

SZEMÉSZET

OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA



Amit ma tudunk az időskori macula degenerációról – Irodalmi áttekintés
Szürkehályog-műtét időskori macula degeneráció miatt intravitreális
ranibizumab injekcióval kezelt betegeken

Az intravitrealis aflibercept alkalmazása az időskori macula degeneráció kezelésében
Nem-arteritises elülső ischaemiás opticus neuropathia

Új kísérleti módszer a könnymirigy ductus epithelium működésének és
szabályozásának vizsgálatára

A retinalis idegrostréteg-progresszió longitudinális vizsgálata
CT-vel diagnosztizált posztoperatív expulzív vérzés esete

Impresszum

Szerkesztőbizottság elnöke:

Dr. Berta András

Főszerkesztő:

Dr. Sziklai Pál

Főszerkesztő helyettes:

Dr. Dégi Rózsa

Rovatvezetők:

Cataracta és refractív sebészet:

Dr. Nagy Zoltán Zsolt

Cornea: Dr. Módos László

Glaukóma: Dr. Holló Gábor

Gyermekszemészet:

Dr. Récsán Zsuzsanna

Kontaktológia és plasztika:

Dr. Végh Mihály

Neuro-ophthalmologia:

Dr. Janáky Márta

Retina: Dr. Milibák Tibor

Továbbképzés: Dr. Kerényi Ágnes

Szerkesztőbizottsági tagok:

Dr. Biró Zsolt, Dr. Facskó Andrea,

Dr. Hammer Helga, Dr. Kolozsvári Lajos,

Dr. Kovács Bálint, Dr. Németh János,

Dr. Rácz Péter, Dr. Salacz György,

Dr. Süveges Ildikó

Szerkesztőség elérhetősége:

office.opht@med.u-szeged.hu vagy
sziklaipal@gmail.com

Kiadja a The Promenade Kft.

1125 Budapest, Tusnádi u. 19.

Postacím: 1535 Budapest, Pf. 804

Felelős vezető: Veress Pálma

Lapmenedzser: Suha Diána

E-mail: suha.diana@promenade.hu

Tel.: 06-70 386-9682

Marketing asszisztens: Gyarmati Edina

E-mail: gyarmati.edina@promenade.hu

Tel.: 06-70 427-5086

Online menedzser: Barkó Zsolt

E-mail: barko.zsolt@promenade.hu

Tel.: 06-70 616-9929

Előfizetési ügyek: Papp Andrea,

penzügyi referens

E-mail: penzugy@promenade.hu

Tel.: 06-30 348-5400

Tördelőszerkesztő: Kónya Erika

E-mail: konya.erika@promenade.hu

Layout: Csillag Katalin

Nyomdai előállítás: ReálPress Kft.

Felelős vezető: Szlabik Ottó

Megrendelhető és előfizethető
a The Promenade Kft.-nél

Szemészet © 2012. 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

1

Amit ma tudunk az időskori macula degenerációról – Irodalmi áttekintés

What we know today about age-related macular degeneration, review

PÁMER ZSUZSANNA

19

Szürkehályog-műtét időskori macula degeneráció miatt intravitrealis ranibizumab injekcióval kezelt betegeken

Cataract surgery in intravitreal ranibizumab injection-treated patients with age-related macular degeneration

LUKÁCS REGINA, RESCH MIKLÓS, KISS HUBA, BARTHA ÁGNES,
BORBÁNDY ÁGNES, SZABÓ ANTAL, PAPP ANDRÁS, NÉMETH JÁNOS

24

Az intravitrealis aflibercept alkalmazása az időskori macula degeneráció kezelésében

Intravitreal aflibercept in the treatment of age-related macular degeneration

NÉMETH JÁNOS

28

Nem-arteritises elülső ischaemiás opticus neuropathia

Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy

GERGELY RÓBERT, NAGY ZOLTÁN ZSOLT

39

Új kísérleti módszer a könnymirigy ductus epithelium működésének és szabályozásának vizsgálatára

New experimental method to study lacrimal gland ductal epithelia

TÓTH-MOLNÁR EDIT, KATONA MÁTÉ, IVÁNYI BÉLA VENGLOVECZ VIKTÓRIA

45

A retinalis idegrostréteg-progresszió longitudinális vizsgálata optikai koherencia tomográffal primer nyitott zugú glaukómában

Longitudinal evaluation of retinal nerve fiber layer progression with optical coherence tomography in primary open-angle glaucoma

VOLNER VERONIKA, SZKOTNYICZKY MÓNICA, INCZE ANNAMÁRIA,
MILIBÁK TIBOR

55

CT-vel diagnosztizált posztoperatív expulzív vérzés esete

Postoperative expulsive choroidal haemorrhage: report of a case diagnosed by computed tomography

HEKSCH KATALIN, HERNÁDI KRISZTINA, NEMES JÁNOS

Amit ma tudunk az időskori macula degenerációról – Irodalmi áttekintés

Pontszerző továbbképző közlemény tesztkérdésekkel

PÁMER ZSUZSANNA

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Szemészeti Klinika, Pécs
(Igazgató: Prof. Dr. Biró Zsolt egyetemi tanár)

Az időskori macula degeneráció (AMD, Age-related macular degeneration) a felnőttkori vakság vezető oka az iparilag fejlett országokban. A progresszív betegség kialakulásában az időskor mellett elsősorban metabolikus, genetikai, és környezeti tényezők játszanak szerepet. A betegség korai jelei már 40 éves kor körül észlelhetők, 60 év felett minden harmadik ember érintett, és 70 éves kor felett minden tizedik embernél a centrális látás elvesztéséhez vezethet. A kaukázusi népesség a leggyakrabban érintett, sokkal ritkábban fordul elő fekete bőrűeken és ázsiaiakon. Genetikai tényezők 46-71%-ban határozzák meg a betegség kialakulását, a környezeti faktorok közül a dohányzás és a vitaminhiányos, telített zsírsavakban dús táplálkozás emelendő ki. A betegség kialakulásának fő oka a pigmentepithel sejteinek korral fokozódó metabolikus funkciózavar. A sejtekben felhalmozódó lipofuszin és egyéb degradációs termékek a pigmenthám és Bruch-membrán belső rostos rétege közé ürülnek, druseneket képeznek. A felrakódások akadályozzák az anyagcsere-áramlást, amely a choriocapillaris-pigmenthám-fotoreceptor komplex atrófiájához vezethet. Ez az AMD száraz formája, amely 85 év felett négyszer gyakoribb a nedves formánál. Az esetek 15%-ában egyéb, főként gyulladásos termékek és vaszkuláris endotheliális növekedési faktorok (VEGF; vascular endothelial growth factors) a Bruch-membrán sérülésein át érburjánzást indítanak (nedves AMD). A betegség késői formáinak kialakulási esélye csökkenthető antioxidáns vitaminok, cink és lutein, zeaxantin tartalmú táplálék-kiegészítők szedésével, telítetlen zsírsavakban dús táplálék (hal) fogyasztásával. Az AMD száraz formája nem kezelhető, a nedves forma okozta látásromlás az esetek 90%-ában megállítható, sőt az esetek 44%-ában a látás javítható intravitrealis VEGF-gátló injekciókkal. A sikeres kezelések, a dohányzás csökkentése, egészségtudatosabb táplálkozás következtében az utóbbi években a lakosság öregedése ellenére mérséklődni látszik az AMD okozta látásromlás.

What we know today about age-related macular degeneration, review

Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness in developed countries. Increasing age, metabolic, genetic and environmental factors influence the development of the progressive disease. Early signs of the disease occur around the age of 40, every third person is affected above 60 years of age, and it may cause central vision loss in every tenth person above the age of 70. The prevalence of AMD is much higher in Caucasian population than in blacks or Asians. Genetic factors determine 46-71% of the disease, environmental risk factors are smoking, low levels of antioxidants, higher intake of saturated fatty acids. The early and crucial event of AMD development is the increasing metabolic insufficiency of the retinal pigment epithelial (RPE) cells along with aging. This leads to progressive accumulation of lipofuscin and other waste products, which extrude between RPE cells and the inner collagenous zone of Bruch's membrane forming drusen. The deposits prevent the transport of nutrients leading to atrophisation of choriocapillaries, RPE and photoreceptors (geographic atrophy). In individuals older than 85 years the prevalence of geographic atrophy (dry form of AMD) has been found to be four times higher than neovascular AMD. In about 15% of cases local inflammation and vascular endothelial growth factors (VEGF) induce choroidal neovascularisation (CNV) through Bruch's membrane lesions (wet form of AMD). The rate of late-stages of AMD can be lowered by antioxidant vitamins, zinc, lutein, zeaxanthin intake, with polyunsaturated fatty acids (fish) consumption. There is no effective treatment for dry AMD. The visual loss caused by CNV can be prevented in 90% of cases, and the vision can be improved in 44% of cases with intravitreal VEGF inhibitor treatment. Despite of longer life-span of people, the prevalence of AMD decreased in the last 10 years probably due to effective anti-VEGF treatments, decreased rate of smoking, higher antioxidant vitamin intake and healthier life-style in general.

KULCSSZAVAK

időskori macula degeneráció, AMD, chorioidea neovaszakularizáció, CNV, geografikus atrófia, VEGF-gátló kezelés

KEYWORDS

age-related macular degeneration, AMD, choroidal neovascularisation, CNV, geographic atrophy, anti-VEGF treatment

Az AMD EPIDEMIOLÓGIÁJA

A WHO felmérése alapján világszintű szembetegségek 10%-át az időskori macula degeneráció (AMD, Age-related macular degeneration) képezi, iparilag fejlett országokban ez az arány 50% (57). Hazánkban Tolna, Győr-Sopron, Heves és Csongrád megyékben 1996 és 2000 között az AMD részaránya a vaksgot okozó betegségek között 23% volt (40). Baranyában 2000–2001-ben a vaksgai járadékra jogosultak 34%-a, a 80 év felettiek 58%-a szenvedett előrehaladott AMD-ben. A járadék megítélésakor átlagéletkoruk 78 év, a nők aránya 72% volt. Sem a WHO, sem a magyar tanulmányok nem mérték fel az AMD miatt csökkentlátók arányát.

Az AMD korai stádiumának jelei (drusenek, pigment-egyenletlenség) a kaukázusi népesség 2,4%-ánál már 21–34 éves kor körül mutatkoznak, 65 éves kor felett az előfordulási arány 9,8% (31), bár ugyanezek az arányok a 20 évvel korábbi Beaver Dam Eye tanulmányban háromszor magasabbak voltak (30). Az előrehaladott AMD prevalenciája az európai származású népességben 50 éves kor körül 0,08%, majd 10 élet-évente négyszeresére nő, 70 éves korban 1,38%, 90 éves korban 20,1% (44).

A Beaver Dam Eye tanulmányhoz hasonlóan a National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988 és 1994 között végzett felmérései szerint a 40 éves kor feletti lakosság 9,4%-a érintett AMD-ben (stádiumokat nem elemezték), majd ugyanezt a vizsgálatot 2005–2008 között megismételve az érintettek prevalenciája már csak 6,5% volt (32). Az iparilag fejlett országokban az életkor növekedésével az AMD prevalencia növekedését vetítették előre (32, 57), ezzel szemben több epidemiológiai tanulmány a betegség előfordulásának lassú csökkenését észlelte (8). Ennek okaként a dohányzás visszaszorítását, az antioxidáns vitaminokban és telítetlen zsírsavakban

dús táplálkozást, a hipertónia és vaszkuláris betegségek eredményesebb kezelését, mozgásban gazdagabb életmódot, a nedves típusú AMD eredményes kezelését említik a tanulmányok kissé eltérő módszertana (más fotózási technikák, eltérő képelemzések) mellett (31, 32, 44).

Az AMD ETIOLÓGIÁJA

Az időskori macula degeneráció fő rizikótényezője (1. táblázat) az életkor. Mind a korai, mind az előrehaladott AMD szignifikánsan nő az életkor növekedésével. A korai AMD prevalenciájának esélyhányadosa (OR, odds ratio) 55 életév felett 5 évente 1,30 (31), míg az előrehaladott AMD prevalenciája ebben az életkorcsoportban 10 évente megnégyszereződik (44).

Ötvenéves kor alatt a korai AMD gyakrabban észlelhető férfiaknál (OR: 2,39), a nemek közötti arány 55 év felett lassan kiegyenlítődik (31), az előrehaladott AMD száraz formája közel azonos arányban érinti mindkét nemet, de a nedves AMD már gyakoribb nőknél (44). Az arányváltás oka a nők hormonális változása lehet a menopauzában (31), amit az is alátámaszt, hogy a

nők ösztrogén és progeszteron hormonkezelése csökkenti a puha drusenek (OR: 0,83) és a nedves AMD rizikóját (OR: 0,29) (21).

Az AMD sokkal gyakoribb kaukázusiakban, mint fekete bőrűeken (a feketék esélyhányadosa 0,37) (32), vagy ázsiai származásúaknál (26). Környezeti faktorok domináns szerepét jelezheti az a megfigyelés, hogy a nedves AMD gyakoribb kínai származású amerikaiaknál, mint az amerikai fehérekénél (6).

A dohányzás az AMD egyik fő, de leginkább befolyásolható kockázati tényezője. A dohány számos komponense fokozza az oxidatív stresszt, a benne található aldehidek, fenolok, stirének, endotoxinok gyulladáskeltők. A nikotin vazokonstriktort okoz az érthártyában, fokozza az oxigénhiányt és ezáltal a VEGF-termelődést. Valamennyi tényező elősegíti az előrehaladott AMD kialakulását. A relatív kockázat dóziszfüggően nő a dohányzás mennyiségi mutatójával (PYI, pack year index=a naponta elszívott cigaretta dobozszáma szorozva a dohányzás éveivel). Ha a PYI több mint 40 (40 évig 1 doboz cigaretta/nap, vagy 20 évig 2 doboz cigaretta/nap) mind a száraz (OR: 3,43), mind a nedves (OR: 2,49) elő-

1. táblázat: A korai-intermedier és előrehaladott AMD rizikótényezői

Rizikótényezők	Korai-intermedier AMD esélyhányadosa	Előrehaladott AMD esélyhányadosa	Irodalmi hivatkozás
Életkor	1,30/5 év	4,2/10 év	31, 44
Férfi/nő	2,39	0,7-1,6	31, 39
Családi anamnézis pozitív AMD-re	2,16	15,6	39
Dohányzás	1,83	2,31	31, 39
Erős italozás	1,55	nem vizsgálták	31
Magas vérnyomás	1,30	1,33	11, 31
ACE-gátlók szedése	2,05	3,10	39
Magas testsúly (BMI)	0,84	1,3	31
Testmozgás hiánya	1,25	nem vizsgálták	31
Magas cholesterol/chol. csökkentő szedése	0,95	1,67	31, 39
Halláskárosodás	2,34	3,2	30, 31
Hypermetrópia	1,42	1,82	11

rehaladott AMD rizikója szignifikánsan magasabb volt a nem dohányzókéhoz képest (28). Ha a mennyiségi mutató (PYI) 20-40 között van, az esélyhányados a száraz AMD-re 1,65, nedves AMD-re 1,51 volt (28). A dohányzás elhagyása csökkentette az AMD kockázatát, de az csak 20 évnyi dohányzásmentes év után vált azonossá a nem dohányzókéval. A passzív dohányzás is növeli az AMD rizikóját (OR 1,87) (28).

A hipertónia és kardiovaszkuláris betegségek is fokozzák az AMD kialakulásának esélyét, de az erre vonatkozó irodalmi adatok ellentmondások. *Chaine* (11) vizsgálatai alapján a vaszkuláris kockázati tényezők elsősorban a késői AMD száraz formáját determinálják (OR: 3,3). Az ACE-gátlók szedése is az előrehaladott AMD kockázatát fokozza (34), feltehetően a száraz formáét, mert állatkísérletes és humán megfigyelések szerint az angiotenzin az üvegtestben, retinában és

pigmenthámában is jelen van, fokozza a VEGF-receptorok képződését, a mátrix metalloproteináz aktivitást, így gátlásuk akadályozhatja az érújdonképződést (34). Kísér keringészavar etiológiai szerepét jelzi, hogy halláskárosodással küzdőknél gyakoribb mind a korai, mind az előrehaladott AMD (30, 31).

Számos tanulmány jelezte a magas testtömegindex és a telített zsírsavak fokozott bevitelének kockázatonövelő hatását az előrehaladott AMD-re, de ezt nem minden vizsgálat tudta megerősíteni (6, 31, 32, 39).

További rizikótényező lehet az alacsony antioxidáns vitamin (C-, E-vitamin) cink, lutein és zeaxantin szint a vérben, pótlásukkal klinikailag 25-30%-os védőhatásukat tudták kimutatni az intermediér AMD progressziójára (lásd „Az AMD megelőzésének és kezelésének lehetőségei” fejezetet).

Az AMD családi halmozódása évtizedek óta ismert (50). Ikertanulmá-

nyok alapján az öröklési arányt intermediér AMD-re vonatkozóan 67%-ra, előrehaladott AMD-ben 71%-ra tették, míg környezeti faktorok 19-37%-ban befolyásolták az AMD-stádiumok variabilitását (50). Az utóbbi évtized intenzív genetikai vizsgálatai számos szignifikáns kockázatonövelő genetikai polimorfizmust írtak le (2. táblázat), mégis két genetikai faktor determinálja az AMD-k 72%-át: a komplement faktor H (CFH) Y402H polimorfizmusa az 1q32 kromoszómán, és az ARMS2/HTRA1 génnek a 10q26 lókuszon (35). A mindkét rizikó allélre homozigóta egyedeken korábban jelentkezik a betegség, amely gyengébb visust eredményez, gyakran kétoldali, és fibrovaszkuláris hegesedéshez vezet. A fenti polimorfizmusok gyakori előfordulását magyarországi AMD-s betegekben is leírták (36).

A CFH-gén által kódolt fehérje az alternatív komplement aktiváció fő regulátora, gyulladáscsökkentő és oxi-

2. táblázat: Az AMD-vel kapcsolatba hozható genetikai polimorfizmusok

Gén polimorfizmus	Kromoszóma lókus	Odds ratio	Első leíró közlemény
<i>Gyulladással kapcsolatos faktorok</i>			
Komplement faktor H Y402H	1q32	2,8	Hagemann et al., 2005
Age-related maculopathy susceptibility 2 (ARMS2) gén	10q26	3,13	Jakobsdottir et al., 2005 Rivera et al., 2005
HtrA szerin peptidáz 1 (HTRA1) gén	10q26	1,36	Yang et al., 2006
Komplement faktor C2 Komplement faktor B	6p21,3	H7: 0,36 H10: 0,45 H1: 1,32	Gold et al., 2006
Komplement faktor C3	19p13,2-13,3	2,6	Yates et al., 2007
<i>Cholesterol-, lipidmetabolizmus faktorai</i>			
Hepatikus triglycerid lipáz (LIPC)	15q22	1,14	Chen et al., 2010
Koleszterin-észter transzfer protein (CETP)	16q21	1,19	Chen et al., 2010
Scavenger Receptor Class B Type 1 (SCARB1)	12q24.31	3,6	Reboul et al., 2005
APOE	19q13.2	E2: 1,41 E4: 0,43	Klaver et al., 1998 Baird et al., 2004
<i>Egyéb genetikai tényezők</i>			
ABCA4	1p22,1	2,8-5,0	Allikmets et al., 2000
Synapsin III (Syn3) / Szöveti inhibitor metalloproteináz-3 (TIMP3)		1,58	Chen et al., 2010
VEGF	6p12	2,4	Churchill et al., 2006
Mitokondriális DNS által kódolt gének		1,45-2,54	Jones et al., 2007
Toll-like receptor 3	4q35	0,44	Yang et al., 2008

datív-stressz ellenes hatást fejt ki. Y402H polimorfizmusa gyulladásos faktorok felszabadulásához vezet, amely a világ minden táján valamennyi CNV-típus kialakulását elősegíti. A rizikó variánsa a 402H (C-allél), amely Európában 0,282 gyakorisággal fordul elő, Kínában és Japánban ötször ritkábban észlelték (40). A 10q26 régió egymáshoz nagyon közel található az age-related maculopathy susceptibility 2 (ARMS2) és a HtrA szerin-peptidáz-1 (HTRA1) gének, amelyek szintén gyulladásos folyamatokat regulálnak (35). A koleszterol és lipid metabolizmusban szereplő számos gén, és egyéb gének mutációja is elősegítheti az AMD kialakulását.

Grassmann és munkatársai nyolc gén-lókuszon leírt 13 egy pontos nukleotid-polimorfizmus segítségével genetikai rizikópontokat számítottak (GRS, genetic risk score) és a populációt 5 csoportba osztották. A legmagasabb GRS-csoportban az

egyedek 87,4%-a, míg a két legalacsonyabb GRS-csoportban az egyedek 2,2%-a lesz várhatóan AMD-beteg 85 éves korában (19).

Újabb feltételezések szerint epigenetikai hatások, mint a kromatin kémiai módosulásai (DNS-metiláció, hiszton-acetiláció), transzkripciós faktorok, a mitokondriális DNS variánsai is részt vehetnek a betegség kialakulásában (35). A hyperhomocysteinaemia fokozza az AMD rizikóját (51). A homocisztein metilációját, és ezzel szintjének csökkentését segítik elő a B₆, B₁₂, folsav gazdag diéta, a metionin és betain bevitel (51).

A genetikai és környezeti faktorok rizikót erősítő interakcióját jelzi, hogy a CFH és ARMS2/HTRA1 genetikai faktorok és a dohányzás együttesen 61%-os populációs járulékos kockázatot (PAR, population-attributable risk) jelentenek az AMD-re, míg a dohányzás önmagában 20%-os (20%-kal kevesebb lenne az AMD incidenciája, ha nem

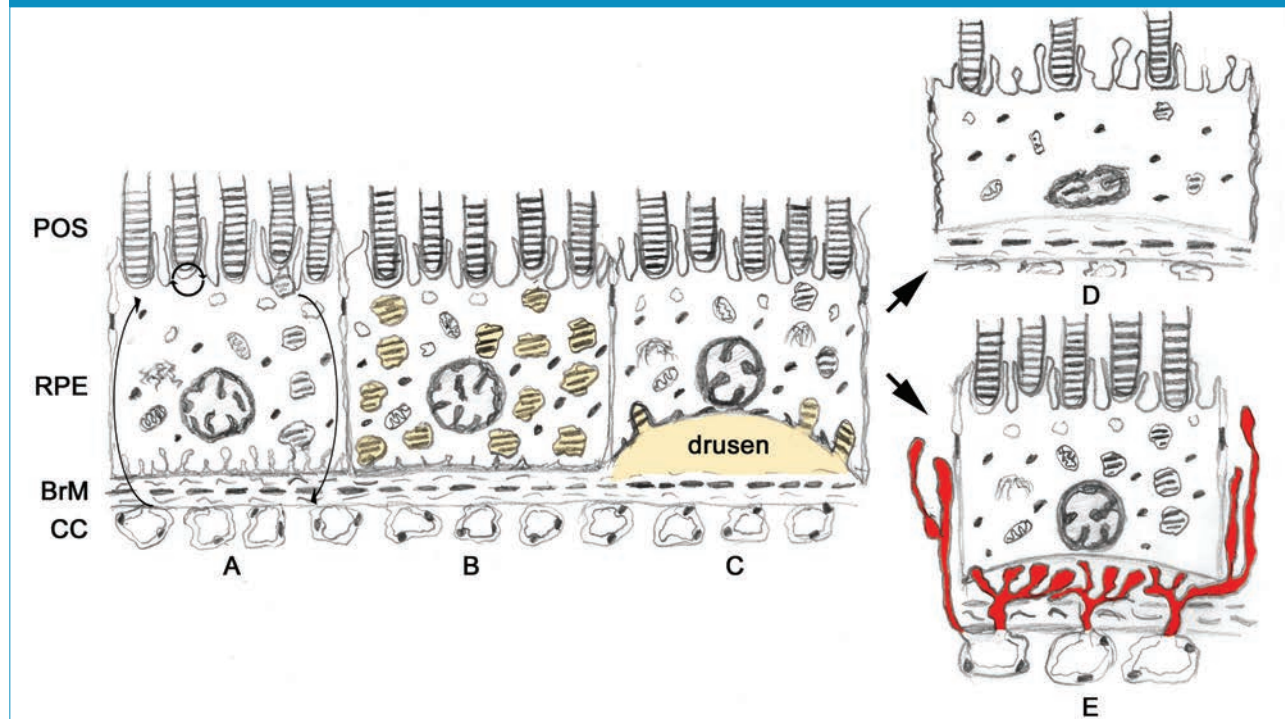
dohányozna senki), az ARMS2/HTRA1 36%-os, a CFH 43%-os járulékos kockázatot jelent (46). A genetikai faktorok a betegség megelőzési lehetőségeit, kezelési eredményeit is befolyásolják (lásd „Az AMD megelőzésének és kezelésének lehetőségei” fejezetet).

Az AMD PATOGENEZISE

Az időskori macula degeneráció kialakulásában a genetikai és környezeti tényezők mellett, vagy azok következményeként az időskorral járó metabolikus és funkcionális zavarok játsszák a fő szerepet. Bár a betegségre jellemző abnormalitások a fotoreceptor, pigmenthám, Bruch-membrán, choriocapillaris rétegeket érintik, az elsődleges biokémiai folyamatok a pigmentepithel sejtekben (RPE, retinális pigmentepithel) zajlanak (1. ábra).

Az RPE-sejtek működése összetett (1. A ábra). Az egyrétegű hexagoná-

1. ábra: Az AMD patológiája. A: Normális retinalis pigmentepithel sejt (RPE): alatta az 5-rétegű Bruch-membrán (BrM) és a choriocapillaris réteg (CC), felette a mikrovillusai közé ágyazódó fotoreceptor kültagok (POS). B: Lipofuszcín-felhalmozódás a RPE-sejtekben. C: Drusen képződés az RPE basal-membrán és a Bruch-membrán belső rostos rétege között. D: A gátolt anyagcsere-áramlás a POS-RPE sejtek- és choriocapillaris atrófiájához vezet. E: A krónikus gyulladás és VEGF túltermelés chorioidea neovaszkularizációt indukál

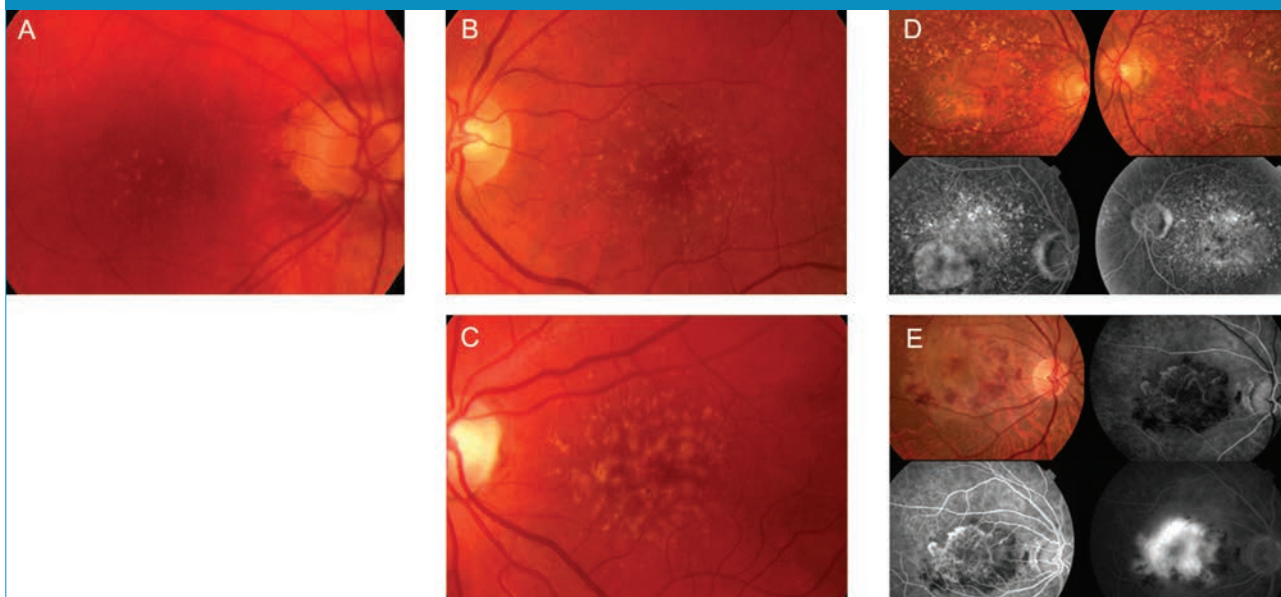


lis sejteket összekapcsoló zonula occludensek képezik a külső vér-retina-gátat. Apikális felszínükön mikrovillusokkal veszik körül a fotoreceptorok kültagját, basalis oldalukon kis invaginációk vannak. A sejtek basal membránja képezi a Bruch-membrán legbelső lemezét. A 2-4 mikron vastag Bruch-membrán 5 rétegből áll: legbelső lemeze az RPE-, külső lemeze a choriocapillaris basal membránja, középső elasztikus rostos réteget a belső és külső kollagén zóna veszi körül. Az RPE-sejtek a chorioidea felől tápanyagokat, karotinoidokat, koleszterolt, A-vitamint szállítanak a fotoreceptorok kültagjához, aktívan részt vesznek a vizuális pigment regenerációjában, ugyanakkor folyamatosan fagocitálják a fotoreceptorok megújulásaként a kültagjukról leváló lemezeket, fagolizosómákban enzimatikusan emésztik azokat. Ezzel párhuzamosan a plazma lipoproteineket és a sejtekben szintetizált lipideket is lebontják, részben újrahasznosítják, vagy a choriocapillaris felé elvezetik. Az életkor előrehaladtával lassul és károsodik a sejtek metabolikus funkciója, károsodnak a védőme-

chanizmusok is, amely degradációs termékek, főként lipofuszin (age-pigment) granulumok sejten belüli felszaporodásához vezet (1. B ábra) (29, 41, 52). A granulumokat 50%-ban lipidek, kb. 44%-ban oxidatív károsodás folytán módosult fagoszomális, lizoszomális fehérjék alkotják. Jól ismert citotoxikus lipofuszin komponens a bisretinoid fluorofor (A2E), amely az all-trans-retinálból Schiff-basis reakcióval keletkezik, mint a vizuális ciklus mellékterméke. Ezt a negatív folyamatot az ABCR-gén által kódolt transporter fehérje meggátolja az all-trans-retinal elszállításával, de a gén mutációja elősegíti a lipofuszin felhalmozódását a lizoszómákban (41). A citotoxikus komponensek más lipideket, fehérjéket és DNS-t is károsíthatnak. A fundus autofluoreszcencia vizsgálat (FAF) kimutatja az RPE-sejtekben felhalmozódott lipofuszcint még a klinikailag látható sejtkárosodás előtt (a FAF leírását lásd „Az AMD diagnosztikája” című fejezetben) (20, 48). Az RPE-sejtek fokozatosan megnagyobbodnak az intracellulárisan felhalmozódott lipofuszcintól. A nem

feldolgozott lipidek és más anyagcsere-termékek lassan elhagyják a sejteket, az RPE-sejtek és a basal membrán között lamináris depositumokat (basal laminar depositum) alkotnak kisimítva a basalis sejtmembrán invaginációit (1. B ábra). Egy részük a choriocapillaris felé távozik, de számos, főként apolipoprotein komponensük a Bruch-membránban az RPE basal membránja és a belső kollagénréteg között felhalmozódik (basal linear depositum), ami kezdetben klinikailag még nem látható (1). Koleszterolok és koleszterol észterek is kicsi vesiculumokat képeznek a membrán-fibrillumok között. Az RPE-sejtek metabolikus folyamatai révén a depositumok vastagsága egyre nő, ugyanakkor a choriocapillaris felől egyre csökken az oxigénellátás, ami reaktív oxigén szabad gyökök felszabadulásához, a sejt-fehérjék abnormális konfigurációjához (kitekerekedéséhez) vezet. A károsodott fehérjéket stressz-fehérjék igyekeznek megjavítani, vagy eliminálni, de a védő proteolitikus funkció is csökken a korral, ami citokinek felszabadulásához, a komplementrendszer aktiválódásá-

2. A ábra: Korai AMD: a maculában néhány közepes drusen látható. B: Intermedier AMD: Kemény drusenek és pigmentzavar. C: Intermedier AMD: részben konfluáló puha drusenek. D: Száraz AMD: mindkét maculában kiterjedt pigmenthám és choriocapillaris atrófia (atrophia geographica), tőle perifériáisan drusenek láthatók. E: Nedves AMD: subretinalis vérzéssel övezett klasszikus chorioidea neovaszkularizáció (CNV), amely jelentős folyadékcsírvárgást okoz



hoz, krónikus gyulladáshoz vezet (52).

Az évek során egyre több sejt-salakanyag és extracelluláris mátrix halmozódik fel a Bruch-membránban az RPE basal-membrán és a belső kollagénréteg között, amit a már klinikailag is látható drusennek hívunk (1. C ábra). (A drusen a német druse szó többszáma, amely közetekben előforduló kristályokkal övezett űrt, geodát jelent. A magyar szemészeti szaknyelvben egy lézió megnevezésére is a német többes számú nevet használjuk.) A drusenek két formája különíthető el: a kemény drusen apró, kerek, éles szélű hialin depozitum, amely fotoreceptor kültág fragmentumokat is tartalmaz. Csak nagy számban megjelenve része az AMD-nek. A puha drusenek nagyobbak, életlen szélűek, neutrális zsírokat, foszfolipideket, proteineket tartalmaznak. A drusenek néha spontán felszívódhatnak, meszesedhetnek, de legtöbbször a salakanyagok felhalmozódásával fokozatosan nőnek (1).

Az anyagcsere-áramlás akadálya miatt az RPE-sejtek oxigénellátása csökken, a sejtben felhalmozódó káros fehérjék a sejtek fokozatos el-

halásához, apoptosishoz vezethet (1. D ábra). A szomszédos, még ép RPE-sejtek fagocitózis révén eltávolítják a káros sejteket (klinikailag pigment-egyenetlenség látszik), majd a károsodott sejtek, az általuk ellátandó fotoreceptorokkal együtt elhalnak, és atrofizálódik a choriocapillaris réteg is. A pigmenthám-sejtek elhalásával lassan felszívódnak a drusenek is, nagy atrófiás területeket (atrophia geographica) hagynak vissza. Az RPE-sejtek elhalása következtében atrophia geographica létrejöhet pigmenthámleválás visszafekvésekor, vagy 34%-ban a nedves AMD CNV-membránjának involúciójakor is (5).

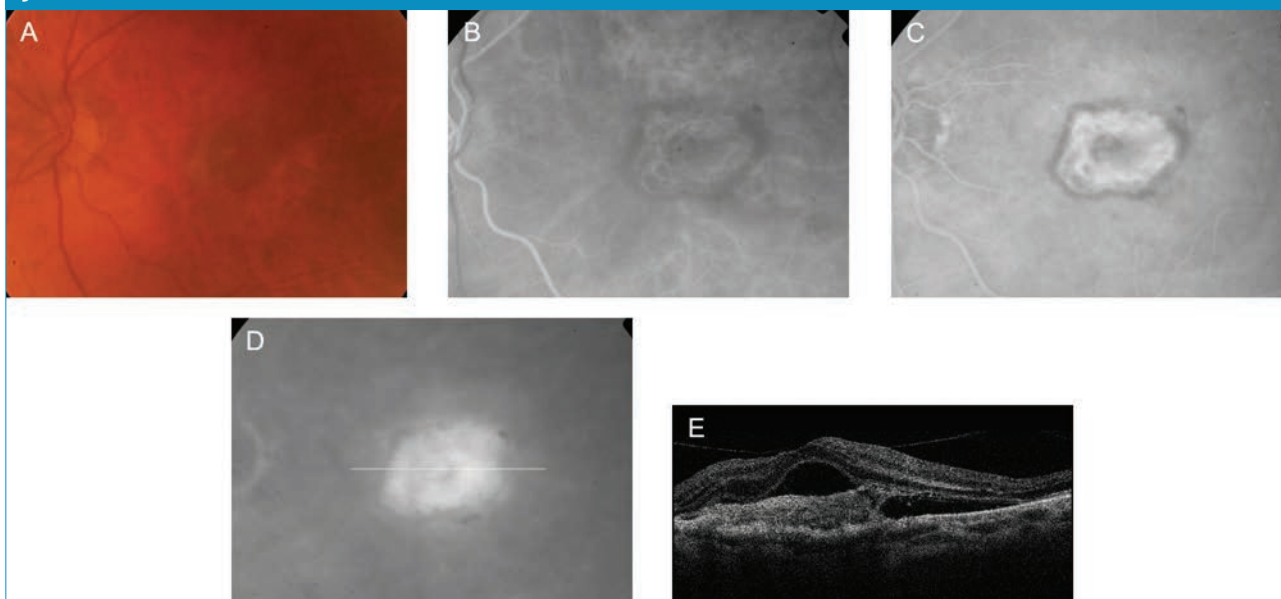
A basal lineáris depozitumok területén feltehetően az adhézións molekulák károsodásával, vagy a Bruch-membrán hidrofóbbá válásával az RPE basal membrán leválhat a belső kollagénrétegről. Az RPE-mediált iontranszportból folyadék halmozódhat fel a pigmenthám alatt, amit klinikailag serosus pigmenthám-leválásnak (PED, pigment-epithelial detachment) diagnosztizálunk (42). A pigmenthám leválását okozhatja az alatta növekvő neovaszkularizációs membrán (CNV,

chorioidea neovaszkularizáció) is, amelynek erei exsudálnak, véreznnek (okkult CNV) (4. ábra) (42).

A drusenben az RPE eredetű, lipofuszcinnban gazdag, elégtelenül feldolgozott membrán-, és más anyagcseretermékeken kívül immunglobulinokat, akutfázis-proteineket, gyulladáskeltő citokineket, angiogén chemokineket és apolipoproteineket is találhatunk (41). A természetes immunrendszer sejtfelszíni toll-like receptorai az intercelluláris mátrix anyagcseretermékeit felismerve gyulladáskeltő citokineket, angiogén chemokineket és adhézións molekulákat termelnek, ami tovább fokozza az oxidatív stresszt. A Bruch-membrán károsodása a chorioidális dendritikus sejteket is aktiválja, amelyek elősegítik antiretinális és anti-RPE antitestek képződését az RPE-ben (52). A krónikus iszkémia, az aktivált makrofágok és gyulladásos sejtek membránbontó enzimek termelését indukálják, amelyek károsítják a Bruch-membránt (29, 52), ugyanakkor angiogenezist provokálnak (1. E ábra).

A neovaszkularizáció számos biokémiai út fokozatos aktiválását

3. ábra: Klasszikus subfoveális CNV. A: Színes fundusfotó. B-D: A fluorescein-angiogrammon a CNV-membrán már a korai fázisban jól körülírt, a késői fázisokra jelentős festékáteresztést mutat. E: SD-OCT (Topcon 3D OCT-2000 FA plus) a pigmenthám feletti vaskos CNV-ről és a kísérő subretinalis folyadékról



igényli: a vaszkuláris endotheliális növekedési faktorok (VEGF) fokozott termelése mellett az angiostatikus molekulák, mint pl. pigmentepithelből származó növekedési faktor (PEDF, pigment epithelium-derived growth factor) gátlása szükséges (a hypoxia gátolja a szintézisét) (52). Az angiopoetineknek is szerepük van a neovaszkularizációban: az angiopoetin-1 gátolja az érfal áteresztését, az angiopoetin-2, amelynek termelődését mind a hypoxia, mind a VEGF-faktorok fokozzák az endothelsejtekben, fokozza a vazoproliferációt. Noha más növekedési faktorok is befolyásolhatják az angiogenezist, úgy tűnik a VEGF-faktorok esszenciáli-

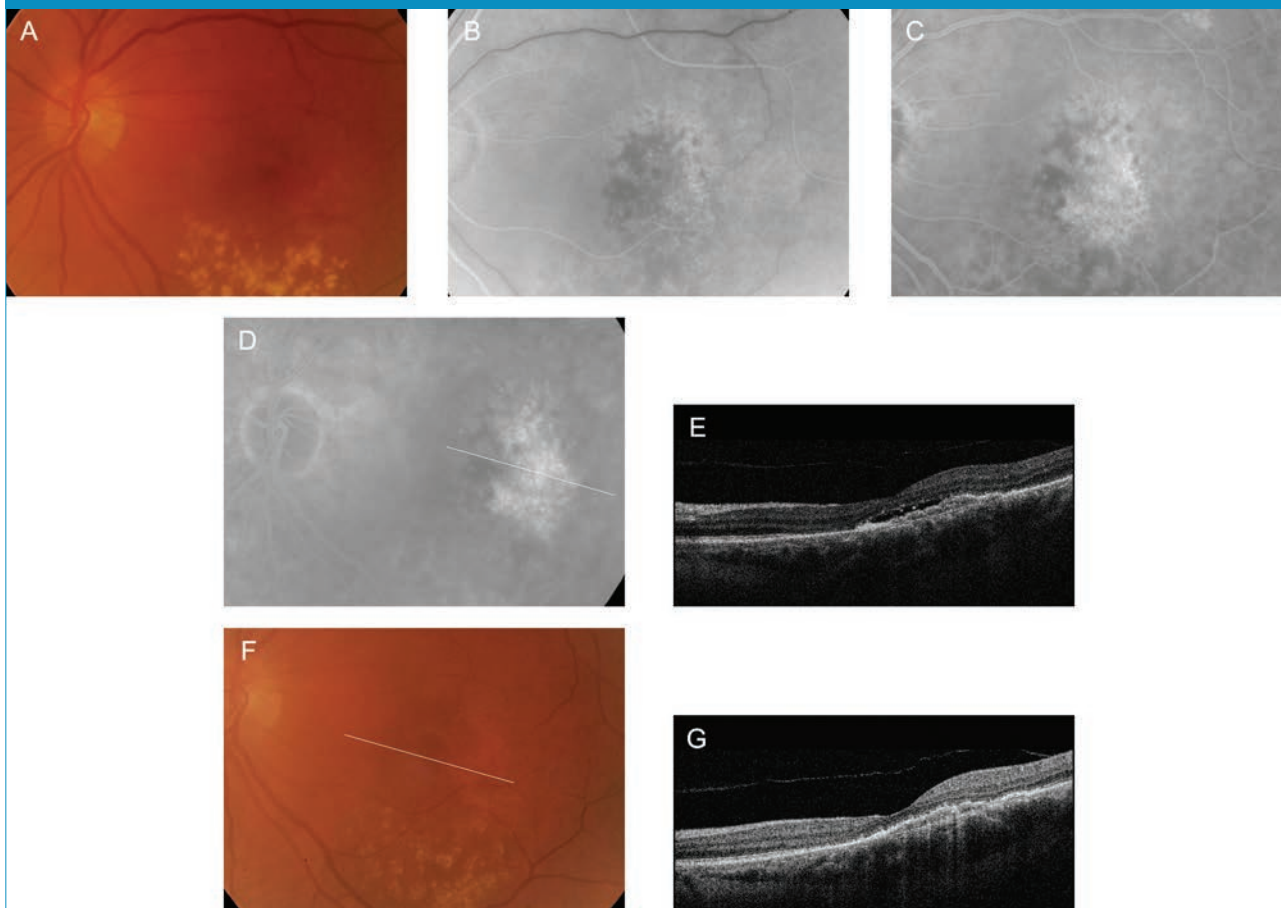
sak a normális és abnormális angiogenezishez.

A VEGF a trombocita derivált növekedési faktorok családjába tartozik, A, B, C, D, E és placenta-növekedési faktor izoformája létezik. A VEGF-A felelős az angiogenezisben szereplő folyamatok többségéért (pl. endothelsejt-proliferációt és migrációt indukál, mátrix metalloproteinázakat aktivál, vagyis elősegíti az érburjánzást, a zonula occludensek fehérjéit foszforilálja, így károsítja a vér-retina-gátat, áteresztővé teszi az ereket). Hat major és nyolc minor formája létezik. A rövidebbek vízben oldódnak és biológiailag aktívak, a hosszabbak az intercelluláris mátrixhoz kötődnek és csak a

szolubilis fragment leválasztásával aktiválódnak (VEGF 110). A VEGF biológiai hatását három (VEGFR1-2-3) transzmembrán receptorra kötve fejti ki. A receptorok megtalálhatók az endothelsejteken, a pericitákon, monocitákon és makrofágokon. A retinában gyulladásos folyamatok és növekedési faktorok fokozzák a VEGF-termelést az RPE-, glia-, ganglion- és a Müller-sejtekben, a pericitákban, endothelsejtekben (52).

A chorioretinális vaszkuláris betegségekben a szöveti hypoxia fokozza a VEGF-termelést. A VEGF-A a VEGFR2-receptoron hatva fokozza az érburjánzást, áteresztővé teszi az ereket (52). A burjánzó erek a

4. ábra: Okkult subfovealis CNV (vaszkularizált RPE-leválás). A: Színes fundusfotó: az egyenetlenül ödémás macula alsó részén kemény exsudáció jelzi a krónikus folyadék-áteresztést. B-D: A fluoreszcein-angiogrammon késői irreguláris hiperfluoreszcencia látható. E: SD-OCT a pigmenthám alatti lapos CNV-ről és a kísérő subretinalis folyadékról. Az elemelkedő pigmenthám alatt láthatóvá válik a Bruch-membrán vonala is. A folyadéküreg szélén levő hiperreflektív pontok a folyamat aktivitását (gyulladást?) jelzik. F: VEGF-gátló kezelés mellett megszűnt az ödéma, csökkent a kemény exsudáció. G: Az SD-OCT is a folyadék és a hiperreflektív foltok eltűnését jelzi



Bruch-membrán sérülésein áttörve (1. E ábra) a pigmenthám alá (1-es típusú, okkult CNV), a pigmenthámot áttörve a neuroretina alá (2-es típusú, klasszikus CNV), vagy a neuroretinába (3-as típusú CNV, RAP, retinalis angiomasus proliferáció) nőnek (59). A burjánzó erek kezelés nélkül fokozatosan terjednek, áteresztik a plazmát, véreznek. A beinduló sebgyógyulási mechanizmus 2-3 év alatt fokozatosan elzárja az ereket. Jellemzően a centrum felől a periféria felé terjed a spontán gyógyulás (6. ábra) a centrum atrofizálódik (34%-ban), vagy, ha gliosis, fibrosis dominál (7. A, C ábra), hegesedik (5), míg a periféria aktív vezető széle nő, majd az is inaktiválódik és létrejön a klinikailag Kuhnt–Junius-hegnek nevezett gyógyíthatatlan végstádium.

Az AMD KLINIKAI FORMÁI

Az időskori macula degeneráció klinikailag több alcsoportba sorolható. Az utóbbi 10 évben készült epidemiológiai- és kezelések hatásosságát vizsgáló tanulmányok az AREDS (Age-related Eye Disease

Study) tanulmányokban használt kategóriákon alapuló beosztást alkalmazták (2), így a mindennapi klinikai gyakorlatban is ezek használata javasolt (2. ábra).

- A maculatáján található néhány apró (kevesebb, mint 63 mikron átmérőjű) legtöbbször kemény drusen még nem nevezhető AMD-nek (AREDS kategória 1).
- Korai AMD (AREDS kategória 2): A maculatáján sok apró, vagy néhány közepes (63-124 mikron átmérőjű) drusen és/vagy pigment-egyenetlenség látható (2. A ábra). A látásélesség általában még teljes.
- Intermediér AMD (AREDS kategória 3): Sok közepes méretű, vagy legalább egy nagyméretű (több mint 125 mikron – a papilla széli nagy vénaág átmérője kb. 125 mikron) puha drusen, vagy a foveolát nem érintő geografikus atrófia látható a maculában (2. B, C ábra). Ebben a stádiumban már a visus is csökkent.
- Előrehaladott AMD (AREDS kategória 4): az alábbiak közül egy, vagy több jellemzője van:
 - a foveolát érintő térképszerű (geografikus) pigmenthám,

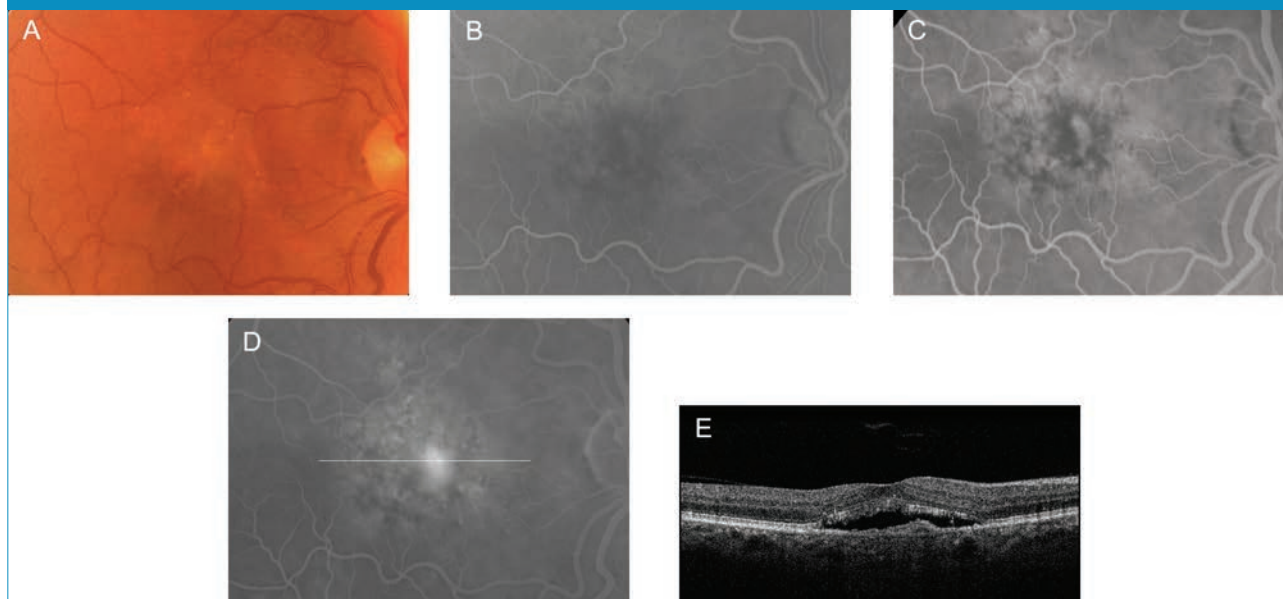
fotoreceptor és choriocapillaris atrófia (=száraz AMD) (2. D ábra) (7):

- neovaszkuláris maculopathia (=nedves AMD) (2. E ábra) (7),
- chorioidea neovaszkularizáció (CNV).
- a neuroretina vagy pigmenthám serosus és/vagy vérzéses leválása,
- retinalis kemény exsudációk (az erek krónikus áteresztéséből),
- subretinalis és pigmenthám alatti fibrovaszkuláris proliferáció,
- disciformis heg.

A korai és intermediér AMD megfelel az International ARM Epidemiological Study Group időskori maculopathia kategóriájának (ARM, age-related maculopathy), az ARM késői formáját ők is AMD-nek hívták (7).

A chorioidea neovaszkularizáció (CNV) tovább csoportosítható lokalizációja, vagy fluoreszcein angiográfiás megjelenése alapján. Subfoveális a CNV, ha a foveola alá terjed, juxtafoveális, ha a centrális széle 1–199 mikron távolságra esik a foveolától és extrafoveális, ha több mint 200 mikron távolságra van a centrális széle a foveolától. Fluor-

5. ábra: Minimálisan klasszikus subfoveális CNV. A: Színes fundusfotó: egyenetlenül szürke, előemelkedő maculatáji membrán. B-D: A fluoreszcein-angiogrammon az okkult CNV-membrán nasalis részén jól körülírt klasszikus komponens ereszt át a festéket. E: SD-OCT-n a subfoveális folyadék és a hiperreflektív pontok a CNV aktivitását jelzik



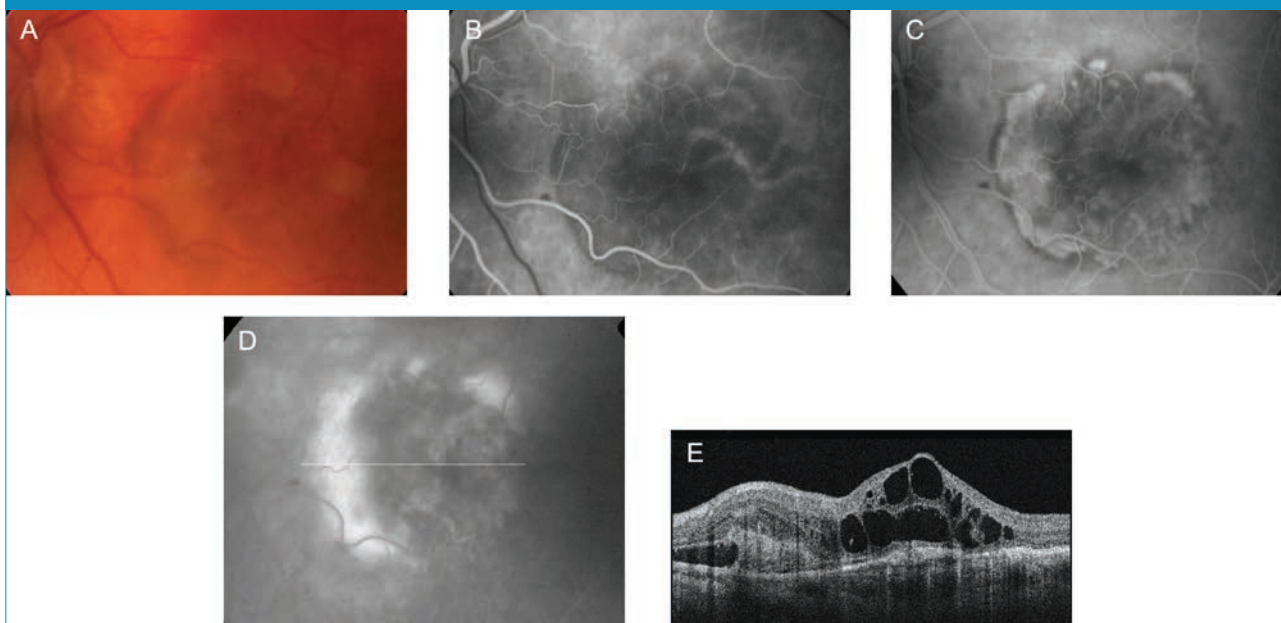
eszcein angiogrammon a klasszikus CNV-t (3. ábra) jól körülhatárolt hiperfluoreszcencia jellemzi már a korai fázisban (3. B ábra), amely a késői fázisra intenzívebbé válik és szétterjed a környező subretinalis térben (3. C, D ábra). Okkult a CNV (4. ábra), ha a hiperfluoreszcencia csak a késői angiográfiás fázisokban jelenik meg (4. B, D ábra) és ismeretlen forrásból ered (25%), vaszkularizált pigmenthám-leválás látható (41%) (4. D, E ábra), vagy a két forma keveredik (43). A vegyes típusú CNV lehet dominánsan klasszikus, ha a lézió több mint 50%-a klasszikus membrán, vagy minimálisan klasszikus (5. ábra), ha a klasszikus komponens a lézió felénél kisebb (5. C, D ábra) (6). Kezelés nélkül a CNV-membrán területe fokozatosan nő (6. ábra), majd a centrum felől a periféria felé az erek fokozatos elzáródásával 2-3 év alatt hegesedik. Ha a CNV-membránt subretinális vérzés vagy gliosis kíséri a hegesedési folyamatok beindulásával vaskos subretinális fibrosissal gyógyul (7. A, C ábra), de a burjánzó erek elzáródásá-

val sorvadhat, pigmentatrófiát hagyhat hátra (7. B, D ábra). A CNV-nek két speciális formája is ismert. A retinalis angiomasus proliferáció (RAP) jellemzője: a belső retinából merőlegesen a CNV felé bukó retinalis ér ábrázolódik (retinochorioideális anastomosis), vagy a CNV felett egy retinaér mentén intraretinális vérzés(ek) látható(k) (49). Yannuzzi szerint a lézió a belső retinaerekből indul (1. stádium), korai fázisban intraretinális teleangiectasia is látható körülötte, majd a subretinalis térbe (2. stádium, SRNV, subretinalis neovaszakularizáció) és a pigmenthám alá (CNV) terjed (3. stádium). A folyamat sorrendje lehet fordított (CNV terjed a retina felé, 8. ábra), vagy a CNV és retinalis neovaszakularizáció egyidejűleg keletkezik és fuzionál (59). Indocianin-zöld angiogrammon (ICG) csökkent chorioidea telődés jellemzi mind a korai, mind a késői fázisban (az iszkémia VEGF-termelést indukál) (49). RAP a nedves AMD 12-15%-ára jellemző, mindig extrafoveális, idősebb korú kaukázusiak-

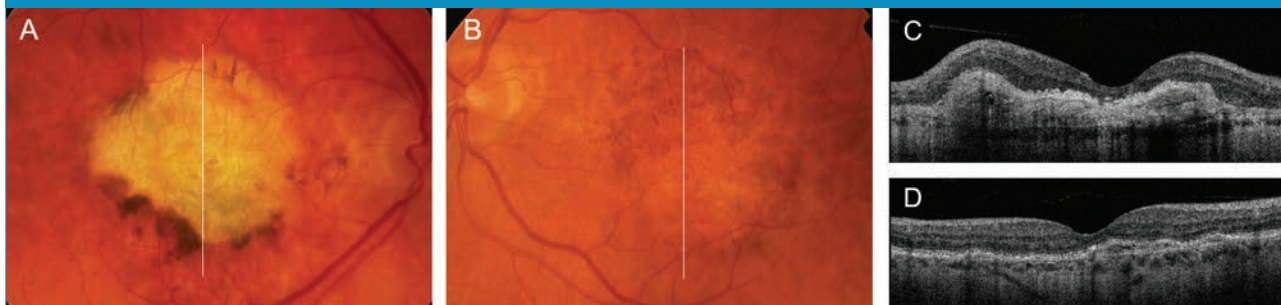
ra jellemző. Ázsiaiakon nagyon ritka, feketéken még sosem írták le. Egyik szemén levő RAP esetében gyakrabban és korábban alakul ki RAP a másik szemén (1 éven belül 80%-ban, 3 éven belül 100%-ban), míg CNV 43%-ban érinti a másik szemet 5 éven belül, de kezelésre egyéb CNV-khez hasonlóan reagál (59).

A CNV másik ritka formáját, a polipoid chorioideális vasculopathiát (PCV, polypoidal choroidal vasculopathy) szintén Yannuzzi és munkatársai írták le 1982-ben (23). Jellemzője a tágult, elágazódó belső chorioideális erek végükön aneurizmaszerű polipokkal, amelyeket sokszor serosanguinolens pigmenthám- és neuroretina-leválások kísérnek. A PCV sokkal gyakoribb fekete bőrűeken és ázsiaiakon, mint a kaukázusi népességnél. Japánban a nedves AMD 54,7%-a PCV, 92%-ban a macula centrumában helyezkedik el, ritkán kíséri drusen, 14%-ban kétoldali, férfiakon gyakoribb (71%) (23). Fehér bőrűeken általában vérzéses vagy serosus pigmenthám-leválások alatt észlelhető, gya-

6. A ábra: Kiterjedt nedves AMD: a centrumban már atrofizálódott membrán a szélen még átereszt és subretinális vérzés is kíséri. B-D: A fluoreszcein-angiogrammon az atrófiás centrumban a nagy chorioidea erek látszanak, a szélen hiperfluoreszcens az aktív CNV-sáv. E: SD-OCT kép: A bal oldalon a pigmenthám feletti klasszikus CNV membránt subretinalis folyadék kíséri, a subfoveális atrófiás terület felett még szignifikáns a cisztoid intraretinális ödéma



7. ábra A és C kép: Egy beteg jobb szemén subretinalis fibrosus heggel gyógyult a kezdetben sok subretinalis vérzéssel kísért klasszikus CNV. Az SD-OCT (C-kép) felvétel szerint sincs már aktivitást jelző folyadék. B és D kép: Ugyanezen beteg bal szemén 14 VEGF-gátló injekció után pigmentatrófiához vezetett a lapos okkult CNV-membrán. Az SD-OCT-n (D kép) az RPE elemelkedése mutatja az okkult CNV helyét, de ödéma már nincs, a chorioidea rétegek ábrázolódnak pigmentatrófiát jelez. A beteg visusa a jobb szemén 0,1, a bal szemén 0,5



koribb peripapillárisan, mindig drusenek kísérik, nőknél gyakoribb (75%) és 32%-ban bilaterális. Diagnózisában az ICG-angiográfia segít: a chorioidea ereken fokális szűkületeket, dilatációkat, tortuositást látunk, ábrázolódnak a polipszerű tárgulatok, a késői fázisban festődik az

erekből kikerülő fibrinlemez (23). Immunofestéssel nem mutatható ki benne VEGF és VEGF-gátló kezelésre is rezisztens. Genetikailag négy génvariáns kapcsolódik szignifikánsan PCV-hez, amelyek közül az ARMS2 (LOC 387715 rs 10490924) szignifikánsan szorosabb kapcsolatot mutat a PCV-vel, mint a reguláris CNV-vel (13).

Az AMD DIAGNOSZTIKÁJA

Az időskori macula degeneráció diagnosztikája, spontán lefolyásának követése, terápiás hatások felmérése morfológiai és funkcionális vizsgálatokkal történik.

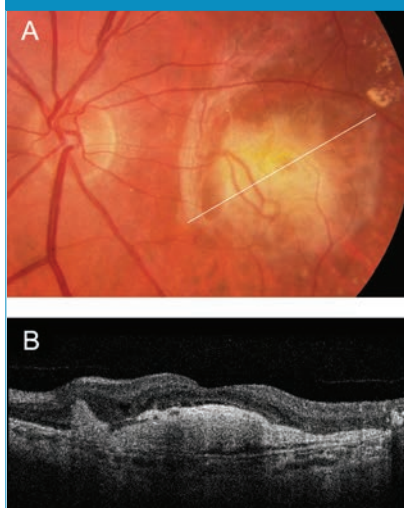
A fluoreszcen angiográfia (FLAG) segít az AMD típusának meghatározásában, szükséges vizsgálat a CNV típusának, méretének, foveához való pontos lokalizációjának megítéléséhez, a sikeresnek tűnő kezelés mellett jelentkező látásromlás okának kiderítéséhez.

Az indocianin-zöld angiográfia (ICGA) során használt festék az infravörös tartományban fluoreszkál, normál körülmények között nem exsudálódik a chorioidea ereiből, így alkalmas a pigmenthám alatti léziók láthatóvá tételére. Klinikai jelentősége elsősorban a FLAG számára láthatatlan pigmenthám-leválás alatti CNV megítélésében, a PCV és RAP diagnosztikájában van.

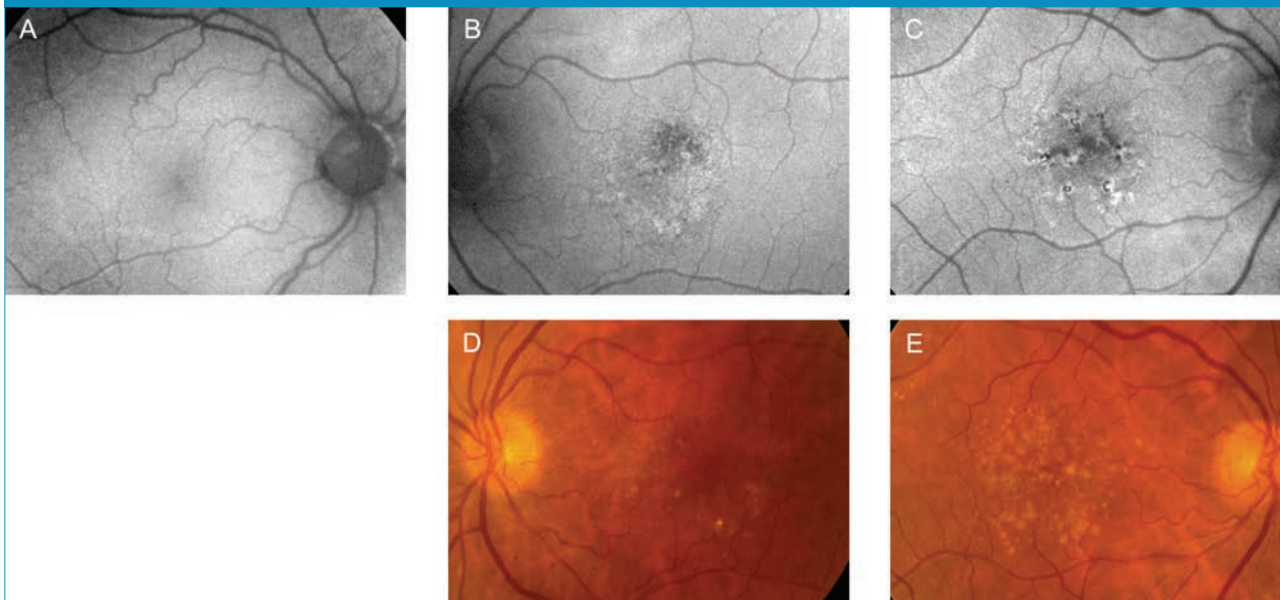
A pigmenthám metabolikus állapotának morfológiai megítélését a fundus autofluoreszcencia (FAF) teszi lehetővé. A felvételek confocalis scanning laser ophthalmoscoppal, vagy módosított fundus kamerával készülnek (9. ábra). Az autofluoreszcencia mértéke a pigmenthám felszaporodott lipofuszin mennyiségétől függ. Normálisan a macula közepén alacsonyabb a szignál, mert a fotoreceptorok lutein-pigmentje abszorbeálja a fényt, és itt több a melanin a pigmentsejtekben, ami csökkenti a lipofuszin sűrűségét (9. A ábra).

Az életkorral fokozódik az autofluoreszcencia, de abnormalis fokozódása a pigmentsejtek elhalását prognosztizálja (9. B ábra). A geografikus atrófia, vagy elhalt pigmentsejtek területén csökkent a FAF (9. C ábra), de ha a szélén hiper-autofluoreszcenciát észlelünk, az a lézió széli terjedését jelzi. A foltosan egyenetlen FAF a CNV előjele lehet. Neovaszakularizációs membrán felett, ha normális a FAF, az a pigmentsejtek és fotoreceptorok intaktságát jelzi, és ez jó funkcionális prognosztikai jel. Ha CNV felett csökkent a FAF az a fenti két sejrtípus elhalását, rossz visus-prognózist jelent (20, 48). A pigmenthám melanintartalmát vizsgálja az infravörös közeli autofluoreszcencia (NIA, near-infrared autofluorescence) (20, 27).

8. ábra: Retinalis angiomatosus proliferáció (RAP) egy formája. A: Egy nagy chorioidea érkacs fut a heges CNV-membrán nasalis felszínére és a retina erekkel fuzionál. B: A SD-OCT-felvételen is jól ábrázolódnak a pigmenthámot át-törő, oszlopszerűen a retinába emelkedő RAP a CNV-membrán nasalis szélén. Minimális intra-retinális folyadék kíséri



9. ábra: Fundus autofluoreszcencia (FAF). A felvételek Topcon 3D OCT-2000 FA plus készülékkel készültek. A: Normál fundus FAF fotója: a fovea sötétebb az RPE-sejtek magasabb pigmenttartalma miatt. B-E: A magas lipofuszcinn tartalmú RPE-sejtek világosak, és nagyobb területen látszanak, mint a szemfenéki képen a drusenek (D-kép). C: A sötét foltok pigment-atrófiát jeleznek, amelyek kiterjedtebbek, mint a színes felvételen látott pigmentzavar. A lipofuszcinn tartalmú drusenek is hiperreflektív foltként ábrázolódnak (E-kép).



A maculatáji elváltozások legfinomabb keresztmetszeti értékelése optikai koherencia tomográfiával (OCT) készül. Az OCT-vizsgálat szerves része az AMD diagnosztikájának, a betegség követésének, a kezelési eredmények értékelésének. Bár az OCT nem mindig teszi pontosan láthatóvá magát a CNV membránt, de indirekt jelekkel egyértelműen jelzi a betegség jelenlétét, aktivitását, kezeléseket utáni regresszióját (17). A korábban használt time-domain OCT után egyre elterjedtebbé vált a Fourier-transzformáció alapuló újabb generációs spectral-domain OCT (SD-OCT), amely ötvenszer gyorsabban nyeri a képeket, az összes rétegből reflektált képet egyszerre elemzi, így kevesebb a mozgás okozta artefakt. Az újabb képanalízis (real-time-averaging) következtében magasabb a jel/zaj arány, sokkal jobb a merőleges felbontás (4-6 mikron), amely lehetővé teszi a retina egyes rétegeinek pontosabb azonosítását. A 3-8. ábrák OCT-felvételei Topcon 3D OCT-2000 FA plus készülékkel készültek. A pigmenthámréteg két hiperreflektív szalagként ábrázoló-

dik, amelynek külső sávját a pigmentsejtek teste, belső sávját feltehetően a sejtek közötti zonula occludensek, vagy a sejtek apikális processusai adják. A Bruch-membrán nem különül el a külső sávtól, csak akkor szeparálódik, ha a pigmenthám leválik (4. E, G ábra). A pigmenthám árnyékolása miatt a choriocapillaris nem ábrázolódik, csak pigmenthám atrófia esetén válik láthatóvá (a fény a mélyebb rétegekbe tud terjedni) (7. D ábra). A pigmenthám feletti keskeny optikailag üres sáv felett határozott hiperreflektív vonalként mutatkozik a fotoreceptorok külső-belső tagja közötti junctio, amely a foveolában enyhén felfelé domborul jelezve, hogy ott magasabb a fotoreceptorok kültagja. Újabb hypodens sáv után keskeny hiperreflektív vonalként ábrázolódik a membrana limitans externa (ELM), amely a fotoreceptorok és a Müller-sejtek közötti sejtkapcsolatot jelzi (17). OCT-vizsgálattal elemezhetők a drusenek, a pigmenthám elváltozásai (atrófia, hipertrófia, szakadás, serosus-, fibrovaszkuláris-, vagy vérzéses leválás), a pigmenthám

alatti okkult (4. E ábra), a pigmenthám feletti klasszikus neovaszkularizációs membránok (3. E ábra) okozta pigmenthám alatti, sub- (3, 4, 5. E ábra), vagy intraretinalis (6. E ábra) folyadékgyülem, elemezhetők a retinarétegek másodlagos elváltozásai (pl. fotoreceptorok integritása, hiperreflektív oszlop RAP-ban (8. B ábra), a retina atrófiája). A SD-OCT szignifikáns előnye, hogy a subretinalis folyadékcső szélein jelentkező hiperreflektív pontokkal egyértelműen jelzi a betegség aktivitását (4. E ábra). A pontok a kezelés után eltűnnek (4. G ábra), így feltehetően a kísérő gyulladásos folyamatok indikátorai.

Az AMD a centrális látás károsodásához vezet, így funkcionális vizsgálatok is segítik nyomon követését. A távoli látásélesség csökkenése (amelyet hagyományos visus táblával, vagy ETDRS-táblával mérünk) mellett az intra- és subretinalis folyadék torzlátást okoz, amely Amsler-rács vizsgálattal elemezhető és követhető. A közeli látás felmérésekor Csapody-féle olvasótáblával vizsgáljuk, hogy a beteg mi-

lyen méretű betűket képes még elolvasni. A hazánkban 3 éve elérhető Radner-féle olvasó táblával nemcsak a látóélesség, hanem az olvasási sebesség is mérhető (56). A standardizált tesztmondatok olvasásához szükséges időt stopperórával mérjük. Segítségével jól számszerűsíthető a közeli látás minőségének javulása a sikeres kezelések eredményeként.

AZ AMD MEGELŐZÉSÉNEK ÉS KEZELÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI

A multifaktoriális betegség progressziója csak a befolyásolható rizikó tényezők megszüntetésével, a nedves típusú AMD kezelésével lassítható. Az AREDS-tanulmány kontrollcsoportjának megfigyeléséből számított adatok alapján az előrehaladott AMD kialakulásának esélye 5 éven belül korai AMD-ből 1,3%, intermediér AMD-ből 27%. Ha az egyik szemén már előrehaladott AMD-

ben szenved a beteg, úgy a másik szeme 43%-os valószínűséggel lesz szintén előrehaladott AMD-je 5 éven belül (2).

Az intermediér AMD előrehaladott formába történő progressziója, vagy a második szemén az előrehaladott AMD kialakulásának valószínűsége csökkenthető, ha a fenti stádiumokban szenvedő beteg napi 80 mg cinkoxidot és 2 mg rézoxidot tartalmazó táplálék-kiegészítőt (OR: 0,75), vagy 500 mg C-vitamint, 400 IU (267 mg) E-vitamint és 15 mg béta-karotint tartalmazó antioxidáns vitamint (OR: 0,76), vagy a kettő kombinációját (AREDS-formula) szedi (OR: 0,66) (2). Táplálkozással foglalkozó tanulmányok nem tudták megerősíteni a cink védő szerepét: az AMD előfordulása nem volt ritkább a sok rákot és osztrigát (100 gramm osztriga 182 mg cinket, 100 gramm rák 4 mg cinket tartalmaz) fogyasztóknál (53). Sem az AREDS-tanulmány, sem más epidemiológiai, vagy eset-

tanulmányok nem tudták bizonyítani, hogy az AREDS-formula idejekorán történő szedése egészségesebben megelőzné a korai AMD kialakulását, vagy korai AMD-ben szenvedőknél lassítaná az intermediér AMD-be történő progressziót (2). Az eredmények alapján *Jampol* azt ajánlja, hogy az AREDS-formula szedése javasolt intermediér AMD-ben, vagy az egyik szemén már előrehaladott AMD-ben szenvedő betegeknek. Már korai AMD-ben is javasolja a vitaminok szedését, ha a családi anamnézis pozitív a betegségre, vagy már 55 éves kor előtt megjelennek a drusenek (25). Ugyanakkor más tanulmányok megfigyelték, hogy az A-vitamin növeli a tüdőrák előfordulását dohányzó és azbeszttel dolgozóknál (4), ezért nekik az A-vitamin-mentes komplexumok szedése javasolt. Míg a vérben 20-30 fajta karotinoid található, addig a retinában csak a lutein, zeaxantin fordul elő. Ez a két karotinoid nem rendelkezik A-vi-

tamin aktivitással, fő funkciójuk a rövid hullámhosszúságú fény kiszűrése, a kontraszt javítása, fotoreceptorok és pigmenthám sejtmembrán stabilitásának fokozása, a sejtek megvédése az oxidatív stressztől. A vitaminokat a szervezet nem tudja szintetizálni, így táplálékkal kell felvenni őket. Magas koncentrációban találhatók a zöld színű zöldségekben (csökkenő koncentráció-sorrendben: kelkáposzta, fehérrépa, spenót, sóska, zöldborsó, cukkini, brokkoli). A dohányzás csökkenti a vitaminok felszívódását, a zsírszövetek tárolják azt, ezért dohányosok és túlsúlyos emberek retinájában a szükségesnél alacsonyabb koncentrációban találhatók meg (15). Az antioxidáns vitaminokhoz hasonlóan a lutein/zeaxantin bevitel csökkenti az előrehaladott nedves AMD (OR: 0,65) és száraz AMD (OR: 0,45), valamint a kiterjedt intermedier drusenek kialakulását (OR: 0,73) (3), de nem tudja kivédeni a korai AMD-t (15, 38), bár a Blue Mountain Eye Study epidemiológiai tanulmány (54) a korai AMD ritkább előfordulását észlelte azoknál, akik magas dózisban ettek lutein/zeaxantinban gazdag táplálékot (OR: 0,35).

A többszörösen telítetlen omega-3 zsírsavak magas koncentrációban találhatók a retinában. A fototranszdukcióban vesznek részt, de befolyásolják a vaszkuláris permeabilitást és a gyulladásos folyamatokat is. Formáinak (decosahexaensav és prekursora az eicosapentaensav) rendszeres fogyasztása szintén csökkenti a nedves típusú előrehaladott AMD (OR: 0,61) és az atrophia geographica (OR: 0,44) előfordulását (45). A telítetlen omega-3 zsírsavakban gazdag halételek rendszeres, heti 1-2-szeri fogyasztása epidemiológiai megfigyelések alapján a korai AMD kialakulásának esélyét is csökkenti (OR: 0,57–0,69) (16, 55).

Genetikai és környezeti faktorok kapcsolatát igazolja az a megfigyelés, hogy rendszeres halfogyasztás rizikót csökkentő hatása kifejezetten (OR: 0,15) a CFH rizikó – CC

homozigótáknál, mint a vad – TT homozigótáknál (OR: 1,3) (58). A többszörösen telítetlen omega-3 zsírsavak védő hatása azonban csak akkor érvényesül, ha a linolénsav (omega-6 zsírsav) és az omega-3 zsírsav aránya 3-4/1. A legmagasabb omega-3 zsírsav-tartalmú hal a lazac (2,1 gr/100 gr hal). A rendszeres halfogyasztás védőhatása csökken, ha transzzsírokkal (növényi olajok) elkészítve fogyasztjuk.

A folyamatban levő AREDS-2-tanulmány (www.areds2.org) fog választ adni arra, hogy a korábbi antioxidáns vitaminok és cinkkombináció béta-karotinnal vagy nélküle, alacsonyabb cinktartalommal, vagy 1 mg luteinnel és 2 mg zeaxantinnal kombinálva és/vagy 350 mg decosapentaensavval és 65 mg eicosapentaensavval kombinálva hatékonyabb-e az előrehaladott AMD prevenciójában.

Az eddigi megfigyelések alapján elmondható, hogy a nemdohányzás, vagy a dohányzás elhagyása, valamint a luteinben, zeaxantinban gazdag zöldségek és hal rendszeres fogyasztása már a korai AMD kialakulásának esélyét is csökkentheti.

Az epigenikus diéta, 2,5 mg folsav, 50 mg B₆, 1 mg B₁₂-vitamin rendszeres szedése csökkenti a késői AMD rizikóját (OR: 0,59). Az epigenikus DNS-metilációt befolyásolja a methionin (baromfi, hal, tejtermékek) és betain (hal, gabonafélék, spenót) fogyasztása is (51).

A mitokondriális anyagcserét és sejtmembrán funkciót, a lipid-metabolizmust segítő acetyl-L-karnitin, omega-3 zsírsav és koenzim-Q₁₀ komplexum korai AMD-ben javítja a centrális macula funkciót, elősegíti a drusenek felszívódását (18), bár a tanulmány nem vizsgálta, hogy a felszívódott drusenek területén anatómiai ép, vagy atrofias pigmenthám maradt-e vissza.

Az időskori macula degeneráció formái közül csak a nedves típusú AMD kezelhető, a korábbi stádiumokban és az atrophia geographica-val járó száraz előrehaladott AMD-ben sajnos nincs terápiás lehetőség.

A subretinalis neovaszakularizációs membránok kezelésének célja a membránt alkotó erek elzárása, átérésztésének blokkolása, és ezzel a további látásromlás megelőzése és a torzlátás megszüntetése.

Az extrafoveális membránok lézerrel gyorsan és effektíven elzárhatók, de sajnos magas arányú, 50%-os recidívával kell számolnunk 5 éven belül (6, 43). Amennyiben a recidíva juxtafoveális, VEGF-gátló kezelés indikált.

A juxta- és subfoveális CNV-membránok VEGF-gátló injekcióval kezelendők. Ez a kezelési forma kiszorította a klinikai gyakorlatból a fotodinámias (PDT) terápiát, amely mérsékelte a CNV okozta látásromlást, de gyakori recidíva miatt többszöri kezelést tett szükségessé és ez rontotta a funkcionális végeredményt. PDT-kezelés indikált továbbra is a VEGF-gátló kezelésre refraktív PCV esetén.

Nem indikált a VEGF-gátló kezelés serosus pigmenthám leválásban (PED-ek 14%-a), nem várható javulás, ha a PED mögött PCV-t észlelünk ICG-angiográfiával (PED-ek 15%-a). Megfontolandó a kezelés, ha a vaszkularizált PED (PED-ek 71%-a) legnagyobb átmérője 3,2 mm, magassága 394 mikron vagy ennél nagyobb (42). Ebben az esetben a betegek 17%-ánál átlagosan a második telítő injekció után a kezelés hatására fellépő tangenciális kontrakcióra beszakadhat a pigmenthám, amely gyors látásromlást okozhat (14). A szakadással járó esetek 68%-ánál a CNV-membrán mérete kicsi volt a PED méretéhez képest (14). Újabb tanulmányok vizsgálják, hogy a valamennyi VEGF-formát gátló szerek hatosabbak-e a PED kezelésében.

A VEGF-gátló injekciók három formája ismert: a pegaptanib sodium (Macugen) a VEGF-A 165-ös izoformjához kötődik csak, így effektivitása elmarad a valamennyi izoformhoz kötődő másik két formától. A ranibizumab (Lucentis) egy rekombináns humanizált immunoglobulin G1 kappa antitest-fragmentum, amely a humán VEGF-A

valamennyi izoformjához kötődik és blokkolja azokat (24). A bevacizumab (Avastin) teljes hosszúságú monoklonális antitest, amely valamennyi VEGF izoformot blokkolja, onkológiai kezelésekre intravénásan adják, szemészeti használatra nem regisztrálták, de indikáción túl széles körben alkalmazzák. Összehasonlító vizsgálatok alapján a ranibizumab (0,5 mg intravitrealis injekció) és bevacizumab (1,25 mg intravitrealis injekció) hatásereőségében és vaszkuláris mellékhatásaiban nincs szignifikáns különbség (10, 12), de a kezelések költsége lényegesen eltér.

Bár a havonta rendszeresen adott intravitrealis VEGF-gátló injekcióval jobbak a funkcionális eredmények, nincs szignifikáns különbség a szükség szerinti (PRN, pro re nata) kezelésekkkel sem. Az érvényes európai irányelvek szerint a ranibizumab kezelési javallata a következő: három egymást követő hónapban 1-1 intravitrealis injekciót adunk, majd a beteget havonta ellenőrizzük. Újabb injekció adandó mindaddig, amíg három egymást követő alkalommal a látásélesség stabil marad. Újabb kezelés akkor szükséges, ha a CNV-n friss aktivitás jelei mutatkoznak: a beteg látása csökken, torzul, az OCT-n sub- és/vagy intraretinalis ödéma ábrázolódik, a membránt friss vérzés kíséri. Ekkor ismét a visus stabilizálásáig kell kezelni. Abbagyandó a kezelés, ha atrófia, vagy subretinalis heg akadályozza a visus javulását. A fenti kezelési sémával az esetek 90%-ában stabilizálható a látásélesség, kb. 44%-ban szignifikáns látásjavulás (a

látásélesség duplázódása) érhető el (24, 37), amelynek következtében szignifikánsan javul a betegek életminősége is (33). A legjobb látásélesség a kezelés kezdetén kicsi, klasszikus, subretinalis fibrosist még nem mutató CNV esetén várható (37). A kezelés eredményességét a genetika is befolyásolja. A HTRA1-gén rizikó allélje gyengébb látáseredményt és hatszor gyakoribb recidívát okozott fotodinámiai (PDT) kezelés után. A CFH-heterozigóta CT és vad TT genotípusa jobb funkcionális eredményt tesz lehetővé, mint a homozigóta CC-rizikó genotípus (OR: 3,42). Hasonlóan pozitívan befolyásolja a kezelési eredményeket az APOE4-allél (35).

Az utóbbi időben vizsgálják a ritkább ellenőrzések hatását a kezelési eredményekre: inaktív stádiumban fokozatosan ritkítják az ellenőrzések gyakoriságát, de a beteget felvilágosítják, hogy romlás esetén azonnal jelentkezzen, és ekkor, vagy a tervezett ellenőrzéskor észlelt aktiválódás esetén ismét visszatérnek a havonkénti kezelésekre/ellenőrzésekre. Ez utóbbi irányelv csökkentheti az ambulanciák túlterheltségét.

Szokásos ranibizumab kezelésre nem, vagy alig reagáló esetekben 2,0 mg-ra megemelt dózissal jobb funkcionális és anatómiai eredményeket értek el 3 havi kezelés után (9). A hosszabb távú eredményeket még vizsgálják.

Újabb kezelési lehetőség az Aflibercept (Eylea, vagy VEGF-Trap-Eye) intravitrealis injekció. Az Aflibercept a VEGF-A és -B és placentális növekedési (P1GF) faktorokat blokkolva

szélesebb körben gátolja az angiogenezist, mint a korábban tárgyalt VEGF-gátlók (22). Két mg dózisban három egymást követő hónapban, majd fix 8 hetes időközönként injektálva a ranibizumabbal azonos klinikai eredmény érhető el egy évnyi kezelés után. A klinikai vizsgálatok második évében PRN-kezelést követve szintén azonos klinikai eredményt értek el kicsit kevesebb számú Aflibercept injekcióval (47).

A ranibizumabbal kombinált anti-trombocita növekedési faktor (PDGF, platelet derived growth factor) a legújabban bemutatott intravitrealis injekció (Fovista), amely a ranibizumab monoterápiánál jobb látáseredményt eredményez, és minden korábbi VEGF-gátló injekcióval szemben a neovaszkularizációs membrán szignifikáns zsugorodását okozza minden kezelt betegnél (<http://www.amd.org/our-newsletter/newsletter-archive/250-fovista.html>). A vizsgálati eredmények citálható folyóiratban még nem jelentek meg.

A nedves AMD-k sikeres kezelése, a dohányzás visszaszorítása, az antioxidáns vitaminokban, lutein, zeaxantinban és telítetlen zsírsavakban dús táplálkozás, az egészségtudatosabb életmód szignifikánsan csökkentheti az AMD prevalenciáját, a vaksági statisztikában elfoglalt vezető helyét.

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Dr. Horváth Adrienn kolléganőmnek az OCT- és a FAF-felvételek elkészítésében, Fenyvesi Lászlónak a cikk ábráinak összeállításában nyújtott segítségét.

A dolgozatban többször használt rövidítések:

AMD: age-related macular degeneration, időskori macula degeneráció; AREDS: Age-Related Eye Disease Study. Az időskori macula degeneráció lefolyásával, megelőzésével stb. foglalkozó tanulmányok sorozata; ARM: age-related maculopathy, időskori maculopathia; ARMS2: age-related maculopathy susceptibility2 gén a 10q26 locuson; CFH: complement factor H; CNV: chorioidea neovaszkularizáció; FAF: fundus autofluoreszcencia; FLAG: fluoreszcein angiográfia; HTRA1: HtrA szerin peptidáz 1 gén a 10q26 locuson; ICGA: indocianin-zöld angiográfia; NIA: near-infrared (infravörös-közeli) autofluoreszcencia; OCT: optikai koherencia tomográfia; OR: (odds ratio) esélyhányados: a relatív esély (kockázat) mérésére használt mutató. Azt jelzi, hogy a betegségnek hány-szor nagyobb az esélye az adott kockázati tényező mellett, mint nélküle; PAR: population-attributable risk, populációs járulékos kockázat. A betegség incidenciájának redukciója, ha a rizikófaktor nem lenne jelen (pl. nem dohányozna senki); PED: pigment-epithelial detachment, pigmenthám-leválás; PCV: polypoid chorioidalis vasculopathia; PDT: Photodinámiai terápia; PYI: pack year index: a naponta elszívott cigaretta dobozszáma szorozva a dohányzás éveinek számával; P1GF: Placental growth factor, placentális növekedési faktor; RAP: retinalis angiomasos proliferáció; RPE: retinalis pigmentepithel; SD-OCT: spectral-domain OCT; SRNV: subretinalis neovaszkularizáció; VEGF: vascular endothelial growth factor, vaszkuláris endothelialis növekedési faktor

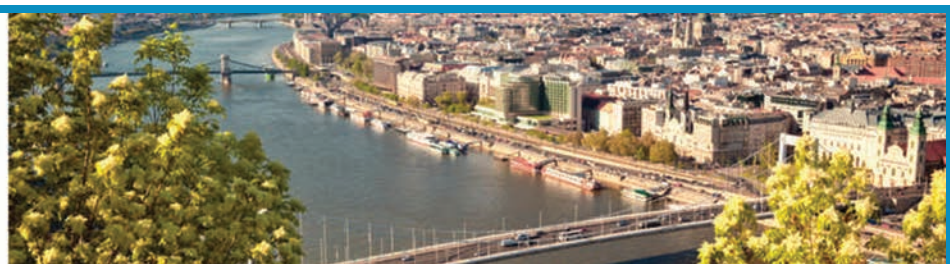
IRODALOM

- Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA. Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. Major review. *Surv Ophthalmol* 1999; 44: 1–29.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomised, placebo-controlled clinical trial of high-dose supplementation with vitamin C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report number 8. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1417–36.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study. AREDS report number 22. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 1225–32.
- Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029–35.
- Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv of Ophthalmology* 2003; 48: 257–293.
- American Academy of Ophthalmology: Age-related macular degeneration. Preferred practice pattern. [www. http://www.aao.org/ppp](http://www.aao.org/ppp). 2008.
- Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. International ARM Epidemiological Study Group. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995; 39: 367–74.
- Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in Denmark: year 2000–2010. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 209–213.
- Brown DM, Chen E, Mariani A, et al. Super-dose anti-VEGF (SAVE) trial: 2,0 mg intravitreal ranibizumab for recalcitrant neovascular macular degeneration-primary endpoint. *Ophthalmol* 2012; nov 3. pii: S0161–6420 (12) 00763–4.
- The CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897–1908.
- Chaine G, Hullo A, Sahel J, et al. For the France-DMLA Study Group. Case-control study of the risk factors for age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 996–1002.
- Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. The IVAN Study Investigators. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol* 2012; 119: 1399–1411.
- Chen H, Liu K, Chen LJ, et al. Genetic associations in polypoidal choroidal vasculopathy: A systematic review and meta-analysis. *Molecular Vision* 2012; 18: 816–829.
- Chiang A, Chang LK, Yu F, Sarraf D. Predictors of anti-VEGF-associated retinal pigment epithelial tear using FA and OCT analysis. *Retina* 2008; 28: 1265–69.
- Cho E, Hankinson SE, Rosner B, et al. Prospective study of lutein/zeaxanthin intake and risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1837–43.
- Christen WG, Schaumburg DA, Glynn RJ, Buring JE. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake and incident age-related macular degeneration in women. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 921–29.
- Coscas G. Clinical analysis and interpretation of OCT characteristics in AMD. Clinical features and natural history of AMD on OCT. Comparison with angiography. In: Coscas G, Coscas F, Vismara S, et al. editors. *Optical Coherence Tomography in age-related macular degeneration*. 2nd ed. Springer-Verlag 2010; 99–169, 197–274.
- Fehér J, Kovács B, Kovács I, et al. Improvement of visual functions and fundus alterations in early age-related macular degeneration treated with combination of Acetyl-L-Carnitine, n-3- fatty acids, and coenzyme Q10. *Ophthalmologica* 2005; 219: 154–166.
- Grassmann F, Fritsche LG, Keilhauer CN, et al. Modelling the genetic risk in age-related macular degeneration. *PloS one* 2012; 7: e37979.
- Györfi J. A szemfenéki kékeszöld autofluoreszcencia (488 nm) és az infravörös-közel autofluoreszcencia (787 nm) szerepe különféle AMD-vel kapcsolatos RPE-elváltozások láthatóvá tételében. *Absztrakt. Szemészet* 2012; 149 (Suppl I): 52.
- Haan MN, Klein R, Klein BE, et al. Hormone therapy and age-related macular degeneration: The Women's Health Initiative Sight Exam Study. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 988–92.
- Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Oct 17. doi: pii: S0161–6420 (12) 00865–2. 10.1016/j.optha.2012.09.006. [Epub ahead of print]
- Imamura Y, Engelbert M, Iida T, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: a review. *Surv Ophthalmol* 2010; 55: 501–515.
- Ip MS, Scott IU, Brown GC, et al. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration. A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmol* 2008; 115: 1837–46.
- Jampol LM. Antioxidants, zinc and age-related macular degeneration. Results and recommendations. Editorial. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1533–1534.
- Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2010; 117: 921–7.
- Kellner U, Kellner S, Weinitz S. Fundus autofluorescence (488 nm) and near-infrared autofluorescence (787 nm) visualize different retinal pigment epithelium alterations in patients with age-related macular degeneration. *Retina* 2010; 30: 6–15.
- Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, et al. Smoking and age-related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 75–80.
- Kinnunen K, Petrovski G, Moe MC, et al. Molecular mechanisms of retinal pigment epithelium damage and development of age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2012; 90: 299–309.
- Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99: 933–943.
- Klein R, Cruickshanks KJ, Nash SD, et al. The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors: The Beaver Dam Offspring Study. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 750–758.
- Klein R, Chou C-F, Klein BEK, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129: 75–80.
- Kölkedi Zs, Tóth-Kovács K, Pámer Zs. Életminőség változása VEGF-gátlóval kezelt időskori macula degenerációban szenvedő betegeknél. *Szemészet* 2011; 147: 133–137.
- Kurihara T, Ozawa Y, Ishida S, et al. Renin-angiotensin system hyperactivation can include inflammation and retinal neuron dysfunction. *Int J Inflam* 2012; ID: 581695.
- Leveziel N, Tilleul J, Puche N, et al. Genetic factors associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2011; 226: 87–102.
- Losonczy G, Fekete Á, Vokó Z, et al. Analysis of complement factor H

- Y402H, LOC 387715, HTRA1 polymorphism and apoE alleles with susceptibility to age-related macular degeneration in Hungarian patients. *Acta Ophthalmol* 2011; 89: 255–262.
37. Lukács R, Tóth-Kovács K, Pámer Zs. Anatómiai és funkcionális javulás korrelációja intravitreális VEGF-gátló injekcióval kezelt időskori macula degenerációban szenvedő betegeknél. *Szemészet* 2011; 147: 127–132.
 38. Ma L, Dou HL, Wu YQ, et al. Lutein and zeaxanthin intake and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2012; 107: 350–9.
 39. McCarty CA, Mukesh BN, Fu CL, et al. Risk factors for age-related maculopathy. The Visual Impairment Project. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1455–62.
 40. Németh J, Frigýik I, Vastag O, et al. Vaksági okok Magyarországon 1996 és 2000 között. *Szemészet* 2005; 142: 157–163.
 41. Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacological reports* 2006; 58: 353–363.
 42. Pauleikhoff D, Löffert D, Spital G, et al. Pigment epithelial detachment in the elderly. Clinical differentiation, natural course and pathogenetic implications. *Greafes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 533–538.
 43. Pámer Zs, Kovács B. Amit az időskori macula degeneratio kezeléséről tudni kell. *Szemészet* 1995; 132: 183–193.
 44. Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, et al. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of european ancestry: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2012; 119: 571–580.
 45. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, et al. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration. AREDS report number 23. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 1274–79.
 46. Schmidt S, Hauser MA, Scott WK, et al. Cigarette smoking strongly modifies the association of LOC387715 and age-related macular degeneration. *The Amer J of Human Genetics* 2006; 78: 852–864.
 47. Schmidt-Erfurt U, Chong V, Kirchof B, et al. Primary results of an international phase III study using intravitreal VEGF trap-eye compared to ranibizumab in patients with wet AMD (VIEW 2) *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: E-abstract 1650.
 48. Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Scholl HPV, Holz FG. Fundus autofluorescence and progression of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2009; 54: 96–117.
 49. Scott AW, Bressler SB. Retinal angiomatous proliferation or retinal anastomosis to the lesion. *Eye* 2010; 24: 491–496.
 50. Seddon JM, Cotch J, Page WF, et al. The US Twin Study of age-related macular degeneration. Relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 321–27.
 51. Seddon JM, Reynolds R, Shah HR, Rosner B. Smoking, dietary betaine, methionine, and vitamin D in monozygotic twins with discordant macular degeneration: epigenetic implications. *Ophthalmol* 2011; 118: 1386–1394.
 52. Stewart MW. Clinical and differential utility of VEGF inhibitors in wet age-related macular degeneration: focus on aflibercept. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 1175–1186.
 53. Swenor BK, Bressler S, Caulfield L, et al. The impact of fish and shellfish consumption on age-related macular degeneration. *Ophthalmol* 2010; 117: 2395–2401.
 54. Tan JSL, Wang JJ, Flood V, et al. Dietary antioxidants and the long term incidence of age-related macular degeneration. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmol* 2008; 115: 334–41.
 55. Tan JSL, Wang JJ, Flood V, Mitchell P. Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 656–665.
 56. Vámosi P, Baló AM, Serfőző Cs, Radner W. Új standardizált olvasótábla a közeli látóélesség és az olvasási sebesség egyidejű vizsgálatára. *Szemészet* 2009; 146: 59–63.
 57. Vision 2020 Right to sight. Blindness and visual impairment: Goba facts. Available at <http://www.vision2020.org/main.cfm?type=FACTS>. Accessed 22 August 2011.
 58. Wang JJ, Rochtchina E, Smith W, et al. Combined effects of complement factor H genotypes, fish consumption, and inflammatory markers on long-term risk for age-related macular degeneration in a cohort. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 633–41.
 59. Yannuzzi LA, Freund KB, Takahashi BS, et al. Review of retinal angiomatous proliferation or type 3 neovascularization. *Editorial. Retina* 2008; 28: 375–384.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Pámer Zsuzsanna, 7624 Pécs, Nyár utca 8.
E-mail: zsuzsanna.pamer@aok.pte.hu



*The 4th World Congress on
CONTROVERSIES IN OPHTHALMOLOGY (COPHy)
Anterior Segment, Glaucoma, Retina
Budapest, Hungary, April 4–7. 2013*

Kedves Kollégák!

A lapunkban 2012-ben indított továbbképző rovat nagy örömünkre kedvező fogadtatásra talált. A „használata” 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. Nem adtuk fel azt a tervet, hogy a későbbiekben elektronikus úton is elérhetőek és kitölthetőek legyenek a tesztek, értesítést küldünk majd, ha ezen a téren változás történik.

A távoktatási program fél éves „tanfolyamokból” áll. Mindegyik félévben két folyóirat szám jelenik meg, mindegyikben egy továbbképző cikkel. Egy félév „tanfolyamát” az aktuális félévben megjelenő mindkét folyóirat szám mindkét továbbképző cikkéhez tartozó teszt kitöltésével abszolválhatják. Ha egy félévben a lehetséges kettő helyett csak az egyik tesztet töltik ki és küldik be, akkor abban a félévben a távoktatási tanfolyam nem tekinthető elvégzettnek. Tudni kell azt is, hogy 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

1. Melyek az időskori macula degeneráció (AMD) fő rizikó-tényezői? Jelölje meg a hamis állítást!

- A:** Időskor.
- B:** Dohányzás.
- C:** Vitaminhiányos táplálkozás.
- D:** Napi 2 dl vörösbor fogyasztása.

2. Mennyivel lenne kevesebb az AMD prevalenciája, ha senki sem dohányozna? Jelölje meg a helyes állítást!

- A:** 20%-kal.
- B:** Semennyivel.
- C:** 50%-kal.
- D:** 80%-kal.

3. A szemfenék mely sejrtégében zajlanak az AMD kialakulásáért felelős elsődleges anyagcserezavarok?

- A:** Choriocapillaris.
- B:** Bruch-membrán.
- C:** RPE-sejtek.
- D:** Fotoreceptorok.

4. Mi az intermediér AMD fő szemfenéki jellemzője?

- A:** Sok közepes, vagy legalább egy nagyméretű puha drusen, vagy a foveolát nem érintő georafikus atrófia a maculában.
- B:** Pár apró kemény drusen a maculában.

C: Subretinalis neovaszcularizáció.

D: A foveolát érintő atrophia geographica.

5. Mi az előrehaladott száraz AMD fő szemfenéki jellemzője?

- A:** Pár kemény maculatáji drusen.
- B:** A foveolát érintő atrophia geographica.
- C:** Körülírt pigmentzavar.
- D:** Subretinalis neovascularisatio.

6. Mi indukálja az alábbiak közül a chorioidea neovascularisatiót (CNV)?

- A:** A pigmenthám alatt felhalmozódott drusenek.
B: Vaszkuláris endothelialis growth factor (VEGF) túltermelés.
C: VEGF-faktorok blokkolása.
D: A retina belső rétegeinek iszkémiája.

7. Az alábbi állítások közül melyik hamis?

- A:** Az okkult CNV a pigmenthám alatt helyezkedik el.
B: A klasszikus CNV a FLAG korai fázisában már jól kirajzolódik, majd fokozottan exsudál.
C: A PCV magas koncentrációban tartalmaz VEGF-receptorokat.

- D:** A RAP a többi CNV-hez hasonlóan jól reagál a VEGF-gátló kezelésre.

8. Melyik állítás igaz az alábbiak közül?

- A:** A ranibizumab a hatból kettő VEGF-A izoformot blokkol.
B: A VEGF-gátló kezelés megszünteti a CNV-membránt.
C: A VEGF-gátló kezelés az esetek 100%-ában megakadályozza a visusromlást.
D: A VEGF-gátló kezelés blokkolja a neovaszkularizációs erek további burjánzását, az erek kóros átérésztését.

9. Mikor javasolt az AREDS-vitaminok szedése?

- A:** Intermedier AMD-ben.
B: Ha az egyik szemén előrehaladott AMD-je van a betegnek.
C: Korai AMD-ben, ha a családi anamnézis pozitív.
D: Valamennyi fenti esetben.

10. Mit javasolt egy intermedier AMD-vel diagnosztizált betegnek? Jelölje meg a hamis állítást!

- A:** Hagyja el a dohányzást.
B: Egyen sok zöldséget.
C: Hetente legalább egyszer egyen halat.
D: Egyen sok növényi zsírt.

A Szemészet akkreditált továbbképző tanfolyam tesztkérdések válaszai 2013. 1. szám

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
B	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
C	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
D	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
E	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

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!

Szürkehályog-műtét időskori macula degeneráció miatt intravitreális ranibizumab injekcióval kezelt betegeken

LUKÁCS REGINA^{1,2}, RESCH MIKLÓS¹, KISS HUBA¹, BARTHA ÁGNES¹,
BORBÁNDY ÁGNES¹, SZABÓ ANTAL¹, PAPP ANDRÁS¹, NÉMETH JÁNOS¹

¹Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest
(Igazgató: Prof. Dr. Németh János egyetemi tanár)

²Fejér Megyei Szt. György Kórház, Szemészeti Osztály, Székesfehérvár
(Osztályvezető: Dr. Tóth Jenő főorvos)

Célkitűzés: Az exsudatív időskori macula degeneráció miatt intravitreális ranibizumab injekciós kezelésben részesülő betegeken felmérni a szürkehályog-műtét hatását.

Betegek és módszer: Prospektív vizsgálatban 84 beteget (73,0±7,1 év) követtünk, akiknél exsudatív időskori macula degeneráció miatt 2009. január 1. és 2009. december 31. között kezdtük meg az intravitreális ranibizumab kezelést. A funkcionális és anatómiai eredményeket azon 21 betegnél (11 nő, 10 férfi, életkor: 78,3±5,7 év) értékeltük, akiknél a ranibizumab kezelés megkezdése óta a kezelt szemén szürkehályog-műtétet végeztünk. Felmértük az ETDRS-táblán mért legjobb korrigált látóélességének és a központi retina vastagságának (CRT) alakulását. Követési idő a kataraktaműtét után: 17,1±7,2 hónap.

Eredmények: A szürkehályog-műtétet az első ranibizumab injekció után átlagosan 13,8±7,4 hónappal végeztük. A szürkehályog-műtétet az utolsó injekció 6,7±4,7 hónappal előzte meg, a műtét előtt adott injekciók száma 4,2±2,1 volt. A látóélesség a szürkehályog-műtét előtti 36,9±19,7 betűről a műtét után 1 hónappal 53,1±18,34 betűre javult ($p=0,002$, Wilcoxon-teszt) (16 esetben javult, 2 esetben nem változott, 3 esetben romlott). A CRT a műtét után nem mutatott szignifikáns változást (63,6±99,4 µm; $p=0,301$ Wilcoxon-teszt). A szürkehályog-műtét után 6/21 (28,6%) beteg igényelt további ranibizumab kezelést a subretinalis vagy intraretinalis folyadék visszatérése alapján.

Következtetések: Az időskori macula degenerációval gyakorta együtt járó szürke hályog esetén a műtét látóélesség javító hatása szignifikánsnak bizonyult, a macula vastagsága azonban nem változott meg jelentősen. A műtét időpontjának megválasztását az újramegzételek alacsony aránya alapján beteganyagunkban helyesnek véljük.

Cataract surgery in intravitreal ranibizumab injection-treated patients with age-related macular degeneration

Purpose: To assess the effect of cataract surgery in intravitreal ranibizumab injection-treated patients with exudative age-related macular degeneration.

Patients and methods: We studied prospectively 84 patients (with a mean age of 73.0±7.1 years) with exudative age-related macular degeneration, in whom intravitreal ranibizumab therapy was started between January 1, 2009 and 31 December, 2009. We evaluated the functional and anatomical effects in those 21 patients (11 women, 10 men, with a median age of 78.3±5.7 years), who had cataract surgery in the treated eye after the beginning of ranibizumab-treatment. The main measures were changes in corrected visual acuity measured on ETDRS charts and central retinal thickness (CRT). The follow-up time after the cataract surgery was 17.1±7.2 months.

Results: Uneventful cataract surgery was performed on average 13.8±7.4 months after the first ranibizumab injection and in 6.7±4.7 months after the last injection. Before the surgery 4.2±2.1 injections were given. The corrected visual acuity preoperatively was 36.9±19.7 letters, which improved to 53.1±18.34 letters in one month after the surgery ($p=0,002$, Wilcoxon test) (visual acuity improved in 16 cases, did not change in 2 cases, declined in 3 cases). The change in central retinal thickness (CRT) after the surgery was not statistically significant (63.6±99.4 µm; $p=0,301$ Wilcoxon test). After the cataract surgery 6/21 (28.6%) patients needed further ranibizumab treatment based on recurrent subretinal or intraretinal fluid.

Conclusions: Cataract surgery in age-related macular degeneration appeared to achieve significant improvement in visual acuity however no significant change in macular thickness could be detected. The timing of surgery seemed to be right among our patients according to the low rate of additional treatment.

KULCSSZAVAK

kataraktaműtét, időskori macula degeneráció, intravitreális ranibizumab, optikai koherencia tomográfia (OCT), centrális retinavastagság (CRT)

KEYWORDS

cataract surgery, age related macular degeneration, intravitreal ranibizumab, optical coherence tomography (OCT), central retinal thickness (CRT)

BEVEZETÉS

Az időskori macula degeneráció (AMD) a fejlett országokban a kezelhetetlen vakság vezető oka 50 éves kor felett (11). A neovaszkuláris forma felelős általában a hirtelen kialakuló, nagyfokú látásromlásért, amelynek lényege új, kóros, chorioideából származó erek képződése a macula alatt, illetve a macula területén, megbontva a neuroszensoros retina normál anatómiáját és funkcióját az ideghártya éleslátásért felelős területén (3, 11).

Ebben a folyamatban alapvető szerepet tölt be a VEGF-A (vaszkuláris endotheliális növekedési faktor-A), egy olyan citokin, amely angiogén hatású és fokozza az erek permeabilitását. A ranibizumab (Lucentis) egy humanizált, rekombináns, monoclonalis antitest antigén-kötő fragmentuma (Fab), amely a VEGF-A összes formáját neutralizálja, így alkalmas a subfoveális neovaszkuláris forma kezelésére (11). A VEGF-gátló Lucentisszel végzett klinikai vizsgálatok eredményei kedvezőek voltak: a klinikai vizsgálatokban referenciaként tekintett háromsornyi visusromlás a követés 12, illetve 24 hónapja alatt a betegek 90-95%-ánál elkerülhetővé vált, 33-40%-uknál pedig háromsornyi látásjavulást tapasztaltak (2, 11). A Lucentis hatékonyságának objektív vizsgálatára alkalmas a centrális fovea vastagság optikai koherencia tomográfiával (OCT) történő mérése. A CATT Research Group (15) egy év után havonta történő ranibizumab kezelés mellett átlagosan $196 \pm 176 \mu\text{m}$ -es csökkenést tapasztalt, más tanulmányokban (10) $100 \pm 92,4 \mu\text{m}$ -es csökkenést írtak le a legjobb látóélesség elérésekor mérve a centrális foveavastagságot.

Világszerte a szürke hályog a vakság vezető oka, bár a fejlett országokban (ahol adott a terápiás lehetőség, amely jelenleg műtéti beavatkozást jelent), elsősorban az enyhe, illetve mérsékelt látásromlásért felelős. A kataraktaműtét ma már rutin eljárásnak számít, amely hatékonynak és biztonságosnak bizonyult. Tekintve, hogy ennek a kór-

képnek a gyakorisága is nő az életkor előrehaladtával, az időskori macula degeneráció és a katarakta gyakran együtt fordul elő. Feltételezhető, hogy hasonló okok, illetve kockázati tényezők szerepelnek a két kórkép kialakulásában (1, 5). Másrészt a szürke hályog védőfaktoraként is elképzelhető, mivel a napfény kiszűrésében (főként a kék fényt és UV-sugárzást illetően) közrejátszhat, bár a napfénynek az AMD kialakulásában, illetve progressziójában betöltött szerepét vizsgáló kutatások nem egybehangzóak (1).

Figyelembe véve, hogy a két kórkép gyakran együtt jelentkezik, fontos lenne azt felmérnünk, milyen következményekkel jár a kataraktaműtét egy AMD-s betegen, befolyásolja-e annak progresszióját, illetve mikorra érdemes időzíteni a műtétet, hogy ne fokozzuk a romlást. Jelen kutatásban azt vizsgáltuk, milyen hatással van a látóélességre és a maculavastagságra a szürke hályog-műtét intravitreális ranibizumab kezelésben részesülő exsudatív típusú időskori macula degenerációban szenvedő betegeknél.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Prospektív vizsgálatban 84 beteget ($73,0 \pm 7,1$ év) követtünk, akiknél exsudatív időskori macula degeneráció miatt 2009. január 1. és 2009. december 31. között kezdtük meg az intravitreális ranibizumab (Lucentis) kezelést. A funkcionális és anatómiai eredményeket azon 21 betegnél értékeltük, akiknél a ranibizumab kezelés megkezdése óta a kezelt szemén szürkehályog-műtétet végeztünk. A 21 betegből 11 nő és 10 férfi beteg volt, átlagos életkoruk $78,3 \pm 5,7$ év volt, a legfiatalabb beteg 67 éves, a legidősebb beteg pedig 87 éves volt. 11 beteg esetében a jobb szemén, 10 beteg esetében pedig a bal szemén történt a kezelés, illetve a kataraktaműtét. Minden beteg legalább 3 intravitreális injekcióban részesült a műtét elvégzése előtt, az utolsó kezelés és a műtét

között legalább 2 hónap eltelt (átlagosan $6,7 \pm 4,7$ hónap). A kataraktaműtétek phaco-technikával történtek 2009. 12. 01. és 2011. 12. 01. között. Az átlagos követési idő a műtét után $17,1 \pm 7,2$ hónap volt.

A funkcionális változás meghatározásához a legjobb korrigált látóélességet vizsgáltuk a kataraktaműtét előtt, illetve azt követően 1 hónappal. A visust ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) táblával határoztuk meg: az 1 méterről olvasott betűk számát vettük figyelembe.

Az anatómiai változást OCT (Optikai Koherencia Tomográfia) segítségével mértük fel. A centrális retina vastagságokat vizsgáltuk a kataraktaműtét előtt közvetlenül, illetve a műtét után 1 hónappal. A méréseket Zeiss Stratus OCT-készülékkel végeztük.

Vizsgáltuk ezen kívül azt is, hogy a betegek hány injekcióban részesültek összesen a műtét előtt, illetve hány hónappal az utolsó injekció beadása után történt a műtét, valamint felmértük azt is, összesen hány beteg igényelt további Lucentis kezelést a műtét utáni követési idő alatt. Kontrollcsoportként olyan 21 beteget választottunk, akik szintén nedves típusú macula degeneráció miatt részesültek intravitreális ranibizumab kezelésben, de a kezelés időtartama alatt náluk nem történt kataraktaműtét. Kétféleképpen használtunk annak eldöntésére, hogy a két csoport között a havi átlagos injekciószükségletben volt-e szignifikáns különbség, illetve Fisher-féle exact teszttel elemeztük, hogy az újratekezésre szoruló betegek számában volt-e szignifikáns különbség.

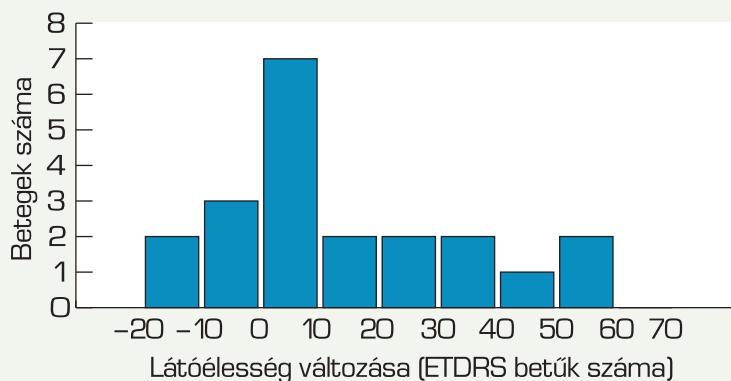
Azt, hogy a legjobb korrigált látóélességek, illetve centrális retinavastagságok tekintetében történt-e szignifikáns változás, Wilcoxon-tesztet határoztuk meg. A p-értéket 0,05 alatt tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Szintén Wilcoxon-tesztet használtunk annak eldöntésére, történt-e szignifikáns változás az átlagos havi

Lucentis injekció szükségletben. A statisztikai analízist STATISTICA 8.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA) programmal végeztük. A szignifikanciaszintnek a $p=0,05$ értéket választottuk.

EREDMÉNYEK

Az értékelést összesen 21 beteg 21 szeme alapján végeztük. A betegek a műtétet megelőzően átlagosan $4,2 \pm 2,1$ (legalább három, legfeljebb tizenkettő) intravitreális ranibizumab injekcióban részesültek. A legelső injekció beadását követően átlagosan $13,8 \pm 7,4$ hónap (legkevesebb 5, legfeljebb 27 hónap) elteltével történt a katarakta operációja, a műtét előtti utolsó injekció és a műtét között pedig átlagosan $6,7 \pm 4,7$ hónap (legkevesebb 2, legfeljebb 21 hónap) telt el. A műtétet követően a követési idő alatt összesen 6 beteg (28%) igényelt további ranibizumab kezelést, nekik átlagosan $2,3 \pm 1,2$ injekcióra volt szükségük. A műtét előtti betegenkénti havi átlagos injekciószám $0,38 \pm 0,2$ volt, a műtét után ez az érték $0,03 \pm 0,06$ -ra változott. Vizsgálatunkban minden betegnél csökkent az egy hónapra eső ranibizumab injekció szükséglet. Ez statisztikailag szignifikánsan kevesebb injekciót jelent a műtét előtti injekcióadás gyakoriságához képest ($p=0,00006$). Mivel átlagosan az első injekció után 13,8 hónap elteltével történt a műtét, a kontrollcsoportunkban is az első kezelést követő 13. hónap elteltével mértük fel, havonta átlagosan hány injekcióra volt szükség.

2. ábra: Kataraktaműtét utáni legjobb korrigált látóélesség-változás eloszlása



gosan hány injekcióra volt szükség. Az eredmény átlagosan $0,063 \pm 0,09$ darab injekció lett. Összevetve a két csoportot nem találtunk szignifikáns különbséget ($p=0,21$). A kontrollcsoportunkban 12 beteg (57%) igényelt további Lucentis kezelést, Fisher-féle exact teszttel elemezve nem volt szignifikáns különbség a két csoport között ($p=0,059$).

A kataraktaműtétet közvetlenül megelőzően a legjobb korrigált látóélesség az 1 méterről olvasott betűk számát figyelembe véve $36,9 \pm 19,7$ betű volt. A műtétet követően 1 hónappal a visus $53,1 \pm 18,34$ betűre változott. A változás átlagosan $16,2 \pm 19,5$ betűjavulás volt (1. ábra). A 21 betegből összesen 16 betegnél tapasztaltunk javulást, 2 betegnél nem változott a visus, 3 betegnél pedig romlott (2. ábra). A legjobb korrigált látóélesség tekintetében a műtétet követően szignifikáns javulást tapasztaltunk ($p=0,002$).

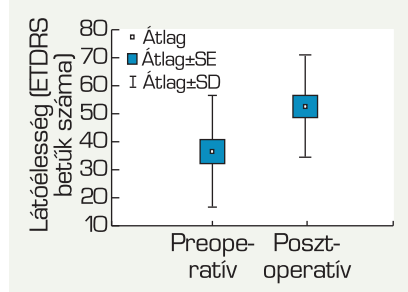
A centrális retinavastagság a műtétet megelőzően átlagosan $281,81 \pm 247,3$ mikrométer volt, a műtét után átlagosan $280,4 \pm 152,4$ mikrométer. Az átlagos centrális retinavastagság-változás $63,6 \pm 99,37$ mikrométer volt (3., 4. ábra), a változás -41 mikrométertől $+262$ mikrométerig terjedt. A változás nem volt szignifikáns a Wilcoxon-teszt alapján ($p=0,77$).

MEGBESZÉLÉS

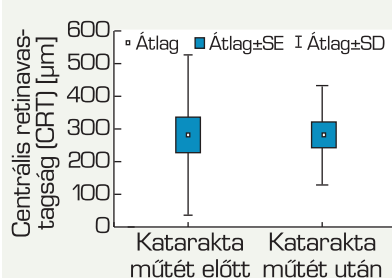
Tanulmányunkban azt vizsgáltuk, hogyan hat a kataraktaműtét intravitreális ranibizumab kezelésben részesülő exsudatív típusú időskori macula degenerációban szenvedő betegeknél.

A szürkehályog-műtét AMD-re gyakorolt hatását az 1980-as évek óta már több kutatás során vizsgálták, amelyek azonban nem voltak egybehangzóak (8). Több vizsgálatban összefüggést találtak szürkehályog-műtét, illetve az AMD progressziója, előrehaladott típusú AMD kialakulása között (6, 9, 16). A Beaver Dam Eye Study az időskori macula degeneráció 10 éves előfordulása, illetve a katarakta és kataraktaműtét közötti korrelációt vizsgálta egy populáció szintű kohorsz vizsgálatban. Ők a vizsgálatban a kataraktát, különösen a nukleáris típusút, fokozott rizikófaktoroknak találták a korai AMD kialakulásában, azoknál pedig, akik kataraktaműtéten estek át, fokozott rizikót találtak az AMD prog-

1. ábra: Legjobb korrigált látóélesség kataraktaműtét előtt és azt követően ETDRS-táblán mérve ($p=0,002$)

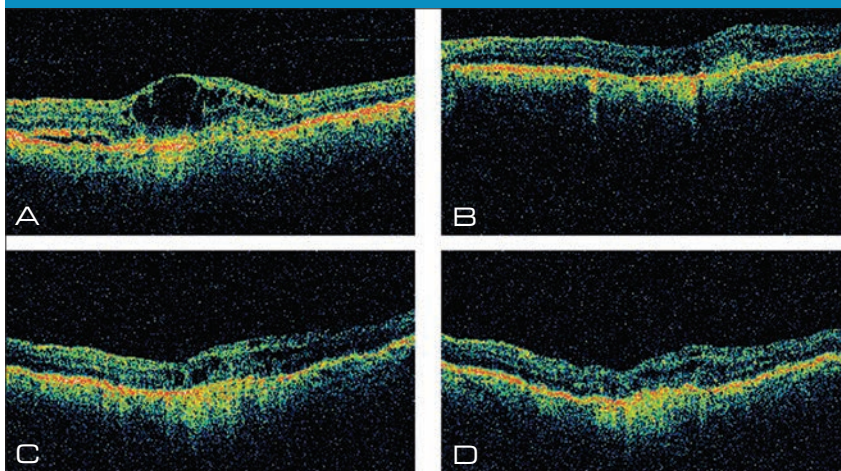


3. ábra: Centrális retinavastagság (CRT) kataraktaműtét előtt és utána egy hónappal ($p=0,77$)



4. ábra: Egyik betegünk centrális retina vastagságának változása OCT-felvételeken ábrázolva. A Lucentis kezelést megelőzően jelentős mennyiségű intra- és subretinalis folyadék volt látható a macula centrális részén, amely nagymértékben csökkent az injekciók adását követően, a kezeléseket után kissé csökkent. Az ödéma mértéke nem fokozódott lényegesen kataraktaműtét után.

A: Első ranibizumab injekció adása előtt (2009. 04.); B: Negyedik ranibizumab injekció adása után (2009. 12.); C: Kataraktaműtét előtt (2010. 09.) – visus: 50 betű, centrális retinavastagság: 216 μm ; D: Kataraktaműtét után (2011. 04.) – visus: 70 betű, centrális retinavastagság: 265 μm



ressziójára, illetve a késői típusú AMD kialakulására (9). Wang és munkatársai a Beaver Dam Eye Study és a Blue Mountains Eye Study longitudinális adatait felhasználva a két populációsintű vizsgálat kombinált analízisét végezték el. Azt állapították meg, hogy az idősebb embereken elvégzett kataraktaműtét és a késői típusú időskori macula degeneráció (beleértve a nedves típust) kifejlődésének kockázata között összefüggés állhat fent (16). Freeman és munkatársai 3 populációsintű vizsgálat adatait felhasználva arra a megállapításra jutottak, hogy lehet összefüggés a kataraktaműtét és az előrehaladott AMD prevalenciája között. Arra nem tudtak választ adni ez alapján a kutatás alapján, hogy az előrehaladott AMD a kataraktaműtét következménye-e, vagy pedig azonosak a rizikó tényezők (6). Más vizsgálatokban nem találtak összefüggést az AMD progressziója és a kataraktaműtét között (4, 5,

13). Sutter és munkatársai kutatásai nem támasztották alá azt a feltételezést, hogy a pseudophakia a nedves típusú AMD fontos rizikófaktor (13). Az Age-Related Eye Disease Study (AREDS)-ban (4), egy multicentrikus, randomizált, prospektív vizsgálatban 4577 (8050 szem) beteg adatait használták fel, akik különböző stádiumú időskori macula degenerációban szenvedtek. A követési idő 11 év volt, amely idő alatt rendszeresen követték a betegeket, figyelve a neovaszkuláris AMD, illetve geográfikus atrófia kialakulását. Az eredmények alapján ők sem találtak összefüggést a kataraktaműtét és az előrehaladott AMD-be történő progresszió között. Dong és munkatársai (5) a kataraktaműtétet követő egy hét és egy év közötti időszakot megfigyelve a neovaszkuláris AMD alacsony előfordulása alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a szürkehályog-műtét nem rizikófaktor az AMD progressziójának.

Újabb tanulmányokban VEGF-gátlóval kezelt nedves típusú AMD-s betegeken vizsgálták a kataraktaműtét hatását: az eredmények biztatóak lettek, a kataraktaműtét hatékonynak bizonyult (7, 12, 14). Rosenfeld és munkatársai (12) azt vizsgálták retrospektíve a harmadik fázisú ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD) és MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD) tanulmányokban, hogy van-e haszna a kataraktaműtétnek ranibizumab terápia alatt álló neovaszkuláris AMD-ben szenvedő betegeknél. Vizsgálataik alapján a kataraktaműtét biztonságosnak és hatékonynak bizonyult ennél a betegcsoportnál, átlagosan több mint 2 sor látóélesség javulást lehetett megfigyelni ETDRS-táblán történő vizsgálatok alapján. Furino és munkatársai (7) kombinált phacoemulsificatio, IOL-beültetés és egyszeri bevacizumab injekció hatását vizsgálták szignifikáns látásromlást okozó katarakta, illetve subfoveális neovaszkularizációval együtt járó időskori macula degeneráció esetében. Az eljárás hatékonynak és biztonságosnak bizonyult: a visus szignifikánsan javult, mindemellett a centrális foveális vastagság szignifikánsan csökkent. Tabandeh és munkatársai (14) szintén szignifikáns látásjavulást tapasztaltak kataraktaműtét után VEGF-gátlóval kezelt nedves típusú AMD-ben szenvedő betegeknél, viszont nem voltak gyakoribbak sem a perioperatív szövődmények, sem a kóros macularis folyamatok. Dr. Horváth Adrienn (Pécsi Tudományegyetem, Szemészeti Klinika) 2011-ben a SHIOL (Societas Hungarica Ad Implantandum Oculi Lenticulam) kongresszuson, 2012-ben az MSZT (Magyar Szemorvostársaság) kongresszusán tartott előadást hasonló témában (Mikor operáljuk meg az intravitreális VEGF-gátlóval kezelt AMD-s beteg kataraktáját?). Ő és munkatársai (Pámer Zsuzsanna,

Tóth-Kovács Katalin – Pécsi Tudományegyetem, Szemészeti Klinika) 5 betűjavulást tapasztaltak a kataraktaműtét után (39-ről 44 betűre javult a látóélesség ETDRS-táblával mérve), az átlagos retinavastagság a műtétet megelőző 269-ről a műtét után egy hónappal átlagosan 310 mikrométerre változott, a követési idő végére (műtét után átlagosan 11 hónap) szignifikáns változást nem mutatott a közvetlen műtét előtti értékhez képest.

Mi a vizsgálatunkban VEGF-gátló kezelés alatt álló nedves típusú AMD-s betegeknél vizsgáltuk a kataraktaműtét hatását. A látóélesség javulása szignifikánsnak bizonyult: átlagosan 16 betű (több mint 3 sor) javulást tapasztaltunk a műtétet követően ETDRS-táblán mérve a visust, amely bizonyítja a kataraktaműtét hatékonyságát látóélesség tekintetében. Objektíve vizsgálva a műtét következményeit, megnéztük, hogyan változott a centrális retinavastagság műtét után 1 hónap-

pal. OCT-készülékkel mérve nem találtunk szignifikáns változást (a növekedés 63,6+99,37 mikrométer volt, amely csak minimális exsudatio fokozódásnak tekinthető), ez alapján a betegség nem progrediált, a műtét biztonságosnak bizonyult. Ezt a műtét utáni VEGF-gátló injekcióval történő újramezelések szükségessége alapján is kimondhatjuk: műtét után a betegeknek csak a 28%-a igényelt további kezelést az átlagos követési idő alatt, a műtét utáni egy hónapra eső injekciószükséglet szignifikánsan kevesebb volt a műtét előtti időszakhoz képest. Az újramezelések alacsony száma alapján úgy tűnik, hogy megfelelő volt a kataraktaműtét időzítése. Kontrollcsoportunkkal összehasonlítva, akiknél nem történt kataraktaműtét, nem volt szignifikáns különbség sem az injekcióadás gyakoriságának tekintetében, sem az újramezelt betegek arányát tekintve (sőt, a kontrollcsoportunkban kétszer annyi volt az újra-

kezelt betegek száma, illetve a havi átlagos injekciószám). Ez szintén alátámasztja azt a feltevésünket, hogy a műtét nem fokozza a betegség progresszióját.

Eredményeink korrelálnak az előbb említett kutatásokkal, amelyekben VEGF-gátló kezelés alatt álló AMD-s betegeken vizsgáltak a kataraktaműtét hatékonyságát (7, 12, 14). Bár a kataraktaműtétnek az AMD kialakulására és progressziójára gyakorolt hatását vizsgáló tanulmányok nem egybehangzóak (4, 5, 6, 8, 9, 13, 16), úgy tűnik, hogy VEGF-gátló kezelés mellett a kataraktaműtét után nem várható, hogy a nedves AMD progrediálna, sőt inkább további javulás tapasztalható.

KÖVETKEZTETÉSEK

Összefoglalva intravitreális ranibizumab kezelés alatt álló nedves típusú időskori macula degenerációban szenvedő betegeknél a kataraktaműtét hatékonynak bizonyult, a műtét-től további látásjavulást várhatunk.

IRODALOM

1. Bockelbrink A, Roll S, Ruether K, et al. Cataract surgery and the development or progression of age-related macular degeneration: A Systematic Review. *Survey of Ophthalmology* 2008; 53: 359–367.
2. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432–1444.
3. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009; 116: 57–65.e5.
4. Chew EY, Sperduto RD, Milton RC, et al. Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report 25. *Ophthalmology* 2009; 116: 297–303.
5. Dong LM, Stark WJ, Jefferys JL, et al. Progression of age-related macular degeneration after cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1412–1419.
6. Freeman EE, Munoz B, West SK, et al. Is there an association between cataract surgery and age-related macular degeneration? Data from three population-based studies. *Am J Ophthalmology* 2003; 135: 849–856.
7. Furino C, Ferrara A, Cardascia N, et al. Combined cataract extraction and intravitreal bevacizumab in eyes with choroidal neovascularization resulting from age-related macular degeneration. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 1518–1522.
8. Klein BE. Is the risk of incidence or progression of age-related macular degeneration increased after cataract surgery? *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1528–1529.
9. Klein R, Klein BE, Wong TY, et al. The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1551–1558.
10. Lukács R, Tóth-Kovács K, Pámer Zs. Anatómiai és funkcionális javulás korrelációja intravitrealis VEGF-gátló injekcióval kezelt időskori macula degenerációban szenvedő betegeknél. *Szemészet* 2010; 147: 127–132.
11. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1419–1431.
12. Rosenfeld PJ, Shapiro H, Ehrlich JS, Wong P; MARINA and ANCHOR Study Groups. Cataract surgery in ranibizumab-treated patients with neovascular age-related macular degeneration from the phase 3 ANCHOR and MARINA trials. *Am J Ophthalmology* 2011; 152:793–798.
13. Sutter FK, Menghini M, Barthelmes D, et al. Is pseudophakia a risk factor for neovascular age-related macular degeneration? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 1472–1475.
14. Tabandeh H, Chaudhry NA, Boyer DS, et al. Outcomes of cataract surgery in patients with neovascular age-related macular degeneration in the era of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 677–682.
15. The CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897–1908.
16. Wang JJ, Klein R, Smith W, et al. Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy: Pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains eye studies. *Ophthalmology* 2003; 110: 1960–1967.

Az intravitrealis aflibercept alkalmazása az időskori macula degeneráció kezelésében

NÉMETH JÁNOS*

Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest
(Igazgató: Prof. Dr. Németh János egyetemi tanár)

Célkitűzés: Az időskori macula degeneráció (AMD) a leggyakrabban vaksághoz vezető betegség hazánkban. A jelen közlemény célja, hogy a VIEW 1- és VIEW 2-vizsgálatok eredményei alapján összefoglalja az AMD új kezelési lehetőségének publikált eredményeit.

Módszer: A VIEW 1 és VIEW 2, kettős vak, multicentrikus, kontrollált, randomizált vizsgálatokba összesen 2419 nedves AMD-s beteget vontak be négy kezelési ágon: 0,5 mg, illetve 2 mg intravitrealis aflibercept havonta, 2 mg aflibercept minden második hónapban az első három hónapban adott feltöltő kezelés után, vagy 0,5 mg ranibizumab intravitrealis injekció havonta.

Eredmények: Mindhárom aflibercept adagolás eredménye kimutatta az aflibercept kezelés non-inferioritását és klinikai azonosságát az elsődleges végpont elérése tekintetében a havonta alkalmazott ranibizumab intravitrealis injekcióhoz viszonyítva. A lokális és az általános mellékhatások tekintetében sem észleltek különbséget.

Következtetések: Az ismertetett multicentrikus vizsgálatok bizonyították az aflibercept intravitrealis kezelés hatékonyságát AMD-ben. A bevezető három egymást követő havi aflibercept után kéthavonta adott aflibercept intravitrealis injekció is azonos hatást mutatott a havonta adagolt ranibizumab intravitrealis injekcióval. Ez a ritkább, kéthavi alkalmazási szükséglet a szükséges szemészeti vizsgálatok számát is felezi.

Intravitreal aflibercept in the treatment of age-related macular degeneration

Aims: The age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of blindness in Hungary. The aim of the present article is to summarize the published results of a new treatment modality of AMD based on the results of VIEW 1 and VIEW 2 studies.

Methods: In the VIEW 1 and VIEW 2 studies, altogether 2419 patients were randomized into four treatment groups: 0.5 mg or 2 mg monthly aflibercept intravitreal injection, 2 mg aflibercept every 2 months after 3 monthly initial doses, or ranibizumab 0.5 mg monthly.

Results: All aflibercept treatment groups exhibited noninferiority and clinically equivalent effect to monthly ranibizumab in the access of the primary endpoint. The local and general adverse events were also similar.

Conclusions: The VIEW 1 and VIEW 2 multicenter studies proved the efficacy of aflibercept intravitreal treatment in AMD. After 3 initial monthly injections, one injection in every second month was also equivalent to monthly ranibizumab intravitreal injections. This less frequent, bi-monthly treatment necessity reduces the number of necessary eye examinations, as well.

KULCSSZAVAK nedves időskori macula degeneráció, aflibercept, ranibizumab, intravitrealis injekció

KEYWORDS wet age-related macular degeneration, aflibercept, ranibizumab, intravitreal injection

*Financial interest: Dr. Németh János az Eylea Orvostanácsadó Testület tagja

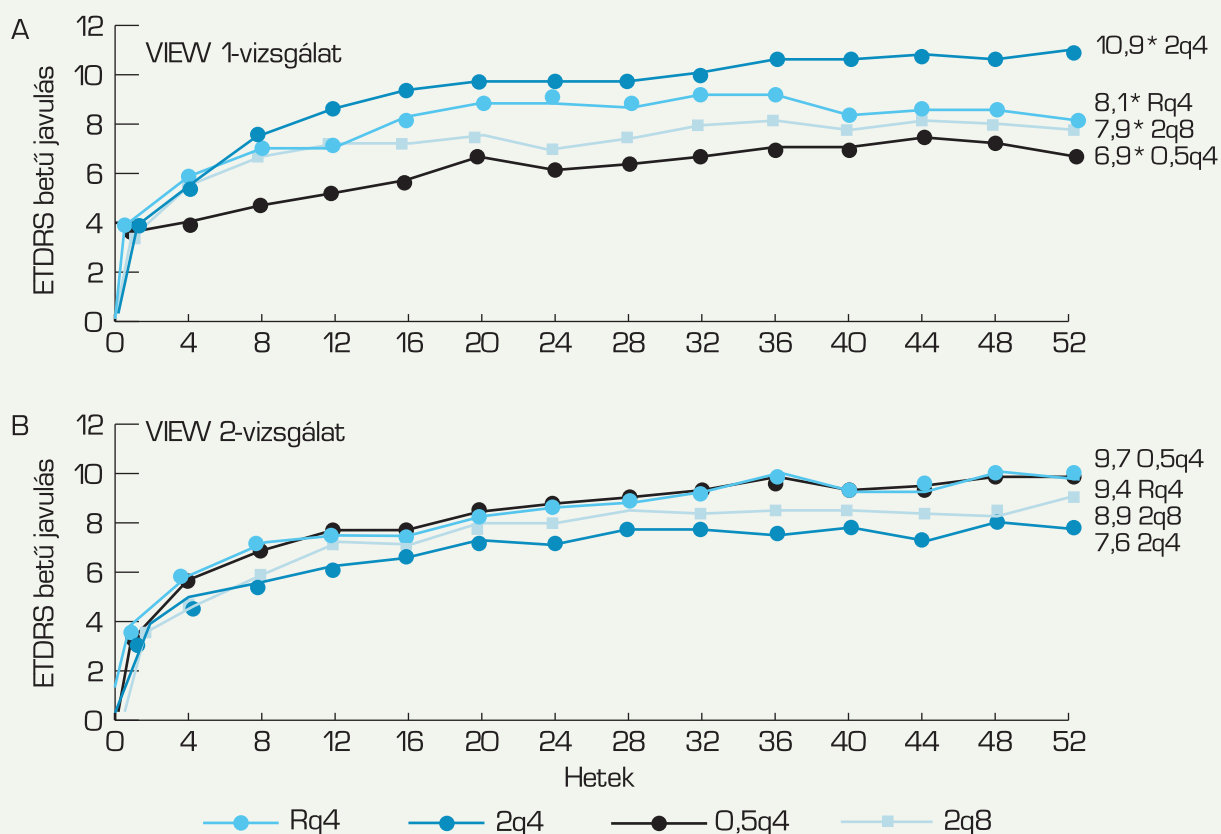
Az időskori macula degeneráció (AMD) nedves formája a vakság leggyakoribb oka az iparilag fejlett országokban, így hazánkban is. Az átlagos életkor növekedése a betegek számának növekedését vetíti elő. A betegség kezelése és a vakság elkerülése csak az utóbbi évtizedekben vált lehetővé, előbb a lézerkezelés, majd a verteporfin fotodinamikus lézerkezelés bevezetésével, amelyek a látásromlást jelentősen lassították. A vaszkuláris endothelialis növekedési faktor (VEGF) ellenes anyagok, az anti-VEGF intravitrealis injekciók bevezetése további előrelépést jelen-

tett, mert alkalmazásukkal a látásjavulás is elérhetővé vált. Az anti-VEGF szerek az időskori macula degeneráció nedves formájában a maculatáji érújdonképződés és ödéma visszaszorítása révén hatnak.

Világviszonylatban jelenleg a leggyakrabban alkalmazott AMD kezelés a ranibizumab intravitrealis injekció adása. Kiterjedten vizsgálták az injekciók adásának legideálisabb időzítését, amely két szempontból fontos: a terápiás költség (ellenőrzések gyakorisága és a kezelések költségei) valamint az injekció szövődményeinek és mellékhatásainak csökkentése. Jelenleg a ranibizumab legáltalánosabb hazai

alkalmazási ütemezése szerint az első három hónapban 1-1 injekció adása indikált, majd ezt követően az első kezelési évben átlagosan még további 3-4 injekció adása válik általában szükségessé (pro re nata, PRN kezelési séma). A CATT (Comparison of AMD Treatments Trials) kimutatta, hogy a havi ranibizumab kezeléshez képest a PRN ranibizumab kezelés némileg (1,7 betűvel) rosszabb látóélességet eredményezett, amely nem jelentett statisztikai különbséget (1, 2). Ezt az eredményt erősítette meg a HARBOR-vizsgálat is (3). Ugyanakkor a PRN-kezelés a havi fix kezeléshez képest szignifikánsan rosszabbnak bizonyult az optikai koherencia tomográfiával (OCT) ész-

1. ábra: A legjobb korrigált látóélesség átlagos változása a kiindulástól az 52. hétig a VIEW vizsgálatokban Heier JS és mtsainak cikke alapján (9). A vonaldiagramm értékei a látott betűk számának változását mutatja a vizsgálat kezdetétől az 52. hétig. Egyedül csak a 2q4 intravitrealis aflibercept kezelés eredménye volt szignifikánsan eltérő a ranibizumab kezeléstől (* $p=0,005$) a VIEW 1-vizsgálatban. Rq4: 0,5 mg ranibizumab havonta; 0,5q4: 0,5 mg IAI havonta; 2q4: 2 mg IAI havonta; 2q8: 2 mg IAI minden 2. hónapban a 3 bevezető havi dózis után; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IAI: intravitrealis aflibercept injekció



lehető retina folyadék jelenlétét illetően (1, 2, 4). A PRN-kezelés a kezelésszámot lényegesen csökkenteni tudja, azonban a havi ellenőrző vizsgálatok szükségessége továbbra is fennmarad.

Az intravitrealis aflibercept injekció (IAI, amely korábban VEGF Trap-Eye néven is ismert volt) egy fúziós fehérje, amely a humán VEGF receptor-1 és -2 extracelluláris doménjeinek egyes részeit a humán IgG1 Fc részéhez kapcsolva tartalmazza. Az aflibercept kötődési affinitása a VEGF-hez sokkal erősebb, mint a ranibizumabé vagy a bevacizumabé (5). Az aflibercept hatásideje emiatt lényegesen hosszabb (6), amely ritkább alkalmazást tesz lehetővé (7, 8). Ezeket a korai eredményeket erősítették meg a közel-

múltban publikált két fázis 3-as vizsgálat (VIEW 1, VIEW 2) egyéves eredményei (9), amelyeket az alábbiakban foglalunk össze.

A VIEW 1- és VIEW 2-vizsgálatokban (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD) az egy és a kéthavi fix IAI-t hasonlították össze a havonta adott 0,5 mg ranibizumab hatásával (9). Az aflibercept adagolása háromféle volt: 0,5 mg havonta, 2 mg havonta, illetve 2 mg minden második hónapban a három hónapos havi 2 mg bevezető dózis után. A VIEW 1-vizsgálatban 154 vizsgálólé hely vett részt, amíg a VIEW 2-vizsgálatban 172 centrum. A vizsgált AMD-s betegek száma összesen 2419 volt, aktív fovea alatti chorioidealis érújdonképződéssel (CNV) vagy a foveát is

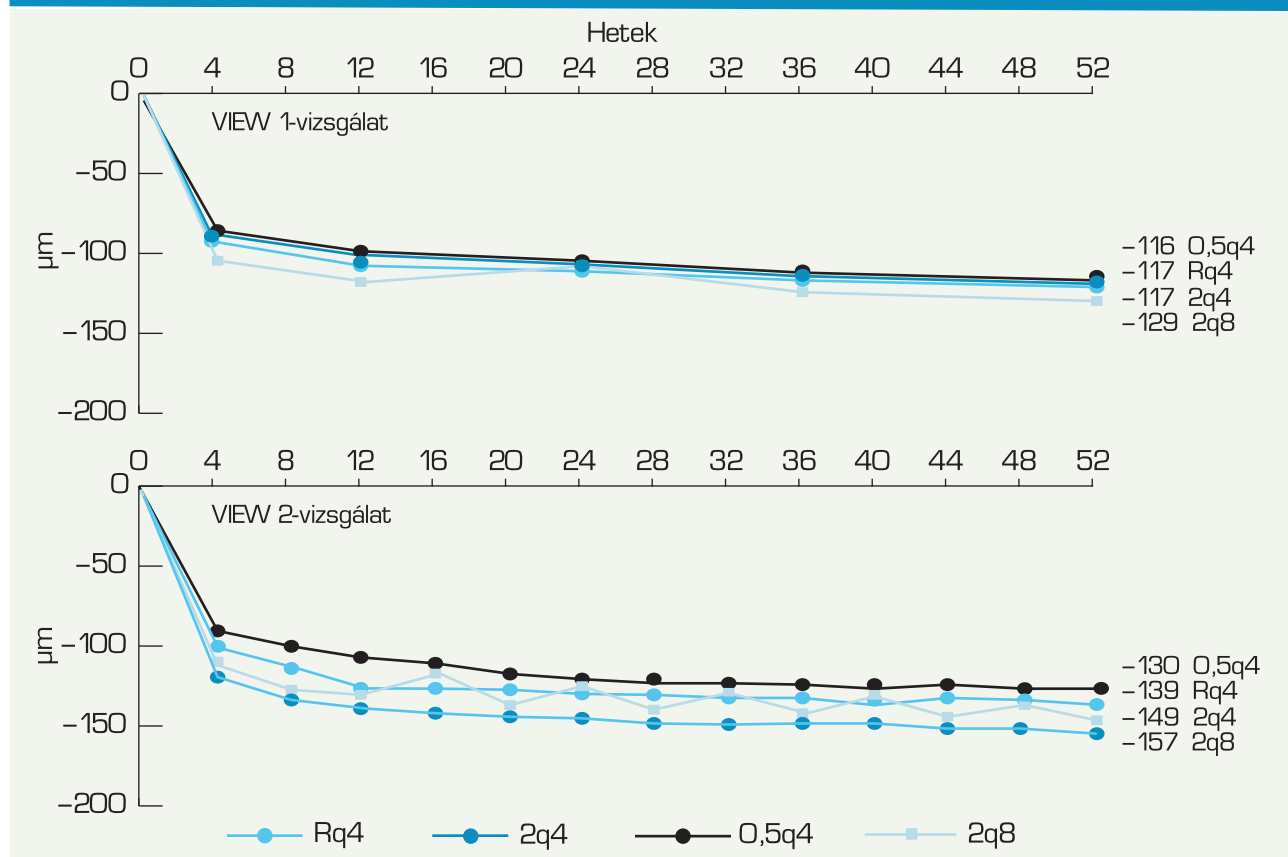
érintő szivárgással járó juxtafovealis lézióval.

A VIEW 1- ÉS A VIEW 2-VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI (9)

Mindkét vizsgálatban a látásukat megőrző személyek száma hasonló volt minden kezelési ágon (93,8%-96,3%), és az eredmények mindhárom aflibercept kezelési csoport noninferioritását, és az aflibercept azonos klinikai hatását igazolták a havonta adott ranibizumabhoz viszonyítva.

A látóélesség-változás tekintetében az összes kezelési csoportban az eredmények hasonlóan alakultak: az első injekciót követően gyors látóélesség-javulás lépett fel, amelyet

2. ábra. A centrális retina vastagság átlagos változása a kiindulási értékhez viszonyítva a VIEW vizsgálatokban Heier JS és mtsainak cikke alapján (9). A VIEW 1 vizsgálatban OCT-vizsgálatot végeztek a vizsgálat indításakor, majd a 4., 12., 24., 36. és 52. héten. A VIEW 2-vizsgálatban minden megjelenéskor elvégezték az OCT-vizsgálatot. Rq4: 0,5 mg ranibizumab havonta; 0,5q4: 0,5 mg IAI havonta; 2q4: 2 mg IAI havonta; 2q8: 2 mg IAI minden 2. hónapban a 3 bevezető havi dózis után; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IAI: intravitrealis aflibercept injekció



további javulás követett, és amely jó eredmény tartósnak bizonyult, és a vizsgálat végéig fennmaradt (átlagosan összesen 6,9-10,9 ETDRS betű javulás) (1. ábra). Hasonlóan, a legalább 15 ETDRS betű látásjavulást mutatók százalékos aránya a vizsgálatok befejezésekor minden kezelési száron statisztikailag azonos volt (24,9%-37,5%). A vizsgált anatómiai jellemzők (az aktív CNV területe, centrális retina vastagság) tekintetében mindkét vizsgálat mindegyik kezelési ágán hasonló kedvező változásokat észleltek (2. ábra). A retina-vastagság az első injekció után erősen csökkent, amelyet kisfokú további csökkenés követett, és amely eredmény a vizsgálat végéig megmaradt. Meg-

említendő, hogy a VIEW 2-vizsgálatban, ahol a retina vastagságot havonta mérték OCT-vel, a kéthavonta adott aflibercept esetén kisfokú retina vastagság fluktuációt észleltek (17-8 mikron között), amelynek nem volt észlelhető hatása a látóélességre.

A mellékhatások tekintetében nem észleltek eltérést az aflibercept és a ranibizumab kezelés között. Az intravitrealis aflibercept kezelést a betegek jól tolerálták.

Összefoglalva elmondható, hogy nedves típusú időskori macula degenerációban az aflibercept intravitrealis injekciós kezelés mindhárom adagolási módban statisztikailag azonos klinikai hatást ért el, mint a havonta alkalmazott rani-

bizumab intravitrealis injekció: mind a látóélesség, mind az anatómiai jellemzők hasonló javulást mutattak. Kiemelendő, hogy a bevezető három egymást követő havi aflibercept után kéthavonta adott aflibercept intravitrealis injekció is azonos hatást mutatott a havonta adagolt ranibizumab intravitrealis injekcióval.

Ez a ritkább, kéthavi alkalmazási szükséglet egyúttal a szükséges vizsgálatok számát is felezi. A bevezető három hónap után elegendő a beteget kéthavonta ellenőrizni és az aflibercept intravitrealis injekciót kéthavonta beadni, ami jelentősen csökkenti a betegek, hozzátartozók és az egészségügyi ellátók terhelését.

IRODALOM

1. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897–908.
2. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012; 119: 1388–98.
3. Suter IJ, Yau L, Lai P. HARBOR Study: One-year results of efficacy and safety of 2.0 mg versus 0.5 mg ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: E-Abstract 3677.
4. IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012; 119: 1399–411.
5. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 11393–8.
6. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 667–8.
7. Heier JS, Boyer D, Nguyen QD, et al, CLEAR-IT 2 Investigators. The 1-year results of CLEAR-IT 2, a phase 2 study of vascular endothelial growth factor Trap-Eye dosed as-needed after 12-week fixed dosing. *Ophthalmology* 2011; 118: 1098–106.
8. Brown DM, Heier JS, Ciulla T, et al, CLEAR-IT 2 Investigators. Primary endpoint results of a phase II study of vascular endothelial growth factor Trap-Eye in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011; 118: 1089–97.
9. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-Eye) in the wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119: 2537–2548.

LEVELEZÉSI CÍM

Prof. dr. Németh János, 1085 Budapest, Mária u. 39.
E-mail: nemeth.janos@med.semmelweis-univ.hu

Nem-arteritises elülső ischaemiás opticus neuropathia

GERGELY RÓBERT, NAGY ZOLTÁN ZSOLT

Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest
(igazgató: Prof. Dr. Németh János egyetemi tanár)

Célkitűzés: A nem-arteritises elülső ischaemiás opticus neuropathia patogenézistől a kezelésig történő irodalmi áttekintése.

Módszer: Elektronikus adatbázisokat használva kezdeti alapul áttanulmányoztuk a nem-arteritises anterior ischaemiás opticus neuropathiáról megjelent közlemények döntő többségét, amelyeknek alapján olyan összefoglaló írást szándékoztunk magyar nyelven közölni, amely tükrözi a nemzetközi szemléletet a kórkép kialakulásáról, a klinikai képről és a kezelési lehetőségekről.

Eredmények: A nem-arteritises elülső ischaemiás opticus neuropathia előfordulási gyakoriságára vonatkozóan kevés adatot találtunk az irodalomban. A betegség patogenézisének tekintetében nemzetközi szinten elfogadott álláspont az, hogy a hátsó ciliáris artériák keringészavara az elsődleges diszfunkció, azonban a látóideg-főt érintő másodlagos elváltozásokról és azok ok-okozati összefüggéséről megoszlanak a vélemények. A kórkép etiológiáját mindegyik közlemény multifaktoriálisnak írja le. A betegség gyógyítására több próbálkozás történt, ezek közül a műtéti beavatkozások eddig sikertelenek vagy nem egyértelműen bizonyítottak voltak. A gyógyszeres kezelések egy csoportja a szem keringésének általános javítását célozza meg, más részük a látóidegfő és ideghártya másodlagos elváltozásainak megakadályozására, csökkentésére törekednek.

Következtetés: A nem-arteritises elülső ischaemiás opticus neuropathiáról az utóbbi két évtizedben jelentősen bővültek az ismereteink, azonban hatékony etiológiai kezelés a mai napig nem létezik. Fontos a betegség kockázati tényezőinek feltérképezése és kezelése, amely hatékonyan csak belgyógyász-szemész csapatmunka keretén belül működhet.

Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy

Objective: To review the literature of the non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy from its pathogenesis to the therapy.

Methods: Based on electronic databases search, we read and studied the majority of the publications regarding the non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, after which we intended to write a synopsis in Hungarian, which reflects the international approach of the disease pathogenesis, clinical picture and treatment options.

Results: In the literature we found a small amount of data regarding the incidence of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. The internationally accepted view for the pathogenesis of the disease is that the primary damage is the circulatory disturbance of the anterior ciliary arteries, however, the opinions regarding the secondary lesions affecting the optic nerve and the cause-and-effect relationship of these are debated. In every publication the disease etiology is regarded to be multifactorial. Several attempts were made to treat the disease, out of which the surgical attempts failed or were not clearly demonstrated. One group of the pharmacological treatments are designed to improve the general circulation in the eye, while others try to prevent or reduce the secondary lesions of the optic nerve head and the retina.

Conclusion: Our knowledge of the non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy increased significantly in the last two decades, but effective etiological treatment is still not available. It is important to explore and treat the risk factors of the disease, which can be effective only within the teamwork of an internal specialist and an ophthalmologist.

KULCSSZAVAK

ischaemiás opticus neuropathia, nem-arteritises anterior ischaemiás opticus neuropathia, nem-arteritises elülső ischaemiás opticus neuropathia

KEYWORDS

ischemic optic neuropathy, non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy

TERMINOLÓGIA ÉS KLASSZIFIKÁCIÓ

A nem-arteritises elülső ischaemiás opticus neuropathia azon súlyos látásromlást okozó betegségek közé tartozik, amelynek kezelése a mai napig kihívást jelent a szemorvos számára. Csoportosítását tekintve az ischaemiás opticus neuropathiák (ION) közé tartozik, amelyek a látóidegfő érintettségének helyét illetően lehetnek anterior (AION) és poszterior ischaemiás opticus neuropathiák (PION). Főként az etiológia és a kezelés szempontjából lényeges okok miatt továbbá elkülönített az arteritises és nem-arteritises típusa (A-AION, A-PION, NA-AION, NA-PION) a betegségeknek. A nem-arteritises anterior ischaemiás opticus neuropathia (továbbiakban NA-AION, az angol irodalommal megegyező rövidítés) tovább osztható klasszikus és kezdeti altípusra, utóbbi klinikailag csupán a látásromlás hiányában különbözik az előbbtől. A PION-ból ismert a posztoperatív típus is, amely főleg hypovolaemiás állapotok vagy magas embólia szórás veszélyével járó beavatkozások után gyakori (1. táblázat) (40).

EPIDEMIOLOGIA

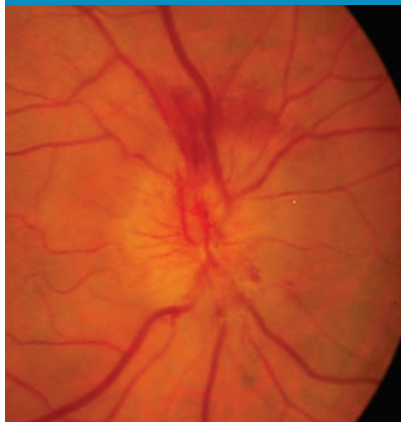
Kevés és nagy szórást mutató epidemiológiai adatot találtunk az irodalomban a NA-AION-ra vonatkozóan. Az évente előforduló új NA-AION esetek gyakorisága az 50 év feletti népességben egy észak-amerikai felmérés szerint 2,3/100.000 fő (51), egy másik tanulmány szerint a betegség incidenciája 10,2/100.000 fő (43). A betegség prevalenciájára vonatkozó irodalmi

adatot nem találtunk. A betegség idősebb korban gyakoribb, de nem kizárólag csak az 50 év feletti korosztályt érinti (68), amint ezt Janáky és munkatársai (48) is alátámasztják a három, 50 évnél fiatalabb beteget közlő tanulmányukban. Az egyik nagyobb tanulmány szerint a betegek 49%-a 45–64 év közötti, 40%-a 65 éves kor feletti és 11%-a 45 évnél fiatalabb (40). Egy másik közleményben (68) a betegek 23%-a 50 évnél fiatalabb volt. A nemek közötti eloszlást illetően azt találták, hogy a kórkép valamivel több férfit érint (59-62%-ban), mint nőt (33, 66, 68).

KLINIKAI KÉP

A NA-AION általában egyoldali, fájdalommentes és hirtelen látásromlást vagy látótérkiesést okozó kórkép, amelyet a betegek döntő többsége az ébredés utáni órákban észlel. A látásromlás általános vagy gyakran csak nazálisan észlelt homályos látásként jelentkezik. Habár a kétoldali akut megjelenési forma ritka, ennek ellenére gyakran találkozhatunk olyan betegekkel, akik kétoldali látásromlásról számolnak be, azonban a klinikai vizsgálat során kiderül, hogy az egyik szemmen az akut, a másikon pedig a már lezajlott, de a beteg által eddig nem észlelt formával állunk szembe. A betegség előrehaladtával fokozott fényérzékenység alakulhat ki. Fő klinikai jele a kezdeti, akut fázisban észlelhető papillaödéma, amelynek színe általában halvány, de nem feltétlenül; lehet a fizioiogiástól csak kissé rózsaszínűbb vagy akár hyperaemiás is. A papilla prominenciája általában kismértékű (3 dioptriánál kisebb), elmosódottsága általában enyhe vagy közepes mértékű és részben vagy teljesen körben érinti a papilla széleit. A papilla mellett gyakran látható csíktolt vérzés és a peripapillaris régióban a vénák teltebbek és kanyargósabbak (1. ábra). Ritkábban serosus retinaleválás is kialakulhat, amely általában csak a papillomaculáris zónát érinti, de akár a foveáig is terjedhet.

1. ábra: Akut NA-AION szemfenéki képe: rózsaszínes, elmosódott határú, kissé előemelkedő papilla, felül több csíktolt vérzéssel; az ödéma a temporális részt kevésbé érinti



Az elülső szegmentum vizsgálatakor a relatív afferens pupilláris defektuson kívül egyéb nem látható. A látóélesség az esetek kb. negyedében közel 1,0, felében 0,5–0,1 közötti és negyedében 0,1-nél rosszabb. A látótérkiesés főként abszolút alsó nazális scotoma és relatív alsó látótérfél (altitudinális) kiesés kombinációjaként jelenik meg. A betegség természetes lefolyásában a papilla ödémája átlagosan 8 hét alatt tűnik el, ugyanúgy a látóélesség és a látótér is ekkor lesz a betegség lezajlása utáni állapot tekintetében közel a véglegesnek mondható, kisebb mértékű változással a további elkövetkezendő 3 hónapban. A kezdeti 0,3-nál rosszabb látóélességű esetek 42%-ában az akut történetet követő 6. hónapban legalább 3 ETDRS soros spontán javulás következik be (35, 47).

A betegség akut szakának lezajlása és a papillaödéma felszívódása után a papilla halvány, atrófiás lesz (2. ábra).

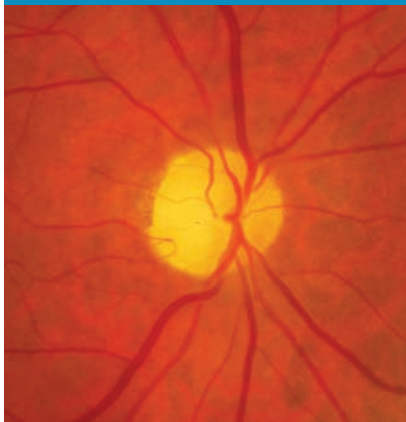
PATOGENEZIS

A legszélesebb körben elfogadott aláspont a betegség patogenezisének tekintetében az, hogy a NA-AION-t a hátsó ciliáris artériák keringészavar okozza, amelynek hátterében ezen erek hipoperfúziója vagy át-

1. táblázat: Az ischaemiás opticus neuropathiák felosztása

ION	AION	A-AION
		NA-AION (klasszikus, incipiens)
		A-PION
	PION	NA-PION
		posztoperatív-PION

2. ábra: Öt hónapja lezajlott NA-AION szemfenéki képe: a papilla halvány, atrófiás (ugyanaz a beteg)



meneti non-perfúziója vagy ritkábban embóliája áll (40). A hipo- vagy átmeneti non-perfúzióért a szem ereiben levő perfúziós nyomáscsökkenés a felelős, amely az átlag artériás nyomás és a szemnyomás különbsége (29). Perfúziós nyomáscsökkenést több tényező okozhat, mint például a vérnyomás alvás alatt történő esése vagy a szemnyomás hirtelen bekövetkező emelkedése (40, 68). A perfúziós nyomás egy bizonyos kritikus szint alá esése a látóideg iszkémiás károsodásához vezethet (40).

A LÁTÓIDEGFŐ VÉRELLÁTÁSA

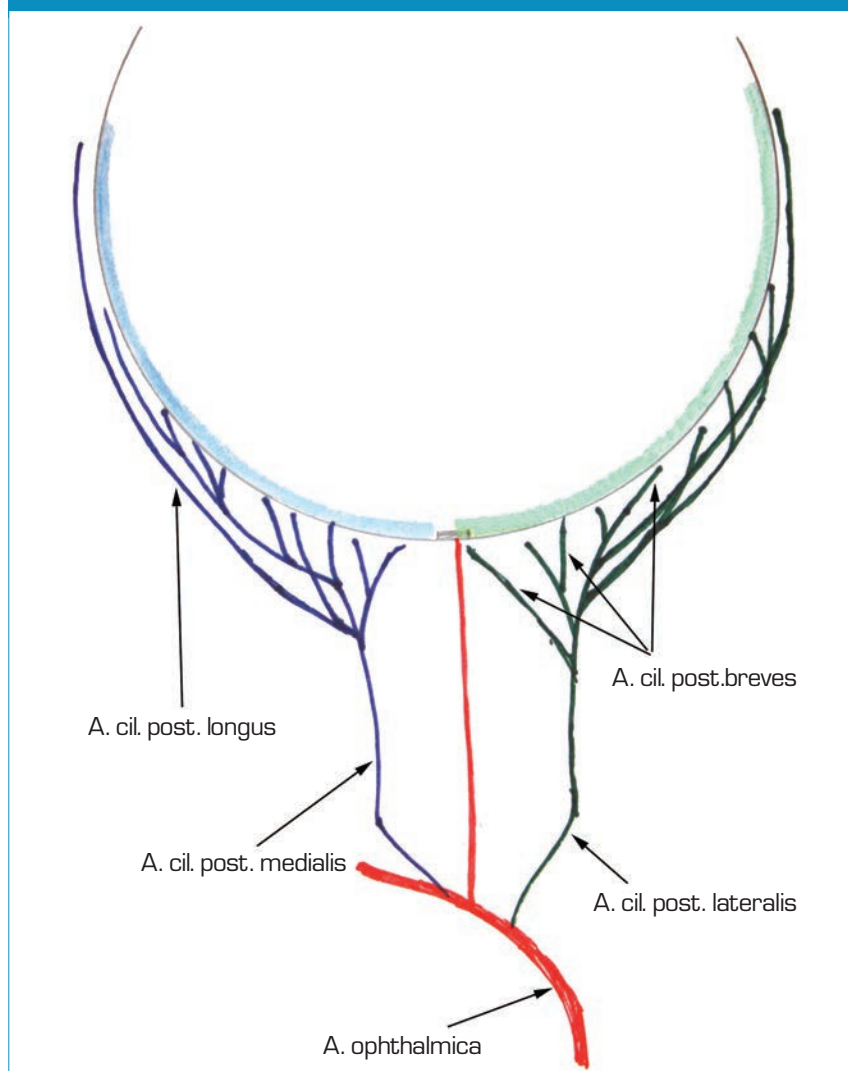
Anatómiai vonatkozások

Az iszkémiás látóidegfő-károsodás megértéséhez szükséges a chorioidea és látóidegfő vérellátásának ismerete. A klasszikus leírás szerint az arteria ophthalmica külön hosszú és rövid hátsó ciliáris artériát ad, azonban *Hayreh* tanulmányai (17, 18, 22) azt mutatták, hogy az arteria ophthalmica előbb 1-5 közös törzset ad (általában 2-3-at: medialis, lateralis és superior), amit hátsó ciliáris artériának nevezett. Ezek aztán további alágakra, 2 hosszú és 10-20 rövid hátsó ciliáris artériára oszlik, majd szegmentális módon a kapilláris rendszerig bomlik (22, 23, 28). A hátsó ciliáris artériák a rövid ágakon keresztül az ek-

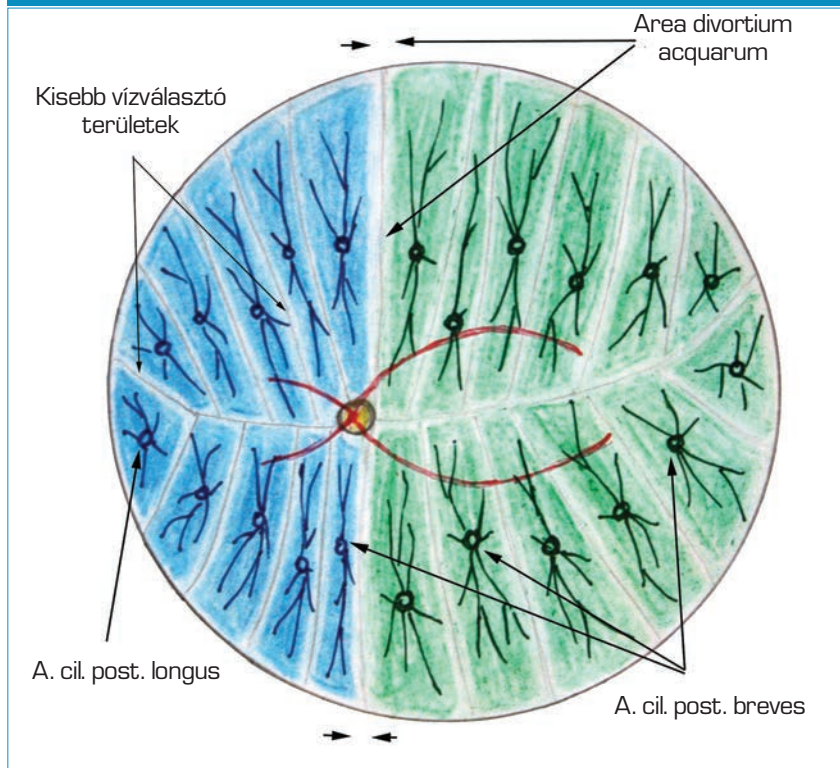
váorig terjedően külön látják el a nekik megfelelő chorioidea részt, 2 ág esetén például a temporális és a nazális félt (17) (3. ábra), több ág esetén harmadokat, kvadránsokat (22, 26). A choriocapillaris anatómiájára két leírás létezik: az egyik szerint a chorioidea nyílt, a kapillárisok szintjén folyamatos anastomosisokkal rendelkező rendszer, a másik (22, 23) pedig, hogy a vérellátás szegmentális, lobularis formájú és funkcionálisan végartériás típusú. Az első humán posztmortem vizsgálatok alapján írták le, a másodikat klinikai megfigyelések és állatkísérletek (22, 23) támasztják alá. *Hayreh* (23) a hátsó ciliáris artériák

kapilláris szintig terjedő ellátási területeinek a határát vízválasztó területnek nevezi („watershed zone”, area divortium aquarum) (4. ábra). Valamely hátsó ciliáris artéria elzáródása esetén ezen a területen nincs vagy kevés a choriocapillaris telődés (18, 23, 71). A kiserek lobuláris felépítéséből adódóan a kapillárisok szintjén a vénarendszeren keresztül az elzáródott artéria ellátási területében bizonyos mértékű retrográd telődés azonban lehetséges (22). A vízválasztó területek általában a papillán teljesen vagy érintőlegesen áthaladnak, de a látóidegfőtől távolabb, nazálisan vagy temporálisan (akár közel a

3. ábra: Arteria ciliaris posterior laterális és mediális ága az a. ophthalmicából ered, majd tovább oszlik 10-20 rövid ágra (a. cil. post. breves) és 1-1 hosszú ágra (a. cil. post. longus). (v.ö. 4. ábra)



4. ábra: A chorioidea vérellátása egy laterális (zöld) és egy mediális (kék) a. ciliaris posterior ág esetén. Az ellátási területük határán van a fő vízválasztó terület (watershed zone, area divortium aquarum), de a kisebb rövid ágak között is vannak ilyen határvonalak. A 2 főág közti vízválasztó terület a papilla temporális felén halad át



foveához) is elhelyezkedhetnek (23, 71). Alakjuk a meglévő hátsó ciliáris artériák számától függ, így mutathat függőleges vagy kissé ferde sáv, jobbra vagy balra fektetett T, illetve ritkábban más alakzatot, a hátsó ciliáris artériák lefutásának egyéni variációjától függően (23, 27). A NA-AION akut szakában a fluoreszcín angiográfia korai felvételein tipikusan látható a chorioidea telődésének késése vagy hiánya a vízválasztó területeken vagy a peripapillaris zónában, mivel ezek a területek a legérzékenyebbek a hipoperfúzió vagy non-perfúzió szempontjából (23, 71). Az akut fázis lezajlása után ilyen eltérés általában már nem mutatható ki (28, 40). A látóideg fő elülső részének vérellátásában döntő szerepe van a hátsó ciliáris artériáknak. A felszíni idegrostréteget általában és döntően a retina erei látják el, ritkábban a temporális részét a hátsó ciliáris ar-

téria kisebb, a prelaminaris régióból származó ágai vagy a cilio-retinalis artéria (28). A prelaminaris régió (felszíni idegrostréteg és lamina cribrosa közötti terület) vérellátását a peripapillaris chorioidea biztosítja centripetális ágakon keresztül és szegmentálisan (22, 28). A lamina cribrosa régióját a rövid hátsó ciliáris artéria vagy a Zinn és Haller artériás gyűrű látja el (utóbbi nem mindig van jelen) (28). A retrolaminaris régióban (a lamina cribrosa mögötti közvetlen terület) rekurrens piális ágak futnak centripetálisan, amelyek a peripapillaris chorioideából, a Zinn és Haller artériás gyűrűből, a rövid hátsó ciliáris artériákból vagy más orbitális artériákból erednek (22, 28). Emellett ez utóbbi régióban centrális axiális vérellátás is jelen lehet bizonyos egyéneknél, az arteria centralis retinae intraneurális ágaiból eredően (28).

Patofiziológiai vonatkozások

A látóideg fő kapillárisainak feltételezett autoregulációja is szerepet játszhat a kórkép patogenezisében. Hayreh (40) szerint a choriocapillaris autoregulációjának károsodása, valamint az, hogy kapillaris rendszer egészséges egyéneknél is csak bizonyos mértékig képes kompenzálni a túl alacsony (vagy hipertóniában magas) perfúziós nyomást, szerepet játszik az iszkémiás károsodás kialakulásában. Az ideghártya ereinek ismert autoregulációjával szemben a choriocapillaris autoregulációjának megléte azonban vitatott. Korai tanulmányok cáfolták, későbbi állatkísérletek alátámasztották és 15-30 Hgmm közé tették azt a kritikus értéket, amely alatt az autoreguláció nem működik (29).

Az iszkémia következtében a látóideg idegrostjaiban az axoplazma áramlása csökken, ami axoplazma és citoplazmikus törmelék felgyülemeléséhez vezet, következményes idegrostátmérő-növekedéssel, duzzanattal (40, 60). Majmokon történt kísérletekkel (11, 60) sikerült bebizonyítani, hogy az iszkémiás idegrost-károsodás a lamina cribrosa és a közvetlen retrolaminaris régióban történik. A retrolaminaris régióban a korai fázisban a myelin-hüvelyek körül citoplazmikus törmelék látható, majd napok múlva a myelinizált rostok szétesnek és makrofágok jelennek meg. Ezzel ellentétben a prelaminaris régióban levő nem myelinizált ganglionsejt axonjaiban csak axoplazma felgyülemelés (axonduzzanat) látható, a sejtorganelumok és mikrofilamentumok megtartott morfológiájúak. Ezek alapján az AION-ban megjelenő látóideg fő ödémát teljes mértékben a prelaminaris rostokban felgyülemelő axoplazmának tulajdonítják. A kísérlet azt is megmutatta, hogy bizonyos szintű keringésre szükség van ahhoz, hogy az axoplazma transzport fennálljon, mivel egyidejű arteria centralis és hátsó ciliáris artéria okklúziójakor axoplazma transzport és idegrostduzzanat nem figyelhető meg a látóideg főn. A szerzők (11) az AION-

ban kialakuló iszkémiás papilla-ödémát szövettanilag az ideghártyán kialakuló gypottépés góchoz hasonlóan találták. Más szerző szerint a kialakult duzzanat a zsúfolt szöveti viszonyok miatt a kapillárisokra is nyomást fejt ki, a meg-növekedett érpermeabilitás folya-dékszivárgást okoz, ami tovább fo-kozza az ödémát, ez tovább rontja az axoplazma-áramlást és így egy ördögi kör alakul ki (40). Az állatkísérletek során megfigyelhető gyul-ladással reagáló (8, 9) – ami önma-gában is felelős lehet a makrofágok megjelenéséért (69) –, valamint a kísérletekből levont emberekre vo-natkozó következtetések körülte-kintést igényelnek, mivel ezen kí-sérletek során az indukált NA-AION nem hipoperfúzió által tör-tént (34), hanem az erek közvetlen bipoláris diathermiája vagy intravé-nás bengál vörös festékanyag szem-fenéki lézerkezeléssel történő fotoindukciója által (8, 9, 11, 69, 73). 2011-ben megjelent közle-mény akut NA-AION után három héttel végzett szemboncolás ered-ményéről számolnak be. A betegnél alsó végtagi thromboembolia után 4 nappal jelentkeztek látáspa-naszai, amelyet NA-AION-nak di-agnosztizáltak, majd néhány nap-pal később a beteg veseelégtelenség-ben meghalt. A látóideg fő vizsgálá-ta során az iszkémiás terület körül egyértelmű gyulladásos reakciót si-került kimutatni (69).

KOCKÁZATI TÉNYEZŐK

A NA-AION-ban kialakuló iszké-miás károsodást több szisztémás és lokális rizikótényezővel hozzák összefüggésbe (40, 64). Az éjszakai hipotenziót, az alvási apnoet, az iszkémiás szívbetegséget, a magas vérnyomást, az ateroszklerózist, a cukorbetegséget (kivéve a korai stá-diumokat) (66), a hyperlipidaemiát, valamint a hypovolaemiás állapotot több tanulmány egybehangzó-an rizikótényezőként említi (40, 64). Mindegyik közös jellemzője, hogy valamilyen módon a vérellátás mennyiségére vagy minőségére

nézve kedvezőtlenül hat. Az okulá-ris okok között szerepel a tömött, zsúfolt (kis C/D arányú) (5, 36) vagy más szerzők szerint akár a kis látóideg fő (61) („disc at risk”) (55) is, a papilla drusen, a magas szem-nyomással járó zöldhályogok (főleg ha hirtelen alakul ki) és a bulbus-megnyitó műtétek (20), ha ezek során nagy a szemnyomás ingado-zása. Predisponáló tényező lehet a látóideg fő vérellátásának egyéni va-riációja is, így például ha csak 1 hátsó ciliáris artéria van jelen, vagy ha a vízvázlatzó terület a papillán teljesen átmegy kedvezőtlenebb, mint 2-3 artériaág meglete és a víz-vázlatzó terület a papillától távo-labb való elhelyezkedése (40). Ezek-ben is közös, hogy zsúfolt vagy rendellenes vérellátású szöveti vi-szonyok mellett különböző okok-ból adódóan csökkent perfúzió ala-kul ki és vezet az idegrostok károso-dásához (60). Egy 36 beteget és 81 kontrollt tartalmazó tanulmány-ban (63) a thrombophilia és a NA-AION összefüggését vizsgálták, amelyben azt találták, hogy a hy-perfibrinogenaemia 3,3-szorosára növeli a betegség kialakulásának az esélyét. A cikkben közölt adatok szerint a cukorbetegség 5,2-szeresé-re, a Leiden-mutáció 5,5-szörösére növeli a NA-AION kockázatát, op-timalizált cut-off szintek mellett pedig további faktorokat azonosí-tottak (hypercholesterolaemia, ma-gas lipoprotein (a) szint és magas von Willebrand-faktor-szint), ame-lyek kockázati tényezőként szere-pelhetnek. A szerzők egy korábbi közleményükben (62) szintén arról számoltak be, hogy az általuk vizs-gált 20 betegből 6-nál APC-rezisz-tenciát (és Leiden-mutációt) sike-rült kimutatni, azonban ebben a csoportban a fibrinogénszint min-denkinél a normáltartományon be-lül volt.

Interferon kezelések során is kiala-kulhat elülső ischaemiás opticus neuropathia, amely esetekben ha-sonlóan mikrocirkulációs zavart vé-lményeztek a retinopathia és a papilla érintettség kialakulásának a hátterében (44, 45).

Feltételezésként felmerült a do-hányzás is, mint rizikótényező, azonban a vizsgálatok során nem sikerült összefüggésbe hozni a be-tegség kialakulásával (33, 64).

Multifaktoriális etiológiájú beteg-ségként a gyógyítása szempontjá-ból fontos mindezen tényezőket fi-gyelembe venni és lehetőleg kezel-ni. Tekintettel kell lenni a magas vérnyomás kezelésében használt potens gyógyszerek hipotenzív ha-tására is, a 24 órás vérnyomás-mo-nitorizálás során kiderülhet a noc-turnalis hipotenzió, ami a dózis módosítását, az este beveendő gyógyszer elhagyását vagy a terápia újragondolását indokolhatja.

A LÁTÓIDEGFŐ KLINIKAI KÉPE A BETEGSÉGBEN

A látóideg fő vérellátásának és a kór-kép fiziopatológiájának ismereté-ben érthető miért nem mindig ugyanolyan a kialakuló papilla ödé-mája. A papilla ödémás lehet szeg-mentálisan vagy teljes egészében a vízvázlatzó területek elhelyezkedé-sétől és a látóideg vérellátásának egyéni variációjától függően (1, 3, 40). Egy tanulmány szerint (16) a papilla színe és a fluorescein angiográfián látott vérellátása sok-szor nincs összhangban egymással és azt a következtetést vonták le, hogy a papilla színe nem utal annak vaszkularitására. Egy másik cikk-ben (26) közöltek szerint a papilla színét a felszíni idegrostrétegben levő kapillárisok és az itt lévő gliaszövet aránya határozza meg. NA-AION-ban a mélyebben levő ciliáris rendszer, nem pedig a re-tinalis az érintett, a kialakult ödé-ma a felszíni szövetekre gyakorolt kompressziójától függően okozhat tágulatot vagy sem a felszíni kapil-lárisokban (18, 32). A papilla színe eszerint lehet halvány, közel fizio-lógiás halvány rózsaszínű vagy akár piros, hyperaemiás (21, 24, 40). A papilla mellett gyakran látható csí-kolt vérzés, valamint a papilla körül a vénák tágulata és kanyargóssága szintén a felszíni, idegrostrétegben

kialakuló kompresszió következménye (31, 32). Cukorbetegnél kialakult NA-AION-ban a papilla kifejezetten hyperaemiás lehet, sok tágult kapilláris a felszínén, ami nem összetévesztendő az érújdonképződéssel (14, 37). Hayreh megjegyzi, hogy ez utóbbi esetben a kórkép diabeteses papilopathiának vélelmezhető, ami szerinte téves fogalom, mivel ez is NA-AION (37).

MŰSZERES VIZSGÁLATOK

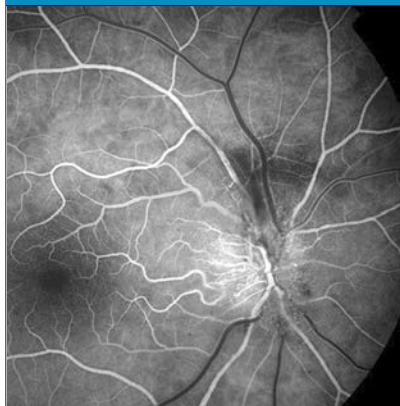
Látótér

A látóélességgel ellentétben, ami nagy százalékban lehet teljes, látótérkiesés minden esetben megfigyelhető és többféle lehet, nem csak abszolút alsó altitudinális (egy cikk szerint ez csupán az esetek 8%-ában van jelen) (30). Gyakran alsó nazális abszolút scotoma és alsó altitudinális relatív kiesés kombinációja látható, de lehet generalizált érzékenységszökkenés, centrális, paracentrális, íves vagy altitudinális kiesés is (15, 30). A látótérkiesés típusának megítélésakor az automata és kinetikus perimetria egyaránt hasznos, egymást kiegészítő vizsgálatnak számíthat. A papillaödémának megfelelő látótérkiesést csak a folyamat kezdeti fázisában láthatunk, később az összefüggés nem feltétlenül egyértelmű (15, 30, 70).

Fluoreszcein angiográfia

A fluoreszcein angiográfia főleg a betegség akut fázisában informatív és a nem patognomikus látóidegfő festődése mellett a chorioidea vérellátásának zavarát mutatja ki (40). Szektoriális papillaödéma esetén a korai fázisban az érintett terület kapillárisaiban festékanyag megjelenés nincs vagy késik (5. ábra). A késői felvételeken a betegség kialakulásától eltelt idő függvényében változó papillafestődés látható: az első héten az egészséges papillaterületen, a második héten a teljes papillán, de főleg az iszkémiás részen és körülötte látható hiperfluoreszcencia, majd az atrófia megjelenésekor halványabban ismét az

5. ábra: Akut NA-AION fluoreszcein angiográfiás felvételének korai képe: a kórkép első napjaiban a choriocapillaris telődése késik, nazálisan még az arterio-venosus fázisban is láthatóak foltos, festékmentes területek. A papilla iszkémiásabb területén a kapillárisok alig telődnek, a kevésbé érintett temporalis részszel szemben (ugyanaz a beteg)



egészséges terület festődik (6. ábra). Szektoriális látóidegfő ödéma esetén a chorioidea telődési zavara nem mindig mutatható ki; amikor látható, akkor az érintett terület körüli szegmentális vagy teljes peripapillaris chorioidea telődési za-

6. ábra: Akut NA-AION fluoreszcein angiográfiás felvételének késői képe: a teljes papilla festődik, de a kórkép első napjaiban az egészségesebb rész a hiperfluoreszcens rész (ugyanaz a beteg)



varában nyilvánul meg és csak a betegség első hetében látható. A látóidegfő teljes területének ödémája esetén a NA-AION első hetében a papilla kapillárisaiban festékanyag megjelenés a felvételek korai fázisában nincs és csak ritkán látható nagyon késői festődés. A második héten a korai fázis változatlan, a késői általában festődést mutat. A harmadik héttől kezdődően az arteriális vagy arterio-venosus fázisban a papilla kapillárisainak telődése látható, a késői, elmosódott szélű festődés mellett. 2-3 hónap múlva, az atrófia kialakulásakor papilla festődés nincs vagy az nagyon halványan látható. Teljes papillaödéma esetén a betegség első hetében a chorioidea gyenge és kifejezetten későn megjelenő foltos telődése látható. A különböző hátsó ciliaris artériák és azok ellátási területe eltérő időben telődhet, de a chorioidea minden részén általában csak a vénás fázisban vagy utána jelenik meg a festékanyag. A peripapillaris chorioidea a chorioidea többi részénél is később telődik, olyannyira, hogy az első napokban itt gyakran egyáltalán nem látható festékanyag megjelenés még a vénás fázisban sem. A második héttől kezdődően a chorioidea telődése az arterio-venosus fázisban történik (enyhe javulást mutatva), de a chorioidea peripapillaris és többi része közti időbeli telődési különbség továbbra is megmarad (18, 26). A fokozatosan helyreálló chorioidea keringés miatt ebben az időszakban jól láthatóak a vízválasztó területek, mivel ezek a területek a legérzékenyebbek az iszkémiára, így ezek telődnek a legkésőbb (23). A retina keringésében eltérés egyik szakaszban sem látható.

Elektrofiziológiai vizsgálatok

Janáky és munkatársai (49, 50) cikkükben arról számoltak be, hogy az általuk vizsgált NA-AION-ban szenvedő betegek pattern VEP-vizsgálata során minden esetben abnormálisan csökkent értékeket találtak. A látenciaidő megnyúlása még a teljes látóélességű esetekben is kimu-

tatható volt, így a szerzők szerint a vizsgálat objektíven képes tükrözni a látásromlás mértékét. A VEP amplitudójának csökkenése csak látásromlás esetén volt látható.

A pattern ERG-vizsgálat során nagyfokú eltérést nem találtak a beteg és a kontrollcsoport között, az amplitúdók fiziologiás tartományban voltak mindkét csoportban, habár statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a beteg csoport pattern ERG amplitúdója a kontrollcsoportéhoz képest.

A standard ERG és a multifokális ERG-vizsgálatok során a beteg és a kontrollcsoport között statisztikailag szignifikáns különbséget nem találtak.

Az elektrofiziológiai vizsgálatok hasznosak a NA-AION és más látóideget érintő vagy neurológiai betegségek elkülönítésében (6).

KEZELÉS

Dekompressziós műtét

A NA-AION kezelésére vonatkozóan eltérő álláspontokat találunk az

irodalomban. Az IONDT (47) (ischaemiás opticus neuropathia dekompressziós vizsgálata) az egyetlen randomizált, multicentrikus, kettős vak tanulmány, amely során a NA-AION-ban szenvedő betegek egy csoportján látóideg dekompressziós műtétet végeztek, ami a látóideg hüvelyén történő két vagy több bemetszésből, esetleg ablakkészítésből állt, és ami a cerebroszpinális elfolyás javítására irányult. A tanulmány negatív eredménnyel zárult, a látóideg hüvelyének fenestrációján átesett betegek látóélessége és látótere nem javult szignifikánsan a kontroll NA-AION-csoportéhoz képest, sőt több esetben romlást figyeltek meg (a műtött csoport 24%-ában, a kontroll 12%-ával ellentétben). A tanulmány a műtétet hatástalannak, potenciálisan veszélyesnek és nem megfelelő kezelési módnak nyilvánította. A tanulmány azonban több hasznos adatot is szolgáltatott a betegség természetes lefolyásával kapcsolatban, amik jelenleg is referenciaér-

téknek számítanak: a betegek 42%-a a látásromlást az ébredést követő első két órában vette észre; a látóélesség 1,0-től fényérzésig terjedő lehetett, az esetek 49%-ában 0,3-nál jobb, 34%-ában 0,1-nél rosszabb; az esetek 21%-ában a másik szemén már lezajlott NA-AION-t vagy más neuropathiát állapítottak meg; az átlagos 5 éves követési idő alatt a másik szemén az esetek 15%-ában alakult ki NA-AION; spontán javulást az esetek 42%-ában figyeltek meg. A vizsgálatba csak az 50 évnél idősebb és a panaszok megjelenésétől legfeljebb 2 hét alatt megjelent betegeket választották be (64, 65). A dekompressziós műtéttel kapcsolatos kételyeit *Hayreh* még az IONDT eredményeinek publikálása előtt közölte (25).

Neurotómia

Soheilian (74) 7 NA-AION-ban szenvedő beteget magába foglaló esettanulmányában arról számol be, hogy a transzvitreális opticus neurotómia 10 soros látóélesség-ja-

vulást eredményez. A műtét során pars plana vitrectomiát végeztek, mely során a látóidegfő szélétől indulva nazálisan egy radiális bemetszés történt. A biztató eredmények ellenére a szerző kísérletinek nevezi a műtétet, a hatékonyság felmérésére egy nagyobb tanulmány elvégzését látja szükségesnek és óvatosságra int az eljárást illetően. A cikk 2003-ban történő megjelenése óta randomizált, multicentrikus tanulmányt vagy más szerző által közölt hasonló esettanulmányt nem találunk az irodalomban.

Vérlemezke-aggregáció-gátlás

Az aszpirin bizonyítottan hatékony a stroke vagy a miokardiális infarktus kockázatának csökkentésében, ezért egyes szerzők a NA-AION-ban szenvedő betegeknek is ezt a kezelést javasolják (10). Az ischaemiás opticus neuropathiák patogenézisében hipoperfúziót sikerült kimutatni, infarktust azonban nem (40). Ennek ellenére elképzelhető, hogy olyan ritka esetekben, mint például a magas embólia-szórás következtében kialakult ischaemiás opticus neuropathiákban a hátsó ciliáris artériákban infarktus alakuljon ki. Egyik nagyobb tanulmány sem talált különbséget a NA-AION kialakulásának veszélye vagy a másik szem későbbi érintettsége tekintetében az aszpirint szedők és nem szedők között, valamint a betegség lefolyása sem volt kedvezőbb kimenetelű a kezelt csoportban (2, 64, 65). Azonban amennyiben többszörös kardiovaszkuláris és/vagy thrombophiliás rizikótényező igazolódik a betegnél, a szembetegségtől független belgyógyászati indikációja lesz az antitrombotikus kezelésnek.

Vazodilatáció, szemnyomás-csökkentés

Szisztémásan vagy retrobulbárisan alkalmazott vazodilatátorok adása több esettanulmány szerint nem vagy nagyon csekély kedvező hatással van a betegség természetes lefolyására. Hipotenziót okozó hatásuk és a betegség hasonló patomecha-

nizmusa miatt azonban *Atkins* (2) ezt a kezelést nem javasolja. A hiperbárikus oxigénkezelés vagy az intravénásan adott difenil-hidantoin nem javított a látóélességen vagy látótéren. A cseppben alkalmazott brimonidin kezelés egy tanulmány szerint romlást, egy másik szerint semmilyen változást nem eredményezett. Ezen kezelésekről szóló cikkek eredményeit *Atkins* (2) és *Hayreh* (40) átfogó közleményben elemezték.

A NA-AION-ban kialakuló látóidegfő ereinek fokozott permeabilitásának helyreállítása és ödéma-csökkentése érdekében dopamin-receptor-agonista, szteroid és anti-VEGF-kezeléssel történtek kísérletek.

Levodopa

Johnson (52, 53) a levodopa kedvező hatásáról számol be. Tanulmányában 37 NA-AION-ban szenvedő beteg vett részt, ebből 18-an 100 mg levodopa/25 mg carbidopa hatóanyag-tartalmú tablettát kapott napi háromszor három hétig. A 6 hónapos kontrollnál a kezelt csoport 0,5 vagy annál rosszabb látóélességű betegeinek a 77%-ában legalább 3 soros látóélesség-javulás következett be, a kontrollcsoport 30%-ával szemben. A kezdeti állapothoz képest további látóélesség-romlás a 6. hónapban a kezelt csoportban nem volt, míg a kontrollcsoportban az arány 16% volt. Ezzel ellentétben két másik tanulmány (12, 72) szerint a levodopa alkalmazásának köszönhetően nem vagy csekély látóélesség-javulás tapasztalható NA-AION-ban és ezen eredménnyel más szerzők is egyetértettek (13, 27).

Intravitreális anti-VEGF

A NA-AION-ban alkalmazott intravitreális anti-VEGF kezelésről elsőként *Bennett* (7) számol be 2007-ben: intravitreális bevacizumab injekció egyszeri adását követően a beteg kezdeti 0,05-ös látóélessége 9 nap alatt 0,2-re, majd a harmadik hétre 0,3-ra javult és változatlan maradt a 6. hónapban is. Ezzel ellentétben 2010-ben *Pece* (67) azt ta-

lálta, hogy az általa három NA-AION-ban szenvedő betegnek adott intravitreálisan ranibizumab injekció után látóélesség- vagy látótér-javulás egyiknél sem következett be, habár a papillaödémát hatékonyan csökkentette mindegyik esetben. Néhány hasonló pro és kontra esetismertetést találunk az irodalomban (1, 4, 46, 57, 59), de a 2007–2009 között zajlott, National Institutes of Health által támogatott nagyobb tanulmány („ranibizumab therapy for NA-AION”) eredményeiről azonban beszámoló cikk egyelőre nem jelent meg.

Intravitreális triamcinolon

Jonas (54) a 2007-ben megjelent cikkében a NA-AION-ban alkalmazott intravitreális triamcinolont nem tartja hatékonynak. 20 mg intravitreális triamcinolon injekció adását követően három betegből egynek sem történt változás a látótérében, kettőnek a látóélessége gyakorlatilag változatlan maradt, míg a harmadiknak 0,5-ről 0,2-re csökkent az 5. hónapra. *Kaderli* (56) esettanulmányában tíz NA-AION-ban szenvedő beteg vett részt, ebből négyen 4 mg intravitreális triamcinolon injekciót kaptak, hatan a kontrollcsoportba tartoztak. A kezelt csoportban az injekció adását követő első héten átlagosan 4 soros, a második héten 5,8 soros, az 1 éves kontroll során 6,2 soros látóélesség javulást látott, a látótérnek lényegi változása nélkül. A kontrollcsoport két betegénél 3 sornyi spontán látóélesség-javulás következett be, az utolsó vizsgálat során ennek a csoportnak az átlagos látóélesség javulása 1,3 ETDRS sornyi volt. Lényegi látótérváltozás egyik csoportban sem történt. Többben hasonló eredményeket közölnek 4 mg intravitreális triamcinolon adását követően NA-AION-ban, de mindegyik tanulmányt kis esetszámú csoportokon végeztek (57, 75, 76).

Egyes szerzők az intravitreális kezelések alkalmazását NA-AION-ban nem javasolják, mert a beadott injekció szemnyomás-emelkedés ré-

vén a látóideg károsodott keringését tovább ronthatja (39, 40).

Szisztémás szteroid kezelés

A per os szteroid kezelést NA-AION-ban először az 1970-es években alkalmazták (19). Azóta több kis esetszámú tanulmány történt, ami a kezelés kedvező hatásáról számol be. A legnagyobb tanulmány közlése 2008-ban történt (38) és Hayreh nevéhez fűződik, aki cikkében 1973 és 2000 között megjelent 613 NA-AION-al diagnosztizált betegről számol be (41, 42). Az általános szteroid kezelést mindenkinek felajánlották, de a beteg döntése volt, hogy azt elfogadja vagy sem: 301 beteg a kezelés mellett döntött, míg a többi 312 a kontrollcsoportba került. A kezelés, amely átlagosan 2-3 hónapig tartott a következő séma szerint történt: 2 hétig 80 mg per os prednison, ezután 70 mg 5 napig, 60 mg további 5 napig, majd 5 naponta 5 mg-mal csökkentették a dózist a 40 mg eléréséig, amit a papillaödéma megszűnése után gyorsan lecsökkentve abbahagytak. Azok a betegek közül, akiknek látóélességük 0,3-nál rosszabb volt és a kórkép kialakulásától két héten belül jelentkeztek és szteroid kezelésben részesültek 69,8%-ánál legalább 3 soros látóélesség-javulás volt a 6. hónapban, a kontrollcsoport 40,5%-ával szemben. A papillaödéma megszűnésekor az arány 44,2% volt a kezelt és 21,2% a kontrollcsoportban. A látótérüket súlyosságuk szempontjából 5 csoportba sorolták. A három leg-

rosszabb látótér-csoportba tartozó és két héten belül jelentkezők közül a kezelt csoport 40,1%-ánál, a kontroll 24,5%-ánál tapasztaltak szignifikáns javulást. A papillaödéma megszűnésekor az arány 36,6% volt a kezelt és 19,6% a kontrollcsoportban. A két héten belül jelentkezett betegek 1 éves vizsgálatakor megnézték, hogy a látóélesség javulásában mennyire van szerepe az excentrikus fixációnak és azt találták, hogy a kezelt csoport 15%-ában és a kontroll 27%-ában jelen van. A statisztikát úgy újraszámolva, hogy az excentrikus fixáció miatt elért látóélesség-javulást nem tekintették javulásnak a következő eredményt kapták: a két héten belül jelentkezett, 0,3-nál rosszabb látóélességű kezelt betegek 55,4%-ában, míg a kontrollcsoportba tartozók 27,7%-ában történt szignifikáns javulás. A szerző azt a következtetést vonta le, hogy az akut fázisban per os szteroiddal kezelt betegnél a kontrollcsoportéhoz képest szignifikánsan nagyobb valószínűséggel következett be a látóélesség és látótér javulása. Fokozatos javulás az első 6 hónapban várható, az 1 éves kontrollnál további változás gyakorlatilag nincs. A tanulmányt többen támadták főleg amiatt, hogy a beválogatás nem valódi randomizálás, hanem önkéntes alapon történt és emiatt az eredményeket kételkedve fogadták. A másik ellenvetés az volt, hogy a kontrollcsoport betegéből állt, habár 0,05-ös szignifikanciaszinten csak a magas vérnyomás tekintetében volt kü-

lönbség (kontroll-kezelt csoport %-os arány: magas vérnyomás 43 – 37, cukorbetegség 32–27, iszkémiás szívbetegség 22–18, perifériás érbetegség 5–4,8 stb.) (58).

A NA-AION kezelése körültekintést igénylő összetett feladat. Habár a szemészeti kezelés tekintetében megoszlanak a vélemények, több szakember fontosnak tartja az ismert rizikótényezők irányába történő kivizsgálást és azok kezelését. Lee (58) a per os szteroid kezelést általában a következő esetekben javasolja: monocusus beteg, 0,3-nál rosszabb látóélességű egyoldali érintettség, bármilyen látóélességű bilaterális NA-AION és kezdeti NA-AION (papillaödéma, látóélességromlás nélkül), ha a beteg a tünetek megjelenésétől számított két héten belül jelentkezik és szteroid-mellékhatás kialakulásának esélye alacsony. Nem javasolja a kezelést abban az esetben, ha a látóélesség 0,3-nál jobb és a beteg súlyos vagy rosszabbodásra hajlamos cukorbetegségben vagy magas vérnyomásban szenved, ha fekélybeteg (vagy súlyos fekélybetegsége volt) vagy ha aktív fertőzése van. Az irodalmi adatok áttekintése alapján a hasonló és óvatos kezelési mód lehet a leghasznosabb a legtöbb beteg számára, meghagyva a spontán javulás esélyét és elkerülve a felesleges, akár ártalmas beavatkozásokat. A betegségre egyértelműen bizonyított kezelés és nemzetközileg elfogadott protokoll a mai napig nem létezik.

IRODALOM

1. Athappilly G, Pelak VS, Mandava N, et al. Ischemic optic neuropathy. *Neurol Res* 2008 Oct; 30 (8): 794–800.
2. Atkins EJ, Bruce BB, Newman NJ, Bioussé V. Treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 2010 Jan-Feb; 55 (1): 47–63.
3. Atkins EJ. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2011 Feb; 13 (1): 92–100.
4. Bajin MS, Selver OB, Taskin O, et al. Single intravitreal ranibizumab injection in eyes with acute non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Clin Exp Optom* 2011 Jul; 94 (4): 367–70.
5. Beck RW, Servais GE, Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy: IX. Cup-to-disc ratio and its role in pathogenesis. *Ophthalmology* 1987; 94: 1503–8.
6. Benedek K, Pálffy A, Bencsik K, et al. A mintaváltás-ingerléssel kiváltott elektroretinogram és a látókérgi kiváltott válasz együttes használata a neurooftalmológiai gyakorlatban. *Ideggyógy Sz* 2008; 61

- (1–2): 33–41.
7. Bennett JL, Thomas S, Olson JL, Mandava N. Treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with intravitreal bevacizumab. *J Neuroophthalmol* 2007; 27: 238–40.
8. Bernstein SL, Guo Y, Kelman SE, et al. Functional and cellular responses in a novel rodent model of anterior ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 4153–4162.
9. Bernstein SL, Johnson MA, Miller NR. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) and its experimental models. *Prog Retin Eye Res* 2011 May; 30 (3): 167–87.
10. Botelho PJ, Johnson LN, Arnold AC. The effect of aspirin on the visual outcome of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 450–1.
11. Chen CS, Johnson MA, Flower RA, et al. A primate model of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (pNAION). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 2985–2992.
12. Costin D, Popa DS, Broșteanu M, et al. Treatment of non-arterial ischemic anterior optic neuropathy. Clinical study. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2004 Jul-Sep; 108 (3): 613–6.
13. Cox TA. Does levodopa improve visual function in NAION? *Ophthalmology* 2000 Aug; 107 (8): 1431.
14. Cullen JF, Por YM. Ischaemic optic neuropathy: the Singapore scene. *Singapore Med J* 2007 Apr; 48 (4): 281–6.
15. Cullen JF, Chung SH. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NA-AION): outcome for visual acuity and visual field defects, the Singapore scene 2. *Singapore Med J* 2012 Feb; 53 (2): 88–90.
16. Hayreh SS. Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucoma, and oedema of the optic disc. *Br J Ophthalmol* 1969; 53: 721–48.
17. Hayreh SS. Anterior ischaemic optic neuropathy: I. Terminology and pathogenesis. *Br J Ophthalmol* 1974; 58: 955–63.
18. Hayreh SS. Anterior ischaemic optic neuropathy: II. Fundus on ophthalmoscopy and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 1974; 58: 964–80.
19. Hayreh SS. Anterior ischaemic optic neuropathy: III. Treatment, prophylaxis, and differential diagnosis. *Br J Ophthalmol* 1974; 58: 981–9.
20. Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy. IV. Occurrence after cataract extraction. *Arch Ophthalmol* 1980 Aug; 98 (8): 1410–6.
21. Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy: V. Optic disc edema an early sign. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 1030–40.
22. Hayreh SS. Segmental nature of the choroidal vasculature. *Br J Ophthalmol*. 1975 Nov; 59 (11): 631–48.
23. Hayreh SS. In vivo choroidal circulation and its watershed zones. *Eye (Lond)* 1990; 4: 273–89.
24. Hayreh SS. Anterior ischaemic optic neuropathy: Differentiation of arteritic from non-arteritic type and its management. *Eye (Lond)* 1990; 4: 25–41.
25. Hayreh SS. The role of optic nerve sheath fenestration in management of anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1063–5.
26. Hayreh SS. The 1994 Von Sallman Lecture. The optic nerve head circulation in health and disease. *Exp Eye Res* 1995 Sep; 61 (3): 259–72.
27. Hayreh SS. Does Levodopa improve visual function in NAION? *Ophthalmology* 2000 Aug; 107 (8): 1434–8.
28. Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it – myth and reality. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20: 563–93.
29. Hayreh SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res* 2001 Sep; 20 (5): 595–624.
30. Hayreh SS, Zimmerman B. Visual field abnormalities in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: Their pattern and prevalence at initial examination. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1554–62.
31. Hayreh SS, Zimmerman MB. Incipient nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 2007; 114: 1763–72.
32. Hayreh SS, Zimmerman MB. Optic disc edema in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 1107–21.
33. Hayreh SS, Jonas JB, Zimmerman MB. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and tobacco smoking. *Ophthalmology* 2007; 114: 804–9.
34. Hayreh SS. Animal model for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2008 Mar; 28 (1): 79–80; author reply 80–1.
35. Hayreh SS, Zimmerman MB. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: Natural history of visual outcome. *Ophthalmology* 2008; 115: 298–305.
36. Hayreh SS, Zimmerman MB. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: Refractive error and its relationship to cup/disc ratio. *Ophthalmology* 2008; 115: 2275–81.
37. Hayreh SS, Zimmerman MB. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: Clinical characteristics in diabetic patients versus nondiabetic patients. *Ophthalmology* 2008; 115: 1818–25.
38. Hayreh SS, Zimmerman MB. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: Role of systemic corticosteroid therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 1029–46.
39. Hayreh SS. Intravitreal triamcinolone for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2008; 28: 77–8.
40. Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res*. 2009 Jan; 28 (1): 34–62.
41. Hayreh SS. Role of steroid therapy in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuro-Ophthalmol* 2010; 30: 388–9.
42. Hayreh SS. Treatment of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2011 Nov; 95 (11): 1617–8.
43. Hattenhauer MG, Leavitt JA, Hodge DO, et al. Incidence of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1997 Jan; 123 (1): 103–7.
44. Horváth É, Récsán Zs. Interferon okozta retinopathia és elülső ischaemiás opticus neuropathia. *Szemészet* 2011; 148: 59–64.
45. Horváth É, Filkorn T, Kovács I, et al. Interferonkezelés során fellépő keringészavar a papillában. *Szemészet* 2011; 148: 150–154.
46. Huang JY, Ozaki H, Hayashi H, Uchio E. Anterior ischemic optic neuropathy following intravitreal bevacizumab. *Jpn J Ophthalmol* 2010 May; 54 (3): 252–4.
47. Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. Optic nerve decompression surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is not effective and may be harmful. *JAMA* 1995; 273: 625–32.
48. Janáky M, Fülöp Z, Pálffy A, et al. Non-arteritic ischaemic optic neuropathy (NAION) in patients under 50 years of age. *Acta Ophthalmol Scand* 2005 Aug; 83 (4): 499–503.
49. Janáky M, Fülöp Z, Pálffy A, et al. Electrophysiological findings in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2006 May; 117 (5): 1158–66.

50. Janáky M, Pálffy A, Fülöp Z, et al. A nem-arteritises eredetű elülső ischaemiás opticus neuropathia (NAION): differenciáldiagnosztikai problémák. Szemészet. 2006; 143: 17–21.
51. Johnson LN, Arnold AC. Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Population-based study in the state of Missouri and Los Angeles County, California. J Neuroophthalmol 1994 Mar; 14 (1): 38–44.
52. Johnson LN, Gould TJ, Krohel GB. Effect of levodopa and carbidopa on recovery of visual function in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy of longer than six months' duration. Am J Ophthalmol 1996 Jan; 121 (1): 77–83.
53. Johnson LN, Guy ME, Krohel GB, et al. Levodopa may improve vision loss in recent-onset, nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Ophthalmology 2000 Mar; 107 (3): 521–6.
54. Jonas JB, Spandau UH, Harder B, Sauder G. Intravitreal triamcinolone acetate for treatment of acute nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007; 245: 749–50.
55. Jonas JB, Laties AM. Clinical assessment of the optic disc at risk of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Acta Ophthalmol 2011 Jun; 89 (4): 375–7.
56. Kaderli B, Avci R, Yucel A, et al. Intravitreal triamcinolone improves recovery of visual acuity in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. J Neuroophthalmol 2007; 27: 164–8.
57. Kellman SE. Intravitreal triamcinolone or bevacizumab for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: do they merit further study? J Neuroophthalmol 2007 Sep; 27 (3): 161–3.
58. Lee AG, Bioussé V. Should steroids be offered to patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy? J Neuroophthalmol 2010 Jun; 30 (2): 193–8.
59. Mansour AM, Schwartz SG, Gregori NZ, et al. Insight into 8 patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy following anti-VEGF injections. J Neuroophthalmol 2012 Jun; 32 (2): 193.
60. McLeod D, Marshall J, Kohner EM. Role of axoplasmic transport in the pathophysiology of ischemic disc swelling. Br J Ophthalmol 1980 Apr; 64 (4): 247–61.
61. Monteiro ML. Anterior ischemic optic neuropathy: a comparison of the optic disc area of patients with the arteritic and non-arteritic forms of the disease and that of normal controls. Arq Bras Oftalmol 2006 Nov-Dec; 69 (6): 805–10.
62. Nagy V, Facskó A, Balázs E, et al. Az aktivált protein-C-rezisztencia és az anterior ischaemiás opticus neuropathia közötti kapcsolat. Szemészet 2002; 139: 51–54.
63. Nagy V, Steiber Z, Takacs L, et al. Thrombophilic screening for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006; 244: 3–8.
64. Newman NJ, Scherer R, Langenberg P, et al. The fellow eye in NAION: Report from the ischemic optic neuropathy decompression trial follow-up study. Am J Ophthalmol 2002; 134: 317–28.
65. Newman NJ. The ischemic optic neuropathy decompression trial. Arch Ophthalmol 2007 Nov; 125 (11): 1568–70.
66. Odette JD, Okorodudu DO, Johnson LN. Early diabetes mellitus or hypertension is not significantly associated with severity of vision loss in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Arch Ophthalmol 2011 Aug; 129 (8): 1106–7.
67. Pece A, Querques G, Quinto A, Isola V. Intravitreal ranibizumab injection for nonarteritic ischemic optic neuropathy. J Ocul Pharmacol Ther 2010 Oct; 26 (5): 523–7.
68. Preechawat P, Bruce BB, Newman NJ, et al. Anterior ischemic optic neuropathy in patients younger than 50 years. Am J Ophthalmol 2007; 144: 953–60.
69. Salgado C, Vilson F, Miller NR, Bernstein SL. Cellular inflammation in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and its primate model. Arch Ophthalmol 2011 Dec; 129 (12): 1583–91.
70. Scherer RW, Feldon SE, Levin L, et al. Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group.: Visual fields at follow-up in the Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial: evaluation of change in pattern defect and severity over time. Ophthalmology 2008 Oct; 115 (10): 1809–17.
71. Shin SY, Kim DS, Ko MK. Fluorescein angiographic features of choroidal insufficiency in anterior ischemic optic neuropathy. Korean J Ophthalmol 1999 Dec; 13 (2): 100–4.
72. Simsek T, Eryilmaz T, Acaroglu G. Efficacy of levodopa and carbidopa on visual function in patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. Int J Clin Pract 2005 Mar; 59 (3): 287–90.
73. Slater BJ, Mehrabian Z, Guo Y, et al. Rodent anterior ischemic optic neuropathy (rAION) induces regional retinal ganglion cell apoptosis with a unique temporal pattern. Invest. Ophthalmol Vis Sci 2008; 49: 3671–3676.
74. Soheilian M, Koochek A, Yazdani S, et al. Transvitreal optic neurotomy for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Retina 2003 Oct; 23 (5): 692–7.
75. Sohn BJ, Chun BY, Kwon JY. The effect of an intravitreal triamcinolone acetate injection for acute nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Korean J Ophthalmol 2009 Mar; 23 (1): 59–61.
76. Yaman A, Selver OB, Saatci AO, et al. Intravitreal triamcinolone acetate injection for acute non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Clin Exp Optom 2008 Nov; 91 (6): 561–4.

Új kísérleti módszer a könnymirigy ductus epithelium működésének és szabályozásának vizsgálatára

TÓTH-MOLNÁR EDIT^{1,4}, KATONA MÁTÉ², IVÁNYI BÉLA³, VENGLOVECZ VIKTÓRIA⁴

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹I. Belgyógyászati Klinika (Igazgató: Prof. Dr. Facskó Andrea egyetemi tanár), ²II. Belgyógyászati Klinika (Igazgató: Prof. Dr. Wittmann Tibor egyetemi tanár), ³Pathológiai Intézet (Igazgató: Prof. Dr. Iványi Béla egyetemi tanár), ⁴Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet (Igazgató: Prof. Dr. Varró András egyetemi tanár), Szeged

Célkitűzés: A könnymirigy acinus sejtek működési mechanizmusairól a kutatások eredményeként egyre több adattal rendelkezünk. A könnymirigy ductalis epithelsejtjeinek esetében a celluláris-molekuláris szintű működés azonban jórészt még ismeretlen. Nem állnak rendelkezésre a vizsgálatokat lehetővé tevő megfelelő metodikák sem. Jelen munka célja a könnymirigy ductusok izolálási módszerének kidolgozása volt, amellyel lehetővé válhat a ductalis epithelsejtek működésének és regulációjának pontos megismerése.

Módszer: A szerzők a nyúl könnymirigy ductusok általuk kidolgozott izolálási technikáját ismertetik. Módszerükkel nagy mennyiségű intakt könnymirigy ductus nyerhető, amely alkalmas funkcionális vizsgálatok kivitelezésére is. A ductusok viabilitásának vizsgálatára elektronmikroszkópos vizsgálatokat és fluoreszcens méréseket (intracelluláris pH) végeztek.

Eredmények: A fluoreszcens mérések a könnymirigy ductus epithelium sejtekben funkcionálisan aktív Na^+/H^+ ioncserélő (Na^+/H^+ exchanger: NHE) és $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ioncserélő (anion exchanger: AE) mechanizmusok működését igazolták, amely transzporterek szerepet játszanak a könnymirigy ductus epithelsejtek víz- és iontranszport folyamatainak szabályozásában.

Következtetés: Jelen munkában a szerzők a könnymirigy ductusok izolálási technikáját mutatják be. Az izolálás során a könnymirigy ductusok viabilisak maradnak, így lehetővé válik a ductalis rendszer celluláris és molekuláris szintű működésének és szabályozásának vizsgálata mind élettani, mind patológiai körülmények között.

New experimental method to study lacrimal gland ductal epithelia

Aim: Studies have been conducted to characterize the mixed fluid and protein secretion of isolated acini, but no available method has been described to investigate the mostly unknown role of lacrimal gland ductal cells in the process of lacrimal fluid secretion. Aim of this study was to develop a method to isolate lacrimal ducts, to make it possible to obtain more information on the regulation of lacrimal gland ductal epithelial cells.

Method: The authors developed a rapid method to isolate large quantities of intact rabbit lacrimal ducts. The method described in this study enabled the performance of real-time functional experiments on cleaned ducts. Electron microscopy and fluorescence measurements (intracellular pH) were used to evaluate the viability of lacrimal ducts.

Results: Fluorescence measurements showed that lacrimal gland ductal cells express functionally active Na^+/H^+ exchanger (NHE) and $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchanger (AE). These transporters can contribute in the ion and water secretion of lacrimal gland ductal cells.

Conclusion: The authors have described a lacrimal gland duct isolation technique in which the intact ducts remain viable and the role of ductal cells in tear film secretion can be characterized. The novel isolation method can facilitate understanding of the regulation mechanisms of ductal cell secretion at cellular and molecular levels under physiologic and pathologic conditions.

KULCSSZAVAK könnymirigy ductus, epithelsejtek

KEYWORDS lacrimal gland ducts, epithelial cells

BEVEZETÉS

A szem felszínét borító könnyfilm-réteg kialakulásának egyik fontos tényezője a könnymirigy szekréta, amely vizet, mucint, ionokat és számos különböző proteint tartalmaz. A könny fiziológiás összetétele és megfelelő volumene elengedhetetlen a szemfelszín épségének fenntartásához (15, 16). A könnyfilm mennyiségi és minőségi változása szárazszem-szindróma kialakulásához vezethet, ami nem megfelelő gondozás mellett hosszú távon a szemfelszín irreverzibilis károsodását hozhatja létre (7, 12).

A szervezet exokrin mirigyeihez (hasnyálmirigy, nyálmirigy) hasonlóan a könnymirigyben három fő sejttípus: acinális, ductalis és myoepithelialis sejt található (13, 14). A könnyfilm volumenének legjelentősebb része az acinális és feltehetően a ductalis epithelsejtek produktuma. A könnymirigy fő kivetítő járatának viszonylag könnyű kanülálhatósága lehetővé tette a szekréta összetételének pontos meghatározását (9). A könnymirigy acinusok szekréciós működésének tanulmányozására ugyancsak rendelkezésre állnak metodikai eljárások, a könnymirigy-darabkák enzimatikus előemésztése után acinus csoportok vagy szoliter acinusok izolálhatóak a további vizsgálatok céljára (20, 21).

Az acinus sejtek működési mechanizmusairól a kutatások eredményeként egyre több adat áll rendelkezésre, a könnymirigy ductus epithelsejtek celluláris-molekuláris szintű működése és szabályozása azonban jórészt ismeretlen (4, 19). Nem állnak rendelkezésre a funkcionális vizsgálatokhoz szükséges metodikai eljárások sem, annak ellenére, hogy a ductalis epithelium jelentős fiziológiás szerepet játszhat a könnyfilm integritásának fenntartásában.

A hasnyálmirigy esetében az izolált ductusokon végzett vizsgálatok eredményeként a sejtek működéséről (abszorpció, szekréció), szabályozásáról egyre több adat áll rendelkezésre, az acinális és ductalis

sejtek szeparáltan vizsgálhatóak (1).

Mindezek tükrében fontossággal bírhat olyan vizsgálati módszerek kidolgozása, amelyekkel mind fiziológiás, mind patológias körülmények között lehetővé válhat a ductus sejtek működésének, regulációjának tanulmányozása.

Jelen munka célja egy olyan vizsgálati módszer kidolgozása volt, amely a ductalis epithelsejtek funkciójának, regulációjának vizsgálati lehetőségét megteremtve új utat nyithat ezen struktúrák működésének pontosabb megismeréséhez.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Kísérleti állatok

A kísérletekhez 2-2,5 kg tömegű felnőtt Új Zéland nyulakat használtunk. A kísérletek a laboratóriumi állatok tartására és felhasználására vonatkozó irányelvek betartásával kerültek megtervezésre és kivitelezésre. A kísérleti protokollt a Szegedi Tudományegyetem Etikai Bizottsága előzetesen jóváhagyta.

Az állatok leölése pentobarbitállal (50 mg/kg) történő szedáció után a nyaki gerinc diszlokációjával történt. Széles laterális canthotomia után a kötőhártya-áthajlást superotemporalisan megnyitottuk. A szemgolyó inferonasalis irányú diszlokációja mellett az orbita superotemporalis kötőszövetének részleges eltávolítása után a könnymirigyét óvatosan feltártuk és a lehető legkisebb roncsolással kimetszettük. A preparáció sztereomikroszkóp alatt történt.

Oldatok és vegyszerek

A standard HEPES-oldat összetétele (mmol/l): 130 NaCl, 5 KCl, 1 CaCl₂, 1 MgCl₂, 10 D-glükóz, 10 Na-Hepes. A magas K⁺ koncentrációjú HEPES-oldat összetétele (mmol/l): 130 KCl, 5 NaCl, 1 CaCl₂, 1 MgCl₂, 10 D-glükóz és 10 Na-HEPES. A Na⁺-mentes HEPES-oldat összetétele (mmol/l): 140 NMDG-Cl, 5 KCl, 1 CaCl₂, 1 MgCl₂, 10 D-glükóz, 10 HEPES-acid, 7,5-es pH-

ra beállítva. A Cl⁻-mentes HEPES-oldat összetétele (mmol/l): 140 Na-glukonát, 2,5 K-szulfát, 6 Ca-glukonát, 1 Mg-glukonát, 10 D-glükóz és 10 Na-HEPES. A HEPES-pufferelt oldatok oxigenizálása 100% O₂ átáramoltatásával történt, pH-juk 7,4-re történő beállításához HCl-t vagy NaOH-t használtunk. A standard HCO₃⁻ pufferelt oldat összetétele (mmol/l): 115 NaCl, 25 NaHCO₃, 5 KCl, 1 CaCl₂, 1 MgCl₂ és 10 D-glükóz. A Na⁺-mentes HCO₃⁻ pufferelt oldat összetétele (mmol/l): 115 NMDG-Cl, 5 KCl, 1 CaCl₂, 1 MgCl₂, 10 D-glükóz, 25 cholin-HCO₃⁻, 8,0-as pH-ra beállítva HCl-val. A Cl⁻-mentes HCO₃⁻ oldat összetétele (mmol/l): 115 Na-glukonát, 25 NaHCO₃, 2,5 K-szulfát, 6 Ca-glukonát, 1 Mg-glukonát, 10 D-glükóz. A HCO₃⁻ pufferelt oldatok oxigenizálása 95% O₂/5% CO₂ átáramoltatásával történt (pH 7,4, 37 °C). A szövetragasztó CellTak a Becton Dickinson Labware-től (Bedford, MA, USA), a pH szenzitív fluoreszcein festék (2',7'-bis-(2-carboxyethyl)-5-6-karboxifluorescein-acetoximetilészter: BCECF-AM) a Molecular Probes-től (Eugene, OR, USA) került beszerzésre. Minden egyéb vegyszert a Sigmától (Budapest, Magyarország) vásároltunk.

A kollagenáz beszerzése a Worthingtontól (Lakewood, NJ, USA) történt, a tenyésztő oldat alkotóelemeit (DMEM, McCoy oldat, fetális borjú szérum, glutamin és borjú szérum albumin) a Sigmától vásároltuk. Az izoláláshoz 100 U/ml kollagenázzal és 2 mg/ml borjú szérum albuminnal kiegészített DMEM-oldatot használtunk. A tároló oldat DMEM-et és 3% (w/v) borjú szérum albumint tartalmazott. A tenyésztő oldat összetétele: McCoy's 5A szövettenyésztő médium, 10% (w/v) fetális borjú szérum, 2 mmol/l glutamin.

Az üvegpipetták beszerzése a Drummond Scientific Company-tól történt (Broomall PA), formázásukhoz vertikális pipetta kihúzó eszközt használtunk (Technical Product International, INC, St.

Louis USA). A pipettavég belső átmérője 50-150 μm közötti volt.

Intakt könnyimirigy ductusok izolálása

Az állatok humánus leölése után mindkét könnyimirigy kimetszésre került. A szövethárosodás minimalizálása érdekében azonnal $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletű tároló oldatba helyeztük a mirigyeket, majd $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletű steril üveglapra kerültek a további feldolgozás céljából. A kötőszövetes állománytól és a zsírszövettől történt megtisztítás után a mirigyszövetbe 1 ml izoláló oldatot mikroinjektáltunk steril rozsdamentes acéltűt ($26\text{ G} \times \frac{1}{2}''$, $\varnothing 0,45 \times 12\text{ mm}$) használva. A mikroinjektált mirigyszövetet steril pengével kis darabokra vágtuk és Pasteur-pipettával 2 ml izoláló oldatot tartalmazó steril üveglombikba helyeztük. Rövid oxigenizáció ($100\%\text{ O}_2$) után $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ -os vízfürdőben 25 perces inkubáció következett, amelynek végén az izoláló oldatot eltávolítottuk és 5 ml $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ -os tároló oldatra cseréltük. Az enzimatikus emésztésen átesett szövetet a kollagenáz tartalom minimalizálása érdekében két alkalommal átmostuk a tároló folyadékkal, majd a mikrodisszekció kezdetéig $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk.

A könnyimirigyszövet-darabkákat ezután Pasteur-pipettával steril üveg tárgylemezre helyeztük, hideg fényforrású Nikon sztereomikroszkópot (Jencons-PLS, Grinstead, UK) használtunk a további munkához. Az intra- és interlobuláris ductusokat mikrodisszekciós módszerrel, $26\text{ G} \times \frac{1}{2}''$ ($\varnothing 0,45 \times 12\text{ mm}$) rozsdamentes acéltűvel izoláltuk. Az izolált ductusokat mikropipetta segítségével friss tároló oldatot tartalmazó petricsészébe helyeztük. 20-30 perces izolálás után a szövetdarabkákat friss, $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ -os mintára cseréltük, így 4-5 izolálási periódus alatt kb. 15-20 ductust nyertünk.

Szövettenyésztés

Az intakt könnyimirigy ductusok ezután polikarbonát-hidofil membránra ($10,0\text{ }\mu\text{m}$ pórusnagyság;

Whatman International Ltd., Kent, UK) kerültek, amelyeket tenyésztő oldatot tartalmazó petricsészébe, a folyadékfelszínre helyeztünk. A ductusokat ezt követően egy éjszakan át $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ -os, $5\%\text{ CO}_2/95\%\text{ O}_2$ keverékkel áramoltatott termosztátban inkubáltuk.

Elektronmikroszkópos vizsgálat

A könnyimirigy ductusok ultrastrukturális jellemzőinek meghatározásához elektronmikroszkópos vizsgálatokat végeztünk. A vizsgálatokhoz a ductusokat közvetlenül az izolációt követően $2,5\%$ -os glutaraldehidben fixáltuk, majd 1% -os ozmium tetroxidos fixáció következett. Etanolos dehidrációt követően a mintákat epoxi gyantába ágyaztuk be. Az elektronmikroszkópos vizsgálatokhoz az ultravékony metszeteket uranil-acetáttal és ólom-citráttal kontrasztosztuk. A vizsgálatokhoz transzmissziós elektronmikroszkópot (Philips CM10, Eindhoven, Hollandia) használtunk.

Intracelluláris pH-mérés

Az inkubációt követően a könnyimirigy ductusokat adhezív anyag (Cell-Tak, Becton Dickinson Labware) segítségével egy fedőlemezre (24 mm) fixáltuk, amely egy inverz sztereomikroszkóphoz (Olympus, Budapest) rögzített perfúziós kamra alapját képezte. A $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ -os standard HEPES-oldatban levő ductusokat pH-szenzitív fluoreszcens festékkel (BCECF-AM) telítettük: $2\text{ }\mu\text{mol/l}$ BCECF-AM, 25-30 perc expozíciós idő. A telítés után a ductusokat folyamatosan perfundáltuk ($4\text{--}5\text{ ml/min}$ áramlási sebesség). Az intracelluláris pH méréséhez (pHi) CellR imaging rendszert (Olympus, Budapest, Magyarország) használtunk. A digitális adatgyűjtéshez használt területet manuálisan határoztuk meg (vizsgált terület = VT). Egy intakt ductus $4\text{--}5$ kis területét, amelyek egyenként $5\text{--}10$ sejtet foglaltak magukba, 490 nm -es és 440 nm -es fénnel excitáltuk, és a $490/440$ -es fluoreszcencia emissziós arányt mér-

tük 535 nm -en. Másodpercenként egy pHi mérést regisztráltunk. A fluoreszcens jel in situ kalibrációjához a magas K^+ -nigericin technikát alkalmaztuk (5, 17). A kalibráció során a ductusok magas K^+ -koncentrációjú, $10\text{ }\mu\text{M}$ nigericint tartalmazó HEPES-oldatban voltak. Az extracelluláris pH $5,95$ és $8,46$ között változott.

Statisztikai analízis

Az adatok rendszerezésére, feldolgozására és statisztikai értékelésére Microsoft Excel programot (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) használtunk. Az eredmények statisztikai értékeléséhez két adatcsoport esetén Student-próbát, három vagy több adathalmaz összehasonlítása esetén ANOVA-programot használtunk. A $p \leq 0,05$ értéket tekintettük szignifikáns eltéréssnek. Az eredményeket átlag $\pm\text{S.E.M}$ ($n = 3\text{--}5$ ductus/ $10\text{--}22$ VT) értékekkel fejeztük ki.

EREDMÉNYEK

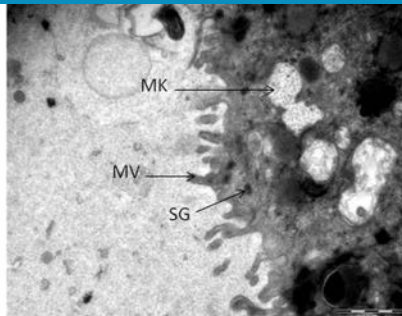
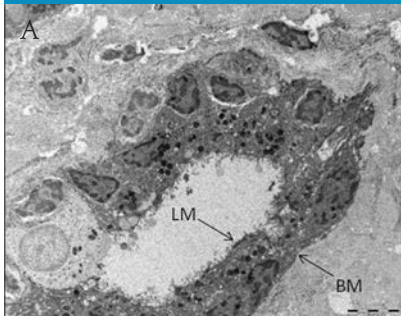
A könnyimirigy ductusok morfológiai jellemzése

Az ultrastrukturális vizsgálatok szerint a kis ductusok az apikális régióban számos mikrovillussal rendelkeznek, sok szekretoros granulumot, vesiculumokat, mitokondriumokat tartalmaznak (1. ábra A és B panel). Ezen sejtor-ganellumok nagy száma azt a feltételezést támasztja alá, hogy a ductalis epithelium aktív szekretoros tevékenységet végez. A basolateralis membrán az intersticiális tér felé határolja a ductusokat, a lumenális (apikális) membrán a ductus belső felületét alkotja.

A könnyimirigy ductus epithelium pH szabályozása

A kísérletek első sorozatában a könnyimirigy ductus sejtek nyugalmi pH-jának meghatározása volt a cél. A ductusokat standard HEPES-oldatos ($\text{pH } 7,4$) expozíció után 8 percig magas K^+ -koncentrációjú HEPES ($\text{pH } 7,28$) oldatba, ezután 8 percig magas K^+ -koncentrációjú

1. ábra: Izolált, 24 órán át tenyésztett könnymirigy ductus elektronmikroszkópos képe. A: Ductus keresztmetszeti képe. B: Luminális oldal képe
A képeken alkalmazott jelölések: LM: luminális membrán; BM: basolateralis membrán; MK: mitokondrium; MV: mikrovillus; SG: szekretoros granulum



HEPES-oldatba (pH 7,4) helyeztük. A nyugalmi pHi meghatározásához a klasszikus lineáris modellt használtuk (6). A vizsgált öt ductus összesen 22 régiójának (VT) pH-ja $7,4 \pm 0,01$ -nek bizonyult. A mért pH-értékek stabilitása azt támasztotta alá, hogy a kísérleti rendszerben a pH a vizsgálatok során konstans szinten tartható.

Na⁺/H⁺-csere (NHE)

A következőkben a könnymirigy ductus izolátumok funkcionális vizsgálatok kivitelezésére való alkalmasságát tanulmányoztuk. Először a Na⁺/H⁺-transzport proteinek – amelyek feladata az elektro-neutrális Na⁺-proton csere – működését vizsgáltuk (10, 11). A standard HEPES-oldatból történő Na⁺-eltávolítás rapid és jelentős intracelluláris acidózist eredményezett ($0,2 \pm 0,01$ pH U/perc, n=3 ductus/15 VT), míg a Na⁺-rendszerbe adása a pH kiindulási szintre történő beállását eredményezte (2. ábra). Tekintettel arra, hogy a kísérlet során használt oldat nem tartalmazott HCO₃⁻-iont, eredményeink a könnymirigy ductus sejtek basolateralis oldalán működő Na⁺-függő proton efflux mechanizmus létezését bizonyítják. A HCO₃⁻/CO₂-tartalmú oldatból történő Na⁺-eltávolítás szintén jelentős acidózist hozott létre ($0,22 \pm 0,04$ pH U/perc, n=3 ductus/15 VT), bizonyítva, hogy a Na⁺-függő H⁺-efflux mecha-

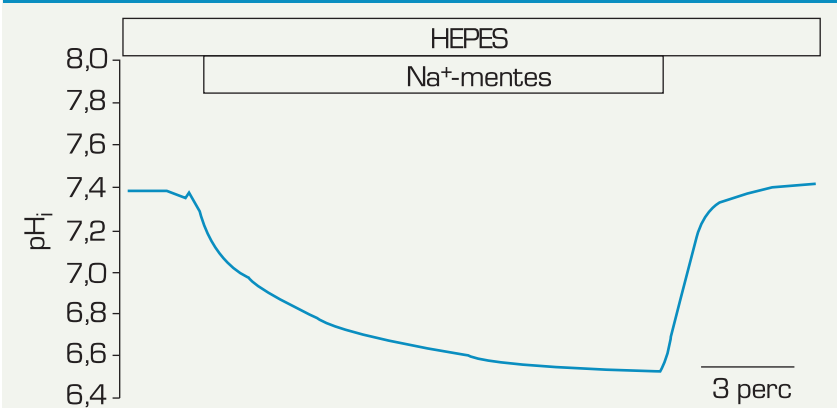
nizmus HCO₃⁻-független folyamat (3. ábra).

Na⁺/HCO₃⁻-kotranszporter (NBC)

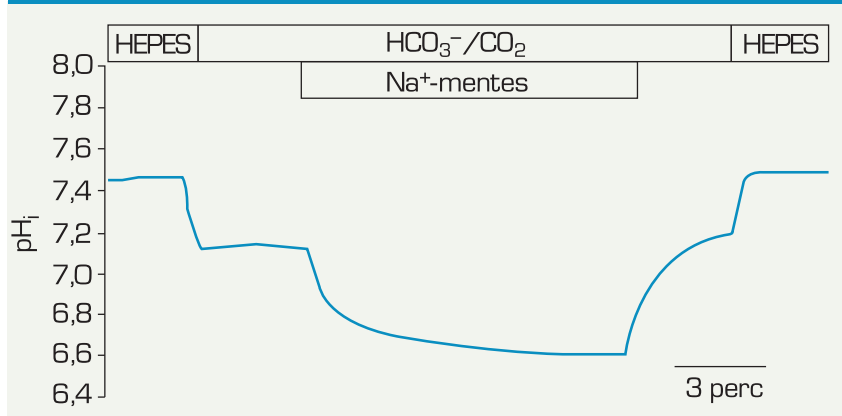
Megvizsgáltuk, hogy a könnymirigy ductus sejtek basolateralis membránjában működik-e funkcionálisan aktív Na⁺-függő HCO₃⁻-transzporter.

A basolateralis HCO₃⁻/CO₂ expozíció gyors és nagymértékű intracelluláris acidózist okozott (3. ábra), amely a CO₂ citoplazmába történő gyors diffúziójával magyarázható. Az acidózis utáni pHi visszaállítás csak kismértékű volt ($0,04 \pm 0,02$ pH U/perc, n=6 ductus/16 VT), ami a könnymirigy ductus sejtekbe történő HCO₃⁻-flux mechanizmus alárendelt szerepét sejteti.

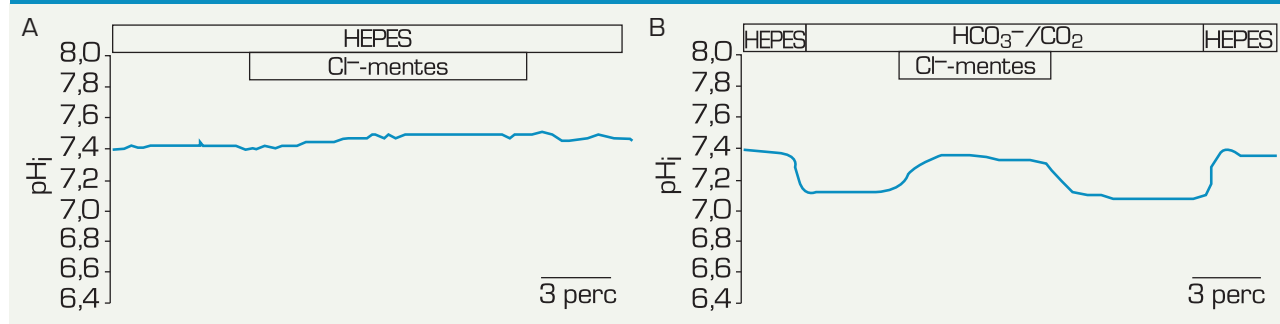
2. ábra: A Na⁺/H⁺-cserélő (NHE) aktivitásának vizsgálata. A perfundáló oldatból történő Na⁺-eltávolítás gyors, reverzibilis acidózist hozott létre



3. ábra: A Na⁺/HCO₃⁻-kotranszporter aktivitásának vizsgálata. A HCO₃⁻/CO₂-oldattal történő perfúzió gyors acidózist eredményezett a CO₂-sejtbe történő rapid diffúziója miatt. A HCO₃⁻/CO₂-oldatból történő Na⁺-eltávolítás a pH további csökkenését okozta



4. ábra: A $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -csere (AE) aktivitásának vizsgálata. A: Cl^- -mentes HEPES-oldattal történő perfúzió a pH kisfokú, reverzibilis növekedését okozta B: Cl^- -mentes $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ -oldattal történő perfúzió erőteljes pH növekedést hozott létre



$\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -csere (AE)

A $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -csere mechanizmus aktivitásának vizsgálata Cl^- -mentes kísérleti rendszerben történt HCO_3^- jelenlétében, illetve hiányában. A HCO_3^- -mentes rendszerben a kloridion hiánya kismértékű, reverzibilis intracelluláris alkalózist hozott létre ($0,020 \pm 0,002$ pH U/perc) (4. ábra, A panel), amely a HCO_3^- -ionok korlátozott citoplazmatikus hozzáférhetőségét valószínűsíti. A mérések HCO_3^- -tartalmú oldattal történő megismétlése jelentősen nagyobb intracelluláris alkalizációt igazolt ($0,16 \pm 0,02$ pH U/perc) (4. ábra, B panel). Ezen eredmények alapján valószínűsíthetjük, hogy a ductalis sejtek basolateralis membránján funkcionálisan aktív $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -csere mechanizmus működik.

MEGBESZÉLÉS

A könnyimirigy által termelt folyadék részben az acinális, részben a ductalis sejtek terméke. Számos tanulmány foglalkozik az acinusok víz- és ionszekréciójának mechanizmusával, a ductalis sejtek szerepe azonban jelenleg még igen kevésbé ismert (8). Nem ismert olyan kísérletes modell sem, amely a vizsgálatok szubsztrátumául szolgálhatna.

A könnyimirigy produktuma hyperkalaemiás, K^+ -koncentrációja közel négyszerese az intersticiális térnek (3, 4). Mikropunkciós vizsgálatok

szerint a primer acinális szekrétaum plazma ultrafiltrátumnak tekinthető, így a hyperkalaemizálódásnak a ductalis rendszeren történő áthaladás során kell bekövetkeznie, valószínűsítve ezen sejtek jelentős életani szerepét (3). A közelmúltban *Ubels és munkatársai* fagyasztott könnyimirigy-szövetből („LASER capture” mikrodisszekció) ductalis és acinális epithelsejteket gyűjtöttek ezen sejtek génexpressziós profiljának összehasonlítására (19). Vizsgálataikkal számos olyan, a káliumszekrécióban szerepet játszó transzportert, kotranszportert, illetve ionszatórnát kódoló gént találtak, amelyek a ductus sejtekben jelentősen magasabban expresszálódnak, mint az acinusokban. A gén expresszió azonban önmagában még nem szolgáltat információt az adott ionszatórná vagy transzporter működőképességéről, aktivitásáról. A munkacsoportunk által kidolgozott modell éppen a ductusok funkcionális vizsgálatának lehetőségét teremti meg.

A biológiai folyamatok többsége az intra- és extracelluláris pH változására érzékenyen reagál, így a pH szabályozása alapvető fontosságú a sejtek működéséhez (2). Az epitheliális sejtek polarizált membránján keresztül zajló sav-bázis transzportfolyamatok a sejtek homeosztázisának fenntartásában alapvető szerepet játszanak. Az izolált könnyimirigy ductusok életképességének igazolásához ezért

karaktizáltuk a leggyakoribb sav-bázis transzportereket, a pH folyamatos monitorizálásához pH szenzitív fluoreszcens festéket használtunk.

Vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy a könnyimirigy ductus sejtek basolateralis felszínén Na^+ -függő, HCO_3^- -független H^+ -efflux mechanizmus működik. Az epitheliális sejtek membránjában működő transzportfolyamatok egyik fontos életani szerepe a sejtek acidózis elleni védelme (5, 17, 22). Jelen vizsgálataink során azt találtuk, hogy a könnyimirigy ductusok pH-regulációjában az NBC csak marginális szereppel rendelkezhet. Igazoltuk továbbá, hogy a ductalis epithelsejtek basolateralis felszínén funkcionálisan aktív Cl^- -függő HCO_3^- -efflux mechanizmus működik.

Jelen munkánkban a könnyimirigy ductusok izolálási technikáját mutattuk be, amely lehetővé teszi a ductusok szekretoros működésének pontosabb megismerését. Az új metodika segíthet a ductalis rendszer fiziológiás és patológiai körülmények között betöltött szerepének tisztázásában, az eredmények a későbbiekben hozzájárulhatnak a könnyimirigy szekrécióját specifikusan módosító farmakonok kifejlesztéséhez.

Pályázati támogatás

A munka a TÁMOP-4.2.2./B-10/1-2010-0012 pályázati támogatás segítségével valósult meg.

IRODALOM

- Argent BE, Arkle S, Cullen MJ, Green R. Morphological, biochemical and secretory studies on rat pancreatic ducts maintained in tissue culture. *Q J Exp Physiol* 1986; 71: 633–648.
- Boron WF. Intracellular pH regulation in epithelial cells. *Ann Rev Physiol* 1986; 48: 377–88.
- Dartt DA. Neural regulation of lacrimal gland secretory processes: relevance in dry eye diseases. *Prog Retin Eye Res* 2009; 28 (3): 155–77.
- Ding C, Parsa L, Nandokar P, et al. Duct system of the lacrimal gland: structural characteristics and role in lacrimal secretion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 2960–2967.
- Hegyi P, Gray MA, Argent BE. Substance P inhibits bicarbonate secretion from guinea-pig pancreatic ducts by modulating an anion exchanger. *Am J Physiol* 2003; 285: C268–C276.
- Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Gray MA, Argent BE. Measurement of intracellular pH in pancreatic duct cells: A new method for calibrating the fluorescence data. *Pancreas* 2004; 28: 427–434.
- Hemady R, Chu W, Foster CS. Keratoconjunctivitis sicca and corneal ulcers. *Cornea* 1990; (2):113.
- Hodges RR, Dartt DA. Regulatory pathways in lacrimal gland epithelium. *Int Rev Cytol* 2003; 231: 129–196.
- Jones DT, Monroy D, Pflugfelder SC. A novel method of tear collection: comparison of glass capillary micropipettes with porous polyester rods. *Cornea* 1997; 16(4): 450–8.
- Kiela PR, Ghishan FK. Na^+/H^+ exchange in mammalian digestive tract. *Physiology of the gastrointestinal tract*. 4th ed. Edited by Johnson LR. USA: Elsevier Academic Press; 2006. p. 1847–1881.
- Koyama K, Sasaki I, Naito H, et al. Induction of epithelial Na^+ channel in rat ileum after proctocolectomy. *Am J Physiol* 1999; 276 (4 Pt 1): G975–84.
- Lemp MA. Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop Ocul Surf 2007; 5:75–92.
- Martin CL, Munnell J, Kaswan R. Normal ultrastructure and histochemical characteristics of canine lacrimal glands. *Am J Vet Res* 1988; 49 (9): 1566–72.
- Millar TJ, Herok G, Koutavas H, et al. Immunohistochemical and histochemical characterisation of epithelial cells of rabbit lacrimal glands in tissue sections and cell cultures. *Tissue Cell* 1996; 28 (3): 301–12.
- Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998; 17: 38–56.
- Paulsen F, Langer G, Hoffmann W, Berry M. Human lacrimal gland mucins. *Cell Tissue Res* 2004; 316 (2): 167–77.
- Soleimani M, Burnham CE. $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporters (NBC): cloning and characterization. *J Membr Biol* 2001; 183 (2): 71–84.
- Thomas JA, Buchsbaum RN, Zimniak A, Racker E. Intracellular pH-measurements in Ehrlich ascites tumor cells utilizing spectroscopic probes generated in situ. *Biochemistry* 1979; 18: 2210–2218.
- Ubels JL, Hoffman HM, Srikanth S, et al. Gene expression in rat lacrimal gland duct cells collected using laser capture : evidence for K^+ secretion by duct cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 1876–1885.
- Walcott B, Birzgalis A, Moore LC, Brink PR. Fluid secretion and the $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ cotransporter in mouse exorbital lacrimal gland. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 289: C860–C867.
- Yoshino K, Tseng SC, Pflugfelder SC. Substrate modulation of morphology, growth, and tear protein production by cultured human lacrimal gland epithelial cells. *Exp Cell Res* 1995; 220 (1): 138–51.
- Zhao H, Star RA, Muallem S. Membrane localization of H^+ and HCO_3^- transporters in the rat pancreatic duct. *J Gen Physiol* 1994; 104 (1): 57–85.

LEVELEZÉSI CÍM

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

A Magyar Szemorvostársaság 2013. évi kongresszusa

2013. június 20–22. Siófok, Hotel Azúr

Az MSZT 2013. évi kongresszusának helyszíne immáron harmadjára is a jól bevált siófoki Hotel Azúr lesz, ahol a magyar szemorvoslás teljes vertikuma megjelenhet. Az idei összejövétel választott témája a „Szembetegségek prevenciója”, ami felhívja a figyelmet a megelőzhető látásromlás és vakság elleni küzdelem fontosságára. Mint mindig, most is várjuk a témával kapcsolatos előadások, posztterek és kurzusok bejelentését.

A korábbi hagyományokhoz híven az idén is vendégünk lesz a Magyar Szemorvostársaság valamennyi szekciója, valamint a Magyar Gyermeke szemészek és Strabológusok Társasága és a Magyar Kontaktológiai Társaság is. Valamennyi magyar szemorvos számára büszkeség, hogy idén ünnepeljük a Szemészet újság kiadásának 150. évfordulóját. A jubileum alkalmából a Társaság pályázatot írt ki az újság történetével kapcsolatos pályamunkákra, amik közül a legjobbak a siófoki kongresszuson a pénteki bankett előtti szimpóziumon fognak elhangzani. A pályázati felhívás a Magyar Szemorvostársaság honlapján olvasható (www.szemorvostarsasag.hu), a korábbi elektronikus hírlevelekben is elküldtük a tagságnak. A kongresszus ideje alatt megtekinthető lesz a Semmelweis Orvostörténeti Múzeum munkatársai által az évforduló tematikájával összeállításra kerülő kiállítás, amiről felkért előadás is hallható lesz a szimpóziumon. Mindezekon túl a kerek évfordulót a Szemészet újság ünnepi különszámával is szeretnénk megadni.



A retinalis idegrostréteg-progresszió longitudinális vizsgálata optikai koherencia tomográffal primer nyitott zugú glaukómában

VOLNER VERONIKA, SZKOTNYICZKY MÓNICA, INCZE ANNAMÁRIA, MILIBÁK TIBOR

Uzsoki utcai Kórház, Szemészeti Osztály, Budapest
(Osztályvezető: Dr Milibák Tibor főorvos)

Célkitűzés: Elemezni a retinalis idegrostréteg-vastagság (RNFLT) progresszióját optikai koherencia tomográffal (OCT) primer nyitott zugú glaukómában.

Betegek és módszer: Hatvannégy beteg 85 szemének adatait tekintettük át: 37 korai, 34 közepesen súlyos és 14 súlyosan károsodott glaukomás szem. A követési periódus 3,1–3,5 év közötti volt. Az RNFLT-méréseket spectral domain OCT-készülékkel végeztük. Az OCT/RNFL-mérésekkel párhuzamosan standard automata küszöbperimetria vizsgálat is történt. Az átlagos RNFL vastagság sorozat méréseit a Guided Progression Analysis (GPA) szoftverrel elemeztük. A látótér-progressziót a mean deviation (MD) változás arányának trend analízisével értékeltük.

Eredmények: A korai csoportban a látótér szerint 3 szemnél (8,1%), a középsúlyos csoportban szintén 3 szemnél (8,8%), a súlyos csoportban 2 szemnél (14,2%) találtunk progressziót, szignifikáns MD-érték emelkedést. Az RNFLT-mérések a korai csoportban 5 esetben (13,5%), a középsúlyos csoportban szintén 5 esetben (14,7%), a súlyos glaukómás csoportban 1 esetben (7,1%) mutattak ki progressziót, szignifikáns RNFLT-csökkenést. Az átlagos RNFL-vastagság éves változása az első csoportban $-1,16 \pm 0,43 \mu\text{m}/\text{év}$, a második csoportban $-0,71 \pm 0,36 \mu\text{m}/\text{év}$, a harmadik csoportban $-0,52 \pm 0,21 \mu\text{m}/\text{év}$ volt. Topográfiailag az RNFLT progresszió az alsó temporális negyedben fordult elő leggyakrabban. Az RNFLT-változás mértéke a kiinduláskor mért RNFL-vastagsággal mutatott összefüggést.

Következtetés: A spectral domain készüléknél a progresszió analízisére szolgáló GPA szoftver tapasztalataink szerint alkalmasnak látszik a glaukóma progressziójának követésére.

Longitudinal evaluation of retinal nerve fiber layer progression with optical coherence tomography in primary open-angle glaucoma

Purpose: To analyse the progression of retinal nerve fiber layer thickness (RNFLT) changes in primary open angle glaucoma with optical coherence tomography.

Patients and method: Data of 85 eyes (37 early, 34 moderate, 14 advanced glaucomatous eyes) of 64 patients were analysed. The follow-up time ranged between 3.1-3.5 years. Serial RNFL measurements were obtained with spectral domain optical coherence tomography. Visual field (VF) testing was performed in parallel with RNFL imaging. Serial average RNFL thickness (RNFLT) measurements were evaluated with Guided Progression Analysis (GPA) software. Visual field progression was assessed with trend analysis of the rate of change in mean deviation (MD).

Results: According to VF measurements in the early glaucomatous group 3 eyes (8.1%), in the moderate glaucomatous group 3 eyes (8.8%) and in the advanced glaucomatous group 2 eyes (14.4%) had progression. Based on OCT-RNFL measurements, in the first group 5 eyes (13.5%), in the second group 5 eyes (14.7%), and in the third group 1 eye (7.1%) were found to exhibit glaucoma progression. The mean rate of change in RNFL thickness was $-1.16 \pm 0.43 \mu\text{m}/\text{year}$ in the early glaucomatous group, $-0.71 \pm 0.36 \mu\text{m}/\text{year}$ in the moderate glaucomatous group, and $-0.52 \pm 0.21 \mu\text{m}/\text{year}$ in the advanced glaucomatous group. The inferotemporal quadrant was found to be the most frequent location that showed progression. The rate of change in RNFL thickness was significantly related to the baseline RNFL thickness.

Conclusions: Trend analysis of RNFL thickness measurements with GPA was found to allow the course of glaucoma progression to be assessed.

KULCSSZAVAK

glaukóma progresszió, retinalis idegrostréteg-vastagság, optikai koherencia tomográf, trendanalízis

KEYWORDS

glaucoma progression, retinal nerve fiber layer, optical coherence tomography, trend analysis

BEVEZETÉS

A glaukóma multifaktoriális, neurodegeneratív kórkép, amelyet a látóideg és a peripapillaris idegrostréteg progresszív strukturális és funkcionális károsodása jellemez. A glaukóma progresszió pontos követése létfontosságú mind a betegség diagnózisának megállapítása, a betegség lefolyásának monitorizálása, illetve a kezelés eredményességének megítélése szempontjából (7).

A glaukóma progressziót klinikailag strukturális és funkcionális tesztekkel detektálhatjuk. A retinalis idegrostréteg-vastagság csökkenése általában időben megelőzi a látótér-károsodás megjelenését. A glaukóma progresszió korszerű diagnosztikához ma már az idegrost-vastagságot mérő különböző morfometriai vizsgáló módszerek is szervesen hozzátartoznak (14).

Jelenleg glaukómában a látóideg és a neuroretinalis rostrendszer strukturális változásainak monitorizálására a standard klinikai módszer a látóideg sztereoszkópos kétdimenziós fotográfiája, az idegrost-kiesés vörösmentes fényben történő fényképezése és a felvételek longitudinális összehasonlítása (26). Ezen kívül használatos még a látóideg rajzolással történő dokumentálása. Ezeknek a módszereknek az egyes vizsgálók és a vizsgálatok közötti variabilitása magas. Ezért nagy azon képalkotó eljárásoknak a jelentősége, amelyek még a látóideg definitív elváltozása előtt jelentkező retinalis idegrostréteg-vastagság csökkenést képesek objektíven detektálni. Jelenleg használatos képalkotó eljárások a konfokális lézertomográfia (Heidelberg Retina Tomograph, HRT), scanning lézerpolarimetria (GDx-VCC, GDx-ECC idegrostréteg-analizátor), illetve az optikai koherencia tomográfia (OCT). Ezen módszerek objektív kvantitatív méréseket biztosítanak, magas szinten reprodukálhatóak, és alkalmasak a strukturális finom progresszió kimutatására (12).

Manapság az egyes idegrostmérést végző készülékek különböző sta-

tisztikai szoftvereket alkalmaznak a strukturális glaukóma progresszió mértékének automatikus meghatározására. Legtöbbjük az adatok eset- és trendalapú elemzésére egyaránt alkalmas. Az esetalapú („event-based”) analízis az adott vizsgálati értéket az első, alapvizsgálati értékhez hasonlítja, és a bázishoz viszonyított változást értékeli. A trendalapú („trend-based”) analízis a változás arányát („rate of change”) határozza meg az idő függvényében lineáris regressziós analízissel (20).

Az osztályunkon használt negyedik generációs Cirrus HD-OCT-készülék a peripapillaris retinalis idegrostréteg (RNFL) vastagság monitorizálására a „Guided Progression Analysis” (GPA) szoftvert alkalmazza. A GPA szoftver kvantitatívan kimutatja az RNFL-veszteség progresszióját, azonosítja mind a lokalizált (mély/felszínes), mind a diffúz progressziót. Elvégzi az értékek esetalapú és trendalapú analízisét, meghatározza az elvárt variabilitáson belüli változást, a normatív adatokhoz való viszonyt, és a progresszió mértékét.

Retrospektív esetszéria tanulmányunkban primer nyitott zugú glaukómás betegeknél optikai koherencia tomográffal mértük a retinalis idegrostréteg-vastagságot és annak progresszióját. A kapott adatokat a „Guided Progression Analysis” (GPA) algoritmus segítségével elemeztük.

MÓDSZER

Retrospektív, esetszéria tanulmányunkat a Regionális Kutatásetikai Bizottság által engedélyezett terv alapján végeztük. 2008. január 1. és 2011. június 31. között osztályunk szemészeti ambulanciáján vizsgált 64 primer nyitott zugú glaukómás beteg 85 szemének vizsgálati eredményeit elemeztük. A vizsgálatban 21 férfi és 43 nő adatait tekintettük át. A követési periódus 3,1–3,5 év közötti volt, az egyes vizitek között átlagosan 3,6 hónap (3,1–4,1 hónap) telt el.

A glaukómás betegek beválasztási kritériumai a következők voltak: morfológiailag legalább a vizsgálatba bevont szemén biomikroszkóposan a látóideg jellegzetes glaukómás károsodása (diffúz vagy lokalizált neuroretinalis peremterület veszteség) és/vagy vörösmentes fényben észlelhető elvékonyodott retinalis idegrostréteg, illetve OCT-RNFL-eltérés, és reprodukálhatóan kimutatható látótérkiesés (alsó és/vagy felső paracentrális vagy ív alakú scotoma, nasalis lépcső, generalizált érzékenységsökkenés).

A betegeket a látótérvizsgálat MD-értéke alapján három csoportba soroltuk:

- az 1. korai glaukómás károsodású csoportba a 2-6 dB MD-érték közötti szemek,
- a 2. közepesen súlyos glaukómás károsodású csoportba a 6-12 dB MD-érték közötti szemek,
- 3. súlyos glaukómás csoportba a 12 dB MD-érték feletti szemek kerültek.

A korai glaukómás csoportba 37 szem (10 beteg mindkét szeme és 17 beteg egy szeme), a közepesen súlyos glaukómás csoportba 34 szem (11 beteg mindkét szeme, 12 beteg egy szeme), a súlyos glaukómás csoportba 14 beteg 14 szeme került be retrospektíve. Az átlagéletkor az első csoportban $73,9 \pm 8,6$ év, a második csoportban $73,04 \pm 6,6$ év, harmadik csoportban $77,2 \pm 8,2$ év volt. Csak olyan betegeket vontunk be a vizsgálatba, akiknél a fénytörés $+3,0$ Dsph és $-7,0$ Dsph szférikus ekvivalens között volt, a legjobb korrigált centrális látásélességük nagyobb volt, mint 0,6 (Snellen vízus tábla). Pseudophakiás szemek is bekerültek a vizsgálati csoportokba. Kizártunk minden olyan beteget, akinél glaukómán kívül egyéb más szembetegség állt fenn, illetve akinek anamnézisében retinalis lézer vagy sebészeti beavatkozás, diabetes mellitus és bármely neurológiai betegség szerepelt. A demográfiai adatokat az 1. táblázat tartalmazza, amelyben az is látszik, hogy a vizsgálat kezdetén az életkor ($p < 0,001$), a kiindulási szemnyo-

1. táblázat: Demográfiai adatok, látótérvizsgálatok és OCT RNFL mérések adatai

Demográfiai adatok	1. csoport	2. csoport	3. csoport	p-érték
Résztvevők (n)	27	23	14	
Nem (férfi/nő)	8/19	6/17	5/9	ns
Vizsgált szemek (n)	37	34	14	
Életkor (év) (átlag±SD)	73,9±8,6	73,04±6,6	77,2±8,2	< 0,001
BCVA (átlag±SD)	0,9±0,08	0,8±0,12	0,7±0,14	ns
Refrakciós hiba (D) (átlag±SD)	+1,9±1,8	+1,7±1,6	-0,2±2,6	0,0078
Pachymetria (μ) (átlag±SD)	543,1±14,3	551,1±16,8	541,1±11,2	NS
IOP (Hgmm) (átlag±SD)	24,6±3,2	25,1±2,8	29,2±4,1	< 0,001
Pseudophakiás szem	13	9	7	ns

BCVA: a legjobb korrigált látásélesség; D: dioptria; IOP: kiindulási szemnyomás; SD: standard deviáció; ns: nem szignifikáns

más ($p < 0,001$), és a refrakciós hiba ($p = 0,0078$) paramétereiben volt eltérés a három csoport között.

Az OCT-vizsgálat előtt minden betegnél részletes szemészeti vizsgálatot végeztünk: refrakció-meghatározás, látásélesség-vizsgálat, rslámpa-vizsgálat, Goldmann applanációs tonometria, ultrahang pachymetria, gonioszkópia, fundus biomikroszkópia pupillatágításban, sztereoszkópos fundus foto, automata küszöbperimetria vizsgálat.

Látótérvizsgálat

Standard automata küszöbperimetria vizsgálatot végeztünk Octopus 301 Perimeter (Haag-Streit International AG) G1 program TOP stratégiával. A korai glaukómás csoportban 403 a középsúlyos glaukómás csoportban 363 a súlyos glaukómás csoportban 141 látótértesztet tekintettünk át. A látótérvizsgálatok száma szemenként átlagosan az első csoportban 10,9 (10–12), a második csoportban 10,7 (9–12), a harmadik csoportban 10,1 (7–11) volt. A három csoportban az elvégzett vizsgálatok száma között nem volt statisztikailag igazolható különbség (2. táblázat).

Valósnak tekintettük a látótértesztet, ha a fixáció veszteség kevesebb volt, mint 33% és a fals-pozitív, -negatív arány kisebb volt 25%-nál. Az Európai Glaucoma Társaság ajánlása alapján kórosnak ítéltük meg a látóteret, ha reprodukálhatóan, leg-

alább két egymást követő tesztvizsgálatnál a lelet 3 olyan pontot mutatott, amelyeken annak valószínűsége, hogy a küszöbérzékenység normális értékének valószínűsége, 5%-nál kisebb ($p < 0,05$) volt, vagy közülük egy pontban a normalitás valószínűsége 1% alatti volt ($p < 0,01$) úgy, hogy egyik pont sem érintkezett a vakfolttal (9). A látótér értékelésénél az Octopus küszöbperimetria globális indexei közül az átlagos érzékenységszökkenést („mean deviation”, MD) és az összes relatív szenzitivitás érték variációját („loss variance”, LV) vettük figyelembe. Az MD-értékeket -2 és $+2$ dB között, az LV-értékeket 0-6

dB között tekintettük normálisnak. Az Octopus Perimeter standard statisztikai csomagja (PeriTrend) trend és eset alapú analízist is biztosít. A látótér-progresszió mértékét („rate of change”) az MD-érték decibelben kifejezett évenkénti változásával határoztuk meg (6).

A retinalis idegrostréteg OCT-vizsgálata

Az OCT-vizsgálatot Zeiss Cirrus HD-OCT (4-es szoftver verzió) készülékkel végeztük (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA). Az OCT-felvételek vizsgálati elemszáma az első csoportban 395, a második csoportban 346, a harmadik csoportban 140 volt. Az OCT-mérések száma szemenként átlagosan az első csoportban átlagosan 10,7 (9–12), a második csoportban 10,4 (8–12), a harmadik csoportban 10,1 (min: 7–12) volt. A vizsgálatok száma a három csoportban statisztikailag szignifikánsan nem különbözött egymástól (2. táblázat). Az OCT és a látótérvizsgálatok párhuzamosan történtek. Az OCT-vizsgálat előtt a pupillát 0,5% tropicamid cseppel tágtítottuk ki.

Az OCT scan minőség jellemzésére a szignál erősség értékeit használtuk. Ez a paraméter minden RNFLT-mérés standard regisztrátumán megjelenik, a klinikai gya-

2. táblázat. A látótér MD és az átlagos RNFL-vastagság OCT mérések értékei

	1. csoport	2. csoport	3. csoport	p-érték
Látótérvizsgálat adatai				
Látótérteszt (n)	403	363	141	
Látótérteszt /szem (n)	10,9 (10-12)	10,7 (9-12)	10,1 (7-11)	ns
Medián (min-max)				
Bázis látótér MD (dB) (átlag±SD)	3,04±0,8	8,8±1,3	19,1±5,4	<0,001
Utolsó látótér MD (dB) (átlag±SD)	3,2 ±1,1	9,01± 1,6	19,9± 4,7	<0,001
OCT-vizsgálat adatai				
OCT-RNFL-mérés (n)	395	346	140	
OCT-RNFL-mérés/szem	10,7 (9-12)	10,4 (8-12)	10,1 (7-12)	ns
Medián (min-max)				
Bázis RNFLT (μ) (átlag±SD)	82,5±11,6	74,9±12,3	65,8±9,7	<0,001
Utolsó RNFLT (μ) (átlag±SD)	78,7± 9,8	72,6±13,1	63,9±8,2	<0,001

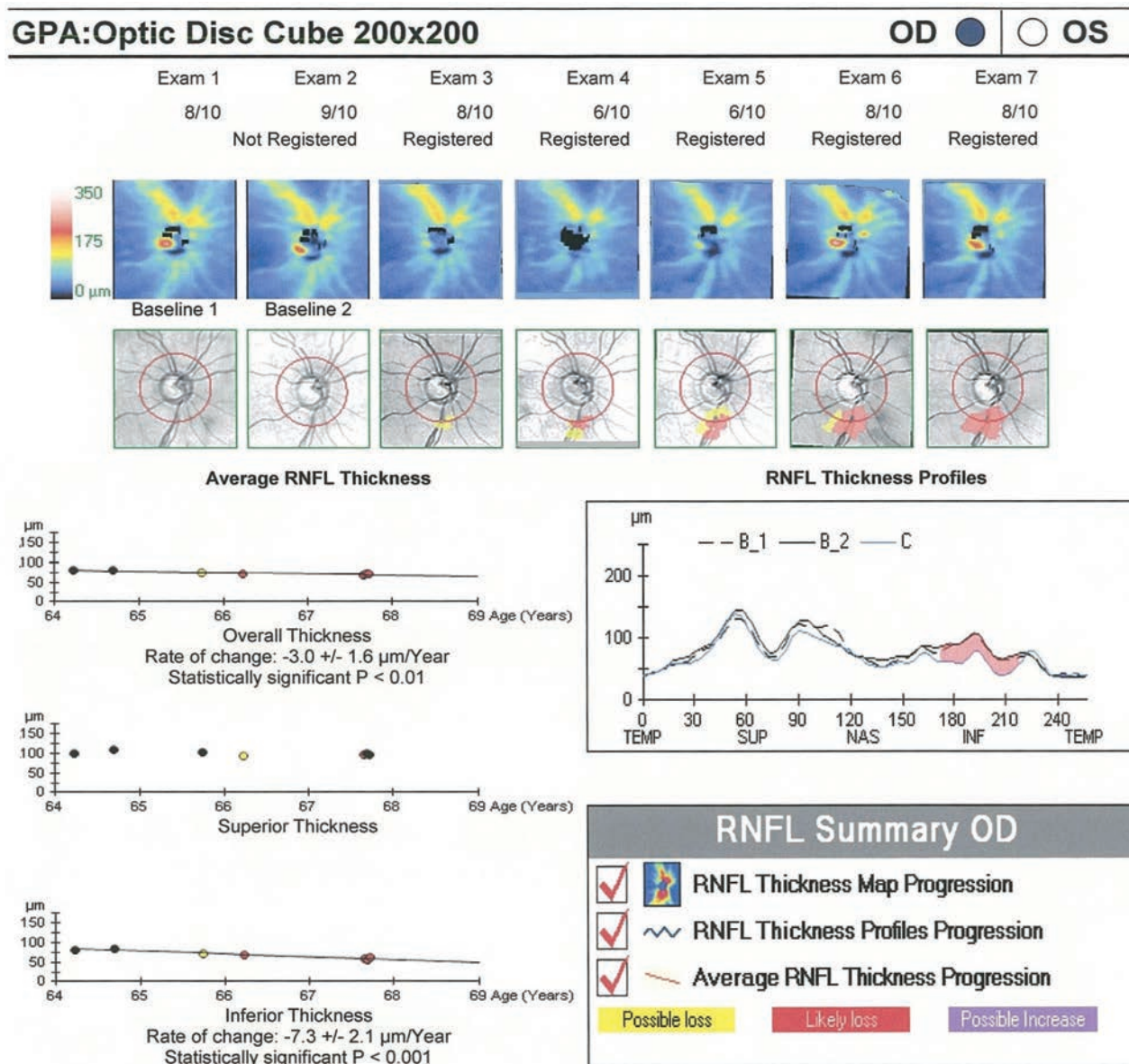
MD: mean deviation, a látótér átlagos érzékenység csökkenése; RNFLT: idegrostréteg; RNFLT: idegrostréteg-vastagság; ns: nem szignifikáns

korlatban könnyen hozzáférhető. A Cirrus HD-OCT-készüléknél a gyártó 5 vagy annál nagyobb jelerősséget tart kielégítőnek a jó minőségű OCT-felvétel készítéséhez. Vizsgálatunkba csak olyan scan-t választottunk be, amelynek jelerőssége legalább 6-os erősségű volt. Az RNFLT-mérések scan regisztrátumainak szignál erősség értékeit a 2. ábra mutatja a korai, a középsúlyos és súlyos glaukómás csoportokban. Az első két csoport között csak mérsékelt különbség mutatkozott a scan szignál erősségeiben ($p>0,05$), a harmadik csoportban

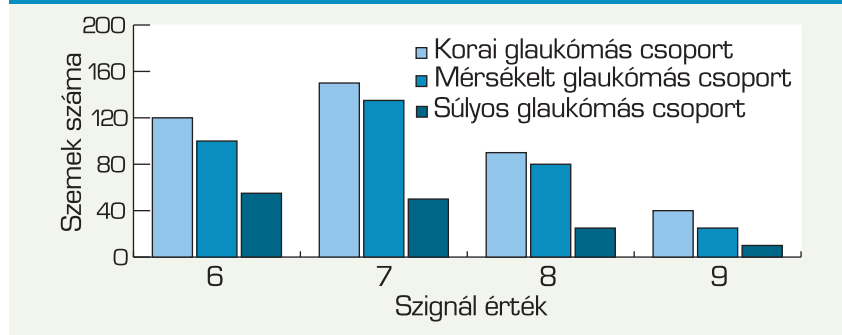
jóval kevesebb volt a 8-as és az annál magasabb szignál érték, mint az első két csoportban ($p=0,054$). Az idegrostréteg vizsgálatát az „Optic Disc Cube 200x200 scan” programmal végeztük. A program a papilla körül egy 6 mm élű kocka alakú térben, rács alakban egyenként 200A scan-t tartalmazó 200 vízszintes vonalban végez méréseket. Az elemzés a „Glaucoma ou Analysis” programmal történt. Ez tartalmazza a peripapilláris, 360 fokos átlagos, kvadránsenkénti és óránkénti tagolásban mért RNFLT-vastagság értékeit. A szoftver a

mért értékeket a normatív adatbázisban lévő, az életkornak megfelelő normálértékekkel hasonlítja össze. Az RNFLT-vastagság monitorizálására a Cirrus HD-OCT Guided Progression Analysis (GPA) szoftverét alkalmaztuk. Legalább 4 vizsgálat szükséges a GPA-lelet elkészítéséhez. A GPA-lelet tartalmazza az első két kiindulási vizsgálat átlagát, legfeljebb 8 db sorozat RNFLT-vastagság térképet, fokális progresszió analízis térképet, RNFLT-vastagság profilt, trendanalízist a változás mértékével, és az RNFLT-változás összefoglalását. Az „RNFL thick-

1. ábra. A Cirrus HD-OCT Guided Progression Analysis (GPA) lelet. B.E. 61 éves nőbeteg OCT regisztrátuma. A vizsgálatok az Uzsoki utcai Kórház Szemészeti Ambulanciáján készültek



2. ábra: A szignál erősségek eloszlása a három vizsgálati csoportban



ness map” sematikusan, színekódoltan mutatja a centrális idegrostréteg rajzolatát és vastagságát. Az „RNFL thickness deviation map” az OCT fundus képét ábrázolja. Színekódoltan mutatja az idegrostréteg vastagság szignifikáns ($p < 0,05$) eltérését az életkornak megfelelő normatív adatbázishoz viszonyítva. A módszer a mély, keskeny, fokális defektusokat is jellemzi. Az „RNFL TSINT Thickness Pogression Profile” a vizsgált peripapilláris idegrostréteg vastagság temporalis, felső, alsó és nasalis negyedének értékeit tartalmazza, a felszínesebb, kiterjedtebb, szignifikáns ($p < 0,05$) károsodásokat színekódoltan jellemzi. Az „Average RNFL Thickness Progression” jelöli minden vizsgálatnál az átlagos peripapilláris RNFL vastagságot. Kiszámolja a változás trendjét, ha ennek mértéke szignifikáns ($p < 0,05$), a konfidencia intervallumot szürke sávval jelzi. Az „RNFL GPA Summary” színekódoltan összegzi a fenti vizsgálatok adatait. Az első két alapvizsgálathoz képest szignifikáns rostvesztést lehetséges változásnak minősíti, de ha a harmadik, negyedik stb. vizsgálathoz képest is szignifikáns a változás, valószínűnek jelzi az eltérést (1. ábra).

Statistikai analízis

A statisztikai analízist az SPSS 15,0 szoftverrel (SPSS Inc. Chicago) végeztük. A látótér MD-értékek és az OCT-RNFL-értékek esetében szemenkénti lineáris regresszióval vizsgáltuk a glaukóma időbeli progresszióját (a kiindulástól eltelt idő volt

a független változó). Az egyes óraszektorok szerinti RNFL-progressziót külön analizáltuk az új érintettség alapján. A reprodukálhatóságot a szemenkénti regresszió számításoknál kapott reziduális szórások átlagával fejeztük ki; ezt a kiindulási érték százalékában kifejezve is megadtuk. A reprodukálhatóság értékeit a három csoportban Bartlett-próbával hasonlítottuk össze.

A három csoport közti különbséget az időbeli változás sebességében, illetve a különböző prediktív tényezők hatását a sebességre kevert modelles analízissel elemeztük, figyelembe véve, hogy az egyes szemeken ismételt mérések történtek. Mind az abszolút, mind pedig a kiindulási érték arányában kifejezett relatív sebességekkel számoltunk. Egy adott eltérést vagy összefüggést $p < 0,05$ esetén tekintettünk szignifikánsnak. A látótér MD és az OCT-RNFL-értékek éves változásának csoportok közti összehasonlításakor egy szempontú szórásanalízist (ANOVA) használtunk. A páronkénti összehasonlításokat a Tukey-féle HSD-módszerrel végeztük, és $p < 0,01$ értéknél tekintettük az eltéréseket szignifikánsnak. A különböző diszkrét változók közti kapcsolatokat khi négyzet próbával vizsgáltuk.

EREDMÉNYEK

A kiindulási és az utolsó látótér átlagos MD értékei a korai glaukómás csoportban 3,04 ($SD \pm 0,8$) dB és 3,2 ($SD \pm 1,1$) dB, a középsúlyos glaukómás csoportban 8,8 ($SD \pm 1,3$) dB, illetve 9,01 ($SD \pm 1,6$) dB, a súlyosan károsodott glaukómás csoport-

ban 19,1 ($SD \pm 5,4$) dB, illetve 19,9 ($SD \pm 4,7$) dB voltak (2. táblázat).

A kiindulási és a végső OCT-vizsgálat átlagos RNFL-vastagság értékei az első csoportban 82,5 μm ($SD \pm 11,6$), illetve 78,7 μm ($SD \pm 9,8$), a második csoportban 74,9 μm ($SD \pm 12,3$), illetve 72,6 μm ($SD \pm 13,1$), a harmadik csoportban 65,8 μm ($SD \pm 9,7$), illetve 63,9 μm ($SD \pm 8,2$) voltak (2. táblázat). A különböző csoportok között az életkorban, a kiindulási szemnyomásban és a refrakciós hibában találtunk szignifikáns különbséget a kiindulási paramétereket vizsgálva. Az egyes órák szerinti lokalizációban az RNFL-vastagság normáltól való eltérését a kiindulási mérések-nél a leggyakrabban az inferotemporalis szektorban, VI és VII óránál (jobb szem szerinti topográfia) észleltük (1. csoport: 56,3%; 2. csoport: 57,7%; 3. csoport: 59,3%).

A látótér trendanalízise

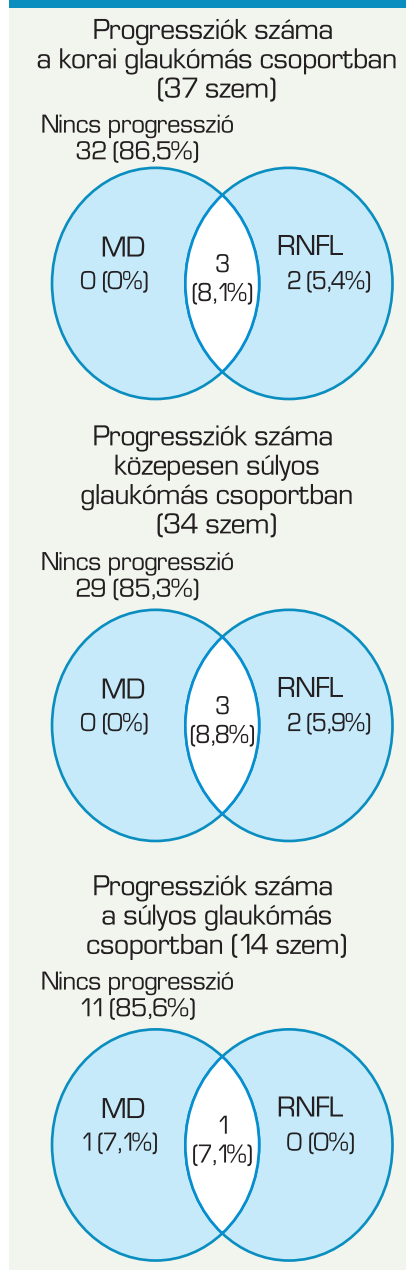
A látótér MD-értékekben a vizsgálati időszakban a korai és középsúlyos glaukómás csoportban 3-3 szem (első csoport: 8,1%; második csoport: 8,8%), a késői glaukómás csoportban 2 szem (14,2%) mutatott progressziót a lineáris regressziós analízis alapján. Az első két csoportban minden esetben egyben szignifikáns átlagos peripapilláris RNFL-vastagság csökkenést is észleltünk. A késői glaukómás csoportban csak egy látótér-progresszióhoz kapcsolódott szignifikáns RNFL-vastagság csökkenés (3. ábra).

Az éves MD-változás átlaga a korai csoportban $0,051 \pm 0,023$ dB/év, a középsúlyos csoportban $0,059 \pm 0,026$ dB/év, a súlyos glaukómás csoportban $0,23 \pm 0,10$ dB/év volt (3. táblázat).

Az átlagos RNFL-vastagság trendanalízise

Az átlagos RNFL-vastagságban a lineáris regressziós analízis a korai és középsúlyos glaukómás csoportban 5-5 szemnél (korai csoport: 13,5%; középsúlyos csoport: 14,7%), a súlyosan károsodott glaukómás csoportban 1 szemnél (7,1%) mutatott

3. ábra. Wenn diagramm. Az átlagos RNFL vastagság progressziót mutató szemek és a látótér MD progressziót mutató szemek esetszámának összehasonlítása



ki progressziót. Az RNFLT-progresszió a korai és a középsúlyos csoportban 2-2 esetben önállóan jelentkezett, a súlyos glaukómás csoportban a szignifikáns RNFL-vastagság csökkenés egyidejű látótér-progresszióval együtt fordult elő (3. ábra). Az átlagos RNFL-vastagság éves változása az első csoportban

$-1,16 \pm 0,43 \mu/\text{év}$, a második csoportban $-0,71 \pm 0,36 \mu/\text{év}$, a harmadik csoportban $-0,52 \pm 0,21 \mu/\text{év}$ volt (3. táblázat).

Az RNFL-vastagság lokális változása

A GPA trendanalízis az első csoportban az 5 progressziót mutató esetből 3 alsó, 1 felső és 1 temporális kvadránsban talált szignifikáns RNFLT-progressziót. A második csoportban az 5 progrediáló szem esetében, 2 temporális és 3 alsó negyedben jelentkezett RNFL-vastagság progresszió. A harmadik csoportban az egy átlagos RNFL-vastagság progressziót mutató szemnél a temporális kvadránsban volt észlelhető az idegrostréteg-vastagság szignifikáns csökkenése. Az összes RNFLT progressziót mutató szemeket vizsgálva, topográfiailag az alsó negyed jelzett leggyakrabban (54,5%) szignifikáns RNFL-vastagság veszteséget.

A legalább egy új óraszektor érintettségét figyelembe véve az első csoportban 8 (21,6%), a második csoportban 7 (20,6%), a harmadik csoportban 4 (28,5%) esetben találtunk RNFLT progressziót. A korai glaukómás csoportban jobb szemes topográfiára kifejezve a VI óra (5 szem, 62,5%) szerinti lokalizáció, a középsúlyos csoportban a szintén a VI óra (4 szem, 57,1%), a harmadik csoportban a VII óra (3 szem, 75,0%) szerinti lokalizáció volt a leggyakoribb.

A látótér MD és a peripapillaris RNFLT éves változásának összehasonlítása a három glaukómás csoport között

A látótér MD évenkénti változás mértékében a súlyos és a korai, valamint a súlyos és a középsúlyos glaukómás csoportok között találtunk szignifikáns különbséget ($p < 0,01$). Nem észleltünk szignifikáns különbséget a korai és a középsúlyos glaukómás csoport között a látótér MD évenkénti változás mértékében ($p > 0,01$).

Az RNFL-vastagság évenkénti változás mértékében a korai és a középsúlyos, valamint a korai és a súlyos glaukómás csoport között volt szignifikáns különbség ($p < 0,01$). A középsúlyos és súlyos glaukómás csoport között e tekintetben nem találtunk szignifikáns különbséget ($p > 0,01$) (3. táblázat).

Az RNFL-vastagság OCT-mérésének reprodukálhatósága

A reprodukálhatóságot a szemenkénti regresszió számítás során kapott reziduális szórások átlagával fejeztük ki; ezt a kiindulási érték százalékában kifejezve is megadtuk.

Az RNFLT-mérések abszolút reprodukálhatósága az első csoportban $1,01 \mu\text{m}$, a második csoportban $1,11 \mu\text{m}$, a harmadik csoportban $1,79 \mu\text{m}$ volt. A kiindulási értékhez

3. táblázat. A látótér MD és az átlagos RNFL vastagság OCT mérések éves átlagos változásának mértéke („rate of change”) és az éves progressziók statisztikai összehasonlító elemzése a vizsgált csoportok között

	1. csoport	2. csoport	3. csoport	Tukey HSD próba		
				1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
Esetszám (n)	37	34	14			
Éves MD-változás átlaga $\pm$ SD (dB/év)	$0,051 \pm 0,023$	$0,059 \pm 0,026$	$0,23 \pm 0,10$	ns	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Éves peripapillaris RNFLT-változás átlaga $\pm$ SD ($\mu/\text{év}$)	$-1,16 \pm 0,43$	$-0,71 \pm 0,36$	$-0,52 \pm 0,21$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	ns

1. csoport: korai glaukómás csoport; 2. csoport: középsúlyos glaukómás csoport; 3. csoport: súlyos károsodású glaukómás csoport; MD: mean deviation, a látótér átlagos érzékenység csökkenése; RNFL: idegrostréteg; RNFLT: idegrostréteg-vastagság; NS: nem szignifikáns

viszonyított relatív reprodukálhatóság az első csoportban 1,22%, a második csoportban 1,47%, a harmadik csoportban 2,73% volt. Az abszolút és a relatív reprodukálhatóság értékekben egyaránt szignifikáns eltérés mutatkozott: a harmadik csoportban a reprodukálhatóság szignifikánsan nagyobb volt a másik két csoporthoz viszonyítva ($p < 0,01$). Vagyis a súlyos glaukómás csoportban volt a leggyengébb a mérési reprodukálhatóság.

Az RNFL-vastagság változás rizikótényezői

Az átlagos RNFLT változására a kiindulási átlagos RNFL-vastagságnak volt statisztikailag szignifikáns hatása ($p < 0,0001$). A lineáris kevert modelles számításokban a kiindulási átlagos RNFLT és az átlagos éves RNFLT-változás mértékének kölcsönhatását kifejező regressziós együttható $0,979 \pm 0,019$, a 95% CI: 0,932–1,018 volt.

A kiindulási átlagos RNFL-vastag-

ságnak az idővel való interakciója is statisztikailag szignifikáns volt ($p = 0,026$). Tehát a vékonyabb kiindulási RNFLT szignifikánsan hajlamosított a további RNFL elvékonyodásra. A relatív változást figyelembe véve a kiindulási szemnyomás (IOP) is szignifikáns hatást gyakorolt az átlagos RNFLT-változásra ($p = 0,019$). Nem találtunk összefüggést az átlagos RNFLT-változás mértéke és a refrakciós hiba ($p = 0,432$), a követési idő ($p = 0,406$), valamint az életkor ($p = 0,634$) között sem (4. táblázat).

MEGBESZÉLÉS

Glaukómában a strukturális és a funkcionális változások nem függetlenek egymástól. A strukturális változások a glaukóma korai szakában követhetők inkább, mint a látótér progressziója és fordítva, a glaukóma előrehaladott stádiumában a látótér progressziója inkább jellemző, mint a strukturális válto-

zás (23). A progresszió észleléséhez mind a strukturális mind a funkcionális vizsgálatokra szükség van, együttes elemzésükkel a változás sokkal érzékenyebben mutatható ki (21). A progresszió kimutatás képessége jelentősen különbözhet a strukturális és a funkcionális tesztek között a betegség stádiumának és a készülék mérési reprodukálhatóságának függvényében (11).

A nagy randomizált klinikai tanulmányokban a Standard Automata Perimetriát (SAP) használták a funkcionális változások meghatározására és a progresszió végpontjaként (15). Korábbi klinikai tanulmányokból ismerjük a glaukómás látótér-progresszió mértékének természetes ütemét. A legtöbb glaukómás betegnél a progresszió mértéke 0-2,5 dB/év között változik (25). Lassú ütemű progresszióknak számít a 0,2 dB/év változás, gyors a progresszió sebessége az átlagos 2 db/év MD veszteségnél (3). Az új Guided Progression Analysis (GPA) statisztiz-

tikai szoftvert 2003-ban a Humphry Field Analyser (HFA) automata küszöb perimetriánál alkalmazták először a progresszió automatikus elemzésére. A szoftver legutolsó verziója már a VFI: Visual Field Indexet is számolja, a hozzátartozó trendanalízis grafikával (1).

A strukturális glaukómás károsodás vizsgálatok korábban a látóidegfő topográfiájára fókuszáltak (8). A glaukóma progresszió korszerű diagnózisában ma már az idegrost-vastagságot mérő különböző vizsgáló módszerek is egyre nagyobb szerepet kapnak. Napjainkban a strukturális glaukómás progresszió analízisére a különböző idegrostreteget mérő készülékek különböző statisztikai automata szoftvereket alkalmaznak. Az RNFL-vastagság monitorizálására Cirrus HD-OCT 4-es verziója is a Guided Progression Analysis (GPA) szoftvert használja. Cirrus HD-OCT 5-ös verzió új szoftver csomagja nemcsak az RNFL-vastagság, hanem a látóidegfő károsodásának progresszióját is képes követni. Bár erről még kevés a független vizsgálati adat, és mindkét verzió gyakorlati értéke még megerősítésre vár (28).

A trendanalízis az a módszer, amely képes számszerűen meghatározni a változás ütemét. Egy korábban végzett tanulmány azt találta, hogy Stratus OCT-vel mérve, az életkor haladtával normál szemeken az átlagos peripapilláris RNFL-vastagság évente 0,21 mikront csökken (5). Ez az érték hasonló *Leung és munkatársai* becsléséhez, amelyet spectral domain OCT-készülékkel mértek: 0,33 μ /év (19). Trendanalízisükben *Leung és munkatársai* glaukómás szemeken 1,2 mikronos évenkénti minimális szignifikáns RNFL-vastagság csökkenést találtak. Ez az érték felülmúlja az életkor szerint elvárható csökkenést, így valószínűleg reprezentálja a valódi glaukómás RNFLT-progressziót (17).

A progresszió detektálásának maximalizálásában mind az átlagos, mind az órák szerinti, lokális analízis fontos szerepet játszik (13). Korábbi tanulmányok már demonst-

4. táblázat: Összefüggés a lineáris kevert modellben az átlagos RNFL-vastagság változás és a rizikótényezők között

	Regressziós együttható	p	95% Konfidencia intervallum	
Abszolút éves követés				
Követési idő	-1,248	0,406	-4.206	1.708
IOP	0,100	0,056	0,007	0,054
Kor	0,016	0,634	-0,050	0,082
Refrakciós hiba	0,105	0,432	-0,159	0,369
Kiindulási RNFLT	0,979	0,000	0,932	1,018
Relatív éves követés				
IOP* Követési idő	0,031	0,019	0,214	0,368
Kor * Követési idő	-0,010	0,505	-0,042	0,021
Refr.hiba * Követési idő	-0,077	0,184	-0,193	0,037
Kiind. RNFLT * Köv.idő	0,020	0,026	0,002	0,037

p: szignifikancia mértéke; Refr.hiba: refrakciós hiba; IOP: kiindulási szemnyomás; RNFLT: retinalis idegrostreteg-vastagság; Kiind. RNFLT: kiindulási RNFLT; Köv.idő: követési idő

ráltak az alsó- temporális negyed RNFL-vastagság mérés magas diagnosztikai specificitását a glaukómás és normál szemek elkülönítésében (5). Egyértelmű volt az is, hogy ez a lokalizáció fontos az RNFL-veszteség progressziójának detektálásában is (18).

Garas és munkatársai RTVue-100 OCT Fourier-domain készüléken a mérési reprodukálhatóságot 1,36-2,84% közötti tartományban találták (10). Az RNFL-vastagság időbeni szignifikáns változásának detektálása magába foglalja azt a képességet, hogy differenciáljunk a glaukómás változás és a teszt variabilitás között, amely nem a glaukómás károsodás következménye (22). A vizitek közötti mérések variabilitása direkt összefüggésben van a scan pozícióval és a jel erősséggel. Optimális az lenne, ha ugyanaz a vizsgáló személy készítené a felvételeket, valamint a jel erősségét és helyzetét is állandósítani kellene minden egyes felvételnél. Ezeket a körülményeket sokszor nehéz elérni egy hosszú távú tanulmány alatt (29).

Nouri-Madahvi és munkatársai a pointwise lineáris regressziót (PLR) alkalmazták az Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) populáció post-hoc analízisének. Meg egyezően a korábbi irodalmi adatokkal, az intraokuláris nyomást és az

életkort találták a legfontosabb, a látótér-progressziót befolyásoló faktornak (24). A korai glaukóma progressziójában a követési szemnyomást, az életkort, a kétoldaliságot, a pseudoexfoliatív szindrómát, a papillavérzést, a szisztolés vérnyomást és a kardiovaszkuláris betegséget mutatták ki szignifikáns rizikófaktorként (16, 4).

Tanulmányunkban a glaukóma progressziót a látótérvizsgálatok MD-értékeinek és az OCT-RNFLT mérési adatainak retrospektív áttekintésével vizsgáltuk. Az RNFLT-mérések elemzésére a Cirrus HD-OCT-készülék Guided Progression Analysis (GPA) szoftverét alkalmaztuk.

A vizsgálati időszakban a látótér MD-értékeiben a lineáris regressziós analízis alapján a szemek hasonló aránya mutatott progressziót, mint azt a korábbi irodalmi adatokból ismerjük (a korai glaukómás csoportban 8,1%, a középsúlyos glaukómás csoportban 8,8%, a késői csoportban 14,2%) (20). A látótér MD-értékben szignifikáns progressziót önállóan, szignifikáns RNFLT-csökkenés nélkül a korai és középsúlyos csoportban nem tudunk kimutatni. A késői glaukómás csoportban csak egy látótér-progresszióhoz kapcsolódott szignifikáns RNFL-vastagság csökkenés, a

másik MD-érték progresszió önállóan jelentkezett.

Tanulmányunkban a lokális látótér-paramétereket nem elemeztük, ez elfedhette a lokális károsodások kimutatását. A látótér-progresszió elemzésére önmagában az MD-értékek trendanalízise nem elegendő, informatívabb, ha az MD-értékekkel párhuzamosan a lokális inhomogenitást mutató paramétereket (Loss variance – LV; Corrected loss variance – CLV is vizsgáljuk. A lokális látótér-károsodások kimutatására a globális indexek trendanalízisének specifikusabb módszer lehet a „cluster analízis” (Eye Suite Octopus Perimetry Clusters algorithm) (2).

Az átlagos RNFL-vastagságban a lineáris regressziós analízissel kimutatott progressziók aránya klinikailag kielégítőnek mondható (a korai glaukómás csoportban 13,5%, a középsúlyos csoportban 14,7%, a súlyos glaukómás csoportban 7,1%). A korai és a középsúlyos csoportban az RNFLT-progresszió önállóan jelentkezett, egyidejű MD-érték progresszió nélkül. A súlyos glaukómás csoportban a szignifikáns RNFL-vastagság csökkenés egyidejű látótér-progresszióval együtt fordult elő.

A legtöbb szem a trendvizsgálat szerint nem mutatott progressziót az átlagos RNFL-vastagságban. A 3-5 év alatti összesen 0,5-0,8 mikron életkorinak megfelelő RNFL-vastagság csökkenés kimutatását az OCT-készülék mérési variabilitása is korlátozhatta.

A látótér MD évenkénti változás mértéke a korai, a középsúlyos, és a

súlyos glaukómás csoportban lassú üteműnek tekinthető (25). Az RNFLT-változás évenkénti mértéke mind a három csoportban hasonló az irodalomban közölt trendanalízisek eredményeihez (17).

A látótér MD évenkénti változás mértékében a súlyos és a korai, valamint a súlyos és a középsúlyos glaukómás csoportok között találtunk szignifikáns különbséget ($p < 0,01$). Az RNFL-vastagság évenkénti változás mértékében a korai és a középsúlyos, valamint a korai és a súlyos glaukómás csoport között volt szignifikáns különbség ($p < 0,01$).

Vizsgálatunkban a lineáris regressziós analízis az alsó negyedben, és a bármely óra szerinti méréseknél a VI és a VII órás szektorban (jobb szemre vetített elemzés) mutatott ki leggyakrabban szignifikáns RNFLT-progressziót. Ez megfelel az irodalomban is említett inferotemporalis régióknak.

A prediktív faktorok közül az RNFL-vastagság változásának aránya a kiindulási RNFL-vastagsággal mutatott szignifikáns összefüggést az abszolút és a relatív változást is figyelembe véve. A korábbi irodalmi adatokból is ismert tény, hogy a vékonyabb kiindulási RNFL-vastagság szignifikánsan hajlamosít további progresszióra (18).

Az osztályunkon használt Cirrus HD OCT-készülék reprodukálhatósága a peripapillaris RNFLT-mérésekben klinikailag elfogadhatónak mondható. Az OCT-RNFL-mérések reprodukálhatósága és a glaukómás

károsodás között az ismert összefüggés állt fenn: nagyobb mértékű károsodás esetén a reprodukálhatóság gyengébb volt. A súlyos glaukómás csoportban megfigyelt szórás magasabb volt a másik két csoport-hoz viszonyítva ($p < 0,01$).

Ismert tény, hogy a gyengébb szignálerősség negatívan befolyásolja az OCT-RNFL-mérések pontosságát (27). Vizsgálatunkban a mérsékelt glaukómás, illetve különösen a súlyos glaukómás csoportban jóval kevesebb volt a 8-as és az annál magasabb jelerősség érték. Ez nem meglepő, hiszen a látótérükben súlyosabban károsodott betegek nehezebben fixálnak, így nehezebb jó minőségű OCT scan-t készíteni.

A retrospektív tanulmányunk korlátja a normál kontrollcsoport és a standard módszer hiánya. Így az álpozitív progrediálók nem lehetett biztonsággal azonosítani. Ugyanez a kérdés felvetődik a korai glaukómás csoport esetében is. A viszonylag rövid követési idő és a vizsgálatok közötti variabilitás elfedhette a progresszió valódi mértékét. További hosszú távú, nagy esetszámú tanulmányok szükségesek, hogy meghatározhassuk a glaukómás progresszió minimális mértékét, amely megbízhatóan detektálható a Cirrus HD-OCT-készülékkel.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki Vargha Péternek és dr. Deutsch Tibornak a statisztikai számítások elvégzésében nyújtott segítségükért.

IRODALOM

1. Bengtsson B, Heijl A. A visual field index for calculation of glaucoma rate of progression. *Am J Ophthalmol* 2008 Feb; 145 (2): 343–53.
2. Bresson-Dumont H, Hatton J, Foucher J, Fonteneau M. Visual field progression in glaucoma: Cluster analysis. *J Fr Ophthalmol* 2012 Jul 6. (Epub ahead of print)
3. Broman AT, Quigley HA, West SK, et al. Estimating the rate of progressive visual field damage in those with open-angle glaucoma, from cross-sectional data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008 Jan; 49 (1): 66–76.
4. Bowd C, Lee I, Goldbaum MH, et al. Predicting glaucomatous progression in glaucoma suspect eyes using relevance vector machine classifiers for combined structural and functional measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012 Apr 30; 53 (4): 2382–9. doi:10.1167/iov.11–7951. Print 2012.
5. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, et al. Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT.

- Ophthalmology 2007 Jun; 114 (6): 1046–52.
6. Cauhan BC, Nicoleta MT, Artes PH. Incidence and rates of visual field progression after longitudinally measured optic disc change in glaucoma. *Ophthalmology* 2009 Nov; 116 (11): 2110–8.
7. Chang RT, Budenz DL. Diagnosing glaucoma progression. *Int Ophthalmol Clin* 2008; 48: 13–28.
8. De Moraes CG, Demirel S, Gardiner SK, et al. for the Ocular Hypertension Treatment Study Group. Rate of visual field progression in eyes with optic disc hemorrhages in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol* 2012 Aug; 130: 1–6. doi: 10.1001/archophthol.2012.2324. (Epub ahead of print)
9. Európai Glaucoma Társaság. Ajánlások a glaucoma terminológiájára, diagnosztikájára és kezelésére 3. kiadás 2008. Dogma Srl, Savona (letöltés: www.EUGS.org)
10. Garas A, Holló G. Fourier-domain optikai koherencia tomográfia a glaukóma diagnosztikájában: az RTVue-100 optikai koherencia tomográf mérési reprodukálhatósága. *Szemészet* 2009; 146: 97–101.
11. Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog Retin Eye Res* 2007 Nov; 26 (6): 688–710.
12. Kotowski J, Wollstein G, Folio LS, et al. Clinical use of OCT in assessing glaucoma progression. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011 Jul; 42 (Suppl): S6–S14. doi: 10.3928/15428877-20110627-01.
13. Lee E J, Kim TW, Weinreb RN, et al. Trend-based analysis of retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in eyes with localized nerve fiber layer defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 Feb 28; 52 (2): 1138–44.
14. Lee ES, Kang SY, Choi EH, et al. Comparisons of nerve fiber layer thickness measurements between Stratus, Cirrus, and RTVue OCTs in healthy and glaucomatous eyes. *Optom Vis Sci* 2011 Jun; 88 (6): 751–8.
15. Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology* 1999 Nov; 106 (11): 2144–53.
16. Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. EMGT Group.: Predictors of long-term progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Ophthalmology* 2007 Nov; 114 (11): 1965–72.
17. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma: A study on optical coherence tomography guided progression analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 Jan; 51 (1): 217–22.
18. Leung CK, Yu M, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: Patterns of retinal nerve fiber layer progression. *Ophthalmology* 2012 Jun 5. (Epub ahead of print)
19. Leung CK, Yu M, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a prospective analysis of age-related loss. *Ophthalmology* 2012 Apr; 119 (4): 731–7.
20. Medeiros FA, Weinreb RN, Moore G, et al. Integrating event- and trend-based analyses to improve detection of glaucomatous visual field progression. *Ophthalmology* 2012 Mar; 119 (3): 458–67.
21. Medeiros FA, Zangwill LM, Girkin CA, et al. Combining structural and functional measurements to improve estimates of rates of glaucomatous progression. *Am J Ophthalmol* 2012 Jun; 153 (6): 1197–205.e1.
22. Naghizadeh F, Garas A, Vargha P, Holló G. Comparison of long-term variability of retinal nerve fiber layer measurements made with the RTVue OCT and scanning laser polarimetry. *Eur J Ophthalmol* 2012 May; 31:0. doi: 10.5301/ejo.5000178. (Epub ahead of print)
23. Nassiri N, Nilforushan N, Coleman AL, et al. Longitudinal structure-function relationships with scanning laser ophthalmoscopy and standard achromatic perimetry. *Arch Ophthalmol* 2012 Jul 1; 130 (7): 826–32.
24. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, et al. Advanced Glaucoma Intervention Study.: Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology* 2004 Sep; 111 (9): 1627–35.
25. Nouri-Mahdavi K, Nassiri N, Giangiacomo A, Caprioli J. Detection of visual field progression in glaucoma with standard achromatic perimetry: a review and practical implications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011 Nov; 249 (11): 1593–616.
26. Reus NJ, Lemij HG, Garway-Heath DF, et al. Clinical assessment of stereoscopic optic disc photographs for glaucoma: the European Optic Disc Assessment Trial. *Ophthalmology* 2010 Apr; 117 (4): 717–23.
27. Sung KR, Wollstein G, Schuman JS, et al. for the Advanced Imaging in Glaucoma Study Group.: Scan quality effect on glaucoma discrimination by glaucoma imaging devices. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1580–84.
28. Yang B, Ye C, Yu M, et al. Optic disc imaging with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: Variability and Agreement Study with Heidelberg Retinal Tomograph. *Ophthalmology* 2012 May 7. (Epub ahead of print)
29. Wu Z, Vazeen M, Varna R, et al. Factors associated with variability in retinal nerve fiber layer thickness measurements obtained by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007 Aug; 114 (8): 1505–12.

CT-vel diagnosztizált posztoperatív expulzív vérzés esete

HEKSCH KATALIN, HERNÁDI KRISZTINA, NEMES JÁNOS

Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Szemészeti Osztály, Kistarcsa
(Osztályvezető: Dr. Nemes János főorvos)

Célkitűzés: Posztoperatív expulzív vérzéses chorioidea leválás esetének és hagyományostól eltérő diagnosztikájának ismertetése, az esettel kapcsolatos szakirodalom áttekintése.

Esetismertetés: 72 éves férfi betegnél szürke hályog és retinaleválás miatt végzett phacoemulsificációval kombinált pars plana vitrectomia után kialakult panaszok és tünetek retrobulbaris haematomára utaltak. A borús törőközegek és a szilikonolaj-feltöltés miatt biomikroszkóposan, illetve ultrahanggal a hátsó szegmenst nem lehetett vizsgálni. Az elvégzett CT-vizsgálat vérzéses chorioidea leválást igazolt. Az alkalmazott konzervatív kezelés hatására a beteg állapota rendeződött, bár később ismételt retinaleválás alakult ki.

Megbeszélés: Az ismertetésre kerülő eset felhívja a figyelmet az expulzív vérzés, mint ritka, de igen súlyos műtéti szövődmény diagnosztikájának és differenciáldiagnosztikájának nehézségeire, a terápiás lehetőségekre.

Postoperative expulsive choroidal haemorrhage: report of a case diagnosed by computed tomography

Aims: To present a case of postoperative expulsive choroidal hemorrhage with unusual diagnostic procedure, and to provide an overview of the related literature.

Case report: A 72 years old male patient with cataract and retinal detachment underwent pars plana vitrectomy combined with phacoemulsification. The postoperative signs and symptoms suggested retrobulbar haemorrhage. We couldn't carry out the examination of the ocular fundus by ophthalmoscopy or by B-scan ultrasonography because of media opacity and silicon oil implanted into the vitreous cavity. Suprachoroidal haemorrhage was diagnosed by computed tomography of the orbit. Recovery was achieved by the applied conservative treatment, although retinal redetachment developed.

Conclusions: The case presented here emphasises the diagnostic issues and therapeutic possibilities of the rare but serious operative complication of suprachoroidal haemorrhage.

KULCSSZAVAK posztoperatív expulzív chorioidea vérzés, retrobulbáris haematoma, orbita CT-vizsgálat

KEYWORDS postoperative expulsive suprachoroidal haemorrhage, retrobulbar haemorrhage, computed tomography of the orbit

Az expulzív chorioidea vérzés minden szemmegnyitó műtét rettegett szövődménye. Ez az akutan fellépő subchorioidealis vérzés a látás jelentős károsodásához vezethet (1, 3, 4, 5, 8, 11, 13, 14).

Az alábbiakban posztoperatív chorioidea vérzés egy érdekes ese-

tét mutatjuk be. A leírásra kerülő esettel kapcsolatos szakirodalom áttekintése során (Medline, PubMed) kevés utalást találtunk szürkehályog-műtéttel kombinált vitrectomia után kialakuló expulzív vérzésre. Ritkasága mellett esetünk külön érdekessége az, hogy a subchorioidealis vérzést a hagyományostól eltérően orbita CT-vizs-

gálattal igazoltuk. A különleges eset ismertetésén túl célunk felhívni a figyelmet az expulzív vérzés diagnosztikájára, a kezelés és a megelőzés lehetőségeire.

ESETISMERTETÉS

72 éves férfi egy hónapos fokozatos jobb oldali látásromlás panaszával

fordult hozzánk. A beteg szemészeti anamnézisében a bal szemén 12 éve más intézményben szürkehályogműtét elvégzése szerepelt hátsó csarnok műlencse-beültetéssel. Ezt követően bal szemét retinaleválás miatt operálták, a műtét után a bal szem fényérzés-nélkülivé vált.

Általános anamnéziséből húsz éve ismert és kezelt hipertónia, valamint aortaműbillentyű-beültetés miatt tartós orális antikoaguláns terápia emelendő ki.

Felvételkor jobb szemén legjobb korrigált látásélessége 0,3, szemnyomása 12 Hgmm, vérnyomása 140/80 Hgmm volt. Jobb oldalon békés elülső szegmentumot, a lencsében barnás maghomályt láttunk. A hátsó pólus előtt üvegtesti borúság látszott. A retina II és IX óra között levált, a leválás a macula területét nem érte el. A szürke hályog miatt a szemfenék korlátozottan volt vizsgálható, szakadást biomikroszkóposan és a periféria hármastükrös áttekintésével sem sikerült lokalizálni. B-scan ultrahangvizsgálattal az üvegtesti térben kisszámú, alacsony reflektivitású mobilis pontecho, alul retinaleválásnak megfelelő magas reflektivitású, hűrszerű utómozgást mutató membrán, és tiszta subretinalis tér ábrázolódt.

Orális antikoaguláns kezelését alacsony molekulású heparin szubkután adására állítottuk át. A véraladási paraméterek kontrollja mellett jobb szemén retrobulbaris érzéstelenítést követően phacoemulsifikációval és háromtestű, hidrofób akril hátsó csarnok műlencse-beültetéssel kombinált három kapus 20 G-s transconjunctivalis pars plana vitrectomiát végeztünk. A műtét során az üvegtestben pigmentszóródást láttunk. Az üvegtestet eltávolítottuk, a levált retinát visszafektettük, az üvegtesti teret szilikonolajjal töltöttük fel. A periférián V és IX óra között tíz darab szakadást találtunk, ezért endolaser cerclage-t készítettünk. A vitrectomiás sebeket varrattal zártuk. Műtét után hason fekvést rendeltünk.

Az első posztoperatív napon az operált szem látásélessége 0,2, szemnyomása

17 Hgmm volt. Chemotikus conjunctívát, zárt műtési sebeket, a cornea felső részén borúságot, jó helyzetű műlencsét láttunk, az üvegtesti teret teljes mértékben szilikonolaj töltötte ki, a retina körben feküdt, körben ödémás lézergócok látszottak a periferián. Az orális antikoaguláns terápia-ára való visszaállítást megkezdjük. A betegnek éjjel éles jobb oldali szemfájdalma jelentkezett.

A második posztoperatív napon a beteg látásélessége 0,02-re romlott, szemnyomása 45 Hgmm-re emelkedett. Szemmozgása minden irányban korlátozott volt. A szemét spontán nem tudta nyitni, a bulbus kissé előrebb helyeződött. A conjunctiva körben, kifejezetten chemotikus, suffundált, a cornea borús volt, a sekély elülső csarnok tisztaságát nem lehetett megítélni, a pupilla közepesenél tágabb volt (1. ábra).

Szemfenéktükrözést a borús szaruhártya miatt, ultrahangvizsgálatot pedig az üvegtesti teret kitöltő szilikonolaj miatt nem tudtunk végezni. A tünetek alapján retrobulbaris haematoma gyanúja merült fel, azonban a sürgősséggel kért orbita CT-vizsgálat nem igazolt a bulbus mögött kóros elváltozást. A beteg INR-értéke a normál tartományban volt.

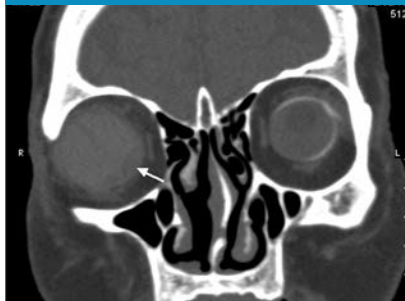
A hirtelen látásromlás és a fájdalom fellépése miatt a beteg minden további beavatkozást elutasított. Erélyes szemnyomáscsökkentő kezelést indítottunk (timolol-maleát csepp, aceta-

zolamid tabletta, mannisol infúzió), és folytattuk az antiflogisztikus kezelést (dexamethason csepp és subconjunctivalis injekció, levofloxacin csepp).

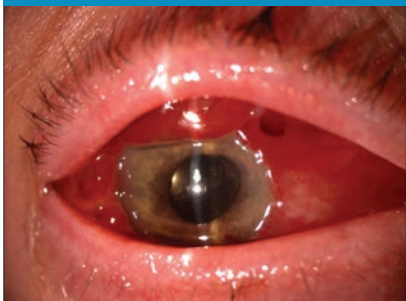
A harmadik posztoperatív napon a beteg állapota érdemben nem változott, a csarnokzug elzáródásának veszélye miatt YAG-lézer iridotomiát végeztünk.

Mivel a tünetek alapján továbbra is retrobulbaris haematomára gyanakodtunk, kontroll orbita CT-vizsgálat történt, amelyen az operált bulbus alsó nasalis részén, az üvegtesti tér felé domborodó konvex húrárnyék látszódt (2. ábra). Ennek alapján posztoperatív expulzív subchorioidealis vérzést valószínűsítettünk (3. ábra).

2. ábra: Coronaris síkban készült CT felvétel a 2. posztoperatív napon. Jobb szemgolyóban nasalisán alul konvex, a környezetétől eltérő denzitású terület sejthető (nyíl)



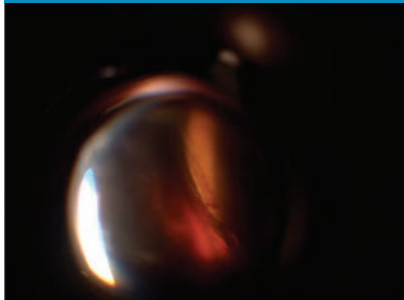
1. ábra: Posztoperatív 2. napon készült rslámpás fotó. Jelentős conjunctiva duzzanatot okozó suffusio, borús cornea, sekély elülső csarnok és közepesenél tágabb pupilla látható



3. ábra: A 2. ábrán látható felvétel digitális képmódosítása (Adobe Photoshop): a vérzéses chorioidea leválásnak megfelelő többszörös konvex alakú eltérés még jobban látható (nyíl)



4. ábra: A jobb szem biomikroszkópos képe a posztoperatív negyedik napon: nasalisan alul elhelyezkedő chorioidea leválás látható



Változatlan terápia mellett a negyedik posztoperatív napra a szemnyomás lecsökkent, a cornea feltisztult, a fundus tükrözhetővé vált. Így biomikroszkóposan is láthatóvá vált alul a chorioidea elődomborodása (4. ábra). Távozáskor a jobb szem látásélessége 0,2-re javult, az elülső szegmens állapota konszolidálódott, a chorioidea leválás mértéke csökkent. Másfél hónappal a műtét után a jobb szem legjobb korrigált látásélessége 0,3 volt. Chorioidea leválást nem látunk, az alsó retinafélben a maculát el nem érő leválás látszott. A 3 hónapos kontrollvizsgálatakor a szem látásélessége kézmozgás látásig romlott, az ideghártya-leválás progresszív. Ismételt vitrectomiát végeztünk alsó retinotómiával és a lézer cerclage kiegészítésével, az üvegtesti térben lévő szilikonolajat nehéz szilikonolajra cseréltük. Jelen cikk leadásának idejében a retina körben fekvő.

MEGBESZÉLÉS

A fentiekben expulzív chorioidea vérzés egy különleges esetét mutatuk be. Meghatározás szerint az expulzív chorioidea vérzés a chorioidea erek rupturája következtében kialakuló akut subchorioidealis vérzés. Kialakulásának körülményei szerint a kórkép felosztható spontán (pl. chorioidea tumor miatt), traumás, továbbá műtéti szövődményként létrejövő csoportokra. Utóbbi a leggyakoribb, ezen belül is elkülönítendő az operáció

során, illetve a posztoperatív időszakban fellépő vérzés. Szinte minden, a bulbus falát megnyitó műtét kapcsán leírtak már subchorioidealis vérzést: szürkehályog-műtét, perforáló keratoplasztika, glaukóma-ellenes filtrációs műtétek és vitreoretinalis beavatkozások szövődményeként egyaránt (1, 6, 8, 9, 12, 13).

Az expulzív vérzés kialakulásának hátterében a chorioidealis plexusban megemelkedő transmuralis nyomás áll. Egyrésztől a (műtét esetében hirtelen kialakuló) intraocularis hipotónia, másik oldalról szisztémás vérnyomás-emelkedés, vagy ezek együttesen okozzák valamelyik hátsó ciliaris artéria rupturáját. Az érből kilépő vér a subchorioidealis térben gyűlik össze (1, 6, 8).

Több szisztémás, illetve ocularis hajlamosító tényező fennállása növelheti az expulzív vérzés kockázatát (10) (1. táblázat). Ezek közé tartozik az idősebb életkor, a szisztémás hipertónia, a cukorbetegség és az arterioszklerózis, amelyek együttesen a chorioidea erek meszesedéséhez vezetnek. A ciliaris erek sérülékenységét fokozza a magas intraocularis nyomás, a glaukóma, a gyulladás, az aphakiás állapot továbbá a tengelymyopia. A perioperatív körülmények közül az intraoperatív vérnyomás-emelkedés, a

köhögés vagy más Valsalva-mánőver, és az antikoaguláns terápia a vérzést facilitáló tényezők lehetnek. Szintén emeli a kockázatot a korábbi bulbus megnyitó műtét, vagy a másik szemén korábban kialakult subchorioidealis vérzés anamnézise (1, 2, 6, 7, 8, 13). Esetünkben hajlamosító tényezőként jelen volt az időskor, a hipertónia és az antikoaguláns terápia. A műtét után rendelt hason fekvés, mint stresszhelyzet hozzájárulhatott a Valsalva-mánőver kialakulásához és a vérnyomáskiugráshoz, így kockázat növelő szerepe valószínűsíthető.

Expulzív vérzés esetén a beteg kínzó szem és szemkörüli fejfájást, hirtelen kialakuló, gyakran jelentős látásromlást panaszol, továbbá hányinger, hányás is jelentkezhet. A panaszok és egyes objektív tünetek retrobulbaris haematomának is megfelelőhetnek (4) (2. táblázat). Esetünkben a szem mozgáskorlátozottságát is tapasztaltuk, azonban ezt a jelentős fájdalom és az igen gyenge látás miatti fixálási nehézség magyarázza. Sokszor a subconjunctivális vér megjelenése lehet az első tünet. Az egyre növekvő vértér fogat intraocularis nyomásfokozódáshoz vezet, és előre nyomja a szem képleteit. A vérzés fokozódásával üvegtesti vérzés, chorioidea és/vagy retinaleválás jöhet létre. Az elülső csarnok többnyire sekély, benne vér, esetleg üvegtest vagy akár retina jelenhet meg. Expulzív vérzés intraoperatív kialakulása esetén intraocularis tartalom (iris, üvegtest, vagy legsúlyosabb esetben chorioretinalis szövet) herniálódhat a nyitott műtéti sebekbe (10). Késői szövődményként serous retinaleválás, továbbá a sebheg csípődött szövet, véralvadék, illetve hegek zsugorodása miatt trakciós abláció alakulhat ki.

A kórkép diagnózisa elsősorban klinikai, amelyet képalkotó-vizsgálatokkal lehet megerősíteni. Ultrahanggal a chorioidea leválás az üvegtest felé dómszerű alakban ábrázolódik, az alatta lévő vér miatt közepes-magas reflektivitású pon-

1. táblázat: Az expulzív chorioidea vérzés hajlamosító tényezőinek felsorolása

1. Szisztémás	2. Ocularis
• Idős életkor	• Chorioidea arteriosclerosis
• Arterioszklerózis	• Glaukóma
• Artériás hipertenzió	• Tengelymyopia
• Diabetes mellitus	• Előző bulbus megnyitó műtét
• Sarlósejtes anémia	• Expulzív vérzés a másik szemén
• Valsalva-mánőver	• Aphakia
• Antikoaguláns terápia	

2. táblázat: A retrobulbaris haematoma és az expulzív vérzés differenciáldiagnosztikájának összefoglalása

	Retrobulbaris haematoma	Expulzív vérzés
Szubjektív tünetek		
Szemfájdalom	+	+
Látótér-defektus	+	+
Látásromlás, látásvesztés	+	+
Kettőslátás	+	
Hányinger, hányás	+	+
Objektív tünetek		
Proptosis	+	
Peribulbaris haematoma	+	+
Szemhéjödéma, chemosis	+	
Ptozis	+	
Szemmozgás korlátozottság	+	
Szemnyomás-emelkedés	+	+
Relatív afferens pupillaris defektus	+	+
Papillaödéma	+	
Sekély elülső csarnok		+
Chorioidea/retinaleválás		+
Üvegtesti vérzés		+
Seben keresztül lencse/retina incarcerálódása		+
Vér/üvegtest/retina megjelenése az elülső csarnokban		+

tok töltik ki a hátsó faltól elemelkedő membrán alatti teret (1, 5, 6). Ugyanezt orbita CT is kimutathatja (2). Esetünkben a diagnózis felállítását nehezítették a borús törőközegek és az üvegtesti teret kitöltő szilikonolaj, a vérzéses chorioidea leválást a CT-felvételeken észleltük. A CT-felvétel Adobe Photoshop CS3 szoftverrel történő módosítása javította a kép minőségét. A CT-felvételen a bulbus körül Elliptical Marquee kijelölés, majd Auto Contrast beállítás történt. Az utólagos szoftveres módosítás adott esetben meg-

könnyítheti a diagnózis felállítását. A kezelés intraoperatív esetben az azonnali, tökéletes sebzárásból áll (10). A műtétet követően kialakuló vérzés esetében a szemnyomás konzervatív csökkentése továbbá a hatékony gyulladásgátlás a cél (csarnokvíz-termelést csökkentő lokális és szisztémás szerek, ozmotikumok, valamint helyi és szisztémás szteroid adásával). Emellett törekedni kell a vérnyomás és a véralvadási paraméterek rendezésére. Sebészi beavatkozás csak igen súlyos, a fenti konzervatív kezelésre

nem gyógyuló esetben válhat szükségessé. Vitrectomia elsősorban retinaleválásos szövődmény esetén jön szóba, perfluorocarbon és szilikonolaj alkalmazásával. A hátsó sclerotomiából végzett vérlebocsátás hatása kérdéses, időzítéséről megoszlanak a vélemények (1, 5, 6, 8, 10).

Az expulzív vérzés prognózisa korai felismerés és azonnali hatékony kezelés esetében jobb lehet; üvegtesti vérzés vagy retinakárosodás kialakulása után gyengébb végleges visus eredmény várható. Hangsúlyt kell fektetni a subchorioidealis vérzés megelőzésére: idős, hipertenziós, glaukómás betegek operációjánál fokozott óvatossággal kell eljárni, az antikoaguláns terápia időben történő leállítását, a műtét előtti vérnyomás-beállítás és szemnyomás-csökkentés, a köhögési inger gátlása csökkenti a vérzés kialakulásának kockázatát (1, 6, 15).

KÖVETKEZTETÉSEK

Összefoglalásként elmondható, hogy az expulzív chorioidea vérzés a szemmegnyitó műtétek igen ritka, de potenciálisan jelentős látásromláshoz vezető szövődménye. A kórkép kialakulásának és kockázati tényezőinek ismerete segíthet a megelőzésben, valamint a megfelelő kezelési módszerek ismerete a helyes terápia megválasztásában.

A cikkben ismertetett beteg a fent felsorolt kockázati tényezők közül többel is rendelkezett. Tünettana megfelelt az expulzív vérzésre jellemzőnek, de a megszokott diagnosztikai eljárástól eltérően a kórképet orbita CT-vizsgálattal sikerült igazolni. Bár a szakirodalomban fellelhető olyan eset, ahol a subchorioidealis vérzés CT leírása is szerepel, olyan cikket nem találunk, ahol ezt a kórképet CT-vel diagnosztizálták volna.

IRODALOM

1. Chu TG, Green RL. Suprachoroidal hemorrhage. *Surv Ophthalmol* 1999 May-Jun; 43 (6): 471–86.
2. De Marco R, Aurilia P, Mele A. Massive spontaneous choroidal hemorrhage in a patient with chronic renal failure and coronary artery disease treated with Plavix. *Eur J Ophthalmol* 2009 Sep-Oct; 19 (5): 883–6.
3. Ghoraba HH, Zayed AI. Suprachoroidal hemorrhage as a complication of vitrectomy. *Ophthalmic Surg Lasers* 2001 Jul-Aug; 32 (4): 281–8.
4. Gordon JA, Wulc AE, Budenz DL, et al. Delayed suprachoroidal hemorrhage mimicking acute retrobulbar hemorrhage. *Surv Ophthalmol* 1995 Nov-Dec; 40 (3): 229–31.
5. Kapusta MA, Lopez PF. Choroidal haemorrhage. In: Yanoff M, Duker JS (ed.): *Ophthalmology* 2nd ed. Mosby, St. Louis; 2004. p. 997–1001.
6. Lakhanpal V, MD. Experimental and clinical observations on massive suprachoroidal hemorrhage. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1993; 91: 545–652.
7. Narendran N, Williamson TH. The effects of aspirin and warfarin therapy on haemorrhage in vitreoretinal surgery. *Acta Ophthalmol Scand* 2003 Feb; 81 (1): 38–40.
8. Payne JW, Kameen AJ, Jensen AD, et al. Expulsive hemorrhage: its incidence in cataract surgery and a report of four bilateral cases. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1985; 83: 181–204.
9. Rossi T, Boccassini B, Iossa M, et al. Choroidal hemorrhage drainage through 23-Gauge Vitrectomy Cannulas. *Retina* 2010 January; 30 (1): 174–176.
10. Srinivasan M. Expulsive choroidal haemorrhage. *Indian J Ophthalmol* 1992; 40: 100–102.
11. Tabandeh H, Flynn Jr HW. Suprachoroidal hemorrhage during pars plana vitrectomy. *Curr Opin Ophthalmol* 2001 Jun; 12 (3): 179–85.
12. Tabandeh H, Sullivan PM, Smaliuk P, et al. Suprachoroidal hemorrhage during pars plana vitrectomy. Risk factors and outcomes. *Ophthalmology* 1999 Feb; 106 (2): 236–42.
13. Traverso CE, MD. Choroidal detachment. <http://emedicine.medscape.com/article/1190349-overview>
14. Wang LC, Yang CM, Yang CH, et al. Clinical characteristics and visual outcome of non-traumatic suprachoroidal haemorrhage in Taiwan. *Acta Ophthalmol* 2008 Dec; 86 (8): 908–12.
15. Whitehouse GM, Filipic M, Francis IC. Expulsive choroidal haemorrhage – a clinical and pathological review. *Aust N Z J Ophthalmol* 1989 Aug; 17 (3): 225–32.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Hernádi Krisztina, 2143 Kistarcsa, Semmelweis tér 1.
E-mail: khernadi@freemail.hu

Tisztelt Tagtársunk!

Tájékoztatjuk, hogy a Magyar Szemorvostársaság Közgyűlése 2012. június 9-i döntése értelmében az MSZT 2013. évi tagdíjai a következők:

- aktív szakorvosoknak: 6400 Ft
- nyugdíjasoknak: 5900 Ft
- rezidenseknek: 5400 Ft

A megemelt tagdíj magában foglalja a megújult Szemészet újság éves előfizetési díját, a szakorvosoknak a creditszerző továbbképzés éves regisztrációs díját, a kedvezményes kongresszusi regisztrációt, valamint a hozzáférést a Társaság honlapjához (www.szemorvostarsasag.hu) és annak szolgáltatásaihoz (rendszeres hírlevél, társasági hírek, kongresszusi beszámolók, szakmai referátumok, aktuális szakmai irányelvek, hamarosan a Szemészet újság tartalma és a továbbképzés on-line, valamint a tagnyilvántartás és tagdíjbefizetés).

Az összeget 2013. február 28-ig átutalással kérjük az alábbi számlaszámra utalni:

Magyar Szemorvostársaság
OTP 11708001-20567259

A Szemorvostársaság honlapján a korábban már regisztrált tagoktól, mind pedig az újonnan regisztrálóktól azt kérjük, hogy a honlapon ellenőrizzék le a levelezési címüket, ahová pl. a Szemészet újságot küldhetjük.

2013. január

Prof. Dr. Németh János
az MSZT elnöke

Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt
az MSZT főtktára

Beszámoló az EuCornea 2012. évi kongresszusáról

Az EuCornea az egyik legfiatalabb, specializálódott társaság a szemészeti szakmán belül Európában. A teljes név „European Society of Cornea and Ocular Surface Disease Specialists” jól tükrözi a társaság érdeklődését, tudományos törekvéseit, összetételét. Az EuCornea 2009 őszén az ESCRS Kongresszus alatt alakult meg, ahová jómagam is meghívót kaptam és a tudományos vezetőségbe is beválasztottak.

A tavalyi év során a 3. EuCornea konferenciát szerveztük, amire az ESCRS, EuRetina és Gyermekszemészeti Világkongresszussal együtt Milánóban került sor. Az előadások 3 párhuzamos szekcióban zajlottak, tematikájuk szerint naprakész tudnivalók, továbbképző kurzusok, szabad előadások szerint csoportosítva, de nem maradt el természetesen a poszter szekció sem. Az EuCornea közös szimpóziumot szervezett a gyermekszemészeti és ESCRS kongresszussal, szemfelszíni betegségek illetve corneális neovascularizáció témakörökben.

Az EuCornea elnöki nyitó előadása (H Dua, EuCornea Medal Lecture) rögtön újdonsággal szolgált. Elektronmikroszkópos megfigyelései szerint leírta a szaruhártya egy új, vékony sejtnélküli, I-es, IV-es és VI-os típusú kollagénből felépülő rétegét, ami a stroma hátsó felszínén, közvetlenül a Descemet membrán előtt helyezkedik el. Ennek a Dua rétegnek a klinikai jelentősége az, hogy mély elülső és hátsó lamelláris keratoplasztika során a levegővel való repeszítés illetve a hátsó rész leválasztás során, attól függően, hogy hol történik a szeparáció – a Descemet előtt, vagy a Dua réteg előtt – különböző mértékben (könnyebben vagy nehezebben) választható le és pöndörödik össze a cornea szövete. Ezen anatómiai és élettani sajátosságok ma-

gyarázatot adnak arra, hogy bizonyos esetekben miért könnyű, más-
kor miért nehéz a műtétet végrehajtani.

Több szekció foglalkozott a korszerű képkalkáló diagnosztikával. Magam ebben a témában kaptam meghívást továbbképző kurzusban való részvételre. A kurzust *Michael Belin* (USA) vezette, aki a Pentacam-ról, *Dipika Patel* (Új-Zéland) a Confoscan-ról, *Donald Tan* (Szingapúr) a hagyományos OCT-ről, magam a legújabb OCT technikáról (Fourier és hangolható Fourier domain OCT) tartottam negyedórás referátumot.

Szintén több előadás foglalkozott a corneális neovascularisatio kezelési lehetőségeivel. A retina betegségeiben is használatos bevacizumab szemcsepp és subconjunctivális formában történő adagolása egyre elfogadottabb. Ennek akkor van létjogosultsága és indikációja, ha hagyományos kezelésre (elsősorban gyakori lokális és nagy dózisz szisztémás szteroid) a folyamat nem reagál.

További újdonság a konzervatív terápiában a TNF- α gátlók megjelenése az elülső szegmentum betegségeinek kezelésében is. Súlyos szemfelszíni betegségeknél (*Sjögren-szindróma* végstádiuma, előrehaladott ocularis rosacea, pemphigoid, SLE), továbbá perifériás ulceratív keratitisek esetében számoltak be sikeres kezelésről.

Forrongó téma a corneális collagen cross linking (CXL) is. Keratoconus mellett egyre szélesebb az indikációs terület, elsősorban keratopathia bullosa, különböző eredetű keratitisek terápia rezisztens eseteiben fájdalom illetve gyulladáscsökkentésére bizonyult alkalmasnak a kezelés. Sikeresen alkalmazták gyermekkorban kialakuló keratoconus progressziójának lassítására. Megjelent a palettán az „expressz” CXL is, amelynek során növelve a besugárzás energiáját, intenzitását, akár 6 percre csökkenthető a kezelés időtartama (a mostani

30 percről). A műtét hatásfoka is növelhető, amit a riboflavinhoz adott egyéb anyagokkal (pl. deutérium-oxid) értek el.

A különböző keratoplasztika technikákat számos szekció tekintette át. A mély elülső lamelláris keratoplasztika (DALK) során a levegővel való szeparáció mellé felsorakoznak a viscodissectio módszerek és femto-szekundum lézerrel végzett műtétek is. Ezen technikák, amellet, hogy nem járnak a bulbus megnyitásával, kisebb asztigmiaval gyógyulnak, gyorsabb a sebgyógyulás és lényegesen kevesebb az immunológiai reakció esélye is.

Az elmúlt években rutinszerűen elterjedt és végzett hátsó lamelláris keratoplasztikák (DSAEK, Descemet stripping automated endothelial keratoplasty) mellett és helyett egyre nagyobb teret nyernek a cornea anatómiai integritását jobban biztosító DMEK (Descemet membrane endothelial keratoplasty) műtétek. Ilyen esetekben a műtét során csak a Descemet membrán, endothelium réteg kerül kivonásra a beteg szemből és hasonló réteg kerül beültetésre a donor cornából. A DSAEK-műtéttel szemben nincs beültetett stroma rész, ami eleve egy szövet többletet jelent az elülső csarnokban, nem is beszélve az eltérő optikai és élettani sajátságokról. A DMEK további előnyei hasonlóak, mint a mély elülső lamelláris keratoplasztikánál, kevesebb az asztigmia és az kisebb immunreakció bekövetkeztének esélye. Összességében, tehát a résztvevők számos újdonságról hallhattak, ami kellemes társaságban és a gyönyörű milánói környezetben zajlott.

Dr. Módos László
az MSZT Cornea Társaságának
elnöke