest Ophthalmol* 1979; 18: 421–426.
2. Bach M, Brigell MG, Hawlina M, Holder GE, Johnson MA, et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update *Doc Ophthalmol*. 2013; 126:1–7.
3. Berson EL, Gouras P, Hoff M. Temporal aspects of the electroretinogram. *Arch Ophthalmol* 1969; 81: 207–214.
4. Cobb WA, Morton HB. A new component of the human ERG. *J Physiol* 1953; 123: 36–37.
5. Coupland SG, Janaky M. ERG electrode in pediatric patients: Comparison of DTL fiber, PVA-gel, and non-corneal skin electrodes. *Doc Ophthalmol* 1989; 71: 427–433.
6. Constable PA, Bach M, Frishman LJ, Jeffrey BG, Robson AG. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. ISCEV Standard for clinical electro-oculography (2017 update). *Doc Ophthalmol* 2017; 134: 1–9.
7. Cruikshank RM. Human occipital brain potentials as affected by intensity duration variations of visual stimulation. *J Exp Psychol* 1937; 21: 625–641.
8. Dawson GD. A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1954; 6: 65–84.
9. Dawson WW, Trick GL, Litzkow CA. Improved electrode for electroretinography. *Invest Ophthalmol* 1979; 18: 988–991.
10. Dewar J. The physiological action of light. *Nature* 1877; 15: 433–435.
11. Du Bois-Reymond E. Untersuchungen über thierische Elektrizität. *Ann*

- Phys 1848; 151: 463–464.
12. Einthoven W, Jolly W. The form and magnitude of the electroretinal response of the eye to stimulation at various intensities. *Q J Exp Physio* 1908; 1: 373–416.
 13. Granit R. Sensory mechanisms of the retina. London: Oxford University Press; 1947.
 14. Harding GFA. History of visual evoked cortical testing. Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision. 2nd ed. Heckenlively JR, Arden GB. London, England: The MIT Press Cambridge Massachusetts Institute of Technology; 2006. p. 15–19.
 15. Heckenlively J R, Arden GB. Principles and Practice of clinical electrophysiology of vision. Second edition. Edited by: Heckenlively JR, Arden GB; 2006. De Ruck: History of ERG. 3–10.
 16. Hendry SH, Reid RC. The koniocellular pathway in primate vision. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 127–53.
 17. Holmgren F. En method att objektivera effekten av zjusintryck pa retina. *Ups Lakareforenings Forh* 1865; 1: 177–191.
 18. Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, et al. ISCEV guidelines for clinical multifocal electroretinography (2007 edition). *Doc Ophthalmol* 2008; 16: 1–11.
 19. Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol* 2012; 124: 1–13.
 20. Kaplan E, Shapley RM. The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. *PNAS* 1986; 83: 2755–2757.
 21. Karpe G. The basis of clinical electroretinography. *Acta Ophthalmol* 1945; 24(Suppl): 1–118.
 22. Krakau CET, Nordenfelt L, Öhman R. Routine ERG recording with LED light stimulus. *Ophthalmologica* 1977; 175: 199–205.
 23. Marmor MF, Arden GB, Nilsson SE, Zrenner E. Standard for clinical electroretinography. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 816–819.
 24. Marmor MF, Hood D, Keating D, Kondo M, Miyake Y. Guidelines for basic multifocal electroretinography (mfERG). *Doc Ophthalmol* 2003; 106: 105–115.
 25. Marmor MF, Fulton AB, Holder GE, Miyake Y, Brigell M, Bach M. Standard for clinical electroretinography (2008 update). *Doc Ophthalmol* 2009; 118: 69–77.
 26. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol* 2015; 130(1): 1–12.
 27. Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Tormene AP, Vaegan. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Doc Ophthalmol* 2010; 120: 111–119.
 28. Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Mizota A, Tormene AP. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update). *Doc Ophthalmol* 2016; 133: 1–9.
 29. Tremblay F, Parkinson JE. Alteration of electroretinographic recordings when performed under sedation or halogen anesthesia in pediatric population. *Doc Ophthalmol* 2003; 107: 271–279.
 30. Wongpichedchai S, Hansen RM, Koka B, Gudas VM, Fulton AB. Effects of halothane on children's electroretinograms. *Ophthalmology* 1992; 117: 236–242.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Janáky Márta
E-mail: janaky.marta@med.u-szeged.hu

Alapítvány a Tudományos Szemészetért

Az alapítvány célja a szemészeti biokémia, illetve retinakutatás terén kifejtett tudományos tevékenység segítése, további eredmények elérésének ösztönzése továbbá a tudományos eredményt elért orvosok és kutatók elismerése pénzjutalommal és emléklappal.

Az alapítvány nyitott, a csatlakozók vagyoni hozzájárulásukkal, támogathatják az alapítványt.

A díjra pályázni lehet biokémiai vagy szemészeti élettani kutatómunka, illetve retinakutatás alapján készített, az elmúlt évben megjelent magyar vagy idegen nyelven publikált tudományos dolgozattal.

A pályázó a pályázati határidő lejártakor nem lehet több 35 évesnél.

A beérkező pályázatokat a Kuratórium elbírálja és 2019-ben 2 díjat oszt ki: szemészeti (retinakutatás) és biokémiai témában. A díjakat és az okleveleket a Magyar Szemorvostársaság Kongresszusán adjuk át.

A pályázatok beadási határideje: 2019. április 30., az SZTE ÁOK Szemészeti Klinika
Prof. dr. Janáky Márta címére: 6720 Szeged, Korányi fasor 10–11.
Szeged, 2018.12.03.

Prof. dr. Janáky Márta, az Alapítvány a Tudományos Szemészetért Kuratórium elnöke

Kedves Kollégák!

A lapunkban 2012-ben indított továbbképző rovat nagy örömünkre kedvező fogadtatásra talált. A „használat” során felmerült kérdések miatt ismét összefoglaljuk az aktív részvételükhöz fontos tudnivalókat.

Lapunk minden számában megjelenik egy továbbképző cikk. Ezek a cikkek egy – az Oftex által akkreditált, pontszerző, továbbképző – távoktatási program részei. Minden továbbképző cikket kérdésekből álló teszt is követ. Ha a cikket figyelmesen elolvassák, a kérdéseket biztosan meg fogják tudni válaszolni. Ez fontos is, mert a teszt kitöltésével és a Promenade Kiadó címére (1535 Budapest, Pf. 804) való elküldésével igazolhatják a továbbképzésben való aktív részvételüket. Kérjük, ne felejtsek el, hogy a kitöltött teszten a nevüknek és a pecsétszámuknak is szerepelnie kell. A tesztek beküldési határideje a SZEMÉSZET c. lap aktuális számának megjelenését követő hónap utolsó napja.

A „tesztvizsga” csak akkor sikeres, ha legalább 70% a helyes válaszok aránya.

A „tanfolyamon” való részvétel díját a Magyar Szemorvostársaság tagsági díja tartalmazza. Ne felejtsek el az éves tagdíjat befizetni (OTP 11708001-20567259)!

Reméljük, hogy továbbra is sokan élnek majd ezzel a távoktatási lehetőséggel.

Jó munkát, eredményes tanulást, kényelmes pontszerzést kívánunk!

Kerényi Ágnes
rovatvezető

(A kérdésekre csak egy válasz fogadható el.)

1. Milyen retinális sejtek funkcióját vizsgáljuk a standard ERG-módszerével?

- A:** Pálcika.
- B:** Csap.
- C:** Pálcika, csap, bipoláris sejtek.
- D:** Pálcika, csap, bipoláris és amakrin sejtek.

2. Melyik vizsgálómódszert befolyásolja a sötétadaptáció?

- A:** Standard ERG.
- B:** Szűrő ERG.
- C:** LED ERG.
- D:** Flash ERG.

3. A retina centrális részének, a makula funkciójának vizsgálatára melyik elektrofiziológiai módszer alkalmas?

- A:** Standard ERG.
- B:** PERG.
- C:** mfERG.
- D:** PERG és mfERG.

4. Melyik elektrofiziológiai módszer alkalmas visus becslésére?

- A:** Standard ERG.
- B:** mfERG.
- C:** PERG.
- D:** VEP.

5. Mik a VEP-látencia-megnyúlás okai?

- A:** Retina-disztrófia.
- B:** Delagil toxicitás.
- C:** Arteria centralis retinae okklúzió.
- D:** Demyelinisatioval járó kórképek.

6. Mik a VEP-amplitúdó-csökkenéssel járó kórképek?

- A:** Retinitis pigmentosa.
- B:** Opticus atrófiák.
- C:** Best disztrófia.
- D:** Retinaleválás.

7. Látótér-defektus esetén milyen elektrofiziológiai módszer-kombinációt kell alkalmazni?

- A: PERG+VEP.
- B: Standard ERG+PERG.
- C: Szűrő ERG: scot.+phot. ERG.
- D: VEP+PERG: szűrő ERG.

8. Pupillatágítás melyik vizsgálómódszer alkalmazásánál szükséges?

- A: PERG.
- B: mfERG.
- C: VEP.
- D: LED ERG.

9. Melyik vizsgálómódszereket befolyásolja a fénytörési hiba?

- A: ERG+szűrő ERG.
- B: EOG+PERG.
- C: VEP+PERG.
- D: PERG+phot. ERG.

10. Mik az mfERG kérés indikációi?

- A: Retina-disztrófiák.
- B: Chorioidea-szklerózis.
- C: Retinaleválás.
- D: Delagil toxicitás szűrése.

**A Szemészet akkreditált továbbképző tanfolyam tesztkérdések válaszai
2019. 1. szám**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Név:

Cím:

Aláírás:

Orvosi pecsétszám*:

Orvosi pecsét helye:

*A PONTSZÁMOK NYILVÁNTARTÁSA A WWW.OFTEX.HU INTERNETES PORTÁLON A PECSÉTSZÁM ALAPJÁN KERÜL AZONOSÍTÁSRA. EZÉRT ENNEK MEGADÁSA ELMARADHATATLAN FELTÉTEL A MEGSZERZETT PONTSZÁMOK IGAZOLÁSÁHOZ!



**Magyar Kontaktológiai Társaság
XII. Továbbképző Tanfolyama és Kongresszusa
a Magyar Szemorvostársaság
Cornea Társasága részvételével**

Thermal Hotel Visegrád****

2019. szeptember 19-21.



P₂A₀R₁I₉S

37TH CONGRESS OF THE ESCRS

PARIS EXPO, PORTE DE VERSAILLES
14 - 18 SEPTEMBER 2019



DOG 2019 117. DOG-Kongress 26.-29.9. Berlin

DOG 2019 – Augenheilkunde: Unser Fach mit Zukunft

Ich lade Sie ganz herzlich zur DOG 2019 ein, dem 117. Kongress unserer Fachgesellschaft, der vom 26.–29.9.2019 wieder in Berlin stattfinden wird. Augenheilkunde: Unser Fach mit Zukunft ist das Leitthema des Kongresses im Estrel Hotel in Berlin.

A peripapilláris keringés OCT angiográfiás mérése a glaukóma progressziójának vizsgálatában*#

Összefoglaló közlemény

HOLLÓ GÁBOR DR.

Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest
(Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt egyetemi tanár)

Célkitűzés: A közlemény célja annak bemutatása, hogy a peripapilláris terület optikai koherencia tomográfia angiográfiás (OCTA) vizsgálata mennyiben alkalmazható a glaukóma progressziójának kimutatására és mérésére.

Módszer: A nemzetközi szakirodalomban publikált, lektorált azon OCTA-közlemények áttekintése, amelyekben a peripapilláris retina perfúzióját a glaukóma progresszió irányában vizsgálták 2018 végéig.

Eredmények: Publikált eset riportok alapján a retinális idegrostrétegben mért peripapilláris átáramlási denzitás képes mind viszonylag korai stádiumú, mind csaknem végstádiumú nyitott zugú glaukómában kimutatni a szignifikáns progressziót. Nagyobb nyitott zugú glaukómás betegcsoportban, prospektív követéses vizsgálat során azonban az egymásnak megfelelő peripapilláris idegrostréteg-vastagság és peripapilláris átáramlási denzitásértékek hosszú távú variabilitása eltérő: az átáramlási denzitás variabilitása lényegesen nagyobb, mint az idegrostréteg-vastagságé, emiatt a glaukóma progressziójának kimutatására az OCTA kevésbé alkalmas. A nagyobb retinális erek hatásának szoftveres kiküszöbölése után a kapilláris peripapilláris átáramlási denzitás a szemek egy részében már kimutatja a progressziót. Az átáramlási denzitás variabilitására jelentős hatást gyakorolhat a vizitek közötti szemnyomás-ingadozás és a hátsó kérgi centrális lencsehomály kialakulása, míg a képfelvétel alatti légzésvisszatartás és krónikus dohányosok esetében a vizsgálat előtti cigarettázás nem befolyásolja a mért denzitás értéket.

Következtetés: A peripapilláris retina OCTA-vizsgálata jelenleg a rutin betegellátásban a glaukómás progresszió vizsgálatára nem alkalmas. A peripapilláris idegrostrétegben az izolált kapilláris átáramlási denzitás lényegesen alkalmasabb a változás mérésére, mint a nagyobb retinális erek hatását is tartalmazó teljes átáramlási denzitás. További intenzív kutatás szükséges ahhoz, hogy a mérési variabilitást okozó hatásokat feltárjuk, megértsük és hosszú távú vizsgálatok során korrigáljuk.

OCT angiography of the peripapillary perfusion for the measurement of glaucomatous progression

Purpose: To review the data published on the capability of optical coherence tomography angiography (OCTA) of the peripapillary retina for the detection and measurement of glaucomatous progression.

Methods: The relevant peer-reviewed international literature published until to the end of 2018 is summarized.

Results: Published case reports showed that OCTA vessel density (VD) determined in the peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) is able to detect significant glaucomatous progression in both relatively early and very advanced open-angle glaucoma. However, in a prospective open-angle glaucoma cohort long-term variability of the spatially corresponding peripapillary VD and RNFL thickness values was considerably different. The variability of peripapillary VD exceeded that of the RNFL thickness; therefore it was less suitable to detect glaucomatous progression. Following a software-based neutralization of the signals arriving from the larger retinal vessels the resulting peripapillary capillary VD showed improved progression detection in a subset of the study eyes. It is suggested that between-visit intraocular pressure variability and development of posterior subcapsular cataract have significant effects on peripapillary VD, while breath holding and cigarette smoking prior to image acquisition in chronic smokers do not influence the measured peripapillary VD values.

Conclusion: In the current stage OCTA of the peripapillary retina is not yet ready to measure glaucomatous progression in routine clinical practice. In the peripapillary RNFL capillary VD is considerable more suitable to measure true change than total VD which is influenced by the large retinal vessels. Further intensive research is necessary to identify, understand and neutralize the effects responsible for long-term variability of the peripapillary VD measurements.

KULCSSZAVAK

glaukóma, optikai koherencia tomográfia angiográfia, OCTA, peripapilláris retina, progresszió, retinális idegrostréteg-vastagság

KEYWORDS

glaucoma, optical coherence tomography angiography, OCTA, peripapillary retina, progression, retinal nerve fiber layer thickness

*Főszerkesztői felkérésre készült továbbképző közlemény

#A közlemény támogatásban nem részesült

A PERIPAPILLÁRIS RETINÁLIS IDEGROSTRÉTEG OCT ANGIOGRÁFIÁS VIZSGÁLATA GLAUKÓMÁBAN: ALAPFOGALMAK

A peripapilláris retina kvantitatív optikai koherencia tomográfia angiográfiás (OCTA) perfúzió vizsgálata az OCTA-vizsgálatok egyik fő területe napjainkban (1). A nem invazív vizsgálómódszer elvi alapjaival és a peripapilláris retina területén történő alkalmazásának klinikai alapjaival több, az elmúlt évben közölt magyar nyelvű publikáció is foglalkozott (2–4). Az OCTA-vizsgálat során a retina kiválasztott rétegében (ez glaukóma esetében a retinális idegrostréteg) valamint kiválasztott területén (a jelen közlemény kapcsán a peripapilláris retina területén) (1. ábra) mérjük a mozgó vörösvértestek által elfoglalt felszín százalékos arányát, amit átáramlási denzitásnak nevezünk, és %-ban fejezünk ki (1, 2). A mérés leggyakrabban a „split spectrum amplitude decorrelation” algoritmus (SSADA) felhasználásával tör-

ténik. Ennek lényege, hogy a kétlé-
péses szkennelés során a mozdulatlan pixelek információját a program nem használja fel, csupán a mozgó képpontok (vörösvértesteket) arányát méri a stabil pixelekhez viszonyítva (2). A glaukómás idegrostréteg-vesztés folyamata során az átáramlási denzitás csökken (5, 6), ez adja meg a peripapilláris átáramlás denzitás mérésének értelmét glaukómában.

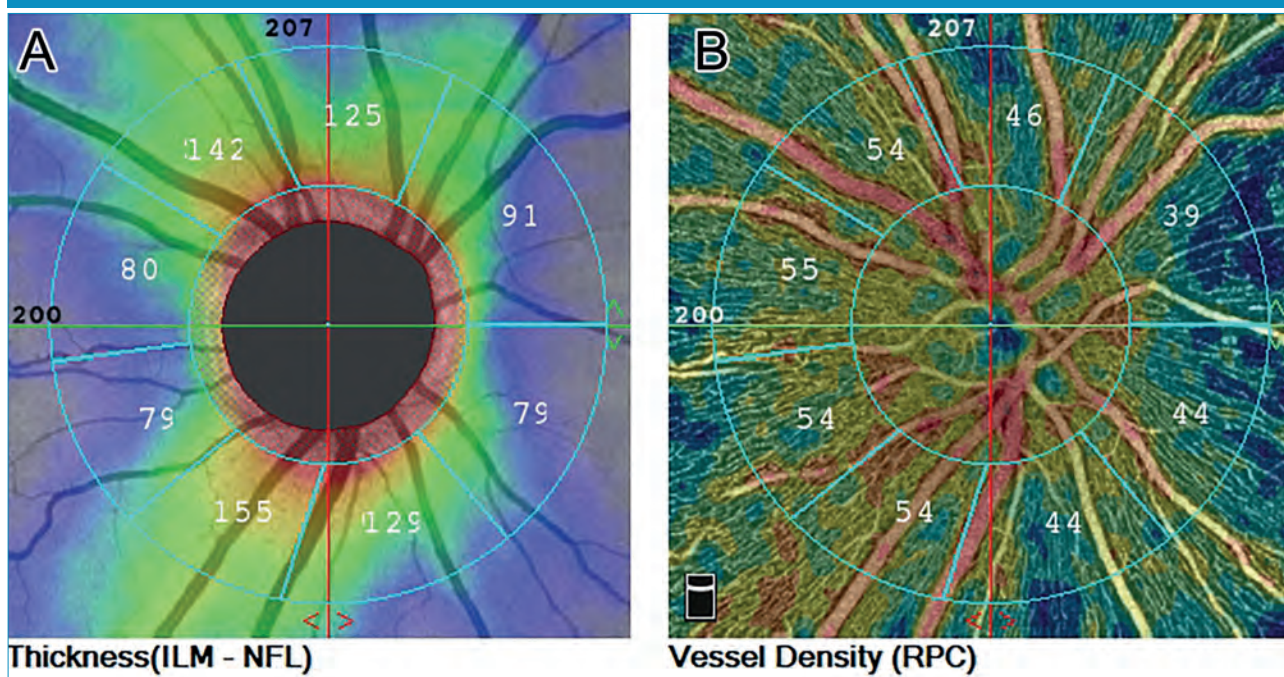
KERESZTMETSZETI VIZSGÁLATOK

Az utóbbi két év során több keresztmetszeti vizsgálatban is összehasonlították a peripapilláris idegrostréteg vastagságát és átáramlási denzitását primer nyitott zugú glaukómás és egészséges, valamint krónikus zárt zugú glaukómás és egészséges szemek elkülönítésére (7, 8). Az eredmények azt mutatták, hogy a peripapilláris átáramlási denzitás legalább annyira hatékonyan elkülönítette a korai primer nyitott zugú és az egészséges szemeket, mint az idegrostréteg-vastagság. A primer nyitott zugú glau-

kómával szemben a krónikus zárt zugú glaukómás és az ép szemek elkülönítésében az idegrostréteg-vastagság eredményesebbnek bizonyult, mint a peripapilláris átáramlási denzitás (8). Egy másik vizsgálat azt is feltárta, hogy minél kisebb (rosszabb) a peripapilláris átáramlási denzitás primer nyitott zugú glaukómában a követés kezdetén, annál nagyobb mértékű lesz az idegrostréteg-vastagság csökkenése a követés végén (9). Mindez arra utal, hogy a primer nyitott zugú glaukóma kialakulásában a peripapilláris perfúzió csökkenése (romlása) oki szerepet játszik. Ez támogatja a nyitott zugú glaukóma vaszkuláris patogenezisére vonatkozó, mára már klasszikusnak tekinthető eredményeket (10, 11). Keresztmetszeti vizsgálatban egészséges szemeken az életkorral a peripapilláris átáramlási denzitás csökken (12). Ez arra utal, hogy az életkor növekedésével párhuzamosan az átáramlási denzitás élettani csökkenése zajlik a peripapilláris területen.

A fentiek alapján feltételezhető

1. ábra: A peripapilláris retina (a két ellipszis közötti terület), amire vonatkozóan a retinális idegrostréteg vastagságát (A) és a retinális idegrostréteg mélységében mért átáramlási denzitást (B) az Angiovue/RTVue XR optikai koherencia tomográf egyazon képfelvételből meghatározza



volt, hogy a peripapilláris retinális idegrostréteg átáramlásának prospektív, hosszú távú követése feltárhatja mind az életkori normális denzitásvesztés mértékét, mind a stabil, illetve a progrediáló nyitott zugú glaukómás szemek átáramlási denzitás csökkenésének ütemét. Ez pedig lehetőséget teremthet a denzitásvesztés/idő görbék összehasonlítására, és (ha a perfúziócsökkenés valóban megelőzi az idegrostréteg vastagságának csökkenését a progresszió során) a glaukómás progresszió még korábbi kimutatására.

ALKALMAS-E A PERIPAPILLÁRIS TERÜLET ÁTÁRAMLÁSI DENZITÁSÁNAK MÉRÉSE A GLAUKÓMÁS PROGRESSZIÓ KIMUTATÁSÁRA?

Noha több munkacsoport is végez prospektív vizsgálatot a peripapilláris átáramlási denzitás hosszú távú változásának meghatározására glaukómás szemeken, 2018 végéig csak saját munkacsoportunk eredményei kerültek közlésre a nemzetközi szakirodalomban. Valamennyi eredményünk egyazon hosszú távú, prospektív, az Angiovue/RTVue XR OCT/OCTA berendezéssel (Optovue Inc., Fremont, CA, USA) végzett vizsgálatból származik (13). Ebben a vizsgálatban a résztvevők 6 havonta esnek át részletes látótér, OCT- és OCTA-vizsgálaton. Az átáramlási denzitásnak a glaukómás progresszió kimutatására való alkalmasságát esetismertetésekben mutattuk be, mind korai, mind nagyon előrehaladott nyitott zugú glaukómában (14, 15). A látótérkárosodás tekintetében korai primer nyitott zugú glaukómás esetben a szemnyomás megemelkedett, ám a beteg a kezelés növelésébe nem egyezett bele. A vizsgálat 18 hónapja alatt hasonló ütemű és hasonlóan szignifikáns idegrostréteg-vastagság, makuláris belső retinavastagság és peripapilláris át-

áramlási denzitás csökkenést valamint látótérromlást tapasztaltunk (14). A nagyon előrehaladott állapotú juvenilis nyitott zugú glaukómás beteg szemét 2,5 éven át követtük, mialatt a kezelés mellett szemnyomása 9 és 14 Hgmm közötti volt (15). A peripapilláris retinális idegrostréteg-vastagság a felső retinafelben progrediált szignifikánsan, és az annak megfelelő alsó látótér clusterekben jelentkezett szignifikáns romlás. Az alsó retinafel idegrostréteg vastagsága már a kiindulási állapotban is nagyon alacsony volt, és az annak megfelelő látótér-clusterekben további progresszió mérése technikailag már nem volt lehetséges (floor effect). A peripapilláris átáramlási denzitás viszont az alsó retinafelben volt viszonylag magasabb kiinduláskor, és itt mutatott szignifikáns csökkenést, míg a felső retinafelben alig volt mérhető, és nem is változott szignifikánsan.

A fentiek azt mutatják meg, hogy OCTA-vizsgálattal:

1. kimutatható lehet a peripapilláris átáramlási denzitás csökkenése a glaukóma követése során,
2. a kimutathatóság mind korai, mind előrehaladott nyitott zugú glaukómában lehetséges,
3. előrehaladott nyitott zugú glaukómában az átáramlási denzitás és az idegrostréteg-vastagság kimutatott progressziója térben elkülönülhet, és
4. az átáramlási denzitás csökkenése (hasonlóan az idegrostréteg-vastagság csökkenéséhez) inkább kimutatható, ha a kiindulási érték nagyobb. A fenti eredmények azonban nem mutatják meg sem azt, hogy a betegek mekkora részében sikerül átáramlási denzitás-progressziót kimutatni a követés során, sem azt, hogy az átáramlási denzitás progressziója korábbi vagy biztosabb jele-e a glaukóma progressziójának, mint az idegrostréteg-vastagság csökkenése. Éppen ezért volt szükség a teljes vizsgált populáció hosszú távú követésének adatainak elemzésére.

PERIPAPILLÁRIS ÁTÁRAMLÁSI DENZITÁSCSÖKKENÉS VERSUS A PERIPAPILLÁRIS IDEGROSTRÉTEGVASTAGSÁG CSÖKKENÉSE PROSPEKTÍV BETEGCSOPORT VIZSGÁLATBAN

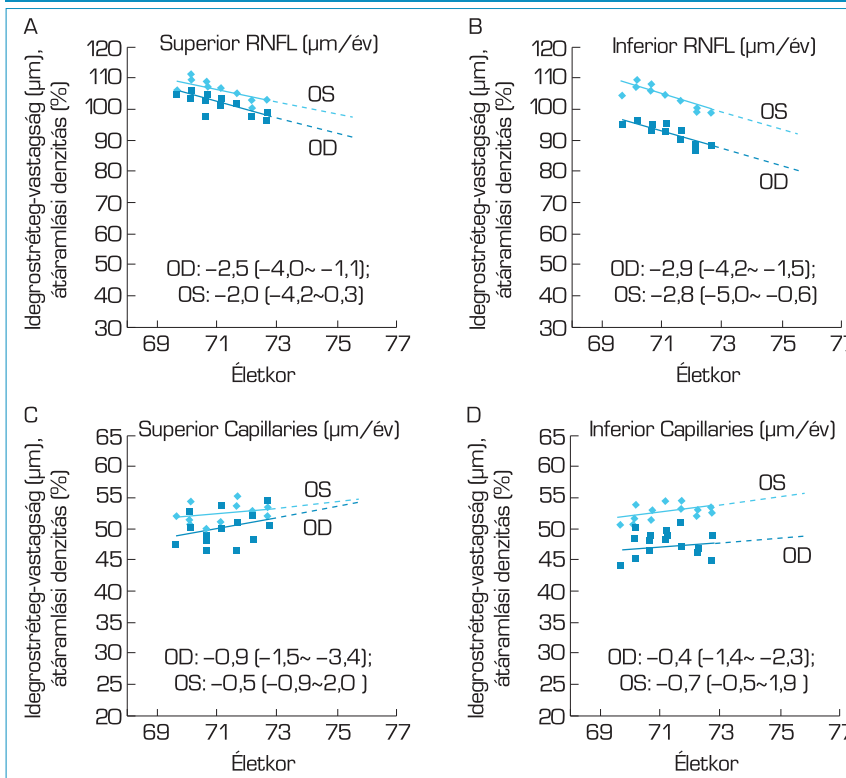
Prospektív vizsgálatunkban az 53 fős betegcsoportot 2,5 éven át vizsgáltuk, majd az egymásnak térben megfelelő 360 fokos idegrostréteg-vastagság és átáramlási denzitásértékek időfüggő változását (változás/év) hasonlítottuk össze (13). Míg az idegrostréteg-vastagság a korábbi eredmények alapján várt (16) csökkenés mutatta, az átáramlási denzitás növekedett (13). A trendhatástól megtisztított relatív variabilitások összehasonlításakor azt találtuk, hogy az átáramlási denzitás variabilitása a kétszerese volt az idegrostréteg-vastagság variabilitásának. Ezek az eredmények tehát azt mutatták, hogy a peripapilláris denzitás hosszú távon nagy variabilitású, és időfüggő változása eltérhet az idegrostréteg-vastagság időfüggő változásától.

A különös jelenség okainak vizsgálata közben készült el egy kereskedelmi forgalomba nem bocsátott, kutatói Angiovue OCT szoftver változat, amellyel a már felvett regisztrátumokat újra lehetett elemezni úgy, hogy a peripapilláris idegrostréteg területében a retina nagyobb ereinek az átáramlási denzitásra gyakorolt hatását kiküszöböljük (17). A korábban már elemzett regisztrátumokat újra elemelve azt találtuk, hogy a tisztán kapilláris eredetű átáramlási denzitás időfüggő változása a szemek egy részében hasonló lett a térben megfelelő idegrostréteg-vastagság időfüggő változásához, azaz a glaukómás progressziót a denzitásérték is kimutatta (17). Ez az eredmény rávilágít arra, hogy a peripapilláris terület nagyobb retinális ereiből eredő zavaró hatás csökkenti az átáramlási denzitás klinikai alkalmazhatóságát, ezért a nagyobb erek hatásának neutralizálása elenged-

2. ábra: Az azonos képfelvételekből nyert peripapilláris retinális idegrostréteg-vastagság és peripapilláris kapilláris átáramlási denzitás értékek alakulása a követés során

A függőleges tengely mutatja a mért értéket (idegrostréteg-vastagság: μm , átáramlási denzitás: %), a vízszintes tengely mutatja a beteg aktuális életkorát (azaz az idő múlását) években. Látható, hogy az idegrostréteg-vastagság értékei szignifikáns időfüggő csökkenést mutatnak, míg az átáramlási denzitás értékek hosszú távú variabilitása nagy, és nem mutatnak időfüggő csökkenést. **A:** a felső retinafél idegrostréteg-vastagság értékeinek időfüggő alakulása

B: az alsó retinafél idegrostréteg-vastagság értékeinek időfüggő alakulása. **C:** a felső retinafél kapilláris átáramlási denzitás értékeinek időfüggő alakulása. **D:** az alsó retinafél kapilláris átáramlási denzitás értékeinek időfüggő alakulása



hetetlen a glaukómás progresszió vizsgálatában. Eredményeink szerint azonban még a kapilláris átáramlási denzitás kizárólagos használata sem vezet a jelentős hosszú távú variabilitás megszűnéséhez (2. ábra).

A PERIPAPILLÁRIS KAPILLÁRIS ÁTÁRAMLÁSI DENZITÁS HOSSZÚ TÁVÚ VARIABILITÁSÁNAK OKAI

A fenti eredmény nyilvánvalóvá tette, hogy az átáramlási denzitás hosszú távú variabilitásának mérés-technikai és biológiai okai van-

nak, amelyeket a hatékony klinikai alkalmazás érdekében fel kell tárnunk, meg kell érteni, és (ha lehetséges) semlegesíteni kell a követéses vizsgálatokhoz. A nagyobb retinális erek hatását a korszerű szoftverekkel már neutralizálni lehet, ezért ez a hatás a későbbi longitudinális vizsgálatokban nem játszik majd szerepet.

Az intraocularis nyomás átáramlási denzitásra gyakorolt hatását egy korábbi vizsgálatunk tette világossá (18). Korai stádiumú nyitott zugú glaukómás és ocularis hipertenzív szemek peripapilláris átáramlási denzitását mértük kezeletlen állapotban, magas szemnyo-

más mellett, majd néhány hét múlva, legalább 50% szemnyomáscsökkentés és 18 Hgmm-t meg nem haladó intraocularis nyomás mellett. A kezeletlen állapothoz képest jelentős átáramlási denzitásnövekedést találtunk minden szemben. Más vizsgálatok a műtėti szemnyomáscsökkentés hatását vizsgálva megerősítették eredményeinket (19–21). Mindez egyértelműen mutatja, hogy a vizitek közötti szemnyomás-ingadozásnak jelentős szerepe lehet a peripapilláris átáramlási denzitás hosszú távú variabilitásában.

Mivel az OCT/OCTA-mérés a szemből a detektorba visszaérkező fény mennyiségén is alapul, minden olyan hatás, ami csökkenti a detektorba visszajutó fény mennyiségét, a mért érték csökkenését eredményezi. A leggyakoribb ilyen hatás a katarakta kifejlődése és progressziója, amivel a glaukómás betegek hosszú távú OCTA követése során feltétlenül számolni kell. Fontos szem előtt tartani, hogy a katarakta hatása az egyes OCT/OCTA-vizsgálatokra eltérő lehet a vizsgált terület elhelyezkedése és a képfelvételekhez szükséges idő hossza szerint. A rövid képfelvételt (pl. idegrostréteg-vastagság mérés) a mérési zajok egy része kevésbé befolyásolja, mint a hosszú szkennelési idejű képfelvételt (pl. peripapilláris átáramlási denzitás mérése). Gyakorlati tapasztalataink azt mutatja, hogy a centrális lencsehomályok kialakulása és fokozódása a mért idegrostréteg-vastagság és macularis belső retina-vastagság látszólagos csökkenését eredményezi egészséges szemek hosszú távú követése során is. A centrális lencsehomály hatásának vizsgálatát olyan szemeken végeztük, amelyek nukleáris opacitása és kortikális homályai a Lens Opacity Classification III (LOCS III) beosztás szerint enyhék voltak, ám hátsó kérgi centrális subcapsularis lencsehomályja jelentős volt (22). A szemeket a rutin glaukómás vizsgálati gyakorlatnak megfelelően először pupillatágítás

nélkül, majd 30 perccel később egy csepp tropicamid adása után, tágtásban vizsgáltuk. A makuláris átáramlási denzitás és a makuláris belső retinavastagság értéke nem változott, hiszen centrális helyzetük miatt mindkét alkalommal a hátsó kérgi opacitáson keresztül lettek leképezve. A peripapilláris terület leképezése azonban kissé ferde síkban történik, ami lehetővé teszi, hogy pupillatágításban a fény a lencse centrumát elkerülve a tiszta lencseterületeken haladjon keresztül. A pupillatágításban végzett mérés nem hozott változást a peripapilláris idegrostréteg-vastagság értékében, de szingifikánsan növelte a peripapilláris átáramlási denzitást (22). Ez az eredmény azt mutatja, hogy a lencse eredetű mérési zaj hatása lényegesen nagyobb a mintegy 15 másodperces szkennelést igénylő átáramlási denzitásmérésre, mint a körülbelül 1 másodperces idegrostréteg-vastagság mérésre. Ennek az a gyakorlati jelentősége, hogy hosszú távú vizsgálatban a lassan megjelenő és fokozódó centrális szemlencsehomály lényegesen nagyobb mértékben változtathatja meg a peripapilláris átáramlási denzitás értékét, mint a neki térben megfelelő idegrostréteg-vastagság értékét. Emiatt a változás/idő viszonyok eltérőek lesznek. Emellett a centrális helyzetű katarakta hatása azt a téves következtetést is sugallhatja, hogy a peripapilláris átáramlási denzitás mérésével korábban észleljük a glaukóma progresszióját, mint a peripapilláris idegrostréteg-vastagság mérésével.

Miként az a fentiekből is látszik, a peripapilláris átáramlási denzitás mérése időigényes. Az elmozdulás elkerülésére sok beteg visszatarthatja légzését a képfelvétel alatt. Elhízott személyek esetében a légzés visszatartása nélkül a fej stabil helyzete legtöbbször nem őrizhető meg. A légzés visszatartása azonban bizonyítottan növeli a vénás nyomást, ami csökkenti a retina vérelvezetését, és lassítja a retina keringését (23, 24). A légzésvisszatartás átáramlási

denzitásra gyakorolt potenciális hatását jól kooperáló, fiatal, egészséges önkénteseken vizsgáltuk a Valsalva-manőver alkalmazásával (25). A Valsalva-manőver 20 másodperces standardizált erőltetett kilégzés zárt glottis mellett (26), ami tökéletesen megfelel arra, hogy az OCTA-vizsgálat során létrejövő légzésvisszatartást extrém mértékű és időtartamú modellel vizsgálhassuk. Eredményeink azt mutatták, hogy a légzés visszatartása nem befolyásolja a peripapilláris átáramlási denzitás értékét, ami a gyakorlat szempontjából kedvező eredmény. Úgy véljük, annak ellenére, hogy a retina keringése jelentősen lassul a légzés visszatartása alatt, a vörösvértestek mozgása nem szűnik meg teljesen, így azok az SSADA-algoritmus számára változatlanul detektálhatóak maradnak.

A krónikus dohányzás világszerte gyakori, így a glaukómás betegek jelentős része is dohányos. A cigarettázás a nikotin érendothelre gyakorolt hatása révén csökkenti a vazodilatációt, és számos súlyos vagy halálhoz vezető vazokonstriktív betegség okozója. A cigaretta elszívása utáni érreakciók az utolsó dohányzás óta eltelt idő függvényében eltérőek lehetnek, ami potenciálisan befolyásolhatja az átáramlási

denzitás aktuálisan mért értékét. A kérdés tisztázására 40–60 éves egészséges krónikus dohányos önkénteseket vizsgáltunk meg (27). A peripapilláris átáramlási denzitást legalább 2 órával az utolsó cigaretta elszívása után (alapállapot), majd 5, 30 és 90 perccel egy cigaretta elszívását követően vizsgáltuk. A résztvevők mindegyike az általa rendszeresen használt cigarettatípust használta a vizsgálat során. Az eredmények azt mutatták, hogy a fenti feltételek mellett a cigaretta elszívásának valamint a cigarettázás és az OCTA-vizsgálat között eltelt időnek nem volt hatása a peripapilláris átáramlási denzitásra. Ez azt jelenti, hogy dohányzó glaukómások esetében nem szükséges standardizálni az utolsó dohányzás és az OCTA-vizsgálat közötti idő hosszát. Fontos hangsúlyozni, hogy eredményeink nem vonatkoznak a nemdohányzók alkalmi cigarettázására és dohányosokon a szokástól eltérő típusú cigaretta elszívására, amikor a szervezet számára szokatlan nikotinterhelés alakul ki. Jelenleg nem ismert a vérnyomás ingadozásának hatása a peripapilláris átáramlási denzitás értékére. Mivel az idősebb népesség jelentős része kezelt hipertóniás, a vérnyomás vizitek közötti ingadozása a

1. táblázat: A peripapilláris retina átáramlási denzitásának hosszú távú variabilitásáért potenciálisan felelős tényezők

Tényező	Valószínű hatás	Irodalom
A nagyobb retinális erek keringése	Növeli az átáramlási denzitás hosszú távú variabilitását	13,17
Centrális lencsehomály kifejlődése	A mért átáramlási denzitás nagyobb mértékben csökken, mint a mért retinális idegrostréteg-vastagság	22
A szemnyomás változása	A növekedés csökkenti, a csökkenés növeli az átáramlási denzitást, ami a vizitek közötti variabilitást fokozhatja	18-21
A légzés visszatartása a képfelvétel során	Nincsen értékelhető hatás	25
Cigaretta elszívása krónikus dohányos esetében	Nincsen értékelhető hatás	27
A vérnyomás ingadozása	Nem ismert	
Szisztémás és szemcseppben adott gyógyszerek hatása	Nem ismert	

glaukómás népességben is gyakori. A szisztémás és szemcseppként adott gyógyszerek az átáramlási denzitást szintén befolyásolhatják rövidtávon, ami növelheti a mérés hosszú távú variabilitását. Mivel a fenti tényezők hatását mindeddig nem vizsgálták, jelenleg nem tudható, hogy szükséges-e korrekciót alkalmazni az aktuális vérnyomás, a gyógyszerelés valamint a gyógyszerek bevitelétől eltelt idő hossza alapján. A peripapillaris átáramlási denzitás variabilitását potenciáli-

san befolyásoló tényezőket az **1. táblázat** tartalmazza.

GYAKORLATI KÖVETKEZTETÉSEK

A jelen összefoglaló közlemény az OCTA egy új, még kidolgozás alatt álló területéről 2018 végéig rendelkezésre álló ismereteket foglalta össze. Az eredmények alapján egyértelműen kijelenthető, hogy a peripapillaris retina átáramlási denzitásának vizsgálata mind kórélettani, mind gya-

korlati szempontból kiemelkedő jelentőségű a glaukómás retinakárosodás megértése szempontjából. Ugyanakkor az is egyértelmű, hogy jelenleg az átáramlási denzitás mérését nem alkalmazhatjuk a glaukómás állapot hosszú távú követésére, ugyanis a mérési adatok variabilitása ezt nem teszi lehetővé. További intenzív kutatás szükséges ahhoz, hogy a mérési variabilitást okozó hatásokat teljességükben feltárjuk, megértsük és hosszú távú vizsgálatok során korrigáljuk.

IRODALOM

- Holló G. Optical coherence tomography angiography in glaucoma. Review. Turkish Journal of Ophthalmology 2018; 48: 196–201.
- Holló G. A papilla OCT angiográfias vizsgálata. Szemészet 2017; 154: 10–14.
- Holló G. Az ép látóideg fő szerkezeti és OCT angiográfias leképezésének értelmezése. In: Récsán Z, Nagy ZZ (eds). Optikai koherencia tomográfia a szemészetben. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2018. p. 29–35.
- Holló G. A látóideg fő és a macularis retina belső rétegeinek leképezése glaucomában. In: Récsán Z, Nagy ZZ (eds). Optikai koherencia tomográfia a szemészetben. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2018. p. 36–42.
- Holló G. Vessel density calculated from OCT angiography in three peripapillary sectors in normal, ocular hypertensive and glaucoma eyes. Eur J Ophthalmol 2016; 26: e42–e45.
- Holló G. Intrasession and between visit variability of sector peripapillary angioflow vessel density values measured with the Angiovue optical coherence tomograph in different retinal layers in ocular hypertension and glaucoma. PLoS ONE 2016; 11(8): e0161631.
- Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Manalastas PI, Fatehee N, Yousefi S, Beghiht A, Saunders LJ, Medeiros FA, Huang D, Weinreb RN. Optical coherence tomography angiography vessel density in healthy, glaucoma suspect, and glaucoma eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2016; 57: OCT451–OCT459.
- Rao HL, Kadambi SV, Weinreb RN, Puttaiah NK, Pradhan ZS, Rao DA, Kumar RS, Webers CA, Shetty R. Diagnostic ability of peripapillary vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in primary open-angle and angle-closure glaucoma. Br J Ophthalmol 2017; 101: 1066–1070.
- Moghimi S, Zangwill LM, Penteadó RC, Hasenstab K, Ghahari E, Hou H, Christopher M, Yarmohammadi A, Manalastas PIC, Shoji T, Bowd C, Weinreb RN. Macular and optic nerve head vessel density and progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma. Ophthalmology 2018; 125: 1720–1728.
- Holló G. A szem vérkeringése glaucomában. Klinikai vizsgálati lehetőségek és azok gyakorlati értelmezése. Szemészet 1996; 133: 145–153.
- Killer HE, Pircher A. Normal tension glaucoma: review of current understanding and mechanisms of the pathogenesis. Eye 2018; 32: 924–930.
- Pinhas A, Linderman R, Mo S, Krawitz BD, Geyman LS, Carroll J, Rosen RB, Chui TY. A method for age-matched OCT angiography deviation mapping in the assessment of disease-related changes to the radial peripapillary capillaries. PLoS One 2018 May 24; 13(5): e0197062.
- Holló G. Comparison of peripapillary OCT angiography vessel density and retinal nerve fiber layer thickness measurements for their ability to detect progression in glaucoma. J Glaucoma 2018; 27: 302–305.
- Holló G. Progressive decrease of peripapillary angioflow vessel density during structural and visual field progression in early primary open-angle glaucoma. J Glaucoma 2017; 26: 661–664.
- Holló G. Peripapillary capillary vessel density progression in advanced glaucoma: a case report. BMC Ophthalmol 2019; 19: 2 <https://doi.org/10.1186/s12886-018-1021-x>
- Holló G, Zhou Q. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness and ganglion cell complex progression rates in healthy, ocular hypertensive and glaucoma eyes with the Avanti RTVue-XR optical coherence tomography based on 5-year follow-up. J Glaucoma 2016; 25: e905–e909.
- Holló G. Influence of removing the large retinal vessels-related effect on peripapillary vessel density progression analysis in glaucoma. J Glaucoma 2018; 27: e137–e139.
- Holló G. Influence of large intraocular pressure reduction on peripapillary OCT vessel density in ocular hypertensive and glaucoma eyes. J Glaucoma 2017; 26: e7 – e10.
- Shin JW, Sung KR, Uhm KB, Jo J, Moon Y, Song MK, Song JY. Peripapillary microvascular improvement and lamina cribrosa depth reduction after trabeculectomy in primary open-angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2017; 58: 5993–5999.
- Kim JA, Kim TW, Lee EJ, Girard MJA, Mari JM. Microvascular changes in peripapillary and optic nerve head tissues after trabeculectomy in primary open-angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2018; 59: 4614–4621.
- In JH, Lee SY, Cho SH, Hong YJ. Peripapillary vessel density reversal after trabeculectomy in glaucoma. J Ophthalmol 2018 Jun 26; 2018: 8909714.
- Holló G. Influence of posterior subcapsular cataract on structural OCT and OCT angiography vessel density measurements in the peripapillary retina. J Glaucoma 2018, published ahead of print, doi:

- 10.1097/IJG.0000000000001147
23. Stodtmeister R, Heyde M, Georgii S, Matthe E, Spoerl E, Pillunat LE. Retinal venous pressure is higher than the airway pressure and the intraocular pressure during the Valsalva manoeuvre. *Acta Ophthalmol* 2018; 96: e68–e73.
24. Aykan U, Erdurmus M, Yilmaz B, Bilge AH. Intraocular pressure and ocular pulse amplitude variations during the Valsalva maneuver. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 1183–6.
25. Holló G. Valsalva maneuver and peripapillary OCT angiography vessel density. *J Glaucoma* 2018; 27: e133–e136.
26. Porth CJ, Bamrah VS, Tristani FE, Smith JJ. The Valsalva maneuver: mechanisms and clinical implications. *Heart Lung* 1984; 13: 507–518.
27. Holló G. No acute effect of smoking on peripapillary and macular vessel density in healthy middle-aged smokers. *J Glaucoma* 2018, publish ahead of print doi: 10.1097/IJG.0000000000001171.

LEVELEZÉSI CÍM

Prof. dr. Holló Gábor; Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika
1085 Budapest, Mária u. 39. E-mail: hollo.gabor@med.semmelweis-univ.hu

Kedves Kollégák, Kedves MSZT Tagok!

Örömmel értesítjük, hogy 2019-ben május 30. és június 1. között, immár harmadik alkalommal Szegeden kerül megrendezésre a Magyar Szemorvostársaság éves kongresszusa.

A kongresszus fő témája: Infekció és inflammáció a szemészetben

A korábbi évekhez hasonlóan meghívott vendégeink ezúttal is lesznek. A European Society of Retina Specialists (EURETINA) egy uveitis témájú szimpóziummal vesz majd részt a rendezvényen.

A Magyar Gyermekszemészek és Strabológusok Társasága 25 éves fennállását idén ünnepelte. Nagy örömünkre szolgál, hogy hosszú kihagyás után ismét közös kongresszussal készülhetünk.

Az absztraktok leadásának határideje: 2019. február 10.

Reméljük ismét köszönhetjük a kongresszuson!

Szeged, 2018.12.1.

Tisztelettel:

Prof. Dr. Facskó Andrea
az MSZT elnöke

Dr. Resch Miklós
az MSZT főtitkára

Dr. Németh Gábor
az MSZT titkára

Szemháj-periokuláris bazálsejtes karcinóma kezelése elektrokemoterápiával

TÓTH-MOLNÁR EDIT DR.¹, KIS ERIKA GABRIELLA DR.², VASS ATTILA DR.¹,
BALTÁS ESZTER DR.², ÓCSAI HENRIETTE DR.², NÉMETH ISTVÁN BALÁZS DR.²,
VARGA ERIKA DR.², KEMÉNY LAJOS DR.^{2,3}, OLÁH JUDIT DR.^{2,4}

¹Szegedi Tudományegyetem, Szemészeti Klinika, Szeged
(Igazgató: Dr. Tóth-Molnár Edit egyetemi docens)

²Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged
(Igazgató: Prof. Dr. Kemény Lajos egyetemi tanár)

³MTA-SZTE, Dermatológiai Kutatócsoport, Szeged
(Prof. Dr. Kemény Lajos egyetemi tanár)

⁴Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged
(Igazgató: Prof. Dr. Oláh Judit egyetemi tanár)

Célkitűzés: Az elektrokemoterápia az utóbbi időben vált a bőr malignomák kezelésében alkalmazható onkoterápiás eszköztár részévé a klinikai gyakorlatban. Bár a fej-nyak régióban alkalmazott elektrokemoterápia hatékonyságát egyre több tanulmány igazolja, szemháj-lokalizációjú bazálsejtes karcinóma kezelésével kapcsolatban mindössze néhány esetleírás lehetőséget fel. Közleményünkben 12 betegünk szemháj-periokuláris lokalizációjú bazálsejtes karcinómájának elektrokemoterápiás eljárással történő kezelési eredményeit és a terápia során szerzett tapasztalatainkat foglaljuk össze.

Módszerek: A kezeléseket Cliniporator TM készülékkel, az ESOPE vezérfonalnak megfelelően végeztük. Valamennyi betegünk esetében bleomycint alkalmaztunk kemoterápiás szerként, 3 betegnél intratumorális, 9 betegnél pedig intravénás adagolással.

Eredmények: 12 beteg esetében alkalmaztunk elektrokemoterápiás kezelést a szemhéjon kialakult, biopsziával igazolt bazálsejtes karcinóma terápiajára. Három esetben lokálisan előrehaladott, primer; 9 esetben recidiváló daganat kezelését végeztük. Az eljárással minden esetben – a vismodegib kezelésre rezisztens tumor esetében is – komplett remissziót sikerült elérni. A kezelést követően különböző mértékű hegképződést észleltünk. Három betegnél az alsó szemhéjon heges ektrópium alakult ki, amit sebészi úton korrigáltunk.

Következtetések: Eredményeink és tapasztalataink alapján az elektrokemoterápia jól használható módszer a periokuláris régióban kialakult, lokálisan előrehaladott vagy recidiváló bazálsejtes karcinóma kezelésére. A módszerrel kiváló tumorkontroll érhető el megfelelő funkcionális és kozmetikai eredmény mellett, lényeges szisztémás mellékhatás nélkül.

Electrochemotherapy for the treatment of periocular basal cell carcinoma

Purpose: Electrochemotherapy has recently been successfully added to the existing treatments for cutaneous tumours in clinical practice. Although there are increasing evidences about the effectiveness of electrochemotherapy in the head and neck region, only a few patients with basal cell carcinoma of the eyelid treated with electrochemotherapy have been reported so far. In the present study we report the results and observations of the electrochemotherapy treatment of 12 patients with challenging periocular basal cell conditions.

Methods: All treatments were performed according to the ESOPE guidelines, using Cliniporator TM device. Every patients received bleomycin based electrochemotherapy, the route of administration of the drug was intratumoral in 3 patients, and intravenous in 9 patient.

Results: Twelve patients with eyelid basal cell carcinoma were treated with electrochemotherapy. Three patients had locally advanced primary, while 9 patients had recurrent tumor. Electrochemotherapy treatment resulted in a complete remission of the tumor in all patients even in a vismodegib-resistant case of basal cell carcinoma. Varying degree of scarring was noticed in all cases. Ectropion was caused by post-electrochemotherapy scar in case of 3 patients, which had to be corrected with surgery.

Conclusion: Overall, electrochemotherapy could be used effectively in the treatment of basal cell carcinomas in the periocular region. Excellent tumor control could be achieved with good functional and cosmetic results and without systemic side effects.

KULCSSZAVAK

elektrokemoterápia, szemháj, periokuláris régió, bazálsejtes karcinóma

KEYWORDS

electrochemotherapy, eyelid, periocular region, basal cell carcinoma

BEVEZETÉS

A periokuláris bőrterületen leggyakrabban előforduló rosszindulatú bőrtumor a bazocelluláris karcinóma (BCC), amely a régióban diagnosztizált összes malignus bőrdaganat mintegy 90%-át teszi ki (15). Az előrehaladott vagy recidiváló BCC kezelése komoly kihívást jelent, hiszen a terápia tervezésekor számos tényezőt kell figyelembe venni annak érdekében, hogy a tumor eltávolítása mellett az eredmény mind funkcionális, mind kozmetikai szempontból elfogadható legyen (14). Nem megfelelő kezelés esetén jelentősen növekedhet a tumor intraorbitális inváziójának veszélye. Ez utóbbi folyamat nemcsak a beteg érintett szemét, de akár életkilátásait is veszélyeztetheti a tumor massa intrakraniális inváziója esetén (9). Főleg nagyobb tumorok esetében a kiterjedt sebészi eltávolítás következményeként jelentős bőrdefektus alakulhat ki, amelynek rekonstrukciója számos problémát vet fel és idősebb betegekben általában elhúzódó sebgyógyulást eredményez. A sugárterápia eredményei kifejezetten jónak tekinthetők, azonban a korábban besugárzott területen recidiváló daganatok kezelése nagy kihívást jelent a kezelőorvos számára (18, 19). Az újabban felfedezett „hedgehog” reakcióutat gátló szisztémás (per os) vismodegib új és ígéretes terápiás lehetőséget jelent mind a lokálisan előrehaladott, mind a metasztatizáló BCC esetében, azonban a szer mellékhatásai jelentősen korlátozzák annak hosszú távú alkalmazását (1, 5, 17).

Az elektrokemoterápia (ECT) az utóbbi időben vált a klinikai gyakorlatban rendelkezésre álló terápiás eszköztár részévé (4, 8, 12, 13). Jelenleg elsősorban szuperficiális bőr és lágy szövet-metasztázisok, valamint nem rezekálható elsődleges bőrtumorok kezelésével vannak kiváló eredmények, de a folyamatos fejlesztésnek köszönhetően a kezelhető tumorok körének szélesedése várható (pl. mélyen ülő visceralis tumorok) (6). Egyéb módszerekkel

összehasonlítva az eljárás hatékony és biztonságos, külön kiemelendő előnye az ismételhetősége. Az ECT során alkalmazott ún. elektroporáció reverzibilis módon növeli a sejtmembrán permeabilitását. Ez a hatás rövid időtartamú, nagy intenzitású elektromos impulzusokkal érhető el, amelyek hatására tranziens pórusok képződnek a sejtmembránban (12). Ezek a pórusok teszik lehetővé nagyméretű hidrofíl molekulák terápiás célú bejuttatását a citoszolba. Számos szer esetében vizsgálták az elektroporáció citotoxicitást növelő hatását. Ezek a vizsgálatok elsősorban a bleomycin és a cisplatin esetében igazolták az eljárás során észlelhető hatásnövekedést, ezért ma elsősorban ezek a szerek használatosak az ECT-kezeléshez. Bár a fej-nyak régióban alkalmazott ECT hatékonyságát egyre több tanulmány igazolja, szemhéj-lokalizációjú BCC kezelésével kapcsolatban mindössze néhány publikáció lelhető fel (8, 16). Jelen közleményünkben 12 szemhéjra lokalizálódó, más eljárásokkal nehezen kezelhető BCC eset ECT kezelésének eredményét ismertetjük.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Vizsgálatunkba a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikája és Szemészeti Klinikája együttműködésében 2014 májusa és 2017 novembere között lokálisan előrehaladott primer vagy recidiváló periokuláris-szemhéj BCC miatt ECT-kezelésben részesült betegek kerültek bevonásra. A terápiás terv minden esetben Bőr-Onkoteam bemutatás és megbeszélés során került felállításra. Valamennyi terápiás beavatkozás Cliniporator TM (IGEA Ltd, Modena, Italy) készülékkel, az ESOPÉ-vezérfonalnak megfelelően történt (12). Az ECT-kezelés során valamennyi esetben bleomycint alkalmaztunk. Az elektromos impulzusok transzmissziójához tű-, vagy hexagonális elektródákat használ-

tunk, intratumorális bleomycin adagolás esetén 1 perccel, intravénás adagolás esetén pedig 8 perccel a szer beadását követően. A paralel tüelektróddal történő elektromos kezelés paraméterei a következők voltak: 8 négyzet impulzus (1000 V/cm) 100 ms időtartamban 5 kHz frekvenciával. A hexagonális elektród esetén 4 négyzet impulzust alkalmaztunk (910 V/cm) szintén 100 ms időtartamban 5 kHz frekvenciával. A tumorsejtek membránjának megfelelő elektroporációja érdekében minden impulzust követően megtörtént az alkalmazott elektromos paraméterek ellenőrzése (hexagonális >1,5 amper [A], lineáris >1,0 A). A tumor körüli biztonsági zónát minden esetben kezeltük. Az eltérések kiterjedése, mérete és jellege miatt (a recidivált tumorokat jelentős mennyiségű hegszövet vette körül) a beavatkozásokat általános anesztézia mellett végeztük. A kezelés időtartama általában kevesebb, mint 30 perc volt. Az ECT-kezelést követően valamennyi beteget intézeti körülmények között obszerváltuk 1 napig. A kezelt területre fedőkötést helyeztünk és antibiotikus szemcsepp használatát rendeltük el 7-12 napra. A pácienseket a kezelést követően szoros ellenőrzés alatt tartottuk. Az ellenőrzések során fotodokumentáció történt az első hónapban 2 alkalommal, majd havonta az ezt követő 5 hónapos periódusban, továbbá kéthavonta a kezelés utáni fél évet követően.

A beavatkozások a Helsinki Deklaráció irányelveinek betartásával történtek. A betegek részletes felvilágosítást követően valamennyien írásos beleegyezésüket adták a kezelésekhöz, valamint a kezelés és követés során készített fotodokumentáció tudományos célú felhasználásához.

EREDMÉNYEK

A 2014 májusától 2017 novemberéig terjedő időszakban 12, szemhéj-lokalizációjú, biopsziával igazolt BCC esetében alkalmaztunk ECT-

kezelést. Valamennyi beteg a kaukázusi rasszba tartozott (7 férfi, 5 nő; átlagéletkor: 61,6 év; 11-től 86 éves korig). Azután követési időszak 15 és 56 hónap között volt (medián: 19 hónap).

A bleomycint 3 betegnél intratumorálisan, 9 esetben pedig intravénásan alkalmaztuk. A bleomycin intratumorális dózisa a daganat méretének megfelelően került kiszámításra (250–1000 IU/cm³), a szisztémás dózis 15000 IU/m² volt. A daganat körüli 4-5 mm-es biztonsági zónát minden esetben kezeltük. A bleomycin intravénás alkalmazása abban az esetben volt indokolt, ha multiplex tumorok voltak jelen a periokuláris régió kívül is.

Kilenc beteg (75%) esetében recidiváló, 3 esetben (25%) lokálisan előrehaladott primer periokuláris-

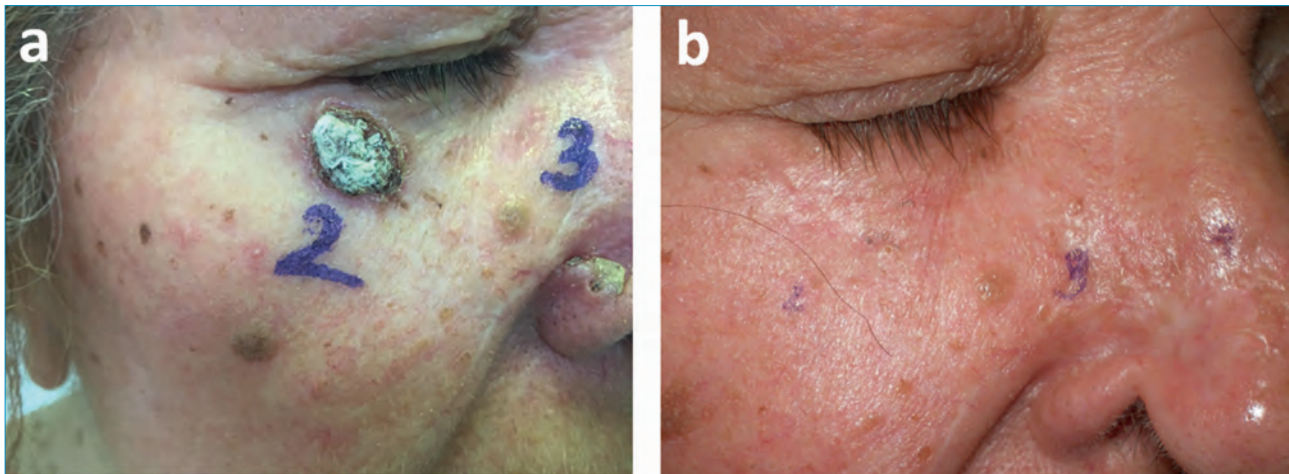
szemháj BCC-k ECT-kezelését végeztük el. Nyolc betegnél (66,6%) a periokuláris régió kívül egyéb bőrtületeken is tumor/ok (kezelendő BCC-k) voltak diagnosztizálhatóak. A kezelt tumorok mind a 12 beteg esetében (100%) komplett remisszióba (CR) kerültek. Ezek az eredmények 7 beteg (58,3%) esetében 1 ECT-kezeléssel, 3 esetben (25%) 2 ECT-kezeléssel voltak elérhetőek, míg 1-1 (8,3%-8,3%) beteg esetében 4, illetve 5 kezelésre volt szükség a komplett tumorregresszió eléréséhez. Az **1. ábrán** egy lokálisan előrehaladott felső szemháj BCC kezelésének eredményei láthatóak 1 ECT-kezelést követően. Ebben az esetekben az ECT volt a primer kezelési mód, és komplett remisszió volt elérhető 1 kezelési ciklussal. A **2. ábra** egy multiplex,

recidiváló jobb alsó szemháj és orr BCC-ben szenvedő beteg kezelésének eredményeit demonstrálja. Komplet remissziót értünk el nemcsak a periokuláris és orr lokalizációban, hanem a kézfejen diagnosztizált BCC-k esetében is. Az ECT-kezelések magasabb száma a BCC-re való genetikai fogékonysággal függött össze: egy *Gorlin–Goltz-szindrómában* szenvedő beteg 4, míg egy xeroderma pigmentosum beteg 5 ECT-kezelésre szorult. 3 beteg esetében az ECT-kezelés után kialakult hegek alsó szemháj ektropiumot okoztak (25%) ezeket sebészileg korigáltuk. Egy beteg esetében a több alkalommal recidiváló BCC-k miatt először vismodegib kezelést indítottunk el, azonban a tumorok további progressziót mutattak, valamint nem tolerálható

1. ábra: Felső szemhéjon kialakult, lokálisan előrehaladott bazocelluláris karcinóma klinikai képe a kezelés előtt (a, b), valamint egy elektrokemoterápiás kezelés után 5 hónappal (c, d)



2. ábra: A jobb alsó szemhéjon és orrszárnyon rekurrensen kialakult bazocelluláris karcinóma a kezelés előtt (a) és 12 hónappal egy elektrokemoterápiás kezelést követően (b)

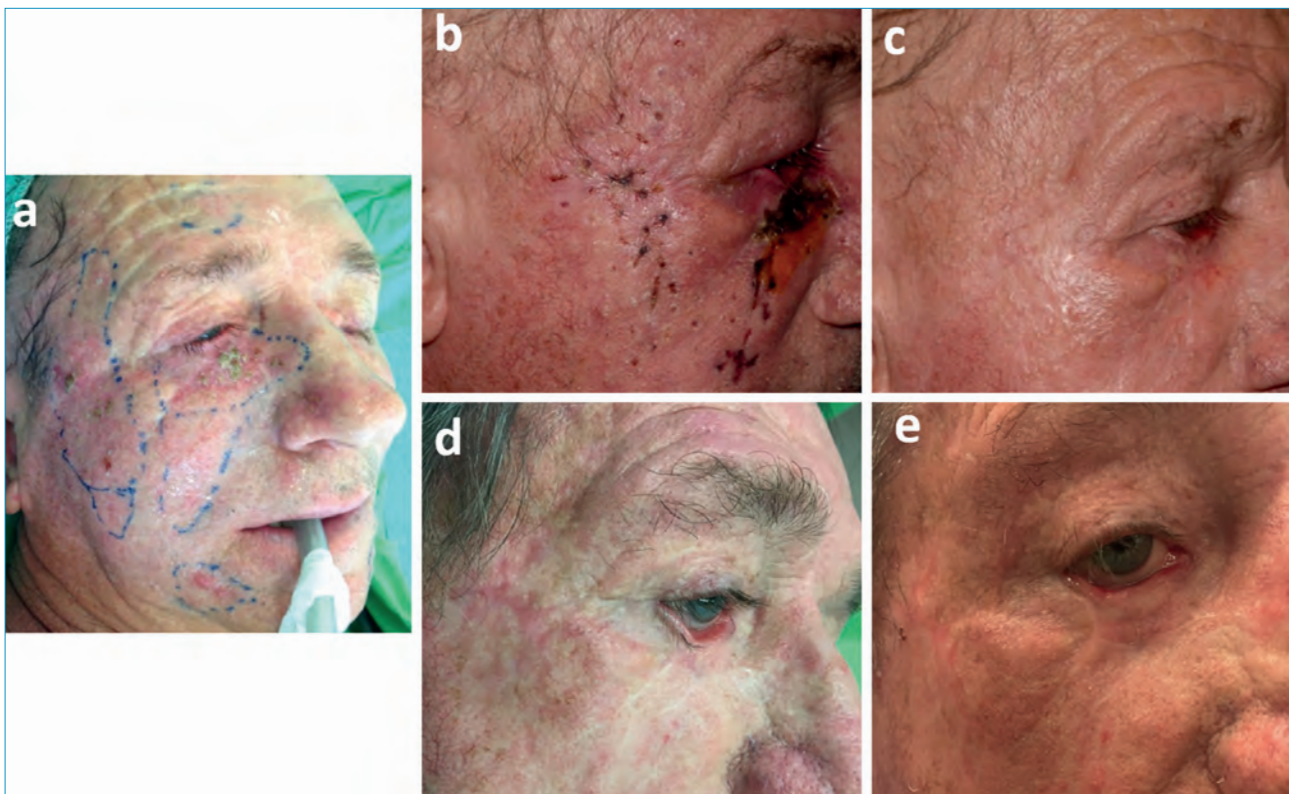


szisztémás gyógyszer-mellékhatások is jelentkeztek. Két ECT-ciklust követően az alsó szemhéj-orca-halántéki tumorok komplett remisszióba kerültek (követési idő 56 hónap) (3. ábra). A korai poszto-

peratív időszakban spontán megszűnő hiperémia és enyhe ödéma alakult ki az esetek 80%-ában, a betegek 50%-a 2-3 napig enyhe fájdalomról számolt be. A kezelt területekről a kezelést kö-

vetően 6-12 hónappal szövettani vizsgálat céljából mintát vettünk (11 beteg esetében; 1 beteg visszautasította a mintavételt). A szövettani vizsgálat minden esetben megerősítette a tumorsejtmentességet.

3. ábra: Az alsó szemhéj-halántéktáj-orca területén kialakult több lókuszú bazocelluláris karcinóma kezelési terve a biztonsági zónákkal (a), valamint 10 nappal (b), 3 hónappal (c), 16 hónappal (d) és 24 hónappal (e) az elektrokemoterápiás kezelés után



MEGBESZÉLÉS

A szem körüli bőrterület az emberi test napfény-expozíciónak leginkább kitett zónája, emiatt az UV-fény által indukált malignus elváltozások – főleg a BCC-k – növekvő gyakorisággal fordulnak elő és emiatt egyre súlyosabb egészségügyi problémát jelentenek (7, 20). A tumor kezelésének sikerességét és tolerálhatóságát számos tényező befolyásolja. A tumor mérete, lokalizációja és hisztológiai típusa mellett fontos tényező a beteg kora, társbetegségei és az általános állapota is (11, 18). A kiterjedt vagy recidiváló periokuláris BCC-k megfelelő kezelése bonyolult feladat, mivel nemcsak onkológiai, de funkcionális és kozmetikai szempontokat is figyelembe kell venni a terápia tervezése során. A periokuláris bőrfelület és a szemhéj kiemelkedő fontossággal bír a szemfelszín védelmében és így hozzájárul a szem funkciójának megőrzéséhez. A nem megfelelő kezelés a látás elvesztését eredményezheti, a kezelés következtében kialakuló torzító hegek pedig jelentős mértékben ronthatják a beteg életminőségét (14, 19). Folyamatosan növekvő számú vizsgálat igazolja az ECT hatékonyságát a különböző típusú bőrtumороk kezelésében, beleértve a fejnyak régió hasonló elváltozásait is (3, 4). *Mali és munkatársai* metaanalízisében a vizsgált BCC-esetek 88,6%-a reagált a kezelésre komplett remisszióval (10). Az utóbbi időben szakmai iránymutatások jelentek meg az alkalmazandó ECT-kezelés klinikai és technikai paramétereire vonatkozóan (13). Általánosságban elmondható, hogy az ECT előnyösen alkalmazható a BCC kezelésében. Idős, társbetegségekkel rendelkező betegek esetében ez az eljárás optimális lehetőség az

alacsony szisztémás megterhelés valamint a gyors felépülés miatt. Az ECT jól alkalmazható korábban besugárzott bőrterületeken, ahol a recidiváló tumorok kimetszése nehézségekbe ütközik és más beavatkozások is csak korlátozottan alkalmazhatóak. A daganatot körülvevő egészséges szövetek károsodása minimálisnak tekinthető az eljárás sejttípus szelektivitása miatt. Ez különösen fontos a periokuláris régióban, ahol a sebészi beavatkozás kiterjeszhetősége meglehetősen korlátozott. A tumort körülvevő biztonsági zóna kezelése biztonságosan oldható meg a módszerrel, ami különösen fontos olyan BCC-k esetében, amelyek rosszul definiált határokkal rendelkeznek, illetve kiújuló tumorok esetében. További jelentős előnye a módszernek az ismételhetség és a szisztémás mellékhatások rendkívül alacsony aránya.

Egyre több adat áll rendelkezésre az ECT-kezelés sikeres alkalmazásáról különböző bőrterületeken kialakult primer, illetve metasztatikus malignomák esetében. Ezzel szemben azonban mindössze néhány olyan eset ismert, amikor sikerrel alkalmazták az eljárást periokuláris BCC-k kezelésére. *Landström és munkatársai* két mediális szemzugi BCC sikeres ECT-kezeléséről számoltak be, míg *Salwa és kollégái* három, primer periokuláris BCC ECT-eljárással történt sikeres kezelését közölték (8, 16). Az 2016-ban publikált „European Research on Electrochemotherapy in the Head and Neck Cancer (EURECA)” vizsgálatban 5 olyan ECT-vel kezelt daganatos esetet közöltek, amelyek a szemhéj-orbita régiót érintették, de sajnos a léziók részletes leírása nélkül (2). Ez utóbbi jelentésben mind a tumorok típusa, mind a feji és

nyaki elhelyezkedésű eltérések kezelésre adott reakcióját összesítve közölték, így a periokuláris régió eltéréseinek kezelési eredményeiről nem vonhatók le következtetések ebből a tanulmányból.

Jelen közleményünkben terápiás kihívást jelentő BCC-s eseteink ECT kezelésének eredményeit ismertettük. A beavatkozások eredményeként a kezelt BCC-k komplett remisszióját sikerült elérnünk lokálisan előrehaladott primer, valamint recidív tumorok esetében is. Egyik betegünk esetében az alkalmazott vismodegib kezelés ellenére a tumor folyamatosan progrediált, valamint a beteg számára tolerálhatatlan mellékhatások is akadályozták a szer hosszabb távú alkalmazását. Két ECT-kezelést követően ennél a betegnél is a tumor komplett remisszióját értük el. A kezelést követően különböző mértékű hegképződést észleltünk. Három betegnél az alsó szemhéjon heges ektrópium alakult ki, amit sebészi úton korrigáltunk.

KÖVETKEZTETÉSEK

Összefoglalva, eredményeink alapján az ECT-eljárás jó eredménnyel alkalmazható a periokuláris régióban kialakuló BCC-k kezelésére. A módszerrel kiváló tumorkontroll érhető el megfelelő funkcionális és kozmetikai eredménnyel. Betegeinknél nem észleltünk a kezelésnek tulajdonítható lényeges szisztémás mellékhatást. A viszonylag rövid utánkövetési idők miatt azonban jelenleg még nem vonhatóak le messzemenő következtetések eredményeinkből, további részletes vizsgálatok szükségesek az ECT-eljárás periokuláris BCC-k kezelésében betöltött pontos szerepének körvonalazására.

IRODALOM

1. Apalla Z, Papageorgiu C, Lallas A, Sotiriou E, Lazaridou E, Vakirlis E, Kyrigidis A, Ioannides D. Spotlight on vismodegib in the treatment of basal cell carcinoma: an evidence-based review of its place in therapy. *Clin Cosmet Invest Derm* 2017; 10: 1171–177.
2. Bertino G, Sersa G, De Terlizzi F, Occhini A, Plaschke CC, Groselj A, et al. European Research on Electrochemotherapy in head and neck cancer (EURECA) project: Results of the treatment of skin cancer. *Eur J Cancer* 2016; 63: 41–52.
3. Campana LG, Mali B, Sersa G, Valpione S, Giorgi CA, Strojan P, et al. Electrochemotherapy in non-melanoma head and neck cancers. Retrospective analysis of the treated cases. *Br J Oral Maxillofacial Surg* 2014; 52: 957–964.
4. Campana LG, Testori A, Curatolo P, Quaglino P, Mocellin S, Framarini M, et al. Treatment efficacy with electrochemotherapy: A multi-institutional prospective observational study on 376 patients with superficial tumors. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1914–1923.
5. Celebi AR, Kiratli H, Soylemezoglu F. Evaluation of the 'Hedgehog' signaling pathways in squamous and basal cell carcinomas of the eyelids and conjunctiva. *Oncol Lett* 2016; 12(1): 467–472.
6. Coletti L, Battaglia V, De Simon P, et al. Safety and feasibility of electrochemotherapy in patients with unresectable colorectal liver metastases: A pilot study. *Int J Surg* 2017; 44: 26–32.
7. de Grujil FR, van Kranen HJ, Mullenders LH. UV-induces DNA damage, repair, mutations and oncogenic pathways in skin cancer. *J Photochem Photobiol* 2001; 63(1–3): 19–27.
8. Landström FJ, Nilsson CO, Crafoord S, Reizenstein JA, Adamsson GB, Löfgren LA. Electroporation therapy of skin cancer in the head and neck area. *Dermatol Surg* 2010; 36(8): 1245–1250.
9. Leibovitch I, McNab A, Sullivan T, Davis G, Selva D. Orbital invasion by periocular basal cell carcinoma. *Ophthalmology* 2005; 112(4): 717–723.
10. Mali B, Jarm T, Snoj M, Sersa G, Miklavcic D. Antitumoral effectiveness of electrochemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 4–16.
11. Martin I, Schaarschmidt MR, Glocker A, Herr r, Schmieder A, Goerdts S, Peitsch WK. Patients preferences for the treatment of basal cell carcinoma: importance of cure and cosmetic outcome. *Acta Dermatol Venereol* 2016; 96:355–360.
12. Miklavcic D, Mali B, Kos B, Heller R, Sersa G. Electrochemotherapy: from the drawing board into the medical practice. *BioMedical Engineering OnLine* 2014; 13: 29. DOI:10.1186/1475-925X-13-29.
13. Mir LM, Gehl J, Sersa G, Collins CG, Garbay JR, Billard V, et al. Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator (TM) by means of invasive or non-invasive electrodes. *Eur J Cancer Supplements* 2006; 4: 14–25.
14. Puig S, Berrucal A. Management of high-risk and advanced basal cell carcinoma. *Clin Trans Oncol* 2015; 17(7): 497–503.
15. Saleh GM, Desai P, Collin JR, Ives A, Jones T, Hussain B. Incidence of eyelid basal cell carcinoma in England: 2000–2010. *Br J Ophthalmol* 2017; 101(2): 209–212.
16. Salwa SP, Bourke MG, Forde PF, O'Shaughnessy M, O'Sullivan ST, Kelly EJ, et al. Electrochemotherapy for the treatment of ocular basal cell carcinoma; a novel adjunct in the disease management. *Int J Surg Reconstruct* 2013; 67: 403–406.
17. Sekulic A, Midgen MR, Basset-Seguin N, Garbe C, Gesierich A, Lao CD et al. Long term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer* 2017; 17(1): 332 doi: 10.1186/s12885-017-3286-5.
18. Shi Y, Jia R, Fan X. Ocular basal cell carcinoma: a brief literature review of clinical diagnosis and treatment. *OncoTargets and Therapy* 2017; 10: 2483–2489.
19. Silverman N, Shinder R. What's new in eyelid tumors? *Asia-Pac J Ophthalmol* 2017; 6: 143–152.
20. Situm M, Buljan M, Bulat V, Lugovic´ Mihic´ L, Simic´ D. The role of UV radiation in the development of basal cell carcinoma. *Coll Antropol* 2008; 32(Suppl 2): 167–170.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Tóth-Molnár Edit, Szegedi Tudományegyetem, Szemészeti Klinika
6720 Szeged, Korányi fasor 10–11. E-mail: tme@tmedit.hu

Első hazai tapasztalatok szemfelszíni daganatok helyi interferon-alfa-2b kezelésével

SZALAI ESZTER DR.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Tanszék, Debrecen
(Igazgató: Prof. Dr. Berta András egyetemi tanár)

Célkitűzés: Helyi interferon (INF) alfa-2b immunkezeléssel szerzett kezdeti tapasztalataink bemutatása szemfelszíni daganatok bizonyos eseteiben.

Módszerek: Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyének birtokában alkalmaztunk helyi INF-alfa-2b kezelést conjunctivalis intraepithelialis dysplasia, carcinoma in situ és papilloma planocellulare eseteiben. Szövettannal igazolt invazív laphám-karcinóma minden esetben kizáró tényezője a lokális kezelés indításának. A betegek az elváltozás karakterisztikájától függően szemcsepp (1 millió NE/1 ml), illetve subconjunctivalis (perilesionalis) injekciós (3 millió NE/0,5 ml) kezelésben részesültek. A szemcseppet naponta 4-szer alkalmaztuk, az injekciót pedig havonta egy alkalommal a tumorregresszióig. 2 hetente átfogó szemészeti vizsgálat során regisztráltuk a tumor regresszióját, illetve dokumentáltuk a beteg szubjektív panaszait a kezelés kapcsán.

Eredmények: 8 beteget (átlagéletkor: $66,38 \pm 17,57$ év) kezeltünk helyi INF-alfa-2b készítménnyel, 2 esetben intraepithelialis dysplasia, 2 betegnél papilloma planocellulare, 4 esetben pedig carcinoma in situ diagnózissal. INF-alfa-2b szemcseppet minden betegnél indítottunk, subconjunctivalis injekciót 6 betegnél indikáltunk, akik daganata nagy alapúnak imponált és szignifikáns corneális terjedést mutatott. A daganat mérete már az egyhónapos kontrollon csökkent a kiindulási állapothoz képest minden egyes betegnél. A tumorregresszióig eltelt idő átlagosan $1,40 \pm 1,08$ hónap volt. 2 beteg esetében a daganat már az első injekciót követő második héten teljes regressziót mutatott. Súlyos helyi, illetve szisztémás mellékhatás egy esetben sem alakult ki.

Következtetések: Eredményeink alapján a helyi INF-alfa-2b terápia biztonságos és hatékony eljárás recidív, illetve pozitív sebészi széllel kimetszett szemfelszíni laphám eredetű daganatok esetén. A lokális kezelés indítása előtt a neoplasia invazív természetét minden esetben ki kell zárni.

First experiences with local interferon alpha-2b immunotherapy in ocular surface neoplasias

Aims: To present our first experiences with local interferon (INF) alpha-2b immunotherapy in certain cases of ocular surface neoplasia.

Methods: Upon National Institute of Pharmacy and Nutrition approval, local interferon (INF) alfa-2b was initiated in 2 patients with conjunctival intraepithelial dysplasia, 2 patients with carcinoma in situ and 4 cases with squamous papilloma. Histology proven invasive squamous carcinoma was an exclusion criterion for the local treatment. Based on features of the lesion, patients were started on eyedrops (1 million IU/1 ml) and subconjunctival (perilesional) INF alpha-2b injection (3 million IU/0.5 ml). The eyedrops were used 4 times a day the injection was received every month until complete resolution of the tumor. A comprehensive ophthalmic examination was performed every second week when regression of the tumor was registered and treatment-related complaints of the patients were recorded.

Results: 8 patients (mean age: 66.38 ± 17.57 years) were treated with local INF alpha-2b, 2 patients had intraepithelial dysplasia, 2 patients had squamous papilloma, 4 patients had carcinoma in situ. All patients were started on INF alpha-2b eyedrops and 6 patients with extensive tumor and significant corneal involvement received subconjunctival injection too. The tumor size decreased at the first month of treatment in all cases. The mean time to tumor resolution was 1.40 ± 1.08 months. In two patients, there was a complete resolution after two weeks of the first injection. No major local or systemic side effect was reported in any of our cases.

Conclusions: Based on our findings, local INF alpha-2b is a safe and effective treatment for ocular surface squamous neoplasias which recurred or were excised with positive surgical margins. Before the initiation of local treatment, the invasive nature of the neoplasia should be excluded.

KULCSSZAVAK

szemfelszíni laphám-neoplasia, conjunctiva papilloma, interferon-alfa-2b, immunterápia

KEYWORDS

ocular surface squamous neoplasia, conjunctival papilloma, interferon-alpha-2b, immunotherapy

BEVEZETÉS

A szemfelszíni laphám-neoplasia egy betegség spektrum, amely magába foglalja a cornea- és/vagy conjunctivahám enyhe atípiájától egészen az invazív laphám-karcinómáig terjedő kórképeket (11). A betegség kezelése hagyományosan a sebészi excíziót (széles ép szélllel és „no touch” technikával) jelentette kiegészítő krioterápiával (28). Azonban a recidíva nagyarányú előfordulása, illetve a reoperáció limbális őssejt-elégtelenséget magában hordozó veszélye miatt a gyógyszeres kezelés egyre elterjedtebbé vált (18). A helyi farmakoterápia (kemó-, illetve immunterápia) mind önmagában, mind a sebészi beavatkozást kiegészítve alkalmazható. A topikális alkiláló ágens mitomycin-C, az antimetabolit 5-fluorouracil, illetve perilesionalis/subconjunctivalis és topikális interferon (INF) alfa-2b mind hatékonyak bizonyultak a laphámeredetű neoplasia kezelésében (3, 8, 15).

Az interferon-alfa egy természetes citokin, amely jelentős antivirális, tumorelles és immunmoduláns hatásokkal rendelkezik (17). Ez a fehérje bizonyos jelátviteli utak direkt aktiválásán keresztül antiproliferatív hatásokat indukál, valamint immunmediált folyamatokat indirekt módon stimulál (14). Korábbi tanulmányok bizonyították a helyi INF-alfa-2b hatékonyságát és biztonságosságát a szemfelszíni laphámeredetű neoplasiák kezelésében, amely lehetővé tette a terápia elterjedését és rendszeres alkalmazását a világ számos országában (8, 13, 21, 22). Esetsorozatunk ismertetésének célja a helyi INF-alfa-2b immunkezeléssel szerzett kezdeti tapasztalataink bemutatása conjunctivalis intraepithelialis dysplasia, carcinoma in situ és papilloma planocellulare eseteiben.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A Debreceni Szemklinikáról az országban elsőként nyújtottunk be kérelmet az Országos Gyógyszer-

részeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) felé szemfelszíni laphám-neoplasia és papilloma bizonyos eseteiben kereskedelmi forgalomban kapható IFN-alfa-2b (IntronA 30 millió nemzetközi egység [NE] többadagos injekció injekciós tollban, MSD Magyarország Kft., Budapest) alkalmazására a forgalomba hozatali engedélyben jóváhagyott alkalmazási előírásban nem szereplő javallatban és alkalmazási módban („off label”). A vizsgálatok menete a Helsinki Deklarációban foglaltaknak megfelelően történt a betegek tájékozott beleegyezését követően. A követés során minden képalkotó-vizsgálat a helyi etikai bizottság szabályrendszere szerint zajlott, ugyanazon tapasztalt vizsgáló végezte azokat. Részletes általános és szemészeti anamnézis-felvételt követően átfogó szemészeti vizsgálatot (látásélesség meghatározását, réslámpás vizsgálatot, szemnyomás-mérést), valamint elülső szegmentum-vizsgálatokat (réslámpa-fotó, in vivo konfokális cornea mikroszkópia) végeztünk.

Az OGYÉI-engedély birtokában az Egyetemi Gyógyszertár készítette el az INF-alfa-2b többadagos injekcióból a topikális készítményeket. A betegek az elváltozás karakterisztikájától függően (daganat legnagyobb alapja és cornealis terjedés mértéke) szemcsepp, illetve subconjunctivalis (perilesionalis) injekciós kezelésben részesültek. A nemzetközi tapasztalatoknak megfelelően a szemcsepp 1 millió NE/1 ml, a subconjunctivalis injekció pedig 3 millió NE/0,5 ml hatóanyagot tartalmaz (4). Saját gyakorlatunkban a szemcseppet naponta 4-szer alkalmazzuk a kezelésre adott választól függően 3 vagy 4 hónapon keresztül, az injekciót pedig havonta egy alkalommal a teljes tumorregresszióig. A betegeket kontrollvizsgálatokra 2 hetente hívjuk vissza, a frissen készített egy kiszerelés (3 ml) szemcseppet 2 hétig alkalmazzák és hűtőszekrényben (+4-8 °C) tárolják. Minden egyes viziten átfogó szemészeti vizsgálat történik, valamint regisztráljuk a

tumor regresszióját réslámpa-fotó és konfokális mikroszkóp (Heidelberg Retina Tomograph III Rostock Cornea Module; Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Németország) segítségével, illetve dokumentáljuk a beteg szubjektív panaszait a kezelés kapcsán.

EREDMÉNYEK

8 beteget kezeltünk helyi INF-alfa-2b készítménnyel. 6 páciens esetében zárult le a 3-4 hónapos immunterápia, akik klinikai jellemzőit az 1. táblázat foglalja össze, valamint 2 további beteg kezelése továbbra is zajlik. A betegek átlagéletkora $66,38 \pm 17,57$ év volt (27 és 81 év között). Minden egyes beteg egyoldali daganatban szenvedett és minden esetben történt szövettani vizsgálat egy beteg kivételével, akinek az egyetlen látó szemén kialakult terime invazív jellegét klinikai vizsgálatokkal nagy biztonsággal ki tudtuk zárni. 1 beteg esetében intraepithelialis dysplasiát, 2 betegnél pedig carcinoma in situ fennállását igazolta a szövettani vizsgálat. 4 beteg esetében találtunk recidív léziót, 3 beteg esetén a korábbi daganat kimetszése nem az épben történt, egy betegnél (7. beteg) pedig de novo conjunctiva-elváltozás miatt indítottuk el a kezelést. Minden elváltozás érintette a kötőhártyát, 6 beteg esetén a szaruhártyán is megtalálható volt a daganat. INF-alfa-2b szemcseppet minden betegnél indítottunk, subconjunctivalis injekciót 6 betegnél indikáltunk, akik daganata nagy alapúnak imponált és szignifikáns cornealis terjedést mutatott. A daganat mérete, intrinsic erezettsége és a tápláló ér vastagsága/kanyargóssága már az egy hónapos kontrollon csökkent a kiindulási állapothoz képest minden egyes betegnél (1-2. ábra). A tumorregresszióig eltelt idő átlagosan $1,40 \pm 1,08$ hónap (medián: 1,0 hónap) volt. 2 beteg esetében a daganat már az első injekciót követő 2. héten teljes regressziót mutatott (3. ábra). A 4. beteg esetében a ke-

1. táblázat: A kezelési ciklust befejező betegek klinikai és kezelési jellemzői

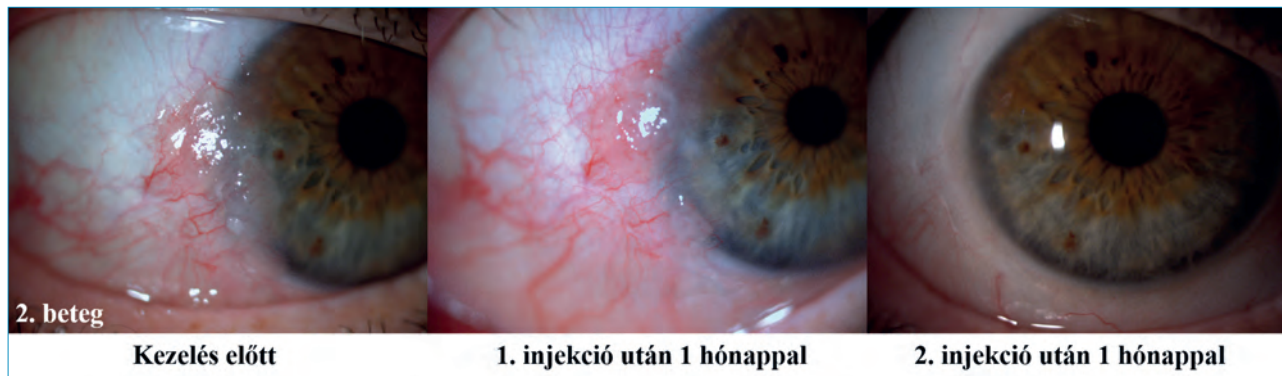
n	Kor	Nem	Szem	Helyi kezelés módja	Elváltozás helye, dimenziói	Korábbi beavatkozás ideje	Szöveti diagnózis	Tumor regresszióig eltelt idő	Kezelés hossza/ Követés	Egyéb beavatkozás	Helyi mellékhatás	Szisztémás mellékhatás
1	75	Férfi	Bal	Szemcsepp	Temporalis alul bulbaris, limbusátlépő, 5,5x4,5 mm	2018. március	Cornealis intraepithelialis dysplasia	2 hónap	3 hónap/10 hónap	Nincs	Nincs	Nincs
2	70	Férfi	Jobb	Szemcsepp, subconjunctivalis	Temporalis bulbaris, limbusátlépő, 7,5x4,0 mm	2014. 2017. április	Carcinoma planocellulare in situ	3 hónap	4 hónap/10 hónap	Nincs	Nincs	Influenzaszerű tünetek az injekció napján
3	81	Nő	Jobb	Szemcsepp	Nasalis bulbaris conjunctiva, 5,0x3,5 mm	2018. május	Carcinoma planocellulare in situ	2 hét	3 hónap/5 hónap	Nincs	Nincs	Nincs
4	80	Nő	Jobb	Szemcsepp, subconjunctivalis	Nasalis, a corneára majdnem centrumig terjed, 12x10 mm	2010.	Papilloma planocellulare conjunctivae	3. injekció után: 9,5x8,0 mm	3 hónap/5 hónap	4. hónapban exciziós biopszia	Nincs	Influenzaszerű tünetek az injekció napján
5	27	Férfi	Bal	Szemcsepp, subconjunctivalis	Caruncula, 3,0x2,5 mm	2013.	Papilloma planocellulare conjunctivae	1 hónap	3 hónap/5 hónap	Nincs	Szem szárazság	Influenzaszerű tünetek az injekció napján
6	61	Férfi	Bal	Szemcsepp, subconjunctivalis	Nasalis-alul bulbaris 90 fokban terjed limbus területére, 2,5x1,4 mm	2001. 2018. január; március, április	Carcinoma planocellulare in situ	2 hét	3 hónap/4 hónap	Nincs	Nincs	Hidegrázás, gerincfájdalom az injekció napján

zeléssel a daganat méretének jelentős csökkenését értük el a 3. hónapra, amely lehetővé tette a teljes sebészi eltávolítást szignifikáns limbalis őssejtkárosodás nélkül (4. ábra). In vivo konfokális mikroszkóppal követtük a citológiai atípi mértékét, valamint az elváltozás kiterjedését (5. ábra), amely jól tükrözte a réslámpával dokumentált javulást. A látásfunkciókban, illetve szemnyomásban a követés során nem tapasztaltunk jelentős változást. Minden egyes subconjunctivalis injekcióban részesülő beteg beszámolt a kezelés napján kialakuló influenzaszerű tünetekről, egy beteg gerincfájdalomról panaszkodott, ezek a tünetek azonban az injekció másnapjára teljes mértékben szanálódnak. A szemcsepp egyik betegnél sem váltott ki súlyos mellékhatást, egy beteg száraz szemre jellegzetes tüneteket panaszkodott a kezelés második hónapjában, amelyek műkönyv szemcsepp használatára jelentősen mérséklődtek. A követési időszak átlagosan $6,50 \pm 2,74$ hónap (medián: 5,0 hónap) volt, amely alatt recidíva, lokális, illetve távoli terjedés egy esetben sem volt kimutatható.

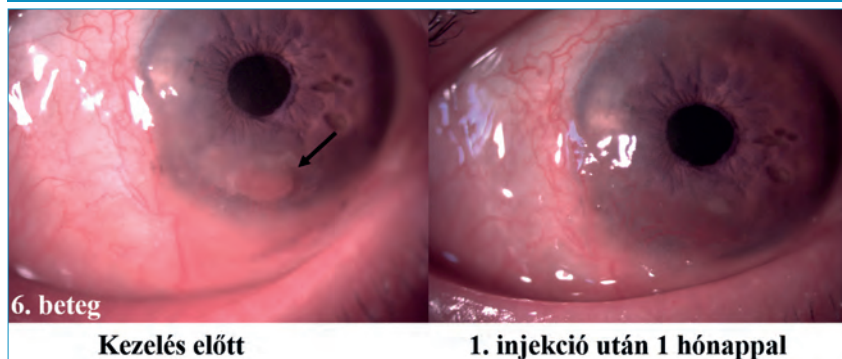
MEGBESZÉLÉS

A szemfelszíni laphám-neoplasia a conjunctiva és cornea leggyakoribb nem pigmentált, malignus betegsége, amelynek az incidenciája évente 0,03–1,9/100 000 fő a kaukázusi népességben (23). Először 1994-ben számoltak be limbalis epithelialis dysplasia helyi INF-fel történő sikeres kezeléséről (12). Jelenleg az INF-alfa-2b a legszélesebb körben elfogadott és preferált terápiás modalitás szemfelszíni laphám-neoplasia eseteiben. Az irodalomban közölt sikerarány 83% 1 millió NE INF-et tartalmazó szemcsepp napi négyszer történő alkalmazásával (9, 24). Inoperábilis, nagy kiterjedésű daganatok primer kezelésére széles körben alkalmazzák a 3-10 millió NE INF-et tartalmazó intra-, illetve perilesionalis injekciót 1 millió NE hatóanyag-tartalmú szemcseppel

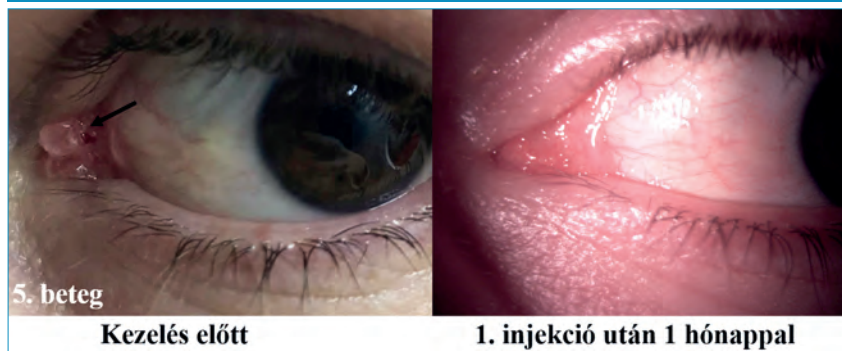
1. ábra: A recidív carcinoma in situ miatt kezelt 2. beteg kezelés előtt és a követés során készült réslámpa fotója



2. ábra: A többszörösen recidivált carcinoma in situ miatt kezelt 6. beteg kezelés előtt és a követés során készült réslámpa fotója



3. ábra: A recidív caruncula papilloma miatt kezelt 5. beteg kezelés előtt és a követés során készült réslámpa fotója



kombinálva (2, 9, 24). Összehasonlítva a többi farmakoterápiás ágenssel, az INF-alfa-2b mellékhatás- és toxicitásprofilja jóval kedvezőbb, a helyi mellékhatások közé a reverzibilis conjunctiva hyperaemia, irritáció, conjunctivitis, reaktív limfoid hiperplázia tartozik, a subconjunctivális beadási móddal kapcsolatban a kezelés napján tartó influenzaszerű tüneteket jelentettek (20). Be-

tegeink közül mind a szemcsepp, mind az injekcióval kombinált kezelésben részesülők jól tolerálták a terápiát, azt megszakítani nem várt esemény miatt egy esetben sem kellett. A kezelés időtartama a terápiás válasz függvénye, a tumor gyógyulásáig szükséges a kezelést alkalmazni, amely az irodalmi adatok alapján átlagosan 12-14 hét (4, 8, 9, 21). Jelen esetsorozatunkban is

3-4 hónapig alkalmaztuk a helyi kezelést. A tumorregresszióig eltelt idő esetünkben 1 hónap (medián) volt, amely megfelel a nagyobb elemszámú vizsgálatokban megfigyelt 1,1-1,4 hónap időtartamnak (9, 27). A conjunctiva-papilloma szorosabb értelemben nem tartozik a szemfelszíni laphám-neoplasiák spektrumába, de a benignus-elváltozás malignus transzformációja következtében laphámeredetű karcinóma alakulhat ki. Két betegünk esetében a diagnózis a conjunctiva recidív papillómája volt, egyiküknél (5. beteg) az elváltozás a carunculában alakult ki újra, másik esetben (4. beteg) pedig nagyméretű bulbaris kötőhártya-terime formájában jelentkezett a betegség. Korábban beszámoltak a helyi INF-alfa-2b kezelés szerepéről recidív conjunctiva papillomatosis kezelésében és preventívumában (10, 25). A legfiatalabb betegünk esetén a caruncula papilloma már a kezelést követő 2. hétre teljesen regrediált. Korábbi közlemények alapján – ahogyan egyik saját esetünkben (4. beteg) – a helyi INF-kezelés immunredukcióra is alkalmas, extenzív tumor megkisebbitését követően az elváltozás teljes excíziója válik lehetővé (2).

A szemfelszíni laphám-neoplasiák recidívaaránya kezeléstől függően változik, sebészi excízió és krioterápia után akár a 21-56%-ot is elérheti (5, 26). A recidíva kockázata nő a daganat nasalis elhelyezkedésével, a tarsalis conjunctiva érintettségével, pozitív rezekciós felszínnel és

4. ábra: A recidív, nagy méretű conjunctiva papilloma miatt kezelt 4. beteg kezelés előtt, a követés során és műtét után készült réslámpa fotója



5. ábra: Felül: A 2. beteg kezelés előtti réslámpa fotója és in vivo konfokális mikroszkópos felvétele, amely az elváltozás területében megnagyobbított, irreguláris epithelsejteket mutat, pleomorphiát, magas mag-plazma arányt, hiperreflektív citoplazmát, ugyanakkor a normál hámsejtekből felépülő ép területek is jól láthatóak az optikai metszeten

Alul: A 4. beteg kezelés előtti réslámpa fotója és in vivo konfokális mikroszkópos felvétele, amely szemlélteti a papillaris fibrovaszkuláris kesztyűszerű nyúlványt, amely hiperplastikus, de atípiát nem mutató epitheliummal borított



a hisztológiai atípiá növekedésével (5). A betegség potenciális recidíva hajlama, az esetleges inoperábilis, kiterjedt daganatok, valamint a

rezekcióval következményesen együtt járó limbális összejtkárosodás miatt a műtét krioterápiával nem szükségszerűen az egyetlen és a leg-

biztonságosabb kezelési eljárás. A helyi farmakoterápia (kemo-, illetve immunterápia) vitathatatlan előnye, hogy a teljes szemfelszínen hat, beleértve a több góci és szubklinikus elváltozásokat, valamint a könnyelvezető rendszert (7). Nemcsak frissen felfedezett elváltozásokban, recidiváló daganatokban, de korábbi sebészi és konzervatív kezelésre nem reagáló esetben is sikeresen alkalmazható az INF-alfa-2b (6, 19). A szemfelszíni laphám eredetű daganatokban adott helyi INF-alfa-2b indikáción túli gyógyszerrendelésnek minősül, mivel a gyógyszer alkalmazási előírásában foglaltaktól mind a javallat, mind az alkalmazás módja eltérően szerepel, ezért fontos megjegyeznünk, hogy egészségbiztosító által nem támogatott készítményről van szó, így a rendelés költségei vagy a beteg, vagy az egészségügyi szolgáltatót terhelik. Az általunk alkalmazott 30 millió NE hatóanyagot tartalmazó előretöltött injekciós készítmény (IntronA, MSD Magyarország Kft., Budapest) hozzávetőleg 2 beteg egy havi subconjunctivalis és szemcsepp kezelésére elegendő és 45 000 Ft-os költségterhet jelent. Saját gyakorlatunkban szövettani vizsgálattal igazolt esetekben preferáljuk az INF helyi alkalmazását, ugyanis a kezelés hatékonysága és biztonságossága invazív laphámkarcinóma esetén nem bizonyított, sőt ilyen esetekben a topikális terápia késleltetheti a szövettani diagnózist és a definitív sebészi kimet-

szést (6). In situ szemfelszíni laphám-karcinóma esetén a hisztológiai atípiát mutató (dysplasticus) sejtek a normális epithelsejtek helyét a hám teljes vastagságában átveszik, azonban a stroma nem terjed be a folyamat, mert a bazális membrán intakt marad. Ilyen esetekben az irodalmi közlések alapján és saját eredményeink szerint is a helyi INF-kezelés biztonságga és hatékonyan alkalmazható (16). Jelen esetsorozatunkban és saját gyakorlatunkban az invazív laphám-karcinóma diagnózis kizáró tényezője a lokális kezelés indításának. 4 beteget vontunk be a kezelésbe carcinoma in situ szövettani diagnózissal, ezek a betegek minden esetben az American Joint Committee On Cancer (AJCC) conjunctiva karcinómára vonatkozó beosztásának legújabb, 8. kiadása alapján „Tis” (carcinoma in situ) besorolású primer daganatban szenvedtek (1). Amennyiben szövettani vizsgálat in situ karcinómát igazol invázió nélkül, azokban az esetekben is képalkotó vizsgálatokat végzünk, „staging”, lokális terjedés és távoli áttétek kizárása céljából. In vivo konfokális mikroszkópos vizsgálat minden szemfelszíni daganat

esetében előnyös, amely alapján a hisztológiai atípiá fokára tudunk következtetni, azonban a daganat invazivitását nagy biztonsággal nem lehet kizárni, mivel a berendezés koronális síkban, azaz egy mélységben készíti optikai metszeteket, így a mélyre terjedést egyértelműen nem lehet megítélni. Az ultramagas felbontású elülső szegmentum optikai koherenciatomográfia szintén alkalmas a megvastagodott és hiperreflektív abnormális epithelium megjelenítésére, így az elváltozás szöveti architektúrájának megítélésére, a terápia hatékonyságának a követésére, illetve esetleges recidívák korai felismerésére, azonban a hisztológiai vizsgálatot nem helyettesíti, annak csak kiegészítője lehet. Irodalmi adatok alapján invazív karcinóma esetén a helyi farmakoterápia alkalmazása önmagában kontraindikált, csupán teljes sebészi excízió adjuváns kezelésekként adható (6).

Mivel jelen tanulmány célja a helyi INF-alfa-2b kezeléssel szerzett kezdeti tapasztalataink bemutatása, így az esetsorozat limitációja az alacsony esetszám, illetve a rövid követési idő. Tekintettel arra, hogy

az átlagos követési periódus csupán 6,5 hónap (4-10 hónap), a kezelés hosszú távú hatékonyságával és biztonságosságával kapcsolatban nem vonhatunk le következtetést. Ebből kifolyólag jelen rövid távú eredményeink nem alkalmasak a kezelés szuppresszív vagy kuratív jellegének a tisztázására, sem a terápiával kapcsolatos recidíva ráta becslésére.

Esetsorozatunkban szemfelszíni laphám-neoplasiában és conjunctiva-papillómában szenvedő betegek kezelését végeztük INF-alfa-2b szemcsepp és subconjunctivalis injekció alkalmazásával. A terápia egy betegnél a daganat immunredukcióját, a többi esetben teljes regressziót eredményezett. Súlyos helyi vagy szisztémás mellékhatás nem jelentkezett a kezelési periódus alatt. Eredményeink alapján a helyi INF-alfa-2b terápia biztonságos és hatékony eljárás recidív, illetve pozitív sebészi széllel kimetszett szemfelszíni laphámeredetű daganatok esetén, azonban a kezelés megkezdése előtt a neoplasia invazív természetét minden esetben ki kell zárni.

IRODALOM

- Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. (Eds.) AJCC Cancer Staging Manual. 8th Ed. New York: Springer; 2017.
- Chaugule SS, Park J, Finger PT. Topical chemotherapy for giant ocular surface squamous neoplasia of the conjunctiva and cornea: Is surgery necessary? *Indian J Ophthalmol* 2018; 66: 55–60.
- Frucht-Pery J, Rozenman Y. Mitomycin C therapy for corneal intraepithelial neoplasia. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 164–168.
- Galor A, Karp CL, Chhabra S, Barnes S, Alfonso EC. Topical interferon alpha-2b eye-drops for treatment of ocular surface squamous neoplasia: a dose comparison study. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 551–554.
- Galor A, Karp CL, Oellers P, Kao AA, Abdelaziz A, Feuer W, Dubovy SR. Predictors of ocular surface squamous neoplasia recurrence after excisional surgery. *Ophthalmology* 2012; 119: 1974–1981.
- Holcombe DJ, Lee GA. Topical Interferon Alpha-2b for the Treatment of Recalcitrant Ocular Surface Squamous Neoplasia. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 568–571.
- Ip MH, Tat L, Coroneo MT. Primary Acquired Melanosis Treated with Combination Interferon and Retinoic Acid. *Ophthalmology* 2018; 125: 1994–1996.
- Karp CL, Moore JK, Rosa RH. Treatment of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon α 2b. *Ophthalmology* 2001; 108: 1093–1098.
- Karp CL, Galor A, Chhabra S, Barnes SD, Alfonso EC. Subconjunctival/perilesional recombinant interferon α 2b for ocular surface squamous neoplasia: A 10-year review. *Ophthalmology* 2010; 117: 2241–2246.
- Kothari M, Mody K, Chatterjee D. Resolution of recurrent conjunctival papilloma after topical and intralesional interferon alpha-2b with partial excision in a child. *J AAPOS* 2009; 13: 523–525.
- Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol* 1995; 39: 429–450.
- Maskin SL. Regression of limbal epithelial dysplasia with topical interferon. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1145–1146.
- Muñoz de Escalona Rojas JE, García Serrano JL, Cantero Hinojosa J, Padilla Torres JF, Bellido Muñoz RM. Application of interferon alpha-2b in conjunctival intraepithelial neoplasia: predictors and prognostic factors. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014; 30: 489–494.
- Parmar S, Plataniotis LC. Interferons: mechanisms of action and clinical applications. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 431–439.
- Parrozzani R, Lazzarini D, Alemany-Rubio E, Urban F, Midena E. Topical 1% 5-fluorouracil in 16 ocular surface squamous neoplasia: a long-

- term safety study. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 355–359.
16. Patel H, Jeang LJ, Shah A, Espana EM, Margo CE. Widespread Ocular Surface Squamous Neoplasia Treated with Topical Interferon Alpha-2b. *Ocul Oncol Pathol* 2018; 4: 298–303.
 17. Pestka S, Langer JA, Zoon KC, Samuel CE. Interferons and their actions. *Ann Rev Biochem* 1987; 56: 727–777.
 18. Poothullil AM, Colby KA. Topical medical therapies for ocular surface tumors. *Semin Ophthalmol* 2006; 21: 161–169.
 19. Rishi P, Shields CL. Intralesional and topical interferon therapy following incomplete primary excision of ocular surface squamous neoplasia. *Indian J Ophthalmol* 2016; 64: 460–461.
 20. Schechter BA, Schrier A, Nagler RS, Smith EF, Velasquez GE. Regression of presumed primary conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon alpha-2b. *Cornea* 2002; 21: 6–11.
 21. Schechter BA, Koreishi AF, Karp CL, Feuer W. Long-term follow-up of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia treated with topical interferon alfa-2b. *Ophthalmology* 2008; 115: 1291–1296.
 22. Shah SU, Kaliki S, Kim HJ, Lally SE, Shields JA, Shields CL. Topical interferon alfa-2b for management of ocular surface squamous neoplasia in 23 cases: outcomes based on American Joint 2 Committee on Cancer classification. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 159–164.
 23. Shields CL, Demirci H, Karatza E, Shields JA. Clinical survey of 1643 melanocytic and non-melanocytic conjunctival tumors. *Ophthalmology* 2004; 111: 1747–1754.
 24. Shields CL, Kaliki S, Kim HJ, Al-Dahmash S, Shah SU, Lally SE, Shields JA. Interferon for ocular surface squamous neoplasia in 81 cases: Outcomes based on the American Joint Committee on Cancer classification. *Cornea* 2013; 32: 248–256.
 25. Singh M, Gautam N, Gupta A, Kaur M. Interferon alfa-2b in the management of recurrent conjunctival papillomatosis. *Indian J Ophthalmol* 2016; 64: 778–780.
 26. Tabin G, Levin S, Snibson G, Loughnan M, Taylor H. Late recurrences and the necessity for long-term follow-up in corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology* 1997; 104: 485–492.
 27. Vann RR, Karp CL. Perilesional and topical interferon alpha-2b for conjunctival and corneal neoplasia. *Ophthalmology* 1999; 106: 91–7.
 28. Zaki AA, Farid SF. Management of intraepithelial and invasive neoplasia of the cornea and conjunctiva: a long-term follow up. *Cornea* 2009; 28: 986–988.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Szalai Eszter, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Szemklinika, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: esztisz@gmail.com

A teljes alsó szemhéjat érintő óriás keratoacanthoma diagnosztikai és terápiás kihívásai. Esetismertetés

VASS ATTILA DR.¹, VASS GÁBOR DR.², KIS ERIKA GABRIELLA DR.³, KUTHI LEVENTE DR.⁴, OLÁH JUDIT DR.⁵, HORTOBÁGYI TIBOR DR.⁴, TÓTH-MOLNÁR EDIT DR.¹

¹SZTE ÁOK, Szemészeti Klinika, Szeged

(Igazgató: Dr. Tóth-Molnár Edit egyetemi docens)

²SZTE ÁOK, Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika, Szeged

(Igazgató: Prof. Dr. Rovó László egyetemi tanár)

³SZTE ÁOK, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

(Igazgató: Prof. Dr. Kemény Lajos egyetemi tanár)

⁴SZTE ÁOK, Patológiai Intézet, Szeged

(Igazgató: Dr. Hortobágyi Tibor egyetemi docens)

⁵SZTE ÁOK, Onkoterápiás Klinika, Szeged

(Igazgató: Prof. Dr. Oláh Judit egyetemi tanár)

A keratoacanthoma egy gyors növekedést mutató bőrtumor, amely elsősorban a napfénynek kitett bőrterületeken alakul ki. 20 mm-nél nagyobb átmérő esetén óriás típusról beszélünk. Laphámkarcinómához hasonló klinikai és szövettani megjelenése kihívást jelenthet a diagnózis felállításában. Közleményünkben egy nőbetegünk teljes bal alsó szemhéján rapidan növekvő, azt destruáló daganat esetét mutatjuk be. Míg a tumorból vett biopszia szövettani vizsgálata vírus indukálta squamoproliferatív léziót írt le, a teljes rezekciót követően végzett hisztológiai vizsgálat végül keratoacanthomát véleményezett. A tarsust és a conjunctivát a porcós orrsővényből vett chondromucosalis grafftal, míg a bőrhiányt direkt bőrelcsúsztatással pótoltuk, elérve ezáltal az alsó szemhéj funkcionális és kozmetikailag is megfelelő pótlását.

Giant keratoacanthoma of the eyelid – diagnostic and therapeutic challenges. Case report

Keratoacanthoma is a rapidly growing skin tumor appearing mostly on sun-exposed areas. Lesions larger than 20 mm can be classified as giant forms of the disease. The diagnosis can be difficult, since keratoacanthoma can be confused with squamous cell carcinoma based on the similarities both in the clinical appearance and in the histopathological features. The authors present a case of a female patient who noticed an exophytic tumor that was developed on the left lower eyelid in a short period of time. Histology of the biopsy sample revealed a virus-induced squamoproliferative lesion. A complete excision was required, and the histological diagnosis of the entirely removed tumor turned out to be a keratoacanthoma. The tarsus and the conjunctiva were replaced with a chondromucosal graft, harvested from the nasal septum, while the skin defect could be closed directly. Restoration of the eyelid function has been achieved with satisfying functional and cosmetic results.

KULCSSZAVAK

szemhéjdaganat, óriás keratoacanthoma, nasoseptalis lebeny, chondromucosalis lebeny

KEYWORDS

eyelid tumor, giant keratoacanthoma, nasoseptal graft, chondromucosal graft

BEVEZETÉS

A keratoacanthoma egy gyorsan növekvő rosszindulatú bőrdaganat, amely többnyire a napsugárzásnak kitett bőrterületeken alakul ki, pl. az arcon, a karokon és a kézfejen, bár kivételes esetekben az ajkakon, a nyelven, a szájnyálkahártyán és a perianális régióban is megfigyelhető (1, 8). Jellemző klinikai megjelenése egy gyorsan növekvő papula, amely néhány hét alatt alakul ki. Ezt a proliferatív szakaszt általában a tumor spontán regressziója és jelentős zsugorodása követi (1). A keratoacanthoma, átlagos életciklusa kb. 4-6 hónap. Amennyiben a keratoacanthoma átmérője meghaladja a 20 mm-t, óriásformának nevezük (9). A keratoacanthoma kialakulásában UVB-mediált kórfolyamatok játszanak szerepet szá-

mos kromoszomális eltérést okozva (3). Differenciáldiagnosztikai kihívást jelent a laphám-karcinómától való megkülönböztetése (9). A keratoacanthoma és a laphám-karcinóma mind szövettanilag, mind klinikailag nagyon hasonlóak, ritkán akár az is előfordulhat, hogy lehetetlen megkülönböztetni a két daganatot. Esetünkben az alsó szemhéjon kialakult óriás keratoacanthoma sebészi eltávolítását és az alsó szemhéj rekonstrukcióját végeztük orrsövény porc-, és nyálkahártya-lebennyel.

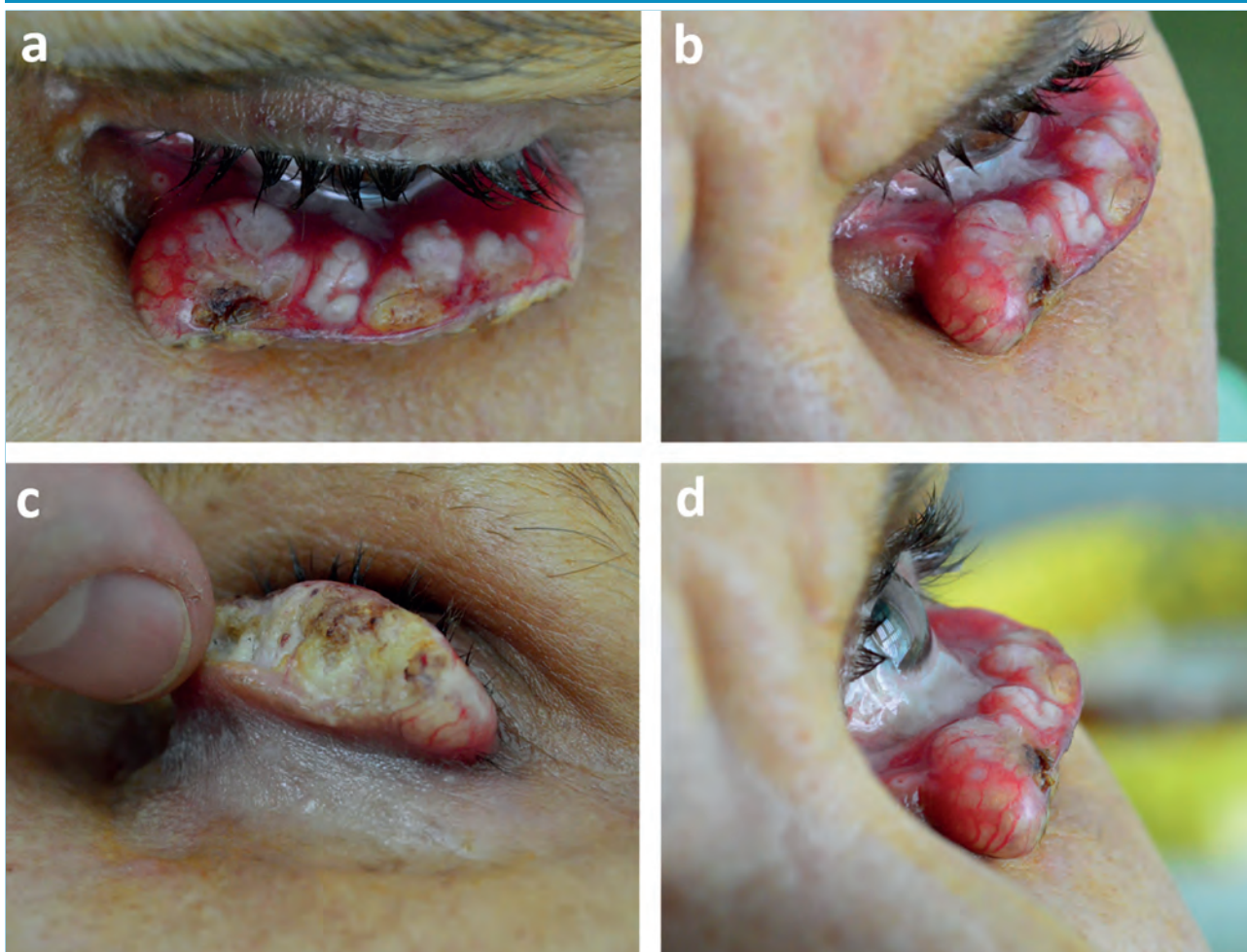
A beteg vizsgálata a Helsinki Deklaráció irányelveinek betartásával történt, a beteg a műtéti beavatkozás előtt részletes felvilágosítást kapott, amit a beleegyező nyilatkozat aláírásával hitelesített. A betegtől írásos beleegyezést kértünk

a beazonosítható klinikai képek publikációs célú felhasználhatóságáról.

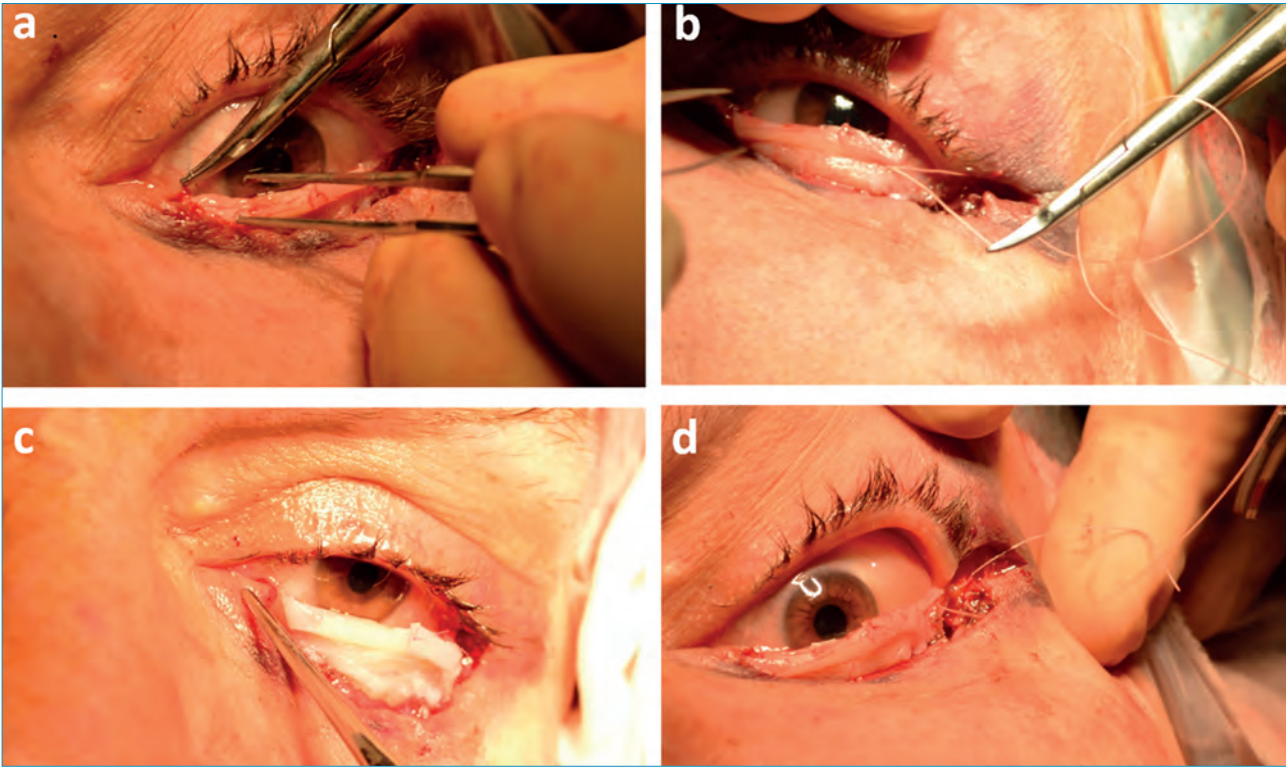
ESETBEMUTATÁS

Egy 45 éves, egyébként egészséges nőbeteg ellátását kérték klinikánktól, akinek a bal alsó szemhéján egy 21×11×19 mm-es, exophitikus, nem pigmentált daganat növekedett kb. 10 hét alatt. A kezdetben árpának tűnő, azonban antibiotikumos kenőcs hatására javulást nem mutató elváltozás bizonyos részei nekrozist, míg más területei keratinizációt mutattak (1. ábra). Részletes szemészeti vizsgálatot követően klinikánkon mintát vettünk a daganatból, amelynek szövettani vizsgálata vírus indukálta squamoproliferatív léziót vélelmezett.

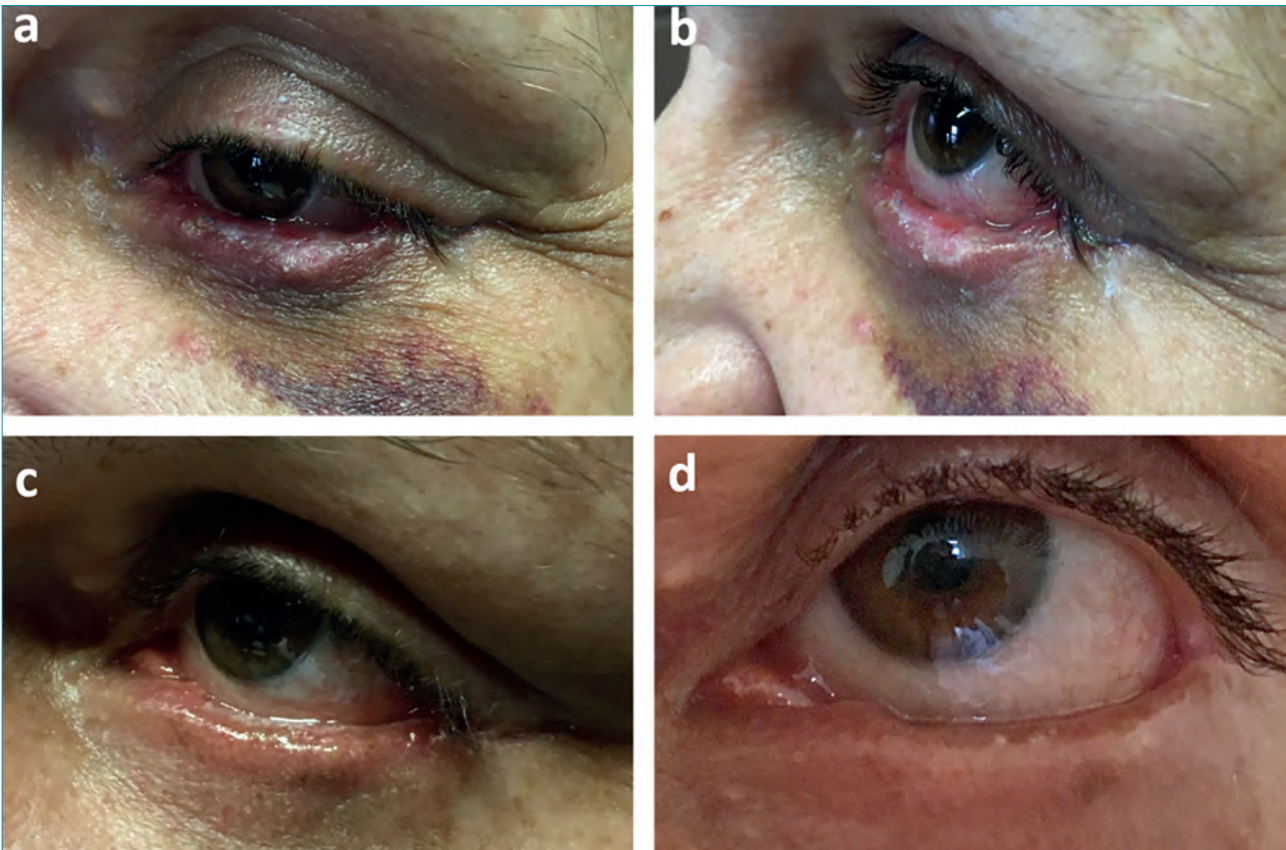
1. ábra (a-d): A bal alsó szemhéjat destruáló óriás keratoacanthoma különböző nézetekből



2. ábra (a-d): A tarsus és a conjunctiva pótlása septum porccal és ornyálkahártyával (intraoperatív felvételek)



3. ábra: Klinikai képek a bal alsó szemhéjről 1 héttel (a, b), valamint 4 hónappal (c, d) a daganat eltávolítását és a műtéti terület sebészi helyreállítását követően



Figyelembe véve a tumor méretét és a szövetek roncsoltságát, sebészi kimetszést és az alsó szemhéj rekonstrukcióját végeztük. A kimetszés során szinte a teljes alsó szemhéjat el kellett távolítanunk, a mediális canthus területének kivételével. A tarsust és a kötőhártyát az orrsövény porcos részéből vett chondromucosalis grafftal pótoltuk, és az ép szemhéj alatti bőrterület széles alápreparálását követően a bőrhíányt primeren fedtük. Az új laterális canthust a rekonstruált szemhéjszélnek az orbitaperem periosteumához való rögzítésével alakítottuk ki. A mediális canthust a könnyponttal együtt érintetlenül hagytuk, így ehhez tudtuk rögzíteni az átültetett septum porcot (2. ábra). A teljes tumormassa hisztopatológiai vizsgálata keratoacanthoma diagnózisát eredményezte és megerősítette a daganat komplett eltávolítását. A P16 immunhisztokémia mérsékelt fokú pozitívítást, míg a HPV16 L1 antitest teljes negativitást mutatott. A posztoperatív időszak eseménytelenül telt, a beteget három nappal a műtét után otthonába bocsájtottuk. A beavatkozást követően az átültetett szövet maradéktalanul beépült, a szemhéjállás megfelelő maradt, sem ectropium, sem egyéb kóros szemhéjszéli állapot nem alakult ki az eddigi (10 hónapos) követési idő alatt. Ezen túlmenően megfelelő funkcionális és kozmetikai eredményt sikerült elérnünk és a páciens visszatérhetett mindennapi életéhez (3. ábra).

MEGBESZÉLÉS

Az óriás keratoacanthoma egy ritka daganatfajta, amelynek differenci-

áldiagnózisa kihívást jelent. Az elváltozás jelentős méretet érhet el viszonylag rövid idő leforgása alatt. Esetünkben az alsó szemhéj több mint 90%-át elfoglalta a tumor, miáltal az nem tudta feladatát ellátni, így potenciálisan a szemfelszín súlyos károsodásának lehetőségét hordozta magában.

A diagnózis felállítása olykor nehézséget jelenthet, hiszen klinikai és szövettani megjelenése is gyakran hasonló a laphám-karcinómához. Emellett a biopsziás mintavétel is félrevezethet bennünket, mivel a tipikus hisztopatológiai tulajdonságok csak a teljes egészében eltávolított tumorban azonosíthatóak (6). Esetünkben a biopsziás mintavétel szövettani vizsgálata vírus-indukálta squamoproliferatív elváltozást véleményezett a parakeratotikus epidermis és a koilocytaszerű elváltozások miatt. Mindezek mellett azonban az eltávolított teljes tumormasszában a keratoacanthomára jellemző tipikus elváltozások voltak láthatóak, mérsékelt fokú p16-pozitivitás de negatív HPV16 L1 immunhisztokémia vizsgálat mellett. Néhány szerző HPV DNS jelenlétét írta le a tumorsejtekben, esetünkben azonban a p16-pozitivitás feltehetően egy nem HPV16 eredetű fertőzést jelenthetett (7). Bár az óriás szemhéjtumorok esetén különféle terápiás lehetőségek jöhetnek szóba, mint például a sugárkezelés, intratumoralis kemoterápia vagy ablatív lézerterápia, az esetek túlnyomó részében a sebészi kimetszés a választandó megoldás (2, 5, 10, 11). Lokálisan előrehaladott esetekben a szemhéj funkcionális és kozmetikai helyreállítása kihívást jelenthet, mivel a szemhéj létfon-

tosságú szerepet játszik a szemfelszín védelmében és integritásának megőrzésében. A tarsus pótlására különböző sebészeti lehetőségek állnak rendelkezésünkre: pótolható a kemény száypad mucoperiosteumával, a fülből vett porccal, vagy az orrsövényből vett nyálkahártyával borított porccal (4, 12). Esetünkben az orrsövényből vett porcos nyálkahártyapótlás történt kiváló kozmetikai és funkcionális eredménnyel, és a graft hosszú távú túlélésével. *Miyamoto és munkatársai* a száypad nyálkahártyájával történő pótlást javasolja annak feszessége, ugyanakkor megfelelő rugalmassága miatt (4). Ugyanezen cikk szerzői az ajkak nyálkahártyáját túl gyengének, a fülporcot pedig túl merevnek tartják a tarsus pótlására. Tapasztalataink szerint az orrsövényporc megfelelően rugalmas és merevsége jól szabályozható vastagságának sebészi alakításával. Bizonyítja ezt, hogy esetünkben a 10 hónapos utánkövetés során nem tapasztaltunk sem kifekélyesedést, sem ectropiumot, sem egyéb kóros elváltozást, valamint, hogy megfelelő kozmetikai és funkcionális eredményt értünk el.

Pályázati támogatások

Jelen munka a következő kutatási pályázatok támogatásával készült: SZTE ÁOK-KKA No 2018/Tóth-Molnár E, SZTE ÁOK-KKA No 2018/Oláh J és SZTE ÁOK-KKA No 2018/Hortobágyi T.

Köszönetnyilvánítás

Szerzők megköszönik dr. Varga Erika PhD értékes dermatopatológiai tanácsait és megjegyzéseit, amelyek nagyban emelték a kézirat minőségét.

IRODALOM

1. Chen YK, Lim LM, Lin CC, Chen CC. Keratoacanthoma of the tongue: a diagnostic problem. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128: 581–582.
2. Goldschmidt H, Sherwin WK. Radiation therapy of giant aggressive keratoacanthomas. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1162–1165.
3. Grayson W. In: Calonje JE, ed. *McKee's Pathology of the Skin*. 4th ed. Vol. 1. Edinburgh: Elsevier/Saunders; 2011. p. 760–895.
4. Miyamoto J, Nakajima T, Nagasao T, et al. Full-thickness reconstruction of the eyelid with rotation flap based on orbicularis oculi muscle and palatal mucosal graft: Long-term results in 12 cases. *J Plast Reconstr Surg* 2009; 62: 1389–94.
5. Park H, Park H, Kim H, Yeo H. A giant keratoacanthoma treated with surgical excision. *Arch Craniofac Surg* 2015; 16: 92–95.
6. Pyne JH, Windrum G, Sapkota D, Wong JC. Keratoacanthoma versus invasive squamous cell carcinoma: a comparison of dermatoscopic vascular features in 510 cases. *Dermatol Pract Concept* 2014; 4: 37–41.
7. Roh MR, Kim JH, Lee SH, Oh SJ, Park KH, Chung KY, Rha SY. Prevalence of human papillomavirus infection and RAS mutation in sporadic keratoacanthoma. *Int J Dermatol* 2015; 54: e453–457.
8. Schwartz RA. Keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 1–19.
9. Saito M, Sasaki Y, Yamazaki N, Shimizu H. Self-involution of giant keratoacanthoma on the tip of the nose. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 1561–1562.
10. Thiele JJ, Ziemer M, Fuchs S, Elsner P. Combined 5-fluorouracil and Er:YAG laser treatment in a case of recurrent giant keratoacanthoma of the lower leg. *Dermatol Surg* 2004; 30(12 Pt 2): 1556–1560.
11. de Visscher JG, van der Wal KG, Blanken R, Willemse F. Treatment of giant keratoacanthoma of the skin of the lower lip with intralesional methotrexate: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60: 93–95.
12. Yamamoto N, Ogi H, Yanagibayashi S, et al. Eyelid reconstruction using oral mucosa and ear cartilage strips as sandwich grafting. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2017; 5: e1301; doi: 10.1097/GOX.0000000000001301.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Vass Attila, SZTE ÁOK, Szemészeti Klinika
6720 Szeged, Korányi fasor 10–11. E-mail: vassatt@hotmail.com

Scleramegtámasztás progresszív, nagyfokú myopiában – múlt és jelen*

SZÉLL NOÉMI DR., BOROSS ADRIENN DR., SOHAJDA ZOLTÁN DR.

Debreceni Egyetem, Kenézy Gyula Egyetemi Kórház, Szemészeti Osztály, Debrecen (Osztályvezető: Dr. Sohajda Zoltán főorvos)

Célkitűzés: Szemészeti Osztályunkon 1992 óta végzünk scleramegtámasztásos műtétet (sustentaculum sclerae) progresszív, nagyfokú myopiás szemeken – nagyrészt gyermekkorban. Az elmúlt 13 év eredményeit ismertetjük közleményünkben.

Módszerek: Műteteinket Snyder–Thompson szerint végeztük. Pre- és posztoperatív legjobb korrigált látóélességet (BCVA-decimális skálán) és szubjektív refrakciót (D) értékeltünk retrospektíven minden esetben. 2010 után pre- és posztoperatív tengelyhossz (AL)-méréseket is végeztünk IOLMaster 500, valamint 700 készülékkel. Etikai szempontok miatt társszem-kontrollcsoportot nem képeztünk, ha szükségesnek ítéltük, a műtét elvégzését előnyben részesítettük a második szemén is. 2004–2009 között 25 beteg 30 szemén (1. csoport), 2010–2016 között 21 beteg 31 szemén (2. csoport) végeztünk scleramegtámasztást.

Eredmények: Az átlagéletkorok a két csoportban: $8,72 \pm 3,9$ (3–19) és $13,32 \pm 4,4$ (6–23) év; a követési idők $2,62 \pm 2,01$ (1–5) és $3,36 \pm 1,59$ (1–6) év voltak. Az első csoportban a BCVA-változások a következőképpen alakultak: javult 66,7%-ban, stabil maradt 26,7%-ban és romlott 6,6%-ban. A D-változások: javult 50%-ban, nem változott 43,3%-ban és romlott 6,7%-ban. A második csoportban az egy évre eső tengelyhossz-változások átlagát $+0,19 \pm 0,11$ mm-nek, az évenkénti D-változás átlagát (myopiás shift) $+0,1 \pm 0,29$ D-nak találtuk. A legjobb korrigált látóélesség a követési idő alatt $+0,08 \pm 0,15$ -dal nőtt.

Következtetés: Progresszív, nagyfokú myopiában a szemtengelyhossz- és ezzel párhuzamosan a dioptriaértékek növekedése a normál életkori átlagot meghaladják: ilyen szemekben évenként átlagosan 0,4 mm tengelyhossz- és minimum 1 D myopiás refrakció-növekedéssel számolhatunk. Eredményeinket ezekhez az értékekhez viszonyítva elmondhatjuk, hogy a hátsó pólusi sclera műtéti megtámasztásával jelentősen csökkenthető, vagy akár megállítható a szemtengelyhosszak és dioptriaértékek patológiás mértékű növekedése, és így megelőzhető a súlyos látásromlás-hoz vezető degeneratív eltérések kialakulása.

Scleral reinforcement surgery in progressive, high myopia – past and present

Purpose: We have been performing scleral reinforcement surgery (sustentaculum sclerae) since 1992 in our Ophthalmological Department on high, progressive myopic eyes – typically those of children. Here we present our results from the past 13 years with this technique.

Methods: Scleral reinforcement was performed according to Snyder-Thompson in all cases. Pre- and postoperative BCVA and subjective refraction-spectacle diopters (D) were evaluated retrospectively in all cases. In addition, pre- and postoperative axial length (AL) measurements have been carried out and evaluated since 2010. Performing surgery on the fellow eye (as needed) took clear precedence over building a control group. Between 2004 and 2009, 30 eyes of 25 patients; from 2010 to 2016, 31 eyes of 21 patients were operated.

Results: Mean age in the two groups were: 8.72 ± 3.9 (3–19) and 13.32 ± 4.4 (6–23) years; whereas mean follow-up period was 2.62 ± 2.01 (1–5) and 3.36 ± 1.59 (1–6) years, respectively. BCVAs changed in the first group as follows: improved in 66.7%, did not change in 26.7% and got worse in 6.6%. D-changes were as follows: improvement in 50%, no change in 43.3% and deterioration in 6.7%. In the second group, mean axial length change per year was $+0.19 \pm 0.11$ mm, mean D-change (myopic shift) per year was $+0.1 \pm 0.29$ D. Mean BCVA change was $+0.08 \pm 0.15$ after surgery.

Conclusion: In cases of progressive, high myopia, axial length changes, and – in accordance with this – D-changes exceed normal population values: there is an average +0.4 mm AL-change and at least 1 D myopic refraction change per year in such myopic eyes. According to our results, we may conclude that it is possible to stop or significantly hold back pathological AL- and D-increase by supporting the posterior sclera, thus preventing the development of myopic degenerative lesions on the fundus, which would lead to serious, permanent visual deterioration.

KULCSSZAVAK progresszív, nagyfokú myopia, scleramegtámasztás

KEYWORDS progressive, high myopia, scleral reinforcement

*A közlemény alapját képező előadás részben a 2015. évi MSZT Kongresszuson hangzott el.

BEVEZETÉS

A myopia – és ezen belül a progresszív, nagyfokú myopia prevalenciája – drámai növekedést mutat az utóbbi időben világszerte. Társadalmi-gazdasági jelentőségét nem lehet alábecsülni, számos országban a vaksági statisztikák élén áll, amiért a myopia malignus változata, a progresszív vagy degeneratív myopia a felelős. Ennek a természetes lefolyását ismerjük, amelyet *Shih és munkatársai* ismertettek tanulmányukban: azt mutatták meg, hogy myopiás maculopathia esetében az életkor milyen jelentős tényező a degeneratív elváltozások és ezzel párhuzamosan a látásromlás kialakulásában (27).

A myopiák különböző típusainak kialakulásában egyaránt alapvető szerepet játszik a genetika (25, 33). Az ún. „egyszerű” és a nagyfokú, progresszív myopiák öröklődése alapvetően eltér egymástól – ez is aláhúzza a két entitás különböző voltát (37). A myopiák túlnyomó többsége a külföldi szakirodalomban „egyszerű” myopiaként említett kis- és közepes fokú myopia, amelyek egyszerű fénytörési hibák, és különböző látásjavító eszközökkel (szemüveg, kontaktlencse), valamint refraktív lézeres műtétekkel jól javíthatók. Ezek multifaktoriális öröklődésűek – kialakulásukban és progressziójukban a környezeti tényezők szerepe igen jelentős, így itt a myopia-kontroll lehetőségei változó sikerrel alkalmazhatók. A nagyfokú, progresszív myopia ezzel szemben, ahogy a patológiás jelző is mutatja, betegség, amely jelenleg nem gyógyítható, csak a progressziója lassítható. Ez a típus monogén öröklődésű, alapvetően genetikai hiba, a környezeti tényezők szerepe itt elhanyagolható (37).

A multifaktoriálisan öröklődő kis- és közepes fokú myopiák esetében, ha a genetikai adottságokhoz hátrányos környezeti tényezők/folyamatok is adódnak, többszörösére nőhet a myopia kialakulásának, progressziójának a rizikója (9). Ezek: a sok közeli munka végzése, a kevés szabadban eltöltött idő, és az urba-

nizált lakókörnyezet (13). Ezekről és a myopia progressziójában játszott szerepükről számos közlemény, előadás szól manapság (10, 15, 23, 29). Mindazonáltal, ezen megfigyelések egyike sem új keletű: az „iskola myopia tan” *Cohn* (1867), az „alkalmazkodási görcs” magyarázata *Sato* (1957), a „deprivációs myopia” elmélete *Rabin* (1981), végül az urbanizáció és a megváltozott táplálkozási szokások jelentőségének hangsúlyozása az ametropiák manifesztációjában *Kettesy professzor* nevéhez fűződik (16).

A kis- és közepes fokú myopiák (<6,0 D) kontrolljára fentiek alapján számos próbálkozás történik napjainkban is, különböző mértékű sikerrel. Mind közül a 0,01%-os atropin cseppentésével történő gyógyszeres terápia bír a gyakorlatban jelentős myopiaprogresszió-gátló hatással (5). További, változó vagy kérdéses hatékonyságú lehetőségek: bi- vagy multifokális szemüveg, illetve kontaktlencse viseltetése; szemüveges monovision (alkalmazása gyerekeknél – a következményes anisometropia és amblyopia veszélye miatt – nem javasolható); a klinikai gyakorlatban már régebb óta alkalmazott eljárás, az orthokeratológia; valamint új megközelítésként a perifériás myopiás defocus létrehozására, és ezzel a tengelyhossz-növekedés gátlására irányuló terápia, amely célra *Sankaridung és munkatársai* speciális, ún. „dual-focus” kontaktlencsét fejlesztettek ki (24, 31, 34).

A fenti próbálkozások a szemgolyó megnyúlásának két fő oka közül az *optikai* célozzák meg. Eszerint a retinán bizonyos vizuális ingerekre (akkomodáció, ekvatoriális húzóerő hatására kialakuló hypermetropiás defocus) a szemtengelyhossz növekedését serkentő anyagok szabadulnak fel. Következésképpen, myopiás defocus létrehozásával a tengelyhossz-növekedés megállítható (7).

A normál és kóros szemtengelyhossz-növekedést egyaránt befolyásoló másik kardinális tényező a sclera *biomechanikai* stabilitása. Nagyfokú myopiás szemekben a sclerális extracelluláris mátrix át-

rendeződése miatt a szöveti szilárdságért felelős kötőszöveti rostok meggyengülnek, a sclera a folyamatos húzóerőnek nem tud ellenállni, fokozatosan kitágul. Ez a lényege az ún. malignus, azaz nagyfokú, progresszív myopiának, amely hosszú távon a sclerával együtt kóros mértékben táguló chorioideán és retinán kialakuló degeneratív elváltozások miatt irreverzibilis látáskárosodáshoz, akár látásvesztéshez vezet. Ilyen esetekben a sclerán kell beavatkozást végeznünk, hogy ennek a folyamatnak gátat szabjunk (17). Erre született a myopiaellenes műtétek sorában a sclera megerősítését célzó és ezzel a kóros szemtengelyhossz-növekedést gátló scleramegtámasztás.

A myopiaellenes műtéteket *Krwa-witz* három csoportba sorolta aszerint, hogy a szem mely részén (cornea, lencse, sclera) történik a beavatkozás (19). A cornealis törőerő megváltoztatását célzó, illetve a lencsén refraktív céllal végzett műtétek „a myopiának, mint fénytörési hibának a korrigálására alkalmasak... Egészen más a helyzet”, ha a myopiára nem mint fénytörési rendellenességre, hanem a progresszív myopiára, mint súlyos következményekkel járó betegségre gondolunk” (19). Mivel a progresszív myopia lényege az, hogy a sclera az élet folyamán folyamatosan, a növekedés befejezte után is, és a normálnál nagyobb mértékben tágul, ilyen esetekben „logikus, hogy nem a corneán, hanem a sclerán kell valamit tennünk” (19). A sclera megtámasztásának elvi alapjait *Sevalev* dolgozta ki 1930-ban, és progresszív, nagyfokú myopiában (–6,0 D felett) ez mind a mai napig az egyetlen eredményesen alkalmazható eljárás a szemtengelyhossz-növekedés, és ezzel a myopia progressziójának a gátlására.

Indikációját korábbi gyakorlat alapján a nagyfokú ($\geq 6,0$ D), progresszív ($\geq 1,0$ D romlás évente), degeneratív myopia képezi (12). A gyermekkori indikációk alkotják a legnagyobb csoportot, mivel a műtét lényege éppen az, hogy a súlyos

degeneratív elváltozások és szövőd-mények kialakulása előtt szabjunk gátat a tengelyhossz kóros növekedésének. Felnőttkorban csak a már kialakult, illetve fenyegető szövőd-mények (staphyloma sclerae, ablatio retinae) elhárítása lehet a célunk (18), valamint létjogosultsága lehet még a stabilizáló műtétnek refraktív sebészeti vagy cataracta műtétek előtt is (35).

A műtétet osztályunkon *Boross Adrienn* vezette be 1992-ben. Gyakorlatunk szerint is legnagyobb-részt gyermekeket operálunk. Ennek alapvető feltétele egy régóta jól működő, gyerek szemészeti gondozási rendszer, amelyen belül a szemüveges gyermekeket félévente kontrolláljuk (11).

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

2004–2009 között 25 beteg 30 szemén, 2010–2016 között 21 beteg 31 szemén végeztünk hátsó pólusi scleramegtámasztást.

A műtéti indikációt gyakorlatunkban az alábbiak képezik. Ha évente hosszabb ideig jól követhetően több mint 1,0 D-val nő a refrakció (progresszív a myopia) nagyfokú myopiás gyermek szemén. Továbbá ha már kezdődő myopiás degeneráció – *Avila és munkatársai* beosztásában az M1, M2 stádium (2) is látszik a funduson. Végül, ha korai életkorban nagyfokú anisometriával találkozunk – az amblyopia stabilizálásának veszélye miatt.

A műtéteket 2 operatőr, minden esetben azonos módon, a *Snyder-Thompson*-technika szerint végezte. A hátsó pólus megtámasztására 10 mm-es liofilizált humán fascia lata szalag (Tutogen GmbH, Neunkirchen am Brand, Germany) felezett csíkját használtuk. Pre- és posztoperatív legjobb korrigált látásélességet (BCVA) és szubjektív refrakciót (elfogadott szemüveges D-érték) értékeltünk retrospektíve minden esetben. A 2010 után operált gyermekek esetében pre- és posztoperatív szemtengelyhosszméréseket (AL) végeztünk IOL-

Master 500, valamint 700 (Zeiss, Jena, Germany) készülékkel. Etikai szempontok miatt társszem – kontrollcsoportot nem képeztünk, ha szükségesnek ítéltük, a műtét elvégzését előnyben részesítettük a második szemén is. A tanulmányt a Helsinki Deklaráció elveinek megfelelően végeztük.

EREDMÉNYEK

A kiindulási átlagéletkorok (a műtét időpontjában) a két csoportban: $8,72 \pm 3,9$ (3–19) és $13,32 \pm 4,4$ (6–23) év; a követési idők $2,62 \pm 2,01$ (1–5) és $3,36 \pm 1,59$ (1–6) év voltak.

Az első tíz, illetve a második hat év eredményeit az **1–3. táblázatokban** külön-külön ismertetjük.

Visusváltozások tekintetében kiemelendő, hogy anisotropok esetében még kifejezettebb a látásélességek javulása: az első csoportban 14 esetből 12-ben tapasztalunk kisebb (0,1) vagy akár egész nagymértékű (0,7) visusjavulást; míg a második csoportban öt anisotrop esetében az átlagos visusjavulás ($0,35 \pm 0,08$) egyértelműen meghaladta a nem anisotropok esetében mért átlagos látásélesség-javulás mértékét.

Szövődmenyként conjunctiva chemosist – csaknem minden esetben, valamint diplopiát – 3 esetben tapasztaltunk, amelyek átmenetiek

voltak. Tartós szemnyomás-emelkedést, ideghártya-leválást, opticus lézióra utaló eltérést nem tapasztaltunk egy esetben sem.

MEGBESZÉLÉS

A sclera megtámasztására a műtét története során többféle módszert alkalmaztak (17). Ezek közül a hátsó pólusi sclera szalaggal, valamint plombával történő megerősítése terjedt el. Az eljárás elvi alapjait az orosz *Sevalev* (Shevelev) dolgozta ki 1930-ban, a hátsó pólus X-alakban történő megtámasztására (26). A technika első klinikai alkalmazása az amerikai *Curtin* nevéhez fűződik, ő egy speciális horoggal vezette hátra a szalagot. Emiatt ez az eljárás nagyobb számú szövődmennyel járt (6). *Nyesterov és Starkiewitz* (1967) Y-alakú szalagot rögzítettek (21). Az X- és az Y-alakban felhelyezett szalagok a nervus opticus kompressziójának komoly veszélyével jártak. Mindezek kiküszöbölésére egyszerűsítette az amerikai *Snyder és Thompson* (1972) a technikát. Ők a hátsó pólust egyetlen egyenes szalaggal, függőlegesen támasztották meg, a macularis régióknak megfelelően, a m. obl. inf. tapadása és a nervus opticus között (28). Végül *Ward* (1990), a napjainkban is az USA-ban tevékenykedő, elhivatott myopia-kutató és sebész, a hátsó pólust plombával erősíti meg (36).

1. táblázat: 2004–2009 közötti műtéteink eredményei – Refrakció-változások (D)

	Változatlan	Javulás	Romlás
		0,5–1,0 D	1,5–2,0 D
Esetszám: 30 (100%)	13 (43,3%)	11 (36,7%)	4 (13,3%)
		0,5–1,0 D	0,5–1,0 D
			2 (6,7%)

2. táblázat: 2004–2009 közötti műtéteink eredményei – Visusváltozások

	Visusváltozások 30 szem	16 szem	Anisotrop 14 szem
Javult (66,7%)	(0,3–0,7)	4	3
	(0,2–0,3)	3	5
	(0,1)	1	4
Változatlan (26,7%)		6	2
Romlott (6,6%)	(0,1)	2	0

3. táblázat: 2010–2016 közötti műtéteink eredményei [átlag±SD (tartomány)] (AL: szemtengelyhossz, BCVA: legjobb korrigált látóélesség)

Esetszám	31 szem
Átlagéletkor (kiindulási)	13,32±4,4 (6–23) év
Követési idő	3,36±1,59 (1–6) év
Preoperatív szubjektív refrakciós hiba (myopiás refrakció abszolút érték)	9,3±2,0 (7–14) D
Preoperatív AL	26,87±1,36 (25,45–30,49) mm
Preoperatív BCVA (decimális skála)	0,81±0,24 (0,25–1,0)
Posztoperatív refrakció-változás (myopizálódás)/év	+0,1 D±0,29 (0–0,5) D
Posztoperatív AL-változás/év	+0,19±0,11 (0,02–0,25) mm
Posztoperatív BCVA-változás (összes: 31 szem, teljes követési idő alatt)	+0,08±0,15 (0–0,6)
Posztoperatív BCVA-változás (anisometropok 5 szem, teljes követési idő alatt)	+0,35±0,08 (0,25–0,45)

Magyarországon elsőként 1980-ban, a Debreceni Szemklinikán került a scleramegtámasztás bevezetésre. A műtét jelentőségét *Alberth Béla* ismerte fel (1). Tanítványa, *Nagy Zoltán* külföldi tanulmányutakon sajátította el a műtét technikáját, majd vezette be a klinikai gyakorlatba. Több technika közül a *Snyder–Thompson* szerinti egyszerű, függőleges megtámasztást találta a legegyszerűbbnek és biztonságosabbnak, ezzel súlyosabb, marandó szövődményeket okozó komplikációkat nem tapasztalt. Nagy számban (1979–1986 között 450 betegen) végzett műtéteinek impresszionáló eredményeit hazai és külföldi folyóiratokban publikálta (16–20).

Napjaink scleramegtámasztással foglalkozó nemzetközi irodalmában szintén pozitív eredményekről számolnak be a szerzők (4, 14, 32, 36).

Távol-Keleten, ahol kiemelkedően magas és felgyorsult ütemben nő a myopiások és ezen belül is a nagyfokú myopiások aránya, nagy erővel folynak próbálkozások az ijesztő tendencia megállítására, és számos vizsgálat születik a myopia-progresszió műtéti megoldásának eredményeiről. Egy shanghai retrospektív, kontrollált tanulmányban *Chen és munkatársai* gyermekeken

Snyder–Thompson szerint, homológ dura mater szalaggal végzett scleramegtámasztás hatékonyságát elemezték (4). Azt találták, hogy az operált szemeken szignifikánsan alacsonyabb mértékű volt a tengelyhosszak (0,25 mm/év) és a D-értékek növekedése (0,3 D myopizálódás/év) a nem operált szemekéhez (0,4 mm/év és 0,7 D/év) képest. Szövődményként mindössze conjunctiva chemosis tapasztaltak. A második csoportban mért adataink a fenti tanulmányban szereplő operált szemek adataihoz viszonyítva még valamivel jobb eredményt is mutatnak: 0,19±0,11 mm/év, illetve 0,1±0,29 D/év volt az operált szemeken. Jól látszik, hogy a tengelyhossz-növekedés mellett, az indikáció alapját képező évenkénti 1 D myopizálódás is nagymértékben csökkent. Bár mi is ugyanazt a műtéti technikát alkalmaztuk, a két vizsgálat között eltérés volt az esetszámban, követési időben, a betegek kiindulási paramétereiben és a tengelyhosszmérési módszerekben, amik összességében magyarázhatják a különbséget. (Mi konzekvensen IOLMaster-rel mértük a tengelyhosszakat, míg *Chen és munkatársai* A-scan UH-ot és IOLMaster-t egyaránt használtak.) BCVA-k tekintetében nem tehetünk összevetést, mivel *Chen és munkatársai* lo-

garitmikus skálát, mi decimális skálát használtunk. Mindazonáltal, eredményeinkből látszik, hogy az operált szemeken még kisfokú visusjavulást is mértünk a követési idő alatt. Hasonlóképpen, az első csoportban összegzett eredményeinkből is az látszik, hogy mind a visus mind a refrakció-értékek stabilak maradtak vagy több esetben akár javultak is a követési idő alatt (1–2. táblázat). Bár a műtét alapvető célja nem a látásélesség javítása, mégis a betegek gyakran szubjektív látásjavulásról számolnak be posztoperatíván (35), amelyet a fentiek szerint számos esetben magunk is objektívizálni tudtunk. Ennek hátterében feltételezhetően egyrészt a minimum separabile csökkenése, másrészt a szalag felhelyezése során a mechanikai stimuláció miatt javuló hátsó pólusi keringés állhatna (16).

Anisometropok esetében még kifejezettebb a látásélesség javulása: az első csoportban 14 esetből 12-ben tapasztaltunk kisebb (0,1) vagy akár egész nagymértékű (0,7) visusjavulást; míg a második csoportban öt anisometrop esetében az átlagos visusjavulás (0,35±0,08) egyértelműen meghaladta a nem anisometropok esetében mért átlagos látásélesség-javulások mértékét. Ezért hangsúlyozottan fontos nagyfokú anisometrop szemek esetén a scleramegtámasztás minél hamarabbi elvégzése, hogy így a későbbi, definitív amblyopia kialakulását megelőzzük.

A témában legfrissebben publikált tanulmányban *Lie és munkatársai* felnőttkori, patológiás myopiában (AL ≥28 mm, átlagos refrakció ≥12 D) alkalmazott scleramegtámasztás eredményességét vizsgálták (14). Az ötéves követési idő végén az operált szemeken az átlagos szemtengelyhossz és refrakciós hiba szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollcsoporthoz képest.

Egy másik, szintén figyelemre méltó tanulmány 2011-ben *Elena Tarutta és munkatársainak* – a Moszkvai Helmholtz Szemészeti Kutatóintézet Myopia Tanszékének munka-

társai – tollából született, orosz nyelven publikált cikk (32). Tanulmányukban a napjainkban leggyakrabban alkalmazott két műtéti eljárás (a *Snyder–Thompson* szerinti, illetve a hátsó pólus plombázása) összehasonlító elemzését végezték olyan nagyfokú myopiás gyerekeken és fiatal felnőtteken, akiknek a fundusán már látható volt valamilyen fokú degeneratív myopiás eltérés. Vizsgálták a szubjektív refrakciós változásokat (elfogadott D-érték), tengelyhosszváltozást, visust és B képes ultrahanggal a hátsó pólusi sclera akusztikai sűrűségének változását. Mindkét csoportban hosszú távon eredményesnek találták a technikák myopia-stabilizáló hatását a kontrollcsoporthoz viszonyítva. Nem meglepő módon, a szalag mellett plombával is megerősített szemeken még kifejezettebb volt a hatás. A szokásos átmeneti szövődményeket leszámítva, súlyosabbakat nem tapasztaltak egyik műtéti technikával sem (32).

Ebben a témában mindezidáig a legmagasabb fokú evidenciákat egy orosz–amerikai együttműködéssel készült multicentrikus, prospektív, kontrollált (társszemkontrollal) és részben randomizált tanulmány szolgáltatja (36). *Elena Tarutta* és *Brian Ward* – napjaink két legnagyobb myopia kutatója – 59 felnőtt, 59 nagyfokú myopiás szemét műtötték. Az operált és a kontrollszemek közti különbség tengelyhosszváltozás és visusváltozások tekintetében minden esetben szignifikáns volt az operált szemek javára. Ezek alapján a szerzők az eljárást effektívnek ítélték a myopia progresziójának gátlásában. Szövődményeik az ablációellenes műtétekével egyeztek meg: átmeneti abdukció gyengeség miatti diplopia, és szintén csak átmeneti, de minden esetben tapasztalt szemnyomás-emelkedés (36).

A műtét hatásmechanizmusa bevezetésének idején kérdéseket vetett fel, mert UH-s vizsgálatok azt mutatták ki, hogy a szalag egy idő után felszívódik. Magyarországon a műtéttel kapcsolatos UH-diagnosztikában *Kolozsvári, Hidasi és munkatársai* jártak az élen (3, 12). Azt, hogy a szalag felhelyezésével ennek ellenére milyen módon érvényesül a kívánt hatás, *Novák és Bartos* tanulmányai igazolták (22). Ezek szerint a szalag által indukált steril gyulladás az, ami következményesen javítja a hátsó pólus keringését, végül pedig az episclera elhegesezéséhez vezet, és hosszú távon ez a heg szolgál a meggyengült sclerának támasztékul (22).

Itt kell megjegyeznünk, hogy napjainkban más – nem műtéti próbálkozások is folynak a hátsó pólusi sclera biomechanikai megerősítésére, amelyek jelenleg állatkísérletes fázisban vannak. Riboflavinnal vagy glicerin-aldehiddel és UVA-be sugárzással végzett scleralis cross-linkinggel erősítenék a kollagén keresztköteket, és növelnék a sclera rigiditását (8). Néhány kardinális probléma azonban felmerül ezzel a lehetőséggel kapcsolatban. Az egyik, hogy a riboflavin citotoxikus a retinára. Ezért újabban alternatív megoldásként glicerin-aldehiddel végzett kémiai cross-linkinggel próbálkoznak (8). Másik, hogy a corneával szemben a hátsó pólusi sclera egyrészt anatómiailag nehezen megközelíthető, másrészt eltérő tulajdonságokkal rendelkezik: vastagabb, átlátszatlan és legfőképpen saját vaszkulaturája van: az itt alkalmazott cross-linking az érfalak kötőszöveti struktúráját is károsíthat. Végül, ha itt lépne fel komplikáció, „scleralis keratoplasztika” nem segíthet (8).

Láthattuk, hogy mint manapság a tudomány más területein, a myopia-kutatásban is egészen új, forradalmi megközelítéseket vetnek fel. A génterápia révén először csillanhatott fel a valódi oki terápia lehetősége a myopia kezelésében, de a gének multiplicitása miatt nem lesz könnyű ezen a területen érdemi eredményeket elérni, és az egyelőre a távolabbi jövő ígérete csak (25). Egy másik új keletű megközelítés optikai, amely perifériás myopiás defocus létrehozásával szab gátat a szemtengelyhossz további növekedésének. Ezzel a módszerrel bizo-

nyítottan kis- és közepes fokú myopiásoknál érhetőek el eredmények (7). A témában járatos szakemberek szerint is valószínűleg kevésbé esélyes, de érdekes megközelítés a sclera biomechanikai stabilitását scleralis cross-linkinggel megerősítő eljárás, amelynek humán, főleg gyermekkori alkalmazása azonban számos, egyelőre megoldatlan problémát vet fel (8). A jövő, a hosszú távú tapasztalatok, kutatási eredmények majd igazolják vagy elvetik ezeknek a terápiás lehetőségeknek a relevanciáját.

A hátsó pólusi sclera megtámasztása az előbbieknél jóval hosszabb múltra visszatekintő műtéti beavatkozás. Bár a progresszív myopia „szomorú késői következményei” minden gyakorló szemorvos számára jól ismertek, ez a műtéti eljárás mégsem vonult be a nagyobb számban végzett, „divatos” beavatkozások közé.

Az amerikai *Brian Ward* ennek hátterében részben a szerencsétlen történelmi alakulást látja (35). Bár napjainkban a *Snyder és Thompson* által egyszerűsített, biztonságosnak és effektívnek bizonyult technikát alkalmazzuk, az ő közléseik annak idején az USA-ban csak anekdotikus jellegűek voltak. Ezzel szemben *Curtin* szakmai lapokban is publikálta az ő technikájával tapasztalt negatív eredményeket, és így máig ezek maradtak meg a szakma megítélésében (6, 35).

Emellett más okai is lehetnek annak, hogy ez a műtét indokolatlanul hátrébe szorul a szemészeti gyakorlatban. A nem sebészi vonalat képviselő, cross-linkinggel foglalkozó egyes szerzők napjainkban a műtéttel kapcsolatban többek között azt féltik, hogy a beavatkozás invazív és bonyolult (8). Műtétről lévén szó: invazív, és valóban „nehezebb módszer, mint a cornea felszínén végzett bármilyen műtét” (30), de a maga nemében a *Snyder–Thompson* szerinti végzett scleramegtámasztás egy viszonylag egyszerű, jól alkalmazható műtét, amely – külföldi szerzőkhöz hasonlóan – saját gyakorlatunkban sem jár hosszú távú, súlyosabb szö-

vődményekkel. Megfelelően alkalmazva tehát a műtét biztonságos és effektív. Hatékonysága azon múlik, hogy a fascia lata szalag valóban a megfelelő helyre kerül-e a hátsó póluson. Ehhez egyrészt alaposan meg kell tisztítani a sclerafelszínt, hogy a szalag hátravezetésénél ne ütközzünk akadályba, másrészt segítségünkre lehet tapasztalt operatórtól megtanulható néhány műtéttechnikai fogás (16).

Másik ellenvetésük a nem sebészi vonalat képviselőknél a műtéttel szemben, hogy a megtámasztáshoz használt cadaver sclera beszerzése nehézkes lehet (8). A cadaver sclera azonban csak egy a többféle, sclera megtámasztásra használható anyag közül (17, 22). Az erre a célra használt anyagokkal szemben támasztott két fő követelmény egyrészt az orbita szöveteivel való biokompatibilitás, másrészt az adott anyag azon biomechanikai tulajdonsága, hogy a felhelyezést követő időszakban az ínhártya rigiditását növelni tudja, ezzel megakadályozva annak további tágulását. Ezek alapján más allo- és xenograftok is szóba jöhetnek, úgymint a cadaver fascia lata (saját gyakorlatunkban), dura mater, illetve Achilles-ín, valamint borjú pericardium, sertés fascia lata (17, 22).

Egy másik felvetés, hogy a sclera megtámasztásos műtét eredménye

előre kevésbé kiszámítható (30). Ez a megállapítás helytálló, amennyiben az eredmény pontosan valóban nem tervezhető. Azonban úgy gondoljuk, hogy a műtétet elvégezve, hosszútávon elkerülhető a súlyos degenerációk és ezzel az irreverzibilis látásromlás kialakulása. Másrészt tudjuk azt is, hogy ebben a betegcsoportban mindezidáig nem született korszerűbb és jobb eljárás a progresszió gátlására, valamint hogy súlyosabb szövődeményekkel nem kell a műtét kapcsán számolnunk. Végül az egyik legkézenfekvőbb magyarázat a műtét mellőzöttségére az, hogy korunk embere a hosszú távú eredménnyel járó módszerekkel szemben előnyben részesíti a gyorsabb, látványosabb eredményt ígérő beavatkozásokat. Ezt a problémát már *Alberth Béla*, a műtét „magyarországi szülőatyja” is megfogalmazta: „ezzel a műtéttel csak ritkán lehet látványos eredményt elérni, hatásossága legfeljebb évtizedek múlva értékelhető” (1). Az orvosok és a betegek részéről napjainkban ezért is nagyobb az érdeklődés a refraktív sebészeti műtétek iránt. *Alberth* azonban már a két teljesen különböző indikációs körű műtét típus közti lényeges különbségre is rávilágított annak idején: az „excimer lézer, nagy valószínűséggel a múltnak adja át a radiális

keratotomiát, de nem szünteti meg a *Snyder–Thompson*-műtét létjogosultságát” (1).

Napjainkban *Ward*, az amerikai myopia-kutató igyekszik a szemész-társadalom figyelmét a progresszív, nagyfokú myopia egyre jelentősebb társadalmi-gazdasági problémakörére felhívni – látva, hogy a legtöbb szemész eleve „vesztett ügynek” tekint a nagyfokú, progresszív myopiások sorsát, és hagyja, hogy a betegség a saját természetes lefolyását kövesse; aminek az irreverzibilis következményeivel 1-2 évtized múlva más szemész fog – akkor már tehetetlenül – szembesülni. Ezért lenne fontos az ilyen betegekhez való „előrelátó” hozzáállás, vagy *Ward* szavaival találóan élve: „farsightedness in nearsightedness” (35).

KÖVETKEZTETÉSEK

Összefoglalásként azt gondoljuk, hogy a hátsó pólusi sclera műtét megtámasztása biztonsággal alkalmazható, effektív eljárásnak bizonyult progresszív, nagyfokú myopiák esetében a szemtengelyhossz- és az ezzel összefüggő dioptrianövekedés megállításában, illetve lassításában saját klinikai gyakorlatunkban csakúgy, mint a nemzetközi irodalomban olvasható, napjainkban folytatott vizsgálatok is (4, 14, 32, 36).

IRODALOM

- Alberth B. A myopiaellenes műtét. Alberth B, Zajác M. A Debreceni Szemklinika története 1921-1996. Debreceni Orvostudományi Egyetem Szemklinikája, Debrecen 1996; 79–80.
- Avila MP, Weiter JJ, Jalkh AE. Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Ophthalmology* 1984; 91: 1573–81.
- Balázs K, Békési L, Berta A, Hidasí V, Nagy Z. Scleral reinforcement in progressive myopia and intraoperative ultrasound control of the cadaver fascia lata strip. *Acta Chirurgica Hungarica* 1997; 36(1–4): 14–15.
- Chen M, Dai J, Chu R, Qian Y. The efficacy and safety of modified Snyder-Thompson posterior scleral reinforcement in extensive high myopia of Chinese children. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251(11): 2633–8.
- Chia A, Lu Q-S, Tan D: Five-Year Clinical trial on Atropine for the Treatment of Myopia 2. Myopia Control with Atropine 0.01% Eyedrops. *Ophthalmology* 2016; 123(2): 391–399.
- Curtin BJ. Surgical support of the posterior sclera: Part II. Clinical results. *Am J Ophthalmol* 1961; 52: 853–62.
- Day M, Duffy LA. Myopia and defocus: the current understanding. *SJOVS* 2011; 4: 1–14.
- Elsheikh A, Phillips JR. Is scleral crosslinking a feasible treatment for myopia control? *Ophthalmic Physiol Opt* 2013; 33: 385–389.
- Goldschmidt E, Jacobsen N. Genetic and environmental effects on myopia development and progression. *Eye* 2014; 28: 126–133.
- Gwiazda JE, Hyman L, Norton TT, Hussein ME, Marsh-Tootle W, Manny R, Wang Y, Everett D. Accommodation and related risk factors associated with myopia progression and their interaction with treatment in COMET children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(7): 2143–51.
- Hódos M, Sohajda Z. A Kenézy Gyula Kórház 2002–2012 között végzett gyermekszemészeti szűrővizsgálati munkájának eredményei. *Szemészet* 2015; 152(2): 90–94.
- Kolozsvári L, Nagy Z, Alberth B. Scleramegerősítő műtétek kapcsán végzett echográfia jelentősége. *Szemészet* 1988; 125: 59–62.
- Lee YY, Lo CT, Sheu SJ, Yin LT. Risk factors for and progression of myopia in young Taiwanese men. *Ophthalmic Epidemiol* 2015; 22(1): 66–73.
- Li X-J, Yang X-P, Li Q-M, et al. Posterior scleral reinforcement for the treatment of pathological myopia. *Int J Ophthalmol* 2016; 9(4): 580–584.
- Mutti DO, Marks AR. Blood Levels of Vitamin D in Teens and Young Adults with Myopia. *Optom Vis Sci* 2011; 88(3): 377–82.
- Nagy Z. A myopia műtét kezelése (kandidátusi értekezés). Debreceni Orvostudományi Egyetem Szemklinikája, Debrecen 1990.
- Nagy Z. Műtét megoldások a myopia progressziójának megállítására. (Műtét technikák). *Szemészet* 1984; 121: 205–210.

18. Nagy Z. Progresszív myopia ellenes műtétek indikációjáról. Szemészet 1985; 122: 153–156.
19. Nagy Z. Útkeresések a myopia sebészi gyógykezelésében. Szemészet 1981; 118: 224–232.
20. Nagy Z, Alberth B. Über die frühen und späten Resultate der Operation gegen hochgradige progressive Myopie. Spektrum Augenheilk 1989; 3(6): 249–51.
21. Nesterov AP, Libenson NB, Svirin AV. Early and late results of fascia lata transplantation in high myopia. Br J Ophthalmol 1976 Apr; 60(4): 271–2.
22. Novák J, Bartos F, KubŰha K, Rehák S, Juran J, Galatík A. Scleroplasty in progressive myopia -selection of materials. Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy Univerzity Hradci Kralove 1992; 35(1): 79–111.
23. Rose AK, Morgan IG, Smith W, Burlutsky G, Mitchell P, Saw S-M. Myopia, Lifestyle, and Schooling in Students of Chinese Ethnicity in Singapore and Sydney. Arch Ophthalmol 2008; 126 (4): 527– 530.
24. Sankaridung D, Donovan L, Varnas S, et al. Decrease in rate of Myopia Progression with a contact lens designed to reduce relative peripheral hyperopia: one year results. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52(13): 9362–9367.
25. Schaeffel F, Feldkaemper M. Myopia: Proceedings of the 13th International Conference. Optom Vis Sci 2011; 88(3): 395–403.
26. Shevelev MM. Operation against high myopia and scleralectasia with aid of the transplantation of fascia lata on thinned sclera. Russian Oftalmol J 1930; 11(1): 107–110.
27. Shih Y-F, Ho T-C, Hsiao CK, Lin L-K. Visual outcomes for high myopic patients with or without myopic maculopathy: a 10 year follow up study. Br J Ophthalmol 2006; 90: 546–550.
28. Snyder A, Thompson F. A simplified technique for surgical treatment of degenerative myopia. American Journal of Ophthalmology 1972; 74(2): 273–77.
29. Stone RA, Lin T, Laties AM, Iuvone PM. Retinal dopamine and form-deprivation myopia. Proc Natl Acad Sci 1989; 86(2): 704–6.
30. Süveges I, Deák A. Gyermekekben végzett myopia-ellenes scleramegtámasztás eredményei. Szemészet 1995; 132: 79–83.
31. Tapasztó B, Csákány B, Réz K, Nagy ZZs, Németh J. Az orthokeratológia helye a myopia progressziójának lassításában. Szemészet 2014; 151: 65–71.
32. Tarutta EP, Iomdina EN, Kruzhkova GV, Markossian GA. Long-term results of sclera reconstructive surgery of progressive myopia. Russian Ophthalmological Journal 2011; 1: 71–75.
33. Verhoeven VJ, Hysi PG, Wojciechowski R, et al. Genome-wide meta-analyses of multi-ancestry cohorts identify multiple new susceptibility loci for refractive error and myopia. Nat Genet 2013; 45(3): 314–318.
34. Walline JJ, Lindsley K, Vedula SS, Cotter SA, Mutti DO, Twelker JD. Interventions to slow progression of myopia in children. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Dec 7; (12): CD004916. doi: 10.1002/14651858.CD004916.pub3.
35. Ward B. Degenerative myopia. <http://www.mvrf.org/the-disease/degenerative-myopia/>. Letöltve Jan 1, 2018.
36. Ward B, Tarutta EP, Mayer MJ. The efficacy and safety of posterior pole buckles in the control of progressive high myopia. Eye 2009; 23(12): 2169–74.
37. Zhang Q. Genetics of Refraction and Myopia. Prog Mol Biol Transl Sci 2015; 134: 269–279.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Széll Noémi, Debreceni Egyetem Kenézy Gyula Egyetemi Kórház
4031 Debrecen, Bartók Béla u. 2–26. E-mail: noemiszell@gmail.com

In memoriam Vörösmarthy Dániel (1929–2019)



Vörösmarthy Dániel 1929-ben Komádiban született. Egyetemi tanulmányait Debrecenben végezte. 1954-ben avatták általános orvosá. Egyetemi hallgatóként a Debreceni Egyetem Fizikai Intézetében dolgozott gyakorlonokként, itt ismerkedett meg és szerette meg az optika törvényeit és a fénytörési hibák gyakorlati szempontjait. Végzése után a debreceni Szemklinikán helyezkedett el, első főnöke *Kettesy Aladár* professor volt.

1961-ben, Németország kettéválasztása után Kelet-Németország kormánya Magyarország segítségét kérte az orvoshiány enyhítésére. 1962-ben kinevezték a drezdai Friedrichstadti Szemklinikára vezetőjének, ahol 1962 és 1967 között dolgozott. 1964-ben magántanárrá habilitáltak, majd 1965-ben itthon szerezte meg a kandidátusi, majd 1987-ben az MTA doktora fokozatot.

1967-ben visszatért Magyarországra, először a Mária utca Szemklinikán lett tudományos főmunkatárs, majd 1970-ben a Rókus Kórház (Simmelweis Kórház) Szemészeti Osztályának lett osztályvezető főorvosa. Osztályát a 80-as években modernizálták, a műtöt átépítették és alkalmassá tették mikrosebészeti műtétek végzésére. 2003-ig volt a Rókus Kórház Szemészeti Osztályának vezetője.

Szakmai és tudományos tevékenységének homlokterében az optika és a szemészeti műtéttan álltak. 1962-ben vezették be az okulopresszor használatát a hályogműtétek előtt a szem hipotonizálására. Az okulopresszor használata a későbbiekben világszerte elterjedt, a bulbus megnyitó szemműtétek, alkalmazása révén biztonságosabbá váltak, hiszen először intracapsularis, majd extracapsularis technikával operáltak abban az időben a szürkehályogot. A 80-as évektől érdeklődése az intraocularis műlencseműtétek felé, továbbá a nonkontakt tonométer fejlesztése irányába változott. A műlencse-beültetést az országos bevezetésnél hamarabb kezdte el, ennek révén országos ismertségre tett szert és több tévéműsor szereplője is volt.

Tudományos munkássága eredményeképpen több mint 100 közleménye jelent meg, 5 könyvet, 2 monográfiát és 2 tankönyvet írt. 1970-ben átdolgozta és az Enke német kiadó gondozásában újra megjelent a *Blaskovics–Kettesy–Vörösmarthy* „Eingriffe am Auge” című könyve. Kiemelkedő továbbá „A szem optikája” című könyve, továbbá 1975-ben jelent meg „A szemüvegrendelés elmélete és gyakorlata” című munkája. 1981-ben látott napvilágot a

„Látszerészek könyve”, szerkesztésében jelent meg 1996-ban a DGII 10. jubileumi ülésének anyaga.

A 80-as évektől rengeteget utazott, az európai szemészet ismert alakja lett, ennek eredményeképpen Budapesten tartotta éves kongresszusát a Német Műlencse Implantációs Társaság (DGII) a 90-es évek közepén. Munkásságában egyesítette a fizikai, optikai és szemészeti ismereteit, mestere *Kettesy professzorhoz* hasonlóan. Jó előadó volt, szakmai vitákban szintén jól érvelt.

Magyarországon alapító tagja volt a Magyar Műlencse Implantációs és Refraktív Sebészeti Társaságnak (SHIOL), ennek első elnöke lett 1988-ban. Tagja volt a DGII-nek (Deutschsprachige Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation), az Osztrák Szemorvos Társaságnak és az Amerikai Szemorvostársaságnak (American Academy of Ophthalmology).

Tagja volt a Rókus Kórház és Pest megye tudományos körének, az Orvostudományi Bizottságnak és tagja volt a Budapesti Polgári Lövész Egyesületnek is.

Szakmai munkásságát számos kitüntetéssel ismerték el élete során: Barraquer-díj, (1969) Kiváló Orvos (1975), Munka Érdemrend Ezüst fokozata (1981), Pro Universitate Debrecen (1993), „De lenticula implantanda optime merito”, Kontur Foundation Washington DC (1994), Batthyány-Strattmann László-díj (1998), SHIOL Emlékérem (1999), Köztársasági Elnöki Aranyérem (2000), Pest Megyéért Emlékérem (2017).

Az SHIOL sorsát mindvégig szíven viselte, minden kongresszuson megjelent, amikor csak el tudott jönni, a Vezetőségi ülésekről nem maradhatott távol. Értékes szakmai és emberi tanácsokkal látta el az SHIOL későbbi elnökeit és vezetőségét.

A Balaton-felvidéki Paloznak község, ahol évtizedekig szabadságát és nyarait töltötte, 2003-ban díszpolgárává avatta.

Ma is ismerik külföldön, számos kongresszuson érdeklődnek róla és egészségi állapota felől. Egyik öröksége a szemészeti optikával kapcsolatos munkássága, a másik az intraocularis műlencse-beültetések első és úttörő jellegű tapasztalatai. A magyar szemészet nagy formátumú egyéniséget vesztett el személyében.

Prof. dr. Nagy Zoltán Zsolt

Rövidített, módosított tájékoztatás a szerzőknek

A Szemészet folyóiratba elsősorban szembetegségekkel, szemézzel kapcsolatos klinikai vonatkozású eredeti munkákat várunk közlésre. Emellett szívesen adunk helyet alaputatási és kísérletes munkáknak, klinikopatológiai tanulmányoknak, esetismertetéseknek, új műtéti technikát, műszert, újítást bemutató közléseknek, háttérterületekkel foglalkozó írásoknak. A História Ophthalmologica rovatban szakmatörténeti írásokat közlünk. Összefoglaló irodalmi referátum, szerkesztőségi közlemény vagy oktatási anyagok megjelentetésére csak szerkesztőségi felkérés alapján kerül sor.

A szakmapolitikai rovat célkitűzése, hogy lehetőséget adjon a szemézzel, látással kapcsolatos szakmapolitikai cikkek, szakmai állásfoglalások, statisztikai és egyéb felmérések, módszertani levelek közlésére. A cél az olvasók, a magyar szemészek tájékoztatása, tájékozódásának könnyítése. Ezek a közlések – módszertani levelek kivételével – a tudományos cikkek szokásos formai szabályait követik, és elfogadás előtt lektorálás alá kerülnek. Levelezési rovatunkba várunk új tudományos eredményekre vonatkozó és a klinikai gyakorlathoz szorosan kapcsolódó kérdéseket, válaszokat, kritikai írásokat, észrevételeket, javaslatokat, társasági híradásokat, tervezett rendezvények előrejelzéseit, kongresszusi beszámolókat. A könyv- és folyóiratreferátum-rovatban magyar és idegen nyelvű könyvek és idegen nyelvű tudományos közlemények ismertetését és kommentárját adjuk közre.

A közlemények magyar, német és angol nyelvűek lehetnek, minden esetben magyar és angol nyelvű összefoglalóval.

A kéziratot elektronikus formában vagy a Szemészet Szerkesztőbizottság címére (office.opht@med.u-szeged.hu) vagy a főszerkesztő címére (sziklaipal@gmail.com) küldje el.

A KÉZIRAT

A kéziratot A/4 nagyságú lap egyik oldalára kettes sorközrel írjuk, minden oldalon legalább 2,5 cm-es margóval. Betű: Times New Roman 12 pont.

Az első oldal tartalmazza a fejléct, amelyben fel kell tüntetni

1. a közlemény címét és a szerzők teljes nevét, tudományos vagy szakmai címek nélkül,
2. a szerző(ik) munkahelyét, zárójelben az intézet (osztály) vezetője nevét és beosztását.

Kéziratot csak a munkahelyi vezető ellenjegyzésével fogad el a szerkesztőség.

A magyar nyelvű összefoglalás nem haladhatja meg a 250 szót. Az összefoglalás – kivéve a kauzisztikát – a következő alcímek alapján tagozódjon: célkitűzés, módszer(ek), eredmények, következtetések. A kulcsszavak utaljanak a közlemény lényegére, számuk legfeljebb 5 legyen.

A második oldal tartalmazza angol nyelven a közlemény címét, az összefoglalást és a kulcsszavakat. (Angol vagy német nyelvű közlemény esetén magyar nyelvű összefoglalót is kérünk.)

A harmadik oldaltól következik a szöveg, az alábbi alcímek szerinti tagolásban: bevezetés, betegek (vagy anyag) és módszerek, eredmények,

megbeszélés. Az eredeti közlemény szövege (összefoglaló, táblázatok és irodalom nélkül) legfeljebb 10 gépelt oldal, az esetismertetés és rövid közlemény 5 oldal lehet.

Köszönetnyilvánítás a közlemény szövege után következik.

Irodalom: a kézirat végén; a dolgozatban hivatkozott munkák száma 25 lehet. A hivatkozások az irodalomjegyzékben arab számokkal, külön sorban kezdve, névsor szerint kerülnek listára. A hivatkozás módja a szövegben: zárójelben a hivatkozott közlemény jegyzékben szereplő száma.

Idézett közlemény (a Medline/ Pubmed) szerint: szerző(ik) neve (vezetéknév, keresztnév kezdőbetűje, vessző, utolsó név után pont), a közlemény teljes címe, pont, folyóirat címe (nemzetközi rövidítés szerint), megjelenés éve, pontosvessző, a kötet száma, kettőspont, az első és utolsó oldal száma, pont. Pl.: Hammer H, Németh J, Andriska M. Idézett cikk címe. Szemészet 1989; 126: 7–9.

Idézett könyv: szerző(ik) neve, utolsó szerző után pont, fejezet címe, pont, szerkesztő(ik) neve, (ed. vagy szerk.): a könyv címe, kötetszám, a kiadó neve, a kiadás helye, kiadás éve, pontosvessző, a hivatkozott oldalszámok, pont. Pl.: Miller NR. Sparing of the macula. In: Miller NR (ed.): Walsh and Hoyt's Clinical Neuroophthalmology. 4th ed. Vol. 4. Williams & Wilkins, Baltimore 1991; 145–147.

A kézirat végén az első szerző teljes neve, levelezési és e-mail címe közlendő.

Táblázatok: az irodalom után arab számokkal jelölve, mindegyik táblázat külön lapon készüljön. A táblázat legyen könnyen áttekinthető és a szöveges részt pótolja. A táblázat címét és a megértéséhez szükséges magyarázatot a táblázat fölé, a táblázat sorszámát után gépeljük (Pl.: 1. táblázat. A saruhártya-átültetések száma évenként).

Ábrák szövege: a kézirat végén, külön lapon szerepel. Az ábra címe és leírása rövid és kifejező legyen. Az ábrák számozása arab számmal történik.

FORMAI KÖVETELMÉNYEK

- A szövegszerkesztés egyféle betűtípussal történjen. Szimbólumok, speciális karakterek: megkötés nincs.
- Táblázatok formája: MS Wordben készített.
- Grafikonok formája: JPG formátum.
- Képek formája: 300 DPI felbontásban készült JPG formátum.

Az ábrák és táblázatok pontos elhelyezését kérjük a kéziratban megjelölni.

ÉTIKAI ELVÁRÁSOK

Emberen végzett kísérletek leírásában jelezni kell, hogy a kísérletek megfelelnek a felelős bizottságok etikai normáinak (regionális vagy intézeti), az 1975-ös Helsinki Deklarációnak, illetve 1983-as revíziójának. Ennek megfelelően a bemutatott beteg nevét, nevének kezdőbetűit, kórházi ismertető jeleit nem szabad a közleményben felhasználni, különösen a képanyagban nem. Ha állatkísérletek bemutatásáról van szó, jelezni kell, hogy a kísérletek lebonyolítása, az ál-

latok tartása megfelelt a helyi, nemzeti, illetve nemzetközi előírásoknak.

ISMÉTELT KÖZLÉS

A Szemészet, mint a legtöbb tudományos újság nem szívesen fogadja közlésre az olyan közleményt, amely már közlésre került, vagy más tudományos újságban közlésre nyújtották be, vagy közlésre elfogadták. Ilyen esetben a szerző(ik)nek nyilatkoznia kell, hogy a közlemény előzőleg már megjelent, vagy egyidejűleg közlésre be lett nyújtva, így a munka már megjelent vagy ismételt közleményként megjelenés alatt áll más folyóiratban. A közlemény összes, a fentiekre vonatkozó bizonylatát be kell nyújtani a folyóirathoz, hogy a szerkesztő (szerkesztőbizottság) döntését segítse a szóban forgó közlemény közlésére vonatkozóan. A kéziratához mellékelni kell a már közölt anyagok (pl. ábrák, képek, szöveg) újraközléséhez beszerzett engedélyeket, valamint olyan ábrák közléséhez az engedélyeket, amelyek az ábrázolt személyek felismerhetőek.

Ismételt közlés megengedhető az alábbi feltételekkel:

1. mindkét érintett folyóirat szerkesztőségét értesítették a kettős közlésről;
2. az első folyóiratban levő közlés prioritása biztosított;
3. a második közlés adatai és következtetései kis eltéréssel egyeznek;
4. a második közlésben lábjegyzétként kijelenti(k) a szerző(ik): „Ez a közlemény a folyóiratban (teljes hivatkozás) megjelent cikk adatain alapul”.

LEKTORÁLÁS

Minden cikket két lektor bírál el; statisztikai elemzés esetén statisztikus lektor véleményét is kikéri a szerkesztőség.

A lektori vélemények alapján átjavított kéziratokat ismételtelen be kell nyújtani, mellékelve egy részletes listát, amely a lektorok véleménye szerinti sorrendben válaszol a lektorok által felvetett kérdésekre, és tételelesen közli a kéziratban tett változtatásokat.

Kefelennyomatot javítás céljára az első szerzőnek küldünk. A javítás helyessége a szerző felelőssége. A javítás az eredeti szöveg legkisebb változtatásával történjen. A kefelennyomatot a javítások, változtatások felsorolásával és a változtatás helyének megjelölésével kell visszaküldeni. A kéziratból eltérő változtatások nyomdai költsége a szerzőt terheli.

Az első szerzőnek a megjelent lapból három példányt térítésmentesen küldünk. A kéziratok elkészítésének és benyújtásának követelményei összhangban vannak az orvosi folyóiratokhoz benyújtandó kéziratok iránt támasztott egységes nemzetközi követelményekkel (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE. Fifth edition. British Medical Journal Publishing Group [1997.] Greenhalgh T.: How to read a paper: The basics of evidence based medicine. British Medical Journal Publishing Group 1997).

A Szemészet szerkesztőbizottsága