

SZEMÉSZET

OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA



Genetika a szemészetben

A Szemfelszíni Betegség Kérdőív magyar változatának megbízhatósága és érvényessége

A glaukómás progresszió korszerű analízise Octopus perimetriával

A lencseműtét indikációja nanophthalmusos és relatív anterior microphthalmusos
felhótt betegekben

Az acanthamöba keratitis klinikai képe, diagnosztikája és kezelése

Beszámoló a 2014. évi londoni Eucornea kongresszusról

Impresszum

Szerkesztőbizottság elnöke:

Dr. Németh János

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. Berta András, Dr. Biró Zsolt,
Dr. Facskó Andrea, Dr. Hammer Helga,
Dr. Kolozsvári Lajos, Dr. Kovács Bálint,
Dr. Rácz Péter, Dr. Salacz György,
Dr. Süveges Ildikó

Angol nyelvi lektorok:

Dr. Petrovski Goran, Dr. Szabó Áron

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:

Horváth-Gyarmati Edina
E-mail: gyarmati.edina@promenade.hu
Tel.: 06-70 427-5086

Marketing asszisztens:

Hugyecsek Beatrix
E-mail: hugyecsek.beatrix@promenade.hu
Tel.: 06-30 327-4143

Online menedzser:

Barkó Zsolt
E-mail: barko.zsolt@promenade.hu
Tel.: 06-70 616-9929

Előfizetési ügyek:

Bakos Attila,
E-mail: bakos.attila@promenade.hu
Tel.: 06-30 933-0434

Tördelőszerkesztő:

Kónya Erika
E-mail: konya.erika@promenade.hu

Nyomdai előállítás:

ReálPress Kft.
Felelős vezető: Szlabik Ottó

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

Szemészet. © 2014. Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi
anyag közlési joga a Magyar Szemorvostársaságot illeti. A meg-
jelent anyagok, vagy egy részének bármely formában való má-
soláshoz, felhasználáshoz, ismételt megjelentetéséhez a
Magyar Szemorvostársaság írásbeli hozzájárulása szükséges.

ISSN 0039-8101

<http://szemorvostarsasag.hu>

Tartalomjegyzék

Genetika a szemészetben

Pontszerző továbbképző közlemény

151

Genetics in Ophthalmology

VARSÁNYI BALÁZS

A Szemfelszíni Betegség Kérdőív magyar változatának megbízhatósága és érvényessége

167

Reliability and validity of the Hungarian version of the Ocular Surface Disease Index Questionnaire

SZAKÁTS ILDIKÓ, SEBESTYÉN MARGIT, NÉMETH JÁNOS, BIRKÁS EMMA,
PURELL GYÖRGY

A glaukómás progresszió korszerű analízise Octopus perimetriával

172

Modern analysis of glaucomatous progression with Octopus perimetry

HOLLÓ GÁBOR

A lencseműtét indikációja nanophthalmosus és relatív anterior microphthalmosus felnőtt betegekben

181

Indications for lens extraction in adults with nanophthalmos and relative anterior microphthalmos

BAUSZ MÁRIA, SCHNEIDER MIKLÓS, FILKORN TAMÁS, CSAKÁNY BÉLA

Az acanthamöba keratitis klinikai képe, diagnosztikája és kezelése

189

Acanthamoeba keratitis

SZENTMÁRY NÓRA, BERTHOLD SEITZ, NAGY ZOLTÁN ZSOLT

Beszámoló a 2014. évi londoni Eucornea kongresszusról

195

FÜST ÁGNES

Tagdíjfizetés 2015

Tisztelt Kolléganő/Kolléga!

A jövő évi tagdíjak:

Aktív szakorvosoknak 6400 Ft, rezidenseknek 5400 Ft, nyugdíjasoknak 3200 Ft,
GYED-en/GYES-en levő szakorvosoknak 3200 Ft, GYED-en/GYES-en elvő rezidenseknek 2700 Ft

A tagdíj a korábbiakhoz hasonlóan magában foglalja a 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, a Szemészet újság tartalma és a továbbképzés online, valamint a tagnyilvántartás és tagdíjbefizetés).

Magyar Szemorvostársaság
OTP 11708001-20567259

Külföldről történő befizetés esetén:

IBAN: HU76 1170 8001 2056 7259 0000 0000

BIC(SWIFT) KÓD: OTPVHUHB

Genetika a szemészetben

Pontszerző továbbképző közlemény

VARSÁNYI BALÁZS

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

A közlemény célja a különböző szemészeti betegségekkel kapcsolatos, egyre bővülő genetikai ismeretek rövid áttekintése. A molekuláris diagnosztikai módszerek fejlődése, a betegségek genetikai hátterére vonatkozó információk, az újabb terápiás lehetőségek olyan szemléletváltást jelentenek, amelynek eredményei a közeljövőben már nemcsak kutatási, de gyakorlati szempontból is fontosak lehetnek.

Genetics in Ophthalmology

In this paper we aimed to collect the most important knowledge about the genetics of eye disorders. The developments in the molecular diagnostic field, the information about the genetic background of eye diseases, and new therapeutic possibilities may bring a change of paradigms in ophthalmology. In the near future – or even today – these achievements may be useful not only for research, but for everyday practice as well.

KULCSSZAVAK szemészeti betegségek, genetikai háttér, epigenetika, molekuláris genetikai vizsgálatok, génterápia

KEYWORDS ophthalmic diseases, genetic background, epigenetics, molecular genetic testing, gene therapy

BEVEZETÉS

A humán genetika, genomika az utóbbi évtizedekben jelentős fejlődésen megy keresztül, amelynek hátterében elsősorban a módszerek robbanásszerű technikai fejlődése áll. Mindez értelemszerűen magában hordozza a megszerzett információ mennyiségének jelentős növekedését is.

Közleményünkben különböző szemészeti kórképekkel kapcsolatos legfontosabb genetikai ismereteket foglaljuk össze. A molekuláris diagnosztikai módszerek fejlődése, a betegségek genetikai hátterével kapcsolatos információk, a terápiás lehetőségek egyfajta szemléletváltást jelentenek, amelyek a közeljövőben már nemcsak kutatási, de gyakorlati szempontból is fontosak lehetnek.

GENETIKAI ALAPFOGALMAK

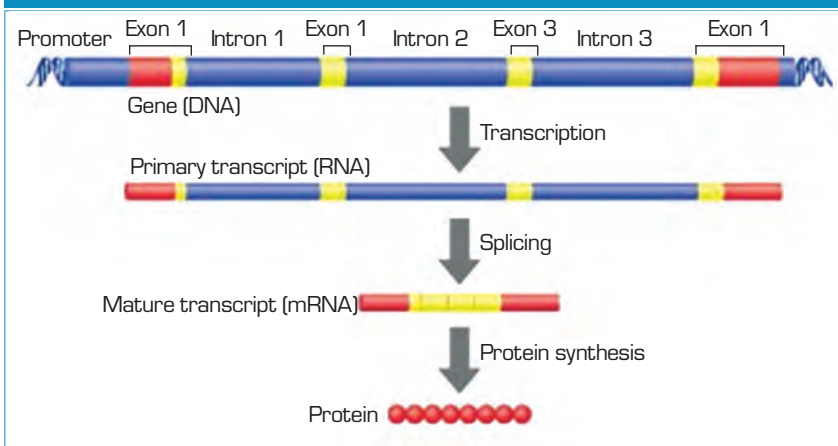
A genetika, vagy örökléstan, az élőlények örökletes tulajdonságainak, sokféleségének tudománya. A klasszikus genetika születését általában a XIX. század közepétől számítjuk (1859-ben jelent meg *Charles Darwin* „A fajok eredete”, 1865-ben *Gregor Mendel* „Kísérletek növényhibridekkel” című könyve). A DNS (deoxi-ribonukleinsav) kettős-hélix szerkezetét 1953-ban írta le *Watson* és *Crick*. Eszerint a molekula cukorvázához négyféle nukleotid-bázis (Adenin, Timin, Citozin és Guanin) kapcsolódhat. A bázisok a két szálon egymással szemben, párban helyezkednek el, így a genetika „mértékegysége” a bázispár (bp). Az ember összes DNS-ének – genomjának – hossza

nagyjából 3,2 milliárd bp. A genomika egy adott faj genomjának vizsgálatával foglalkozó tudományterület.

A DNS fehérjéket kódoló szakaszait exonnak, a közöttük elhelyezkedő szakaszokat intronnak nevezük. A korábban „haszontalannak” gondolt, fehérjét nem kódoló, azonban a teljes genom 98%-át kitevő intronokról az utóbbi időben kiderült, hogy fontos szerepük van transzláció, vagyis a DNS-ről történő fehérjeszintézis első lépésének szabályozásában (1. ábra).

Egy fehérjét (fehérje-alegységet) meghatározó DNS-szakasz a gén, amely általában több exonból áll. Az emberi genom összesen körülbelül 22 000 ismert funkciójú gént tartalmaz. Ezen gének kódoló szakaszainak összességét exomnak nevezzük.

1. ábra: Az ábra a fehérjeszintézisben részt vevő DNS- és mRNS-szakaszokat, azok átírási (transzkripció) folyamatát mutatja be (Forrás: Wellcome Trust)



A DNS nukleotidjainak sorrendje határozza meg a fehérjék elsődleges szerkezetét, az aminosav-sorrendet. Ha a DNS nukleotid-sorrendjében valamilyen okból változás következik be, ez megváltoztathatja az adott fehérje aminosav-sorrendjét, így szerkezetét, funkcióját is. Mutációnak a nukleotidsorrend olyan eltérését nevezzük, melynek következtében a fehérje funkciója jelentős mértékben megváltozik. A polimorfizmus gyakrabban előforduló, a funkciót nem, vagy csak kisebb mértékben befolyásoló eltérés. Allélnak nevezzük egy gén (vagy génszakasz) egy adott variánsát, amely eltérő lehet az apai és az anyai kromoszómán. Az allélok összessége, tehát a gének variációs mintázata határozza meg az egyed genotípusát, míg az ennek következtében megjelenő tulajdonság a fenotípus. A genotípus-fenotípus összefüggések vizsgálata számos kutatás alapja.

Monogén betegségekben egy gén hibája (patogén mutációja) vezet az állapot kialakulásához. A betegséget okozó gén genomon belüli elhelyezkedésétől függően beszélünk autoszomális (a 22 pár testi kromoszóma valamelyikén található), vagy nemhez kötött (az X- vagy Y-kromoszómán lévő) öröklésről. A génhiba (mutáció) jellegétől függően az öröklésmenet lehet domináns, vagy recesszív. Az előbbi esetben a két pár

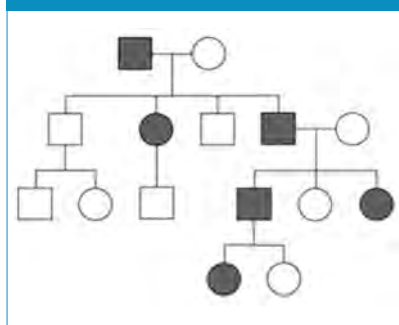
(apai/anyai) kromoszóma egyikének hibája is a betegség kialakulásához vezet, míg az utóbbiban egy adott génnek mindkét (apai és anyai) kromoszómán a hibás allélt kell tartalmaznia (2., 3., 4. ábra).

Domináns öröklésmenetre jellemző fogalmak az inkomplett penetrancia, és a változó expresszivitás. Az előbbi azt jelenti, hogy egy adott, dominánsan öröklődő tulajdonság megjelenése a következő generációban nem biztos, míg az utóbbi jelenség a magyarázata annak, hogy egy családon belül, ugyanazon genotípusnak is változó a kifejeződése, vagyis a tünetek súlyossága különböző.

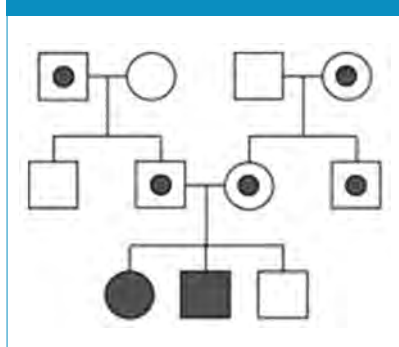
Az emberi genom jelentős része (99%) a sejtmagon belül helyezkedik el (nukleáris DNS), azonban a mitokondriumok is tartalmaznak genetikai információt. A mitokondriális gének (mtDNS) öröklődése speciális, mivel a hímivarsejtek mitokondriuma nem kerül a zigótába, az csupán anyai mtDNS-t tartalmaz. Ezt nevezzük mitokondriális, vagy maternális öröklésmenetnek (5. ábra).

Számos esetben azonban egy adott gén elváltozásai (mutációi, polimorfizmusai) önmagukban nem okoznak betegséget, de más gének eltéréseivel együtt már igen (poligén betegségek), vagy hajlamosíthatnak bizonyos kórállapotok kialakulására (genetikai rizikófaktorok).

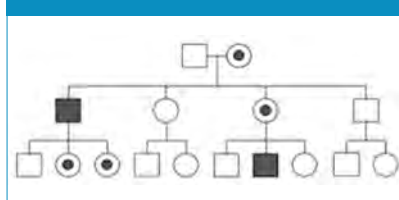
2. ábra: Autoszomális domináns öröklésmenet. A klasszikus családfarajzolásnál a körök a nőket, a négyzetek a férfiakat jelölik. Egy sorba az azonos generációjú családtagok kerülnek. Teli jelek az érintett, üres jelek a tüneteket nem mutató, egészséges családtagokat mutatják



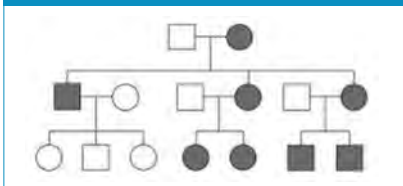
3. ábra: Autoszomális recesszív öröklésmenet. Teli jelek az érintett, üres jelek a tüneteket nem mutató, egészséges családtagokat, a pontok az (általában) tünetmentes hordozókat jelölik



4. ábra: X-hez kötött öröklésmenet. A teli négyzetek az érintetteket, a pontozott körök a hordozó nőket jelölik



5. ábra: Mitokondriális öröklésmenet. Teli jelek az érintett, az üresek a tüneteket nem mutató, egészséges családtagokat mutatják. Látható, hogy az elváltozás anyai ágon öröklődik, de férfiak és nők is érintettek lehetnek



Az *epigenetika* a DNS nukleotid sorrendjében nem kódolt sejtszintű és környezeti hatások összessége. Az „epi” előtag arra utal, hogy az információ átterülése a DNS-sorrend megváltozása nélkül – „afelett” – történik. A genom tehát többnyelvű, első olvasatban a nukleotidok kódolják az aminosav-tripletek sorrendjét, második olvasatban a DNS metilációs kötőhelyek vannak kódolva. Egypetűjű ikrek epigenetikai vizsgálatai egyértelműen bizonyították, hogy van információcsere a környezet és a genom között.

A szülőktől örökölt genetikai tulajdonságaink kifejeződését nagymértékben befolyásolják a környezeti tényezők, mint a táplálkozás, a stressz, a testmozgás és a toxinok (pl. nikotin) bevitel. Összességében mindezen tényezők megváltoztatják a génexpressziót a DNS metilációs mintázatra, a kromatinszerkezet szabályozására, és a szabályozó RNS-ekre kifejtett hatásuk révén. Az epigenetikai vizsgálatoknak elsősorban a prognózis és a terápiás válasz előrejelzésében lehet szerepe.

SZEMBETEGSÉGEK GENETIKAI HÁTTERE

Meglepőnek tűnhet, de a legtöbb (szem)betegségnek ismert valamilyen genetikai háttere. A „klasszikus” örökletes szembetegségek (pl. színtévesztés, Stargardt-betegség, retinitis pigmentosa stb.) családi halmozódása, az öröklésmenet régóta – esetenként több száz éve – is-

mert, és a kialakulásban szerepet játszó géneket – vagy azok egy részét – is leírták az elmúlt évtizedekben. Más komplex betegségeknel (pl. a rövidlátás, glaukóma) régóta ismert a családi halmozódás, az örökletes hajlam, azonban egyértelmű genetikai hátteret, kauzatív mutációt a kutatások a mai napig nem igazoltak. Megint más betegségeknel (pl. AMD) az utóbbi években váltak ismertté olyan genetikai variációk (polimorfizmusok), amelyek az állapot kialakulásának rizikóját növelik, vagy éppen csökkentik (rizikó/protektív faktorok) (1–9). A fent leírt csoportok nem éles határu halmazok, átfedés is lehet: pl. a glaukóma bizonyos speciális formáinak ismert monogénes háttere. A retinoblastoma az egyik első daganattípus volt, melynek kialakulásában a genetikai hátteret, a proto-onkogének szerepét azonosították (10, 11). De a genetikai háttérnek nemcsak egy betegség kialakulásában, hanem a terápia hatékonyságában is szerepe lehet: napjaink szemészeti genetikai kutatásainak egyik forró témája az eltérő terápiás válaszok alapjának feltérképezése (farmakogenomika, epigenetika, személyre szabott orvoslás) (12–15). A következőkben néhány jelentősebb, genetikai háttérrel (is) rendelkező szembetegség legfontosabb jellemzőit foglaltuk össze, a teljesség igénye nélkül. Számos más betegséggel kapcsolatban is elérhető genetikai információk, mind a nyomtatott szakirodalomban, de még inkább az internetes felületeken, folyóiratokban. Az alábbi fejezet a szerző önkényes válogatása, amelynek segítségével a genetika szemészeti megjelenésének sokszínűségét, a genetikai faktorokban rejlő lehetőségeket és azok korlátait is szeretné bemutatni.

Örökletes retinadisztrófiák

Az ideghártya genetikailag meghatározott betegségei mind a klinikai kép (fenotípus), mind a genetikai háttér (genotípus) tekintetében rendkívül heterogén kórképek. Egy adott betegség hátterében gyakran

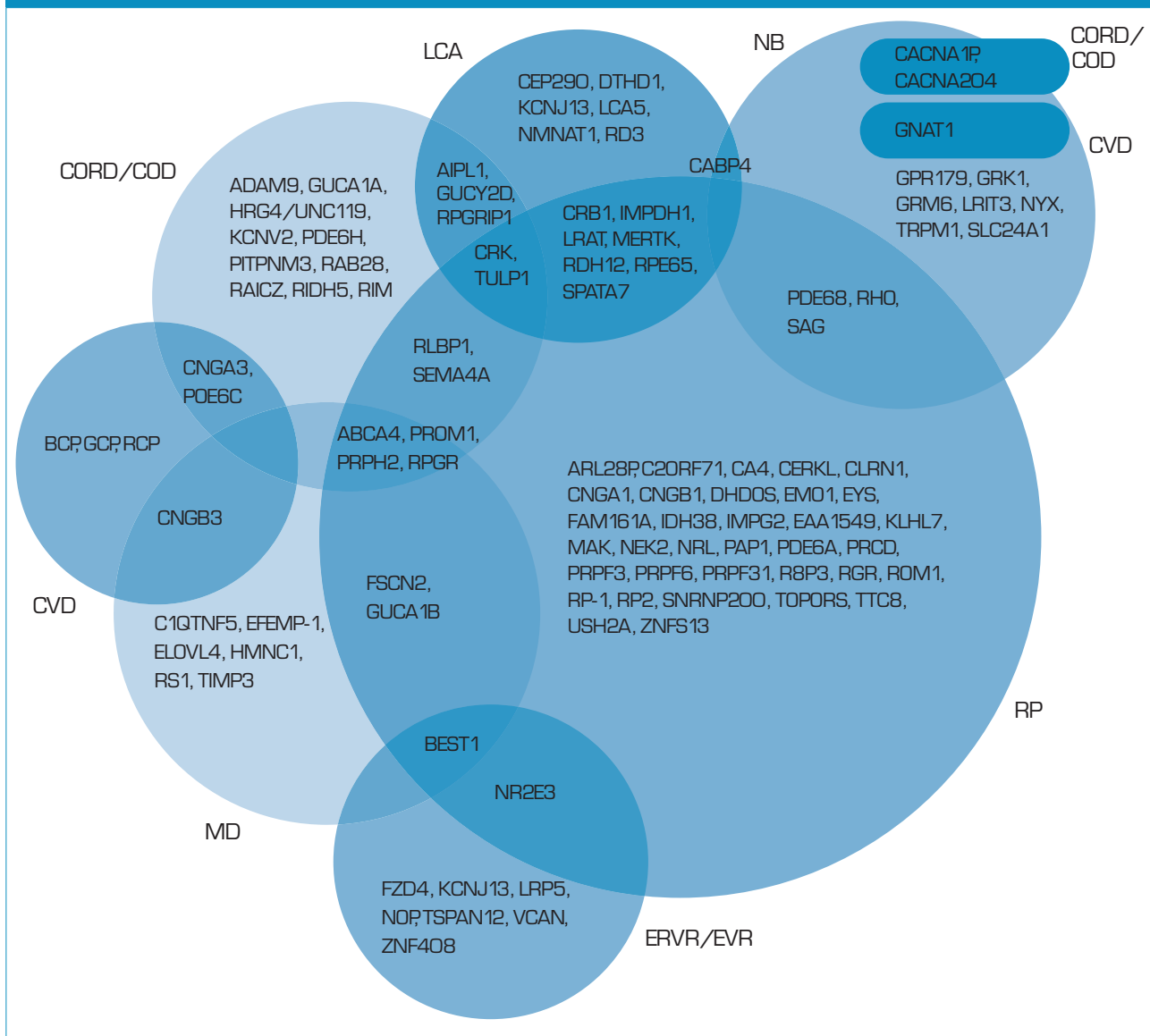
több tucat gén mutációi állhatnak, ugyanakkor egy adott gén elváltozásai többféle állapot kialakulásához vezethetnek (6. ábra). Az elmúlt két évtizedben az örökletes retinadisztrófiák kutatása virágkorát élte: nemcsak az ismert gének száma tízszeresződött meg, de újabb, korábban ismeretlen kórképek is leírásra kerültek, részben a genetikai vizsgálatok eredményeként (7. ábra) (16).

Retinitis pigmentosa

A legismertebb és egyben leggyakoribb öröklődő retinadisztrófia a retinitis pigmentosa (RP), előfordulása 14 000. Az állapot progresszív, klinikai jellemzői a nyctalopia („farkasvakság”), a fokozatosan kialakuló koncentrikus látótérszűkület („csőlátás”), szemfenéki pigmentkicsapódás („csontsejtek”), elvékonyodott, retinális erek (17). Elektrofiziológiai módszerrel (Ganzfeld ERG) elsősorban a pálcikarendszer funkciózavara jellemző, később azonban a csaprendszer is érintett lesz – ezért nevezzük ezt a betegségcsoportot pálcika-csap disztrófiának (18, 19). Az állapot csaknem mindig kétoldali. A betegség általában csak a szemet érinti, de az esetek 20-30%-ában más szervek is érintettek lehetnek, ezt nevezzük szindrómás RP-nak (20–22).

A családi anamnézis gondos felvétele, a családfa-elemzés segítségével az öröklésmenet sokszor meghatározható. Az RP-esetek közel felében a családban nem ismert a betegség halmozódása, itt általában autoszomális recesszív (AR) öröklésmenet valószínűsíthető, bár ritkán egy autoszomális domináns RP-gén de novo mutációja igazolható az állapot hátterében. Az esetek kb. 25-25%-ának hátterében áll autoszomális domináns (AD), illetve X-kromoszómához kötött (XL) öröklésmenet (19). A családi anamnézis felvételekor érdemes minél több, főleg közeli családtag szemészeti vizsgálata, mert a változó expresszivitás és az inkomplett penetrancia miatt családon belül is eltérő klinikai képpel találkozhatunk:

6. ábra: Örökletes retinadisztrófiák háttérében kimutatott gének eloszlása. Jól látható a genetikai heterogenitás, valamint az egyes fenotípusok közötti jelentős genotípusbeli átfedés. (Forrás: Berger et al. 2010. Prog Retin Eye Res updated September 2013.)

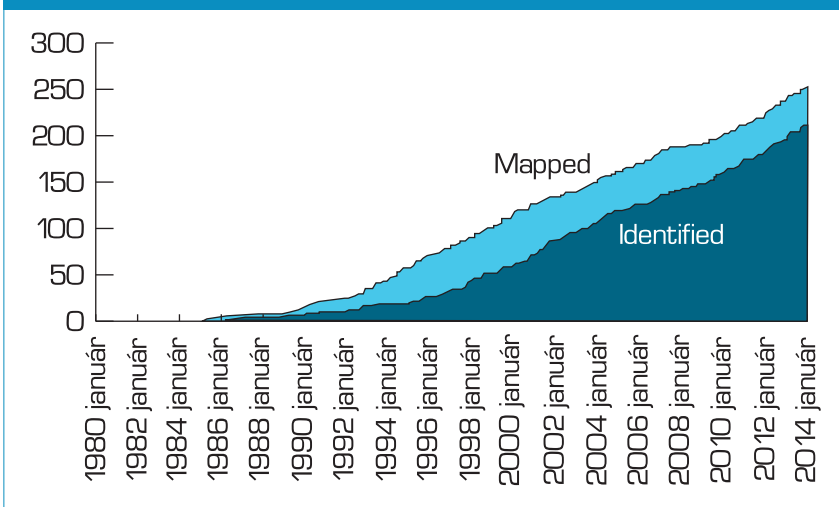


gyakran tünetmentesnek hitt családtagokban is igazolható a betegség. Például XLRP-ben a tünetmentes hordozó nők szemfenéki képe és multifokális ERG válaszai gyakran RP-szerű képet mutatnak (23, 24). A betegség lefolyása jelentősen függ a genetikai háttértől. Régebb óta ismert, hogy az AD öröklésmenet általában enyhébb tünetekkel és jobb prognózissal jár, mint az X-hez kötött öröklődő, vagy az AR-forma. Az utóbbi évek kutatásaiból már azt is tudjuk, hogy az RP nemcsak az öröklésmenetet, hanem a

géneket tekintve is rendkívül heterogén: jelenleg több mint 50, a betegség kialakulásában szerepet játszó gén ismert. A leggyakrabban előforduló autoszomális recesszív (ARRP) forma háttérében több mint 25 különböző gént igazoltak, csaknem egyforma gyakorisággal. Az autoszomális domináns forma (ADRP) háttérében is több (jelenleg 16) ismert gén áll, azonban ezek közül leggyakoribb az RHO-gén mutációinak előfordulása, amely az ADRP-esetek kb. 40%-át teszik ki. XLRP-t két gén, az RPGR és az RP2

mutációi okoznak (16, 19, 25, 26). Az izolált retinitis pigmentosa felelős gének általában a fotoreceptorokban, vagy a retinális pigmenthámban (RPE) expresszálandó fehérjéket kódolnak. Szindrómás RP háttérében gyakran állnak olyan gének, amelyek mutációi a sejten belüli transzportfolyamatokért felelős struktúrák, a ciliumok funkciózavarát okozzák (ciliopathiák) (20, 27, 28). A leggyakoribb RP-szindrómák: *Usher-szindróma* (RP+ neuroszensoros halláscsökkenés), *Bardet-Biedl-szindróma* (RP+ polydactylia,

7. ábra. Az elmúlt években azonosított, örökletes retinadisztrófiák háttérében álló gének száma („mapped”: a locus meghatározott, de a pontos gén nem ismert; „identified”: a gén is meghatározott). Forrás: Retnet. <https://sph.uth.edu/retnet/>



mentális deficit, obesitas), *Senior-Loken-szindróma* (RP+ nephronophthysis) (20, 21, 28, 29). Az RP-szindrómák (és általában a cilioopathiák) legtöbbször autoszomális recesszív öröklésmentűek, genetikai háttérük rendkívül heterogén: Usher-szindrómában eddig 12, *Bardet-Biedl-szindrómában* 16 különböző gén mutációit azonosították (16). Néhány ritka RP-szindrómában a látásvesztés megelőzhető (lenne) az állapot korai diagnózisával és a háttérben álló anyagcserezavar megszüntetésével. *Refsum-szindrómában* a fitánsav eliminálása (diétával vagy plazmaferezissel (30, 31), atrophia gyratában az arginin-bevitel csökkentése megmentheti a beteg látását (és egyéb tünetek kialakulását is csökkentheti). Igaz, ez utóbbi esetben genetikai alapú kezelés is felmerült már (32, 33). Az RP klinikai diagnosztikájában a szemfenékvizsgálat mellett lényeges a látótérvizsgálat, elektrofiziológiai vizsgálatok (elsősorban Ganzfeld-ERG, a lefolyás követéséhez mfERG) és a gondos anamnézis-felvétel. Nagyfokú rövidlátás utánozhatja az RP kezdeti tüneteit (csontsejtek, nyctalopia, látótérszűkület, ERG amplitúdó-csökkenés), ilyen esetben a vizsgálatok időszakos ismétlése javasolt.

A Leber-féle kongenitális amaurosis (LCA)

Az LCD az RP nagyon korai, gyors lefolyású változatának is tekinthető: az állapot általában 10 éves korra teljes vaksággal, a pálcika- és csapfunkció elvesztésével jár, amit az ERG szkotopikus és fotopikus válaszainak kioltottsága is alátámaszt. A kórkép háttérében több mint 15 gén mutációit írták le, ezek azonban csak részben mutatnak átfedést az RP géneivel. Az LCA génei is a retina külső rétegeiben, a fotoreceptorokban és az RPE-sejtekben expresszálódnak. A szomorú klinikai kép ellenére a gyógyítás szempontjából jelenleg ez az egyik legreménytelibb retinadisztrófia: az RPE65-gén mutációi okozta formában történtek az első humán génterápiás beavatkozások, és úgy tűnik, a CEP290-gén lehet az egyik következő célpont (34–36).

Csapdisztrófiák

Az RP „tükörkép” betegségében először a csap-, majd később a pálcikarendszer válik érintetté, ezért talán helyesebb a csap-pálcika disztrófiák (cone-rod dystrophy, CORD) elnevezés. A klinikai tünetek is ennek megfelelőek: nystagmus, fotofóbia, színlátászavar, centrális scotoma és csökkent látóélesség. A szemfenéki

képen maculáris atrófia, céltábla-maculopathia („bull’s eye maculopathy”) látható. Jellemzőek az ERG-eltérések: a csapválaszok implicitideje megnyúlt, amplitúdója csökkent. Későbbi stádiumban a pálcikarendszer érintettsége is kimutatható. A csapdisztrófia általában progresszív betegség, végstádiumban a retinális válaszok teljesen kioltottá válnak.

Az RP-hez hasonlóan genetikailag a CORD is egy heterogén betegségrcsoport. Az öröklésment lehet autoszomális domináns, recesszív vagy X-hez kötött. Mindhárom formában számos gén ismert, amelyek mutációi csap-, vagy csap-pálcika disztrófia kialakulásához vezethetnek (37–41). Ezek jelentős átfedést mutatnak más örökletes retinadisztrófiák géneivel (pl. a CNGA3 mutációi achromatopsiát, az RPGR eltérései XLRP-t, az ABCA4-gén mutációi pedig Stargardt-betegséget is okozhatnak) (6. ábra).

Szupernormális pálcikaválással járó csapdisztrófia. Ez az 1983-ban leírt betegség jó példa a genotípus-fenotípus összefüggés fontosságára. Az állapot egy ritka, achromatopsiához hasonló, stationer csapdisztrófia, azonban GfERG során a scotopicus-válaszok extrém magas amplitúdóval jelentkeznek (42, 43). Az állapot háttérében 2006-ban írták le egy feszültségfüggő káliumcsatorna egyik alegységét kódoló KCNV2-gén mutációját (44). Bár a pontos patomechanizmus azóta sem teljesen ismert, a fenotípus és a genetikai háttér összefüggése egyértelmű: számos közlemény jelent meg a jellegzetes klinikai képet mutató betegek sikeres genetikai vizsgálatával és a KCNV2-gén mutációival kapcsolatban (43, 45, 46).

Achromatopsia (veleszületett színvakság, pálcika-monokromázia)

A csapok veleszületett funkciózavarával járó kórkép jellemző klinikai tünetei a fénykerülés, a korrallal csökkenő mértékű kereső-jellegű szemtekeregzés, a csökkent látóélesség és a színvakság. Az állapot háttéré-

ben olyan gének mutációi állnak, amelyek csap-specifikusak, kizárólag a csapokban expresszálódnak; a pálcikák funkciója nem érintett. A betegek látóélessége és komfort érzése fénysegény körülmények között jobb. Szemfenékvizsgálattal nem látható jellemző elváltozás, OCT-vel a foveola alatt gyakran kis cisztaszerű képlet ábrázolódik (47–49). ERG-vel normál pálcikaválaszok mellett kioltott fotopikus válaszokat kapunk (50).

A korai stádiumban hasonló tünetekkel járó csap-(pálcika) disztrófiákkal ellentétben az achromatopsia stationer betegség, ami a beteg életvezetése szempontjából nagyon fontos. Ezért is jelentős, hogy a betegség csaknem teljesen felderített genetikai háttérrel rendelkezik: a vizsgált esetek csaknem 90%-ában sikerült kimutatni mutációt az öt ismert achromatopsia gén valamelyikében. A két elsőként leírt és egyben leggyakoribb achromatopsia gén a csapokban a fototranszdukciónál aktívuló kationcsatorna alfa- és béta-alegységét kódoló CNGA3 és CNGB3, amelyek az ismert esetek 25-30, illetve 50-60%-áért felelősek. Ritkábban igazolhatók a csap-specifikus transducin alfa-alegységét kódoló GNAT2, valamint a csap-specifikus foszfodiészteráz alegységet kódoló PDE6C- és PDE6H-gének mutációi (51–53). A genetikai heterogenitás ellenére achromatopsiában léteznek ún. „hotspot” mutációk: a hat leggyakoribb, az esetek kb. 75%-ában előforduló mutáció kimutatására Magyarországon is van lehetőség. A betegség kapcsán előrehaladott génterápiás kutatások is folynak (54, 55).

Vitelliform maculadisztrófia

Ennek a lassan progrediáló, elsősorban a maculát érintő disztrófiának a korai, gyermekkorban, fiatal felnőttkorban kezdődő formája a Best-féle vitelliform maculadisztrófia (BVMD) (56, 57). Létezik a betegségnek egy későbbi, felnőttkorban kezdődő változata is (felnőttkori vitelliform maculadisztrófia), amelyet gyakran „felnőttkori Best”-

ként emlegetnek (58, 59).

A klinikai kép mindkét esetben hasonló: jellegzetes a maculában kialakuló, több stádiumú vitelliform (tojássárgájára emlékeztető) léziók jelenléte. Elektrofiziológiai vizsgálatok közül az elektrookulográfia (EOG) a legfontosabb: a csökkent Arden-hányados patognomikus a betegségre.

Genetikai szempontból a korai forma háttérben a BEST1 (korábban VMD2) gén mutációit sikerült igazolni, amely gén az RPE-sejtekben expresszáló bestrophin nevű fehérjét kódolja. A felnőttkori forma háttérben a BEST1 mutációin kívül a PRPH2 (vagy RDS) gén mutációi állhatnak. Az örökletes retina-disztrófiák genetikai komplexitását jelzi, hogy ennek a génnek az elváltozásai más pattern-disztrófiát, vagy autoszomális domináns retinitis pigmentosát is okozhatnak (60–63).

A vitelliform maculadisztrófiák jellemzően autoszomális domináns öröklesmenetet mutatnak változó, általában alacsony penetranciával, amelynek oka a normál allél jelenléte. 2008-ban írták le az autoszomális recesszív bestrophinopathia (ARB) elnevezésű kórképet, amelyben a BEST1-gén recesszív mutációinak következtében az RPE-sejtekben a bestrophin fehérje teljes funkcióvesztése alakul ki, hiszen mindkét allél mutáns (64). Az ARB kezdete, a beteg látóélessége változó, a szemfenéki kép általában a BVMD vitelliruptív stádiumában hasonló, a maculában sárgás subretinális lerakódások láthatók. ARB-ben is csökkent az EOG Arden hányadosa, azonban – szemben a BVMD-vel – ebben a kórképben az ERG is kóros lehet, photopicus körülmények között megnyúlt implicitidejű csapválaszt kaphatunk (65–67).

Stargardt-féle macula degeneráció (fundus flavimaculatus)

A jellemzően fiatal felnőttkorban kezdődő, elsősorban a maculát érintő (de egyes esetekben generalizált csap-, és pálcika funkciózavart

is okozó) elváltozást a fotoreceptorokban a fototranszdukciónál egyik toxikus metabolitjának, a lipofuszcinnak a felhalmozódása okozza (68). Az állapot háttérben leggyakrabban az ABCA4- és az ELOVL4-gén mutációit igazolták (2, 69, 70). Az ABCA4 mutációi esetében az állapot autoszomális recesszíven öröklődik, míg az ELOVL4 eltéréseivel járó forma autoszomális domináns öröklesmenetet mutat (71, 72). Érdekes módon mindkét gén szerepét leírták az időskori macula degeneráció háttérben is. Stargardt-betegségben biztató eredményű állatkísérletek történtek, amelyek során az ABCA4-gén normálváltozatát vektor segítségével jutatták be a retina külső rétegeibe (73, 74).

X-kromoszómához kötött juvenilis retinoschisis

Az öröklesmenetnek megfelelően ebben a fiatakorban manifesztálódó, jelentős látásromlással jelentkező betegségben szenvedő férfiak, akik anyai ágon örökölték az RS1 (retinoschisin) gén mutációját (75). A jellegzetes klinikai képhez a hátsó póluson látható, küllőszerű rajzolat, a retina rétegeinek szétválása és negatív-jellegű ERG-válasz tartoznak. Az állapot genetikai háttere homogén, az RS1-gén molekuláris vizsgálatára Magyarországon is lehetőség van (76). A betegségben kezelés jelenleg nem lehetséges, de állatmodellekben sikeres génterápiás kísérletekről számoltak be (75, 77).

Leber-féle hereditær opticus neuropathia (LHON)

Az LCA-hoz hasonlóan *Theodor Leber* által leírt, fiatakorban kétoldali látásvesztéssel jelentkező LHON maternális öröklesmenetet mutat: mivel az érintett gének a mitokondriumokban, a mitokondriális DNS-ben helyezkednek el, csak anyai ágon örökölheto, azonban mindkét nem tagjai érintettek lehetnek – igaz, a klinikai megjelenés férfiakban sokkal gyakoribb. A betegségben érintett gének (MT-

ND1, MT-ND4, MT-ND4L, MT-ND6) a sejtek energiatermelésében játszanak szerepet, mutációjuk – jóformán ismeretlen patomechanizmussal – a látóideg sejtjeinek pusztulásához, atrófiához vezet. Érdekes módon az érintettek jelentős részében (a nőkben 85%, a férfiakban 50%) az állapot nem manifesztálódik (78). A leggyakrabban előforduló mutációk molekuláris genetikai vizsgálatára Magyarországon több centrumban is lehetőség van. A leggyakoribb eltérés (11778G>A) prognózisa rossz, a 14484T>C eltérés esetében gyakran megfigyelhető az állapot spontán regressziója (79). Az állapot gyógyításával kapcsolatban állatmodelleken génterápiás kísérletek folynak (80).

Szaruhártya-disztrófiák

A cornea ritka, örökletes disztrófiái rendkívül heterogén betegségecsoportot alkotnak (81). Általában autoszomális domináns öröklésmenetet mutatnak (változó penetranciával és expresszivitással), de léteznek X-hez kötött (pl. Lisch cornea-disztrófia), és recesszíven öröklődő (pl. macularis cornea-disztrófia, veleszületett örökletes cornea-disztrófia II. típusa) formák is. Több típus háttérében a TGFB1-gén mutációit sikerült kimutatni (82–85). A genetikai vizsgálatoknak egyelőre a családtervezésben van jelentősége, terápiás vonzata jelenleg nincs.

Kongenitális katarakta

Közismert tény, hogy világviszonylatban a leggyakoribb vaksági ok a szürke hályog, amelynek túlnyomó része természetesen az időskori katarakta. A gyermeki, veleszületett szürke hályogok lehetnek fertőzőes eredetűek, de kb. 10-25%-ban örökletes tényezők állnak a háttérben. Ezek kb. 15%-ában más szemészeti kórképpel együtt fordul elő a kongenitális katarakta (pl. microphthalmia, aniridia, elülső csarnok fejlődési rendellenesség), másik 15%-ában pedig komplex, több szervet is érintő szindrómáról van szó (pl. neurofibromatosis, *Weill-*

Marchesani-szindróma). A maradék 70%-ban a veleszületett szürke hályog izolált elváltozás. 40 feletti azon locusok száma, amelyet a kongenitális katarakta előfordulásával összefüggésbe hoztak, ebből közel 30 esetében a konkrét gén is ismert. A mutációk kb. fele a lencsefibrin (crystallinok) génjeiben, negyede az intercelluláris összeköttetésekért felelős connexinek (cx46, cx50) génjében található, ezen kívül hősokk-transzkripciófaktor (HSF4), aquaporin (AQP0) gén eltéréseit írták le. Az eltérő genetikai háttér ellenére a klinikai kép és a lehetséges terápia hasonló (86).

Retinoblastoma

A leggyakoribb gyermekkori intraocularis malignus tumor, előfordulása irodalmi adatok szerint 1:4000-1:28 000. A retina prekursor sejtjeiből kiinduló daganat az esetek kb. egyharmadában kétoldali. Ezekben az esetekben csaknem mindig, de az egyoldali esetekben is kb. 20%-ban germinális mutáció mutatható ki az RB1 génben.

Ez az elsőként leírt tumorszuppresszor gén, amelynek szerepe a normál sejtosztódás szabályozása (11, 87). A retinoblastoma háttérében álló fehérje felfedezése nem elsősorban a szemészetben, hanem a daganatkutatás terén volt kiemelkedő jelentőségű. *Knudson* „two-hit” elmélete az 1980-as években nyert igazolást: az autoszomális dominánsan öröklődő germinális mutáció mellett a másik allélt gyermekkorban ért mutáció hatására mindkét RB1 allél inaktíválódik, így szabályozatlan sejtosztódás, vagyis tumornövekedés indul meg (10). Azokban az esetekben tehát, ahol az egyik RB1-allél örökletesen hibás, egy második mutáció kialakulása korábban és nagyobb eséllyel hoz létre bilaterális – vagy a corpus pinealét is érintve – trilaterális retinoblastomát (11).

Az örökletes formában az RB1-gén egyik alléljének mutációja csírasejtes mutáció, tehát a szervezet minden sejtjében, így a DNS-vizsgálatok alapjául szolgáló fehérvérsejtek-

ből is kimutatható. A sporadikus esetekben mindkét allél mutációja a retina sejtjeiben keletkezik (szomatikus mutáció), ekkor az állapot nem örökletes (88). A sporadikus unilaterális esetek 1,5%-ában az RB1-génben nincs jelen mutáció, azonban a n-myc amplikon jelenléte szignifikánsan magas. A jövőben hasznos lehet a tumorszövet n-myc szintjének vizsgálata (87). A retinoblastoma örökletes és sporadikus formájának elkülönítése befolyásolja a szükséges klinikai kontrollvizsgálatok gyakoriságát és a családtervezést is.

Myopia

Régi megfigyelés, hogy a rövidlátás előfordulása családi halmozódást mutat. A myopia örökletes tényezővel foglalkozó első ismert tudományos közlemény 1906-ban jelent meg (89). Az elmúlt évtizedek kutatásai alapján az állapot az emmetropizáció zavarára vezethető vissza, amely egy komplex, a retina felől a sclera irányába ható kommunikációs kaskád. Több GWAS-vizsgálat eredményeképp a myopiával összefüggésbe hozott locusok pontos funkciója még ismeretlen, de feltételezhetően olyan géneket tartalmaznak, amelyek a szem normál fejlődésért, az extracelluláris mátrix átépüléséért, a szem növekedéséért, a retinális sejtek fejlődéséért, vagy a neurális adatátvitelért felelősek (90).

Az örökletes tényezők mellett az átfogó, nagy esetszámú vizsgálatok a környezeti tényezők szerepét (pl. olvasás, közeli munkavégzés) is kimutatták, ami természetesen tovább árnyalja a képet a myopia különböző formáinak kialakulásában (91, 92).

Myopiában is vannak olyan speciális altípusok, amelyek öröklésmenete eltér az általánostól: számos olyan feltérképezett genetikai hátterű szindróma ismert, amely – általában nagyfokú – rövidlátással jár (pl. *Stickler-szindróma*, veleszületett stationer farkasvakság).

A rövidlátás világviszonylatban jelentős népegészségügyi problémát

jelent, előrejelzések alapján 2020-ra 2,5 milliárd rövidlátó lesz világszerte (93). Ázsiában egyes kutatások szerint a fiatal felnőttek között 70%-ot is meghaladja az előfordulása (94). Ugyanakkor a myopiával összefüggő elváltozások Európában és hazánkban is a leggyakoribb vaksági okok közé tartoznak (95). Mindezek előrevetítik, hogy a témával kapcsolatos kutatások a jövőben egyre nagyobb szerepet kapnak.

Glaukóma

Az a tény, hogy nagyobb eséllyel alakul ki zöld hályog azoknál, akiknek a családjában másnál is előfordul a betegség, már régóta ismert. A klinikai kép és patomechanizmus alapján számos glaukóma altípust különíthetünk el, és az ezek kialakulásában szerepet játszó genetikai eltérések is különbözőek. Bár az elmúlt években számos gén mutációt sikerült kapcsolatba hozni a glaukóma különböző formáival, a hátterben álló genetikai elváltozások a mai napig nem pontosan ismertek (96).

A leggyakoribb forma, a primer nyitott-zugú glaukóma (POAG) kutatása során számos gént és locust sikerült azonosítani, melyek mutációi zöld hályog kialakulásához vezethetnek, ezeket az eltéréseket azonban az érintettek kevesebb, mint 10%-ában lehet kimutatni. A legfontosabb POAG-val összefüggésbe hozott gének a MYOC (myocilin), OPTN (optineurin) és a CYP1B1. A myocilin egy csarnokvízbe szekretálódó fehérje, amely a trabekularis hálózat sejtjeire gyakorolt toxikus hatása révén emeli a szemnyomást. A MYOC-gén autoszomális dominánsan öröklődő mutációi révén a fehérje oldékony-sága csökken. A páciensek az irodalmi adatok alapján nagyobb eséllyel terápiareszisztensek, és szemnyomásuk is magasabb. Az optineurin az oxidatív stressz ellen ható, neuroprotektív hatással bíró molekula, amely hatás a gén mutációi révén csökken, így fokozva a glaukómás károsodás kialakulásának esélyét.

Az OPTN-gén mutációja tehát leginkább közvetlenül a ganglionsejtekre hat, és nem az intraocularis nyomást befolyásolja, így ez a genotípus általában normotenziós glaukómában fordul elő. Ráadásul az optineurin molekula a MYOC-gén expressziójára is hatással van, ezáltal még komplexebbé téve a képet.

A második leggyakoribb glaukóma altípus, a primer zárt-zugú glaukóma genetikai hátterével kapcsolatban is számos vizsgálat zajlott/zajlik, amelyek eredményeképp három locust sikerült felderíteni (PLEKHA7, PCMTD1/ST18, COL11A1), azonban ezek pontos szerepe nem tisztázott.

Természetesen a primer veleszületett glaukóma (PCG) hátterében sejthetünk leginkább genetikai okokat. Magyarországon és Európában a vizsgált PCG-betegek viszonylag nagy százalékában lehetett a CYP1B1-gén autoszomális recesszív mutációit kimutatni, az USA-ban azonban ez arány csak 15% körüli, feltételezhető tehát, hogy más gének hibái is okozhatnak veleszületett glaukómát. A PCG kialakulásával a szem – elsősorban a csarnokvíz elvezetését segítő struktúrák – fejlődésében szerepet játszó gének (LTBP2, PITX2, PITX3, FOXC1, FOXE3, PAX6, LMX1B, MAF) hozhatók összefüggésbe. Ezen gének mutációi gyakran komplex szindrómák kialakulásához vezethetnek (pl. a PITX2- és FOXC1-gén érintettségével járó *Axenfeld-Rieger-szindrómában* a veleszületett glaukómán kívül halláskárosodás és fogzási anomáliák, a PAX6-gén mutációira visszavezethető aniridia eseteiben veleszületett zöld hályog, szürke hályog, fovea hypoplasia fordul elő).

Pigment diszperziós szindrómás betegek közel felében alakul ki szemnyomás-emelkedés és glaukóma. Az iris pigmenthámjának kopásával és a pigment szemcsék lerakódásával járó állapot autoszomális domináns öröklésmentet mutat, azonban a GPDS1 locuson elhelyezkedő gén funkciója még nem is-

mert (97).

A pszeudoexfoliációs szindrómában fehérjeszerű anyag rakódik le a lencse elülső felszínén és csarnokzugban. A csarnokvíz-elfolyás akadályoztatása következtében kialakuló exfoliációs (pszeudoexfoliációs) glaukóma és a LOX1- és a CNTNAP2-gén eltéréseinek összefüggését sikerült kimutatni, azonban ezen gének pontos funkciója még szintén ismeretlen.

A helyi vagy szisztémás szteroidkezelés mellékhatásaként kialakuló szteroid-indukálta glaukóma pontos gyakorisága nem ismert, mivel a nem szemészek által alkalmazott szisztémás kezelés után az átmeneti szemnyomás-emelkedés gyakran rejtve marad. Különböző tanulmányok 5-10% közöttinek becsülik az úgynevezett szteroidreszponderek arányát: ők azok, akik szignifikáns mértékben emelkedett szemnyomással reagálnak a szteroidkezelésre. Az állapot általában átmeneti, a kezelés után pár nappal – pár héttel jelentkezik, kb. 10%-ban azonban a szemnyomás-emelkedés krónikussá válhat. A szteroid glaukóma kialakulásában a trabekularis hálózat sejtjeinek van döntő szerepe: a szteroid membránstabilizáló hatása miatt polimerizált glikozamino-glikánok szaporodnak fel a hálózatban. A POAG-val is kapcsolatba hozott MYOC-gén mutációi is fokozzák a szteroidglaukóma kialakulásának esélyét: szteroid hatására a gén expressziója fokozódik, a kóros myocilin fehérjék pedig rosszabb oldhatóságuknál fogva akadályozzák a csarnokvíz kiáramlását (98). Az intraocularis szteroid implantátumok (pl. Ozurdex) elterjedésével a szteroidglaukóma egyre nagyobb jelentőséggel bír.

Időskori macula degeneráció (AMD)

Az AMD genetikai hátterével kapcsolatos első közlemények a 2000-es évek közepén jelentek meg (4, 6, 8, 9). Azóta tudjuk, hogy a gyulladásozó folyamatokban szerepet játszó komplement faktor H (CFH)

és az azóta sem teljesen ismert funkciójú ARMS2-gén bizonyos polimorfizmusai megnövekedett kockázatot jelentenek az AMD kialakulása szempontjából (genetikai rizikófaktor). Ezt követően számos cikk látott napvilágot, amelyekben bizonyos polimorfizmusokat rizikófaktornak, másokat protektív faktornak találtak az AMD kialakulása szempontjából (3, 5, 99).

A két, már fent említett polimorfizmuson kívül, amelyek azóta is az AMD legjelentősebb genetikai rizikófaktorainak bizonyulnak a kaukázusi populációban, két jelentős (CFB/C2 és C3) és számos, a rizikót kisebb mértékben befolyásoló polimorfizmust találtak az elmúlt évek során (100, 101). Ezek egy része szintén a komplement aktivációban játszik szerepet (CFI), mások az angiogenezist (VEGFA), a koleszterin- és lipidmetabolizmust (APOE, LPC, CETP), az extracelluláris mátrix (COL8A1/FILIP1L, FBLN5, TIMP3), illetve kollagén-szintézist (COL10A1) érintő folyamatokat befolyásolják (5, 7, 102–104). Ezen polimorfizmusok vizsgálata egyrészt a betegség még mindig nagyrészt ismeretlen patogenezisének megértését segíti, másrészt az egyéni genetikai rizikó fiatal korban való meghatározását teszi lehetővé, amely motivációt jelenthet a nagyobb rizikójú csoportba tartozó betegek életmódváltásához.

A rizikó pontos meghatározásához azonban még hosszú távú, prospektív, sok egészséges fiatal bevonó vizsgálatok szükségesek, amelyek figyelembe veszik a környezeti tényezőket (dohányzás, étrend, kardiovaszkuláris faktorok stb.), és a már leírt, illetve még nem ismert genetikai rizikófaktort. A genetikai háttér és a betegség progressziója (azaz a két előrehaladott forma kialakulása) közötti összefüggés egyelőre nem egyértelmű, egyes vizsgálatok kimutattak összefüggéseket, azonban ezen eredmények újabb vizsgálatokkal való alátámasztása

még várat magára.

Az utóbbi évek kutatási eredményei alapján azonban nemcsak az AMD előfordulása, formája, hanem a terápiás válasz szempontjából is fontosnak tűnnek a genetikai variációk. Gyakorlati tapasztalat, hogy csak a betegek egy része reagál az intravitrealis anti-VEGF terápiára, amelyben a klinikai faktorok mellett (kor, kiindulási látóélesség, a neovaszularizációs lézió mérete, a tünetek jelentkezése és a terápia kezdete között eltelt idő) genetikai rizikófaktorok is szerepet játszanak (12, 13, 15, 105). Ezek közé tartozik a már említett CFH- és a VEGFA-gén több polimorfizmus is. Kutatások rávilágítottak a CFH- és ARMS2-gének bizonyos polimorfizmusai és az antioxidáns, illetve cink terápia hatásossága közötti összefüggésre is. (A CFH-gén rizikóalléljének hordozói antioxidáns terápiára, az ARMS2-gén adott polimorfizmusának hordozói pedig cink terápiára reagálnak jobban, míg az ezen gének polimorfizmusainak homozigóta formáját hordozók számára az AREDS-kezelés semmilyen előnnyel nem jár) (14).

Az AMD előrehaladott száraz formájában (geografikus atrófia, GA) végzett fázis II. MAHALO-vizsgálat eredményét 2013-ban ismertették. A vizsgált készítmény (lampalizumab, egy komplement faktor D ellenes antitest) a 18 hónapos követés alatt csökkentette az atrófia progresszióját. A vizsgálat egyik érdekessége, hogy genetikai biomarkerek (CFH, C3, C2/CFB, CFI-gének polimorfizmusai) alapján alcsoportokat képeztek. A CFI pozitív alcsoportban a kezelés jóval hatékonyabbnak bizonyult, így ennek vizsgálata alkalmasnak tűnik a terápia hatékonyságának és prognózisnak az előrejelzésében.

Hangsúlyozni kell azonban, hogy a genetikai eltérések vizsgálata – bár ígéretes módszer – jelenlegi formájában még nem használható a mindennapi gyakorlatban a terápia várható hatékonyságának megítélésében.

GENETIKAI VIZSGÁLÓ-

MÓDSZEREK

Az egyik legalapvetőbb genetikai vizsgálómódszer a családfarajzolás, amikor a családon belüli halmozódást térképezzük fel, és ennek ismeretében következtethetünk az öröklésmentre, a betegség jövőbeli előfordulásának valószínűségére (3–5. ábra). Egy gondosan felvett családfa sokat segíthet a későbbiekben az esetleges genetikai vizsgálatok, genetikai tanácsadás során.

Amikor „genetikai vizsgálatról” beszélünk, ezalatt általában molekuláris genetikai vizsgálatokat értünk: a beteg/hozzátartozó véréből/nyálkahártyájából/nyálából izolált DNS-t laboratóriumi módszerekkel vizsgáljuk. Ezen vizsgálatok alapja a PCR (polimerase chain reaction) módszer, amely az 1990-es évek második felében terjedt el igazán. Ennek során a DNS egy adott szakaszának, pl. egy gén egy bizonyos részletének sokszorozódása történik, így nyerve elegendő mennyiségű mintát az analízishez. A klasszikus, Sanger-féle szekvenálás során egy PCR-rel amplifikált DNS-szakasz nukleotid sorrendjét határozhatjuk meg. Újabban egyre nagyobb szerepe van az úgynevezett „újgenerációs szekvenálásnak”, amelynek segítségével egyszerre nagyszárendekkel több DNS-szakasz bázis-sorrendje határozható meg: egy vizsgálattal akár egy ember teljes genomja (WGS: whole genome sequencing). A gyakorlatban sokszor célravezetőbb (és költséghatékonyabb) „csupán” a kódoló DNS-régiókat, az exonokat vizsgálni (WES: whole exome sequencing, azaz teljes exom szekvenálás).

Ezen módszerek kétségkívül meggyorsítják a genetikai vizsgálatokat, azonban a módszer eredményeként kapott óriási adathalmaz feldolgozása hatalmas feladat. A humán genom referencia nukleotid-szekvenciája 2003-óta, a Humán Genom Project (HuGo) befejezése óta ismert, azonban azt is tudjuk, hogy körülbelül minden 1000. nukleotidban különbözünk is egymástól. Ez durván 3 millió nukleotid eltérést jelent személyenként: de me-

lyik ezek közül az, amelyik egy adott betegség kialakulásért felel? A kérdés megválaszolásában nagy segítséget jelentenek azok a módszerek, amelyek egy patogén mutáció körülbelüli helyzetét képesek meghatározni a genomon belül. Ezek a módszerek korábban is ismertek és használtak voltak, számos új gén felfedezését köszönhetjük nekik: ilyenek pl. a kapcsoltsági vizsgálatok (linkage analysis) vagy a GWAS (genome-wide association studies). Ezen módszerek során egy családon belül több személy vizsgálata történik, és az érintett nem, érintett rokonok mintázatainak összehasonlítása segít az érintett génszakasz lokalizációjában.

A fentiek alapján érthető, hogy – amennyiben lehetséges – miért fontos a „célzott” genetikai vizsgálat, vagyis hogy egy klinikai kép kapcsán az adott betegséggel összefüggő gének vizsgálata történjen meg. Egy adott betegség ismert eltéréseinek vizsgálata során alkalmazhatók az úgynevezett array (vagy közismertebb nevén „chip”) módszerek. Egyszerre több (általában több száz), a betegségben vagy betegségcsoportban (pl. autoszomális recesszív retinitis pigmentosa) már korábban leírt mutációt tudunk így vizsgálni. A betegből származó minta pozitív reakciót ad a chipen levő próbák közül azzal, ami a betegben előforduló mutációt tartalmazza. A módszer hátránya, hogy „csak” a már korábban leírt mutációk vizsgálatára alkalmas, ennek ellenére a diagnosztika első lépéseként gyakran költséghatékony megoldást jelenthet.

Kutatások során gyakran éppen az a cél, hogy azonosítsuk az adott fenotípushoz tartozó genetikai eltérést. Egy öröklődő betegség genetikai hátterének felderítésére több módszer is létezik. Az indirekt módszer alkalmazásakor először számba veszik azokat a fehérjéket, melyek funkciózavara, funkcióvesztése magyarázhatja a betegség tüneteit, majd megkeresik ezen fehérjéket kódoló géneket a humán genomon és megvizsgálják az esetle-

ges mutációkat.

Egy másik lehetséges módszer, ha először a betegséget okozó gén locusát, körülbelüli helyét keresik meg a kromoszómákon, egyre finomabb módszerekkel, majd funkcionális vizsgálatokkal kiderítik, mely fehérjének a génje helyezkedik ott az adott szakaszon. A linkage analysis tulajdonképpen egy statisztikai módszer, amelynek alapja a rekombináció, vagyis az apai és anyai kromoszóma-darabok egymásnak megfelelő, ún. homológ területei közötti véletlenszerű kicserélődés. Minél közelebb helyezkedik el egymáshoz két DNS-terület egy adott kromoszómán, annál nagyobb az esélye annak, hogy a kicserélődés során is együtt maradnak. A vizsgálat során a feltételezett betegség-gén, és több, ismert helyen elhelyezkedő marker öröklésmentét vizsgálják. Ezek az utódok egy részében együtt, más részében külön öröklődnek, így a betegséggel együtt öröklődő, az érintett génhez közel elhelyezkedő markerek megmutatják annak helyzetét.

Genotípus-fenotípus összefüggés vizsgálata

A genotípus-fenotípus összefüggés vizsgálata a gyakorlat számára mindkét irányba hasznos lehet: a klinikai kép (fenotípus) alapján következtethetünk a genetikai háttérre (mely gén/gének célzott vizsgálata javasolt); az elvégzett molekuláris genetikai vizsgálatok eredménye (genotípus) pedig segíthet pl. a prognózis, vagy akár a terápia felállításában.

Genetikai vizsgálatok, genetikai tanácsadás

Genetikai vizsgálatokhoz a beteg (vagy törvényes képviselője) által, megfelelő (szóbeli és írásbeli) tájékoztatás után aláírt beleegyező nyilatkozat („informed consent”) szükséges. Mivel a genetikai vizsgálómódszerek állandóan fejlődnek, szélesedik a betegség szempontjából fontos, elérhető vizsgálatok

köre. Emiatt érdemes lehet a mintát az eredetileg tervezett vizsgálat elvégzése után biobankban tárolni. Erre általában az egyetemi központok biobankjaiban van mód, szabályozott körülmények között, megint csak tájékoztatás és beleegyező nyilatkozat aláírása után.

A genetikai vizsgálatot – elméletileg – minden esetben (klinikai genetikus, vagy humángenetikus szakorvos bevonásával zajló) genetikai tanácsadás előzi meg. Ennek során tisztázni kell, hogy a legfrissebb tudományos információk alapján mit tudunk az adott betegség genetikai hátteréről, milyen vizsgálatok érhetőek el, azok milyen eséllyel adnak eredményt, illetve hogy az eredmény hogyan befolyásolja a beteg és családja életvezetését.

Elsősorban az Amerikai Egyesült Államokban elterjedt, de Európában is egyre gyakoribb, hogy genetikai laborvizsgálatokkal foglalkozó cégek által egyenesen a fogyasztónak („direct to customer”), vagyis a betegnek kínálnak genetikai vizsgálati lehetőséget. Ez a módszer magában hordozza a nem megfelelő vizsgálat elvégzésének, illetve az eredmények nem megfelelő értékelésének lehetőségét, annak káros (anyagi, orvosi és etikai) következményeivel együtt.

A Magyar Szemorvostársaságon belül 2013-ban jött létre a Szemészeti Genetika Szekció, amelynek egyik fő célja a szemészeti betegségek genetikai vizsgálatával kapcsolatban egy országos hálózat kialakítása. Ezen belül a nagyobb (egyetemi) központokban a szemészeti és a humángenetikai intézetek, valamint a ritka betegségek intézetinek együttműködésével kívánjuk kialakítani a megfelelő szintű tanácsadást, valamint a minták feldolgozásának és tárolásának lehetőségét. Az MSzT Szemészeti Genetikai Szekciójáról, annak elérhetőségéről és a genetikai vizsgálati lehetőségekről folyamatosan bővülő információ található a Magyar Szemorvostársaság honlapján (szemorvostarsasag.hu).

MILYEN LEHETŐSÉGET

JELENT A GENETIKA A SZEMBETEGSÉGEK GYÓGYÍTÁSÁBAN?

Orvosként természetesen a betegek gyógyítása az elsődleges cél, bár – nagyon helyesen – egyre nagyobb hangsúlyt kap a prevenció is. Ahogy az a fentiekből látszik, sok olyan betegség van, ahol a háttér nem feltétlenül befolyásolja a kezelést: pl. veleszületett szürke hályogban „ugyanúgy” a lencse eltávolítása (és műlencse beültetése) jelenti a megoldást, mint egy öregkori katarakta esetében; de glaukómában is a genetikai háttértől függetlenül alkalmazzuk a szemnyomás-csökkentő kezelést vagy végzünk műtétet. Más betegségekből – pl. az örökletes retinadisztrófiákban – hatékony gyógymód jelenleg nem ismert.

Pedig a „génterápia” már több mint egy évtizede jelen van kutatásokban, elsősorban állatkísérletek révén. Számos retinadisztrófia állatmodelljében sikerült jelentős javulást elérni mind a funkció (ERG), mind a morfológia (szövettan, OCT) terén. A génterápia lényege, hogy a mutáns gént (génszakaszt) az expressziójához szükséges promoter szakasszal együtt eljuttassuk azokhoz a sejtekhez, melyek funkciózavara a betegség kialakulásához vezet. A „szállítás” általában módosított vírusok (adeno, lenti-vírusok) segítségével történik, melyek génállományába az önreprodukció helyett a pótolni kívánt génszakaszt kódolták. Ezeket a transzport-vírusokat nevezzük vektoroknak. A vírusok felszíni fehérjéinek módosításával a célsejtek is meghatározhatók. A célsejtbe bejutva a szállított génszakasz aktiválódik, így pótolva a hiányzó, vagy kóros funkciójú fehérjét.

Szemészeti betegségekből az első humán génterápiás beavatkozást Leber-féle kongenitális amaurosisban (LCA) végezték. Az első vizsgálatok eredményét 2008-ban közölték: rövid időn belül három kutatócsoport (Londonból, Pennsylvaniából és Floridából) számolt be a betegség RPE65-gén

mutációi okozta változatában a terápia biztonságosságáról és eredményességéről (106, 107). A kezelés során a hibás gén normálváltozatát AAV (adeno-asszociált vírus) vektor segítségével juttatták be a páciensek RPE-sejtjeibe, subretinalis injekció útján. A kezelés mindhárom vizsgálatban biztonságosnak bizonyult, jelentős mellékhatásokat nem tapasztaltak, a rekombináns vírus csak az RPE-sejtjeit „fertőzte meg”. A hatékonysággal kapcsolatos eredmények nem ennyire meggyőzőek, bár szinte az összes betegen a pupillareakciók, az ERG-paraméterek és a látóélesség javulásáról számoltak be (108).

2014-ben jelentek meg az első eredmények hat choroideraemiás beteg génterápiájával kapcsolatban. Az X-hez kötötten öröklődő, RP-hez hasonló tünetekkel járó betegségben az REP1-fehérjét kódoló CHM-gén érintett. A vizsgálatban a normál REP1-fehérjét kódoló DNS-szakaszt szintén AAV-vektor segítségével juttatták a retinába. A hat hónapos eredmények a rosszabb kiindulási vízusú betegek látóélességének javulást mutattak, illetve mikroperiméterrel a retina érzékenységének fokozódása volt kimutatható (109). A közeljövőben az ígéretes állatkísérletes eredmények után további, alaposan felderített genetikai hátterű retinadisztrófiákban várható humán génterápiás kezelés: legvalószínűbb jelöltek az LCA (CEP290), achromatopsia, bizonyos retinitis pigmentosa-formák, és az XLR5 (34).

A genetikának azonban nem csak a „klasszikus” génterápia révén lehet szerepe a gyógyításban. Régóta ismert, hogy az emberek különbözőképp reagálnak ugyanazon terápiára, ezen különbözőségnek pedig gyakran genetikailag meghatározott oka van: ez az alapja a „személyre szabott orvoslásnak”. Az optimális az lenne, ha egy adott betegségben mindenki azt a terápiát kapná, amire legjobban reagál. Jelen pillanatban – sajnos, alternatív terápiák híján – ennek az

elképzelésnek egy másik nézőpontja lehet realitás: az kapjon meg egy adott terápiát, aki jobb eséllyel reagál rá. Ez a szándék érthető finanszírozási szempontból, azonban – véleményem szerint – etikailag elfogadhatatlan olyan betegségek esetén (pl. nedves AMD), ahol tulajdonképpen csak egyfajta hatásmechanizmusú terápia áll rendelkezésre, és arra egyesek jobban, mások kevésbé jól reagálnak (12, 13, 15, 105). Ebben a tekintetben kivételt jelent talán egy nem szemészeti példa, az emlőrák esetében a HER2-gén felszorzódásának vizsgálata: a genetikai eltérést hordozók jól, a nem hordozók pedig nem reagálnak a trastuzumab (Herceptin) kezelésre (110). Szemészetben ilyen erős terápiás válaszkülönbség – egyelőre – nem ismert egyik genetikai eltérésben sem.

KÖVETKEZTETÉSEK

Célunk az volt, hogy közleményünk áttekintést nyújtson a szemészetet, szemészeket érintő legfontosabb genetikai ismeretekről. Természetesen nem tartalmazhat minden információt minden szemészeti betegségről, részben területi okokból, részben a kutatási eredmények rendkívül gyors fejlődése miatt, azonban a legfontosabb genetikai hátterű kórképek összefoglalásával és néhány áttekintő példa bemutatásával segíthet egy új szemlélet kialakításában.

A klasszikus örökletes szembetegségek tekintetében az elmúlt évtizedek a diagnosztika fejlődéséről szóltak, és ezen eredményeknek köszönhetően a génterápiás lehetőségek lassan-lassan realitássá válhatnak. A komplex betegségek terén jelenleg a kialakulásban, kórlefolásban szerepet játszó genetikai faktorok feltérképezése zajlik, ezek vizsgálata a későbbiekben segíthet a terápia optimalizálásában. Jelenleg nem rendelkezünk kellő erősségű bizonyítékokkal sem a kialakulás, sem a lefolyás, sem a terápiás válasz

1. táblázat. A közleményben tárgyalt szembetegségekkel kapcsolatos ismert gének. AD=autoszomális domináns, AR: autoszomális recesszív, XL: X kromoszómához kötött, mt: mitokondriális

Betegség	Öröklésmenet	Érintett gének
Retinitis pigmentosa (RP)	AD	BEST1, CA4, CRX, FSCN2, GUCA1B, HK1, IMPDH1, KLHL7, NR2E3, NRL, PRPF3, PRPF4, PRPF6, PRPF8, PRPF31, PRPH2, RDH12, RHO, ROM1, RP1, RP9, RPE65, SEMA4A, SNRNP200, TOPORS
Retinitis pigmentosa (RP)	AR	ABCA4, ARL2BP, BEST1, C2orf71, C8orf37, CERKL, CLRN1, CNGA1, CNGB1, CRB1, DHDDS, DHX38, EMC1, EYS, FAM161A, GPR125, IDH3B, IMPG2, KIAA1549, KIZ, LRAT, MAK, MERTK, MVK, NEK2, NR2E3, NRL, PDE6A, PDE6B, PDE6G, PRCD, PROM1, RBP3, RGR, RHO, RLBP1, RP1, RPE65, SAG, SLC7A14, SPATA7, TTC8, TULP1, USH2A, ZNF513
Retinitis pigmentosa (RP)	XL	RPGR, RP2, OFD1
Leber-féle veleszületett vakság (LCA)	AR	AIPL1, CABP4, CEP290, CRB1, CRX, DTHD1, GDF6, GUCY2D, IQCB1, KCNJ13, LCA5, LRAT, NIMNAT1, RD3, RDH12, RPE65, RPGRIP1, SPATA7, TULP1
Csap-pálcika disztrófiák (CORD)	AD	AIPL1, CRX, GUCA1A, GUCY2D, PITPNM3, PROM1, PRPH2, RIMS1, SEMA4A, UNC119
Csap-pálcika disztrófiák (CORD)	AR	ABCA4, ADAM9, C21orf2, C8orf37, CACNA2D4, CDHR1, CERKL, CNGA3, CNGB3, CNNM4, PDE6C, PDE6H, RAB28, RAX2, RDH5, RPGRIP1, TTLL5
Szupernormális pálcikaválással járó csapdisztrófia (CDSRR)	AR	KCNV2
Achromatopsia	AR	CNGA3, CNGB3, GNAT2, PDE6C, PDE6H
Best-féle vitelliform maculadisztrófia (BVMD)	AD	BEST1 (VMD2), PRPH2
Autoszomális recesszív bestrophinopathia (ARB)	AR	BEST1
Stargardt-féle maculadegeneráció (fundus flavimaculatus)	AR AD	ABCA4 ELOVL4
X kromoszómához kötött juvenilis retinoschisis (XLRS)	XL	RS1
Leber-féle hereditár opticus neuropathia (LHON).	mt	MT-ND1, MT-ND4, MT-ND4L, MT-ND6
Szaruhártya-disztrófiák	általában AD	TGFB1,...
Veleszületett szürke hályog	?	CRYA, CRYB, CRYG, Cx43, Cx46, Cx50, MIP, PITX3, MAF, HSF4
Retinoblastoma	AD	RB1
Primer nyíltzúgú glaucoma (POAG)	?	MYOC, OPTN, CYP1B1
Primer zártzúgú glaucoma	?	PLEKHA7, PCMTD1/ST18, COL11A1
Primer veleszületett glaucoma (PCG)	AR?	CYP1B1, LTBP2, PITX2, PITX3, FOXC1, FOXE3, PAX6, LMX1B, MAF
Pigment diszperziós szindróma (PDS)	AD	GPDS1
Pseudoexfoliációs glaucoma	?	LOX1, CNTNAP2
Időskori macula degeneráció (AMD)	?	ARMS2, CFH, CFB, C2, CFI, VEGFA, APOE, LPC, CETP, COL8A1/FILIP1L, FBLN5, TIMP3, COL10A1

előrejelzéséhez. Ebből is látszik, hogy az elsődleges feladat mindig a minél pontosabb diagnózis felállítása. Ebben a genetikai vizsgálatok egyre nagyobb jelentőséggel bírnak, amelyek eredményeit a klinikai eredményekkel együtt, összefüggé-

sükben kell értelmezni.

A közleményben tárgyalt szemészeti betegségekkel kapcsolatos legfontosabb géneket az **1. táblázatban** foglaltuk össze.

Köszönetnyilvánítás

A cikk megírásában nyújtott segítsé-

gért köszönetet szeretnék mondani Szabó Viktóriának, Horváth Piroskának, Hadzsiev Kingának, Farkas Ágnesnek és Magyar Szemorvostársaság Genetikai Szekciójának.

IRODALOM

1. Hageman GS, Hancox LS, Taiber AJ, et al. Extended haplotypes in the complement factor H (CFH) and CFH-related (CFHR) family of genes protect against age-related macular degeneration: Characterization, ethnic distribution and evolutionary implications. *Annals of Medicine* 2006; 38 (8): 592–604.
2. Allikmets R, Shroyer NF, Singh N, et al. Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science* 1997; 277 (5333): 1805–1807.
3. DeWan A, Liu M, Hartman S, et al. HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science* 2006; 314 (5801): 989–992.
4. Edwards AQ, Ritter R, Abel KJ, et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308 (5720): 421–424.
5. Fang AM, Lee AY, Kulkarni M, et al. Polymorphisms in the VEGFA and VEGFR-2 genes and neovascular age-related macular degeneration. *Molecular Vision* 2009; 15 (283–88): 2710–2719.
6. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005; 102 (20): 7227–7232.
7. Klaver CCW, Kliffen M, van Duijn CM, et al. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *American Journal of Human Genetics* 1998; 63 (1): 200–206.
8. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308 (5720): 385–389.
9. Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Human Molecular Genetics* 2005; 14 (21): 3227–3236.
10. Jr KA. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68 (4): 820–823.
11. Dryja TP, Rapaport JM, Joyce JM, et al. Molecular-detection of deletions involving band q14 of chromosome-13 in retinoblastomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1986; 83 (19): 7391–7394.
12. Cruz-Gonzalez F, Cabrillo-Estevéz L, Lopez-Valverde G, et al. Predictive value of VEGF A and VEGFR2 polymorphisms in the response to intravitreal ranibizumab treatment for wet AMD. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2014; 252 (3): 469–475.
13. dos Reis Veloso CE, Frota de Almeida LN, Maria Recchia F, et al. EGF Gene Polymorphism and Response to Intravitreal Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Research* 2014; 51 (1): 1–8.
14. Awh CC, Lane A-M, Hawken S, et al. CFH and ARMS2 Genetic Polymorphisms Predict Response to Antioxidants and Zinc in Patients with Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120 (11): 2317–2323.
15. Matsumiya W, Honda S, Yanagisawa S, et al. Evaluation of clinical and genetic indicators for the early response to intravitreal ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Pharmacogenomics* 2014; 15 (6): 833–843.
16. RetNet
17. Chang S, Vaccarella L, Olatunji S, et al. Diagnostic Challenges in Retinitis Pigmentosa: Genotypic Multiplicity and Phenotypic Variability. *Current Genomics* 2011; 12 (4): 267–275.
18. Hamel C: Retinitis pigmentosa. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2006; 1.
19. Zorob D, Zrenner E. Retinitis pigmentosa – a review. *Pathogenesis, guidelines for diagnostics and perspectives. Ophthalmologie* 2012; 109 (5): 501–514.
20. Mockel A, Perdomo Y, Stutzmann F, et al. Retinal dystrophy in Bardet-Biedl syndrome and related syndromic ciliopathies. *Progress in Retinal and Eye Research* 2011; 30 (4): 258–274.
21. Ronquillo CC, Bernstein PS, Baehr W. Senior-Loken syndrome: A syndromic form of retinal dystrophy associated with nephronophthisis. *Vision Research* 2012; 75: 88–97.
22. Nishiguchi KM, Avila-Fernandez A, van Huet RAC, et al. Exome Sequencing Extends the Phenotypic Spectrum for ABHD12 Mutations From Syndromic to Non-syndromic Retinal Degeneration. *Ophthalmology* 2014; 121 (8): 1620–1627.
23. Grover S, Fishman GA, Anderson RJ, Lindeman M. A longitudinal study of visual function in carriers of X-linked recessive retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 2000; 107 (2): 386–396.
24. Vajaranant TS, Seiple W, Szlyk JP, Fishman GA. Detection using the multifocal electroretinogram of mosaic retinal dysfunction in carriers of X-linked retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 2002; 109 (3): 560–568.
25. Anasagasti A, Irigoyen C, Barandika O, et al. Current mutation discovery approaches in Retinitis Pigmentosa. *Vision Research* 2012; 75: 117–129.
26. Ferrari S, Di Iorio E, Barbaro V, et al. Retinitis Pigmentosa: Genes and Disease Mechanisms. *Current Genomics* 2011; 12 (4): 238–249.
27. Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N. The ciliopathies: An emerging class of human genetic disorders. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 2006; 7:125–148.
28. Yan D, Liu XZ. Genetics and pathological mechanisms of Usher syndrome. *Journal of Human Genetics* 2010; 55 (6): 327–335.
29. Millan JM, Aller E, Jaajo T, et al. An Update on the Genetics of Usher Syndrome. *Journal of Ophthalmology* 2011.
30. Baldwin EJ, Gibberd FB, Harley C, et al. The effectiveness of long-term dietary therapy in the treatment of adult Refsum disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2010; 81 (9): 954–957.
31. Weinstein R. Phytanic acid storage disease (Refsum's disease): Clinical characteristics, pathophysiology and the role of therapeutic apheresis in its management. *Journal of Clinical Apheresis* 1999; 14 (4):181–184.
32. Howden SE, Gore A, Li Z, et al. Genetic correction and analysis of induced pluripotent stem cells from a patient with gyrate atrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 108 (16): 6537–6542.
33. Valle D, Walser M, Brusilow S, Kaiserkuper MI. Gyrate atrophy of the choroid and retina (ga) – toxic effects of ornithine and long-term therapy with an arginine-restricted diet. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1982; 153: 359–359.
34. Burnight ER, Wiley LA, Drack AV, et al. CEP290 gene transfer rescues Leber congenital amaurosis cellular phenotype. *Gene Therapy* 2014; 21 (7): 662–672.
35. den Hollander AI, Roepman R, Koeneke RK, Cremers FPM. Leber congenital amaurosis: Genes, proteins and disease mechanisms. *Progress in Retinal and Eye Research* 2008; 27 (4): 391–419.
36. Simonelli F, Maguire AM, Testa F, et al. Gene Therapy for Leber's Congenital Amaurosis is Safe and Effective Through 1.5 Years After Vector Administration. *Molecular Therapy* 2010; 18 (3): 643–650.
37. Michaelides M, Hardcastle AJ, Hunt DM, Moore AT. Progressive cone and cone-rod dystrophies: Phenotypes and underlying molecular genetic basis. *Survey of Ophthalmology* 2006; 51 (3): 232–258.
38. Hamel CP. Cone rod dystrophies. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007; 2.
39. Iseri SAU, Durlu YK, Tolun A. A novel recessive GUCY2D mutation causing cone-rod dystrophy and not Leber's congenital amaurosis. *European Journal of Human Genetics* 2010; 18 (10): 1121–1126.
40. Kamenarova K, Cherninkova S, Romero Duran M, et al. A novel locus for autosomal dominant cone-rod dystrophy maps to chromosome 10q. *European Journal of Human Genetics* 2013; 21 (3): 338–342.
41. Zorob D, Zrenner E, Wissinger B, et al. GUCY2D- or Gucy1a-related Autosomal Dominant Cone-rod Dystrophy Is There a Phenotypic Difference? *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases* 2014; 34 (8): 1576–1587.
42. Gouras P, Eggers HM, Mackay CJ. Cone dystrophy, nyctalopia, and supernormal rod responses – a new retinal degeneration. *Archives of Ophthalmology* 1983; 101 (5): 718–724.
43. Zelinger L, Wissinger B, Eli D, et al. Cone Dystrophy with Supernormal Rod Response Novel KCNV2 Mutations in an Underdiagnosed Phenotype. *Ophthalmology* 2013; 120 (11): 2338–2343.
44. Wu H, Cowing JA, Michaelides M, et al. Mutations in the gene KCNV2 encoding a voltage-gated potassium channel subunit cause "cone dystrophy with supernormal rod electroretinogram" in humans. *American Journal of Human Genetics* 2006; 79 (3): 574–579.
45. Wissinger B, Schaich S, Baumann B, et al. Large deletions of the KCNV2 gene are common in patients with cone dystrophy with supernormal rod response. *Human Mutation* 2011; 32 (12): 1398–1406.
46. Vincent A, Wright T, Garcia-Sanchez Y, et al. Phenotypic Characteristics Including In Vivo Cone Photoreceptor Mosaic in KCNV2-Related "Cone Dystrophy with Supernormal Rod Electroretinogram". *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2013; 54 (1): 898–908.
47. Largueche L, Chebil A, Bouladi M, et al. SD-OCT contribution in congenital achromatopsia diagnosis (6 patients). *Journal Francais D Ophthalmologie* 2014; 37 (4): 296–302.
48. Thiadens AAHJ, Somervu V, van den Born LI, et al. Progressive Loss of Cones in Achromatopsia: An Imaging Study Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2010; 51 (11): 5952–5957.
49. Varsanyi B, Somfai GM, Lesch B, et al. Optical coherence tomography of the macula in congenital achromatopsia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2007; 48 (5): 2249–2253.
50. Varsanyi B, Wissinger B, Kohl S, et al. Clinical and genetic features of Hungarian achromatopsia patients. *Molecular Vision* 2005; 11: 118–20.
51. Kohl S, Baumann B, Broghammer M, et al. Achromatopsia on chromosome 8q21 (ACHM3) is caused by mutations in the CNGB3 gene encoding the beta-subunit of the cone photoreceptor cGMP gated channel. *American Journal of Human Genetics* 2000; 67 (4): 378–378.
52. Kohl S, Varsanyi B, Antunes GA, et al. CNGB3 mutations account for 50% of all cases with autosomal recessive achromatopsia. *European Journal of Human Genetics* 2005; 13 (3):302–308.
53. Kohl S, Hamel C. Clinical utility gene card for: Achromatopsia – update 2013. *European Journal of Human Genetics* 2013; 21: 11.
54. Komaromy AM, Alexander JJ, Rowlan JS, et al. Gene therapy rescues cone functions in congenital achromatopsia. *Human Molecular Genetics* 2010; 19 (13): 2581–2593.
55. Sundaram V, Wilde C, Aboshiha J, et al. Retinal Structure and Function in Achromatopsia Implications for Gene Therapy. *Ophthalmology* 2014; 121 (1): 234–245.
56. Francois P, Turut P. Macular vitelliform degeneration. *Archives D Ophthalmologie*

- 1975; 35 (8–9): 609–8.
57. Spaide RF, Noble K, Morgan A, Freund KB. Vitelliform macular dystrophy. *Ophthalmology* 2006; 113 (8): 1392–1400.
 58. Bloom LH, Swanson DE, Bird AC. Adult vitelliform macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology* 1981; 65 (11): 800–801.
 59. Brecher R, Bird AC. Adult vitelliform macular dystrophy. *Eye* 1990; 4: 210–215.
 60. Kramer F, White K, Pauleikhoff D, et al. Mutations in the VMD2 gene are associated with juvenile-onset vitelliform macular dystrophy (Best disease) and adult vitelliform macular dystrophy but not age-related macular degeneration. *European Journal of Human Genetics* 2000; 8 (4): 286–292.
 61. Marquardt A, Stohr H, Passmore LA, et al. Mutations in a novel gene, VMD2, encoding a protein of unknown properties cause juvenile-onset vitelliform macular dystrophy (Best's disease). *Human Molecular Genetics* 1998; 7(9): 1517–1525.
 62. Renner AB, Kellner U, Tillack H, et al. Best vitelliform macular dystrophy with and without VMD2 gene mutations – A morphological and functional evaluation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2005; 46.
 63. Zhuk SA, Edwards AO. Peripherin/RDS and VMD2 mutations in macular dystrophies with adult-onset vitelliform lesion. *Molecular Vision* 2006; 12 (91–92): 811–815.
 64. Burgess R, Millar ID, Leroy BP, et al. Biallelic mutation of BEST1 causes a distinct retinopathy in humans. *American Journal of Human Genetics* 2008; 82(1): 19–31.
 65. Gerth C, Zawadzki RJ, Werner JS, Heon E. Detailed analysis of retinal function and morphology in a patient with autosomal recessive bestrophinopathy (ARB). *Documenta Ophthalmologica* 2009; 118 (3): 239–246.
 66. Manson F, Burgess R, Millar ID, et al. Autosomal Recessive Bestrophinopathy (ARB): a novel retinal disorder associated with null mutations in BEST1. *Journal of Medical Genetics* 2008; 45: S24–S24.
 67. Fung A, Yzer S, AlIkmetts R. Clinical and Genetic Misdiagnosis of Autosomal Recessive Bestrophinopathy. *Jama Ophthalmology* 2013; 131 (12): 1651–1651.
 68. Cideciyan AV, Aleman TS, Swider M, et al. Mutations in ABCA4 result in accumulation of lipofuscin before slowing of the retinoid cycle: a reappraisal of the human disease sequence. *Human Molecular Genetics* 2004; 13 (5): 525–534.
 69. Vasireddy V, Wong P, Ayyagari R. Genetics and molecular pathology of Stargardt-like macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research* 2010; 29 (3): 191–207.
 70. Hargitai J, Zernant J, Somfai GM, et al. Correlation of clinical and genetic findings in Hungarian patients with Stargardt disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2005; 46 (12): 4402–4408.
 71. Bernstein PS, Zabriskie NA, Tammur J, et al. A new deletion in the ELOVL4 gene causes autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy and pattern dystrophy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2001; 42 (4): S323–S323.
 72. Cameron DJ, Karon G, Yang Z, Li X, et al. A2E accumulation associated with Elov14 and macular degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2004; 45: U714–U714.
 73. Lad Y, Mitrophanous K, Ellis S, et al. Lentiviral Gene Therapies for Wet AMD, Stargardt Macula Dystrophy and Usher Syndrome 1B: Clinical Trial Updates. *Molecular Therapy* 2014; 22: S50–S50.
 74. Cideciyan AV, Swider M, Aleman TS, et al. ABCA4 disease progression and a proposed strategy for gene therapy. *Human Molecular Genetics* 2009; 18 (5): 931–941.
 75. Molday RS, Kellner U, Weber BHF. X-linked juvenile retinoschisis: Clinical diagnosis, genetic analysis, and molecular mechanisms. *Progress in Retinal and Eye Research* 2012; 31 (3): 195–212.
 76. Lesch B, Szabo V, Kanya M, et al. Clinical and genetic findings in Hungarian patients with X-linked juvenile retinoschisis. *Molecular Vision* 2008; 14 (266–68): 2321–2332.
 77. Byrne LC, Ozturk BE, Lee T, et al. Retinoschisin gene therapy in photoreceptors, Muller glia or all retinal cells in the Rs1h(–/–) mouse. *Gene Therapy* 2014; 21 (6): 585–592.
 78. Kirches E. LHON: Mitochondrial Mutations and More. *Current Genomics* 2011; 12 (1): 44–54.
 79. Tonska K, Kodron A, Bartnik E. Genotype-phenotype correlations in Leber hereditary optic neuropathy. *Biochimica Et Biophysica Acta-Bioenergetics* 2010; 1797 (6–7): 1119–1123.
 80. Koilkonda RD, Yu H, Chou T-H, et al. Safety and Effects of the Vector for the Leber Hereditary Optic Neuropathy Gene Therapy Clinical Trial. *Jama Ophthalmology* 2014; 132 (4): 409–420.
 81. Lisch W, Seitz B. New international classification of corneal dystrophies (CD). *Ophthalmologie* 2011; 108 (9): 883–896.
 82. Aldave AJ, Han J, Frausto RF. Genetics of the corneal endothelial dystrophies: an evidence-based review. *Clinical Genetics* 2013; 84 (2): 109–119.
 83. Louttit MD, Kopplin LJ, Igo RP, et al. A Multicenter Study to Map Genes for Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: Baseline Characteristics and Heritability. *Cornea* 2012; 31 (1): 26–35.
 84. Pieramici SF, Afshari NA. Genetics of corneal dystrophies: the evolving landscape. *Current Opinion in Ophthalmology* 2006; 17 (4): 361–366.
 85. Schmedt T, Silva MM, Ziaei A, Jurkunas U. Molecular bases of corneal endothelial dystrophies. *Experimental Eye Research* 2012; 95 (1): 24–34.
 86. Reddy MA, Francis PJ, Berry V, et al. Molecular genetic basis of inherited cataract and associated phenotypes. *Survey of Ophthalmology* 2004; 49 (3): 300–315.
 87. Rushlow DE, Mol BM, Kennett JY, et al. Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations: genomic, gene expression, and clinical studies. *Lancet Oncology* 2013; 14 (4): 327–334.
 88. Lohmann DR, Gallie BL. Retinoblastoma: Revisiting the model prototype of inherited cancer. *American Journal of Medical Genetics Part C-Seminars in Medical Genetics* 2004; 129C (1): 23–28.
 89. C W. Hereditary influence in myopia. *Trans Ophthal Soc UK* 1906; 26: 141–144.
 90. Kiefer AK, Tung JY, Do CB, et al. Genome-Wide Analysis Points to Roles for Extracellular Matrix Remodeling, the Visual Cycle, and Neuronal Development in Myopia. *Plos Genetics* 2013; 9 (2).
 91. Morgan I, Rose K. How genetic is school myopia? *Progress in Retinal and Eye Research* 2005; 24 (1): 1–38.
 92. Wojciechowski R. Nature and nurture: the complex genetics of myopia and refractive error. *Clinical Genetics* 2011; 79 (4): 301–320.
 93. Kempen AH, Mitchell P, Lee KE, et al. The prevalence of refractive errors among adults in the United States, Western Europe, and Australia. *Archives of Ophthalmology* 2004; 122 (4): 495–505.
 94. Wu HM, Seet B, Yap EPH, et al. Does education explain ethnic differences in myopia prevalence? A population-based study of young adult males in Singapore. *Optometry and Vision Science* 2001; 78 (4): 234–239.
 95. J N, A F, Oszkár V, et al. Vaksági okok Magyarországon 1996 és 2000 között. *Szemészet* 2005; 142: 127–133.
 96. Liu Y, Allingham RR. Molecular genetics in glaucoma. *Experimental Eye Research* 2011; 93 (4): 331–339.
 97. Lascaratos G, Shah A, Garway-Heath DF. The Genetics of Pigment Dispersion Syndrome and Pigmentary Glaucoma. *Survey of Ophthalmology* 2013; 58 (2): 164–175.
 98. Clark AF, Steely HT, Dickerson JE, et al. Glucocorticoid induction of the glaucoma gene MYOC in human and monkey trabecular meshwork cells and tissues. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2001; 42 (8): 1769–1780.
 99. Chen W, Stambolian D, Edwards AO, et al. Genetic variants near TIMP3 and high-density lipoprotein-associated loci influence susceptibility to age-related macular degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010; 107 (16): 7401–7406.
 100. Gold B, Merriam JE, Zernant J, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nature Genetics* 2006; 38 (4): 458–462.
 101. Yates JRW, Sepp T, Matharu BK, et al. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine* 2007; 357 (6): 553–561.
 102. Seddon JM, Yu Y, Miller EC, et al. Rare variants in CFI, C3 and C9 are associated with high risk of advanced age-related macular degeneration. *Nature Genetics* 2013; 45 (11): 1366–+.
 103. Adams MKM, Simpson JA, Richardson AJ, et al. Apolipoprotein E Gene Associations in Age-related Macular Degeneration. *American Journal of Epidemiology* 2012; 175 (6): 511–518.
 104. Yu Y, Bhargale TR, Fagermess J, et al. Common variants near FRK/COL10A1 and VEGFA are associated with advanced age-related macular degeneration. *Human Molecular Genetics* 2011; 20 (18): 3699–3709.
 105. dos Reis Veloso CE, Frota de Almeida LN, De Marco LA, et al. Importance of genetic polymorphisms in the response to age-related macular degeneration treatment. *Revista Brasileira De Oftalmologia* 2012; 71 (3): 194–198.
 106. Hauswirth WW, Aleman TS, Kaushal S, et al. Treatment of Leber Congenital Amaurosis Due to RPE65 Mutations by Ocular Subretinal Injection of Adeno-Associated Virus Gene Vector: Short-Term Results of a Phase I Trial. *Human Gene Therapy* 2008; 19 (10): 979–990.
 107. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *New England Journal of Medicine* 2008; 358 (21): 2240–2248.
 108. Cideciyan AV, Jacobson SG, Beltran WA, et al. Human retinal gene therapy for Leber congenital amaurosis shows advancing retinal degeneration despite enduring visual improvement. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013; 110 (6): E517–E525.
 109. MacLaren RE, Groppe M, Barnard AR, et al. Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial. *Lancet* 2014; 383 (9923): 1129–1137.
 110. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20 (3): 719–726.

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 féléves „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

(A kérdésekre csak egy válasz fogadható el.)

1. Mely öröklésmenetre igazak az alábbi állítások? Férfiak és nők egyaránt érintettek lehetnek, a betegség általában minden egymást követő generációban megjelenik, de a tünetek súlyossága gyakran jelentősen különbözik?

- A:** Autoszomális domináns.
- B:** Autoszomális recesszív.
- C:** X-kromoszómához kötött recesszív.
- D:** Y-kromoszómához kötött recesszív.

2. Egy adott fehérje aminosav sorrendjét meghatározó DNS-szakasz?

- A:** Exon.
- B:** Intron.
- C:** Gén.
- D:** Locus.

3. Mi igaz a Leber-féle hereditær opticus neuropathia (LHON) öröklésmenetére?

- A:** Csak férfiak lehetnek érintettek.
- B:** Csak nők lehetnek érintettek.
- C:** Érintett nő minden gyermekének továbbadja a mutációt.
- D:** A mutációt hordozó egyed minden esetben beteg is lesz.

4. Mely állítás nem igaz a Leber-féle veleszületett vakságra (LCA)?

- A:** Már kisgyermekkorban jelentkezik, súlyos látásromlással, szemtekerezgéssel.
- B:** Bizonyos formáiban már több, sikeres humán génterápiás kezelésről is beszámoltak.
- C:** Általában autoszomális recesszív öröklésmenete mutat.
- D:** Az ERG scotopicus válaszai hosszú időn keresztül megtartottak maradnak.

5. Retinitis pigmentosaban (RP)

- A:** Az öröklésmenet befolyásolja a betegség prognózisát, lefolyását.
- B:** A klinikai kép alapján sokszor következtethetünk a genetikai háttérre.

C: autoszomális recesszív, autoszomális domináns és X-kromoszómához kötött öröklés is előfordulhat.

D: mindhárom fenti állítás igaz.

6. Mely állítás igaz az örök-lődő retinabetegségek kezelésével kapcsolatban?

A: Ezek az állapotok gyógyíthatatlanok, a betegek gondozása, követése szükséges.

B: Biztató állatkísérletes eredmények után egyre több betegségben várható humán génterápiás, őssejt-beültetési kezelés is.

C: Génterápia során a hibás/hiányzó génszakaszt a beteg szervezet összes sejtjéhez eljuttatjuk.

D: Az Európai Unióban tilos a genetikai állomány megváltoztatásához vezető kísérleteket végezni.

7. Hogyan befolyásolja a genetikai háttér ismerete a nedves AMD kezelését?

A: A rizikó-alléleket hordozó betegeknek gyakoribb VEGF-gátló kezelésre van szükségük.

B: A protektív alléleket hordozóknak nincs szükségük VEGF-gátló kezelésre, elég a vitamin.

C: Bizonyos polimorfizmusok jelenléte esetében a VEGF-gátló kezelés teljesen hatástalan.

D: Jelenleg nem rendelkezünk a kezelést befolyásoló ismeretekkel a kérdésben, a kezelést a klinikai kép alapján végezzük.

8. Miben lehet szerepe az epigenetikai vizsgálatoknak?

A: Diagnózis felállítása.

B: A terápiás válasz előrejelzése.

C: Az öröklésmentet megállapítása.

D: Apasági vizsgálatok.

9. Retinoblastoma mely formájában érdemes genetikai vizsgálatot végezni a családon belüli későbbi előfordulás tisztázása érdekében?

A: Csak az egyoldali esetekben.

B: Csak a kétoldali esetekben.

C: Minden esetben hasznos lehet.

D: Semmikor.

10. Primer veleszületett glaucomában (PCG)

A: A genetikai háttér nagyban függ az etnikai hovatartozástól.

B: A CYP1B1 gén autoszomális recesszív mutációi Magyarországon gyakran kimutathatók.

C: Mindkét fenti állítás igaz.

D: Egyik állítás sem igaz.

**A Szemészet akkreditált továbbképző tanfolyam tesztkérdések válaszai
2014. 4. szám**

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

Név:

Cím:

Aláírás:

Orvosi pecsétszám*:

Orvosi pecsét helye:

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

A Szemfelszíni Betegség Kérdőív magyar változatának megbízhatósága és érvényessége

SZAKÁTS ILDIKÓ¹, SEBESTYÉN MARGIT¹, NÉMETH JÁNOS², BIRKÁS EMMA³, PUREBL GYÖRGY³

¹Szt. Pantaleon Kórház, Szemészeti Osztály, Dunaújváros
(Osztályvezető főorvos: Dr. Sebestyén Margit)

²Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest
(Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt egyetemi tanár)

³Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet, Budapest
(Igazgató: Prof. Dr. Túry Ferenc, egyetemi tanár)

Célkitűzés: Tanulmányunkban a Szemfelszíni Betegség Kérdőív (Ocular Surface Disease Index – OSDI) magyar változatának megbízhatóságát és érvényességét vizsgáltuk.

Betegek és módszerek: A vizsgálatban 78 személy vett részt (58 nő, 20 férfi, átlagéletkor 63,0±10,8 (37–85) év). A kérdőív kitöltése után a vizsgálatban résztvevők szemészeti vizsgálatát, valamint a szárazszem-betegség leggyakrabban alkalmazott objektív tesztjeit végeztük el (TBUT, szemfelszíni festődés – Oxford séma alapján, Schirmer I teszt). Az objektív paraméterek alapján a résztvevőket három csoportra osztottuk: egészséges kontroll, enyhe/középsúlyos száraz szemes és súlyos száraz szemes csoport. Statisztikailag vizsgáltuk a kérdőív belső megbízhatóságát, diszkriminatív validitását, teszt-reteszt megbízhatóságát, valamint a kérdőív összpontszáma és a száraz szemes próbák közötti korrelációt.

Eredmények: A kérdőív belső megbízhatósága igen jónak bizonyult (Cronbach-alfa=0,888). A kérdőív pontszámában szignifikáns különbség mutatkozott a kontroll és a száraz szemes csoport között ($p=0,003$), ami megfelelő diszkriminációs validitásra utal. A kérdőív teszt-reteszt megbízhatósága is jónak mondható ($r=0,777$, $p<0,001$). Az összes esetet vizsgálva az OSDI-kérdőív összpontszáma gyenge, de szignifikáns korrelációt mutatott a könnyfilm-felzakadási idővel ($r=-0,309$, $p=0,006$), és a szemfelszín festődésével ($r=0,396$, $p<0,001$), azonban a Schirmer I teszttel nem mutatott szignifikáns összefüggést ($r=-0,200$, $p=0,079$).

Következtetés: Az OSDI-kérdőív magyar verziójának igen jó belső megbízhatósága, megfelelő diszkriminatív validitása és teszt-reteszt megbízhatósága hazai mintán való alkalmazhatóságát bizonyítja.

Reliability and validity of the Hungarian version of the Ocular Surface Disease Index Questionnaire

Objective: To investigate the reliability and validity of the Hungarian version of the Ocular Surface Disease Index (OSDI) questionnaire.

Methods: 78 subjects (58 women, 20 men, mean age 63.0±10.8 (37–85) years) were included in the study. After completing the OSDI questionnaire participants underwent ophthalmic examination including the most commonly used objective tests for dry eye (TBUT, ocular surface staining – using the Oxford scheme, Schirmer I test). On the basis of objective parameters participants were divided into three groups: healthy controls, mild/moderate dry eye and severe dry eye groups. Statistical analysis of the survey's internal reliability, discriminative validity and test-retest reliability were performed, as well as the correlations between the OSDI total score and dry eye tests were examined.

Results: The internal reliability of the questionnaire proved to be excellent (Cronbach's alpha=0.888). The survey's discriminant validity was demonstrated by the significant differences in OSDI total scores between the control and the dry eye group ($p=0.003$). The test-retest reliability of the questionnaire was satisfactory ($r=0.777$, $p<0.001$). The OSDI score demonstrated significant negative correlation with the tear film break-up time ($r=-0.309$, $p=0.006$), and positive correlations with the ocular surface staining ($r=0.396$, $p<0.001$), but no correlation was found between the OSDI score and the results of the Schirmer I test ($r=-0.200$, $p=0.079$).

Conclusion: The analysis regarding the reliability and validity of the Hungarian version of the Ocular Surface Disease Index questionnaire are supportive for its applicability on Hungarian population.

KULCSSZAVAK

száraz szem, Szemfelszíni Betegség Kérdőív, Ocular Surface Disease Index, OSDI, megbízhatóság, validitás

KEYWORDS

dry eye, Ocular Surface Disease Index, OSDI, reliability, validity

Az International Dry Eye Workshop (DEWS) 2007-es ajánlása alapján a szárazszem-betegség meghatározásában a szubjektív szemfelszíni panaszok is szerepelnek (10). Az ajánlás alapján a diagnózis kérdőíves teszteken és objektív vizsgáló módszereken alapul (4).

A mindennapi gyakorlatban és a klinikai tanulmányokban a száraz szem diagnózisában, súlyossági besorolásában, valamint a progresszió nyomon követésében az objektív vizsgálómódszerek mellett a betegek szubjektív panaszainak felmérése is fontos szerepet kap. Erre a célra számos kérdőívet fejlesztettek ki (2, 14, 17, 18).

Tanulmányunkban a nemzetközi szakirodalomban napjainkban leginkább idézett Szemfelszíni Betegség Kérdőív (Ocular Surface Disease Index – OSDI, Allergan Inc.) (7) magyar változatának hazai mintán való validálását tűztük ki célul.

Hazánkban tudomásunk szerint a kérdőív pszichometriai jellemzőit korábban nem vizsgálták és nincs más, magyar nyelvű, validált, a szárazszem-betegségre jellemző szubjektív panaszok vizsgálatára alkalmas kérdőív sem.

A kérdőív tudományos kutatási célra való felhasználására a szerzőktől engedélyt kaptunk. A kérdőív hivatalos magyar nyelvű változatát használtuk, amelynek fordítása az FDA szabályainak megfelelően történt (Corporate Translations Inc., Hartford, CT).

A kérdőívek pszichometriai jellemzőinek vizsgálata egy jól definiált módszertan alapján történik. Egy kérdőív alapvető mutatója a belső megbízhatósága vagy belső konzisztenciája. Ennek kifejezésére legelterjedtebben a Cronbach-alfa mutatót alkalmazzák, amelynek értéke 0 és 1 között változhat. A teljes kérdőívre és az összetartozó kérdéscsoportokra (alskálákra) kiszámolt

Cronbach-alfa érték 0,6 felett elfogadható az irodalom szerint (6). Egy kérdőív diszkriminatív validitása (az egészséges és beteg személyek elkülönítése), valamint a tesztreteszt megbízhatósága (újrafelvétel esetén hasonló eredmény) is igen fontos (1).

Az OSDI-kérdőívet az Allergan kutató csoportja (Allergan Inc., Irvine, CA) fejlesztette ki 1997-ben (25, 26). Azóta számos tanulmányban használták, a szárazszemes szubjektív panaszok súlyosságának számszerűsítésére, a progresszió nyomon követésére, valamint a kezelések sikerességének megítélésére (12).

Az eredeti, angol nyelvű kérdőív 12 tételből áll, amelyek a betegek elmúlt egy hétben tapasztalt szempanaszaira, azok funkcionális hatására (olvasás, számítógép-használat, tévénézés közben jelentkező panaszok) és a környezeti faktorok (szeles időjárás, száraz helyiség, légkondicionáló) zavaró hatására kérdeznek rá. A panaszok gyakoriságát egy 5-fokozatú Likert-típusú skálán kell értékelnie a válaszadónak (0 – egyetlen alkalommal sem, 1 – az idő kis részében, 2 – az idő felében, 3 – az idő nagy részében, 4 – egész idő alatt).

Az összpontszám kiszámításának képlete a következő: $OSDI = \frac{[(\text{megválaszolt kérdések pontszámainak összege}) \times 100]}{[(\text{megválaszolt kérdések száma}) \times 4]}$ A magasabb pontszámok kifejezettebb szubjektív panaszokra utalnak.

Az eredeti OSDI-kérdőív megbízhatóságát és érvényességét vizsgáló tanulmány alapján a kérdőív belső konzisztenciája kiválóan bizonyult (Cronbach-alfa=0,92), a faktoranalízis során három alskála különült el (szemfelszíni panaszok, látási panaszok, környezeti tényezők). A kérdőív tesztreteszt megbízhatóságát is jónak találták (ICC=0,82), azonban a kérdőív

pontszáma és a szárazszemes objektív tesztek között nem találtak szignifikáns korrelációt (19).

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Vizsgálatainkat a regionális Tudományos Kutatásetikai Bizottság által engedélyezett vizsgálati terv alapján végeztük, a Szt. Pantaleon Kórház szemészeti szakrendelőjében, 2013. január és 2013. június között. A résztvevőkkel szóbeli tájékoztatás után beleegyező nyilatkozatot íratunk alá.

Száraz szemre jellemző panaszokkal jelentkező betegeket és panaszmentes önkénteseket válogattunk be a vizsgálatba. A vizsgálatból kizáró ok volt minden egyéb szemfelszíni és corneabetegség, a szemhéjak és a könnyrendszer betegségei, uveitis, glaukóma, szemműtét az elmúlt hat hónapban, kontaktlencse-viselés, helyi kezelés, valamint szisztémás kötőszöveti betegség.

Az OSDI-kérdőív kitöltése a szemészeti vizsgálatok elvégzése előtt történt, annak érdekében, hogy a vizsgálatok ne befolyásolják a résztvevők válaszait. A tesztreteszt megbízhatóság vizsgálata céljából minden résztvevőt megkértünk, hogy 2 hét múlva ismételten töltsék ki a kérdőívet (kontrollvizsgálaton személyesen vagy emailben küldött kérdőív formájában).

A kérdőív kitöltése után a vizsgálatban résztvevők általános szemészeti vizsgálaton estek át. A száraz szem diagnosztikájában alkalmazható objektív vizsgálatok közül könnyfilm-felszakadási idő mérést, szemfelszín fluoreszcein festődésének értékelését, valamint Schirmer I próbát végeztünk. Könnyfilm-felszakadási idő (TBUT) mérést fluoreszcein festékkel átitatott papírcsík segítségével, a réslámpa kobaltkék fénye mellett végeztük, három mérés átlagát rögzítettük. A

Rövidítések:

OSDI – Ocular Surface Disease Index; DEWS – Dry Eye Workshop; TBUT – Tear Film Break-Up Time; ICC – Intraclass Correlation Coefficient; CI – Konfidencia Intervallum; ROC – Receiver Operating Characteristic

1. táblázat: Módosított DEWS súlyossági skála (15)

Súlyossági fokozat	0	0,25	0,5	0,75	1,0
TBUT, sec	45	7	5	3	0
Festődés – Oxford séma	0	3	6	10	15
Schirmer I, mm	35	7	5	2	0

szemfelszín fluorescein festődését a réslámpa kobaltkék fénye mellett vizsgáltuk és az Oxford-séma (5) alapján értékeltük, amely két conjunctivális zónát és egy corneális zónát különít el. Zónánként 0–5 pontérték jelzi a festődés mértékét, az összpontszám 0–15 között terjed. A könnytermelés mértékét 5 perces Schirmer I-próba segítségével vizsgáltuk, érzéstelenítés nélkül, forgalomban lévő tesztsíkkal (Schirmer-Plus, Dina-Hitex, Cz).

A vizsgálatok állandó hőmérsékletű és páratartalmú, közepesen megvilágított helyiségben történtek. A vizsgálatokat mindkét szemem elvégeztük, a statisztikai elemzés a súlyosabb oldal értékei alapján készült.

A vizsgálatban résztvevőket az objektív paraméterek alapján osztályoztuk, a *Sullivan és munkatársai* által kidolgozott összetett súlyossági index segítségével (23). A közleményben ismertetett módszerhez hasonlóan az objektív paramétereket az 1. táblázatban szereplő határértékek alapján egy számmal helyettesítettük (0 – legkevésbé súlyos, 1 – legsúlyosabb), a kapott értékeket összeadtuk, majd a végső pontszámot 0 és 1 közötti skálára normalizáltuk.

A súlyossági index kvartilis eloszlása alapján négy csoport különíthető

el, egészséges kontroll (súlyossági index <0,11), enyhe (0,11–0,22), közepsúlyos (0,22–0,47) és súlyos (>0,47) száraz szemes csoport. A kis esetszámmra való tekintettel az enyhe és közepsúlyos száraz szemű betegeket egy csoportba vontuk össze.

A statisztikai elemzéseket IBM SPSS 22.0 programmal végeztük. A kérdőív és azon belül az alsókálák belső konzisztenciájának meghatározásához Cronbach-alfa mutatókat számoltunk. A kérdőív diszkriminációs érvényességének vizsgálata során a kontroll és a száraz szemes csoportokat Mann–Whitney U-teszttel hasonlítottuk össze. Az egészségeset a kórostól elkülönítő OSDI-pontszám, valamint az adott pontszámhoz tartozó szenzitivitás és specificitás meghatározása céljából ROC-analízist végeztünk. A kérdőív összpontszáma és a szárazszem-betegség objektív paraméterei közötti összefüggéseket

Spearman korrelációs számítással vizsgáltuk. A kérdőív teszt-reteszt megbízhatóságának elemzése céljából intraclass korrelációs koefficiens-számítást és Wilcoxon-próbát végeztünk.

EREDMÉNYEK

Jelen vizsgálatban 78 személy vett részt (58 nő, 20 férfi, átlagéletkor 63,0±10,8 (37–85) év). Az egészséges kontrollcsoportba 31 fő (24 nő, 7 férfi, átlagéletkor 58,3±9,9 [40–82] év), az enyhe/közepsúlyos száraz szemes csoportba 28 fő (20 nő, 8 férfi, átlagéletkor 64,8±9,2 (40–81) év), a súlyos száraz szemes csoportba 19 fő (14 nő, 5 férfi, átlagéletkor 68,1±11,7 (37–85) év) tartozott.

Az OSDI-kérdőív és a kérdőíven belüli alsókálák megbízhatóságát mutató Cronbach-alfa értékeket a 2. táblázat tartalmazza.

A 3. táblázatban szemléltettük az OSDI-kérdőív összpontszámainak átlagát, valamint az objektív vizsgálatmódszerek átlagait a különböző csoportokban.

A kérdőív összpontszámát tekintve statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk az egészséges kontroll és a súlyos száraz szemes csoport között ($p < 0,001$), azonban a

2. táblázat: OSDI-kérdőív – Belső megbízhatóság

	Tételek száma	Cronbach-alfa
Szemfelszíni panaszok	3	0,664
Látási panaszok	6	0,870
Környezeti hatások	3	0,818
Teljes kérdőív	12	0,888

3. táblázat: OSDI-kérdőív összpontszáma és az objektív vizsgálatok eredményei (átlag±SD [min-max]) és azok összehasonlítása a három csoport között (p-érték – Mann–Whitney U teszt)

	Kontroll (I) (n=31)	Enyhe/közepsúlyos sicca (II) (n=28)	Súlyos sicca (III) (n=19)	p I-II	p II-III	p I-III
OSDI összpontszám	14,5±14,4 (0–50)	21,2±16,1 (0–57,5)	31,5±22,5 (12,5–83,3)	0,074	0,111	0,000
TBUT, sec	9,2±3,0 (5,5–15)	5,8±1,6 (3–10)	3,2±1,1 (2–7)	0,000	0,000	0,000
Szemfelszíni festődés	0	0,6±0,9 (0–3)	2,42±1,9 (0–6)	0,001	0,000	0,000
Schirmer I, mm	18,9±9,1 (6–30)	8,7±7,0 (2–30)	4,3±4,2 (0–20)	0,000	0,000	0,000

kontrollcsoport és az enyhe/középsúlyos száraz szemes csoport ($p=0,074$), valamint az enyhe/középsúlyos és a súlyos száraz szemes csoport között ($p=0,111$) nem volt szignifikáns különbség. A kontrollcsoportot ($n=31$) a teljes száraz szemes csoporttal ($n=47$) hasonlítva szignifikáns különbséget találtunk az OSDI-pontszámokban ($p=0,003$).

ROC-analízis során 13-as OSDI-pontszámnál mutatkozott a legmagasabb szenzitivitás (74,5%) és specificitás (67,7%).

Vizsgáltuk az OSDI-kérdőív összpontszámának és a szárazszem-betegség különböző objektív paramétereinek korrelációját, illetve az objektív paraméterek közötti korrelációt. Az eredményeket az **4. táblázatban** foglaltuk össze.

Az összes esetet vizsgálva az OSDI-kérdőív összpontszáma és a könnyfilm-felszakadási idő között gyenge, de szignifikáns negatív korrelációt ($r=-0,309$, $p=0,006$), az OSDI-pontszám és a szemfelszín fluoreszcein festődése között pedig gyenge, de szignifikáns pozitív kapcsolatot ($r=0,396$, $p<0,001$) találtunk. A kérdőív összpontszáma az objektív paraméterek alapján kiszámolt összetett súlyossági indexszel is gyenge, de szignifikáns pozitív korrelációt mutatott ($r=0,334$, $p=0,003$). Az OSDI-kérdőív pontszáma a Schirmer I-próba eredményével nem mutatott korrelációt ($r=-0,200$, $p=0,079$).

23 résztvevő (20 nő, 3 férfi, átlagéletkor $64,5\pm 9,8$ (40–85) év) töltötte ki 2 alkalommal a kérdőívet. A

két tesztelés között 2 hét telt el. A két adatsor egyezését korrelációk együttható számításával ellenőriztük: $ICC=0,907$ (95% CI=0,783–0,960). A két kitöltés alkalomával kapott pontszámok között nem találtunk szignifikáns különbséget (Wilcoxon-teszt: $p=0,422$), a pontszámok közti különbség átlaga: $9,1\pm 7,9$ (0–30) volt.

MEGBESZÉLÉS

Az eredmények alapján elmondhatjuk, hogy az Ocular Surface Disease Index kérdőív magyar változata megfelelő belső megbízhatósági adatokat mutatott az általunk vizsgált betegcsoportban. A belső konzisztenciát mutató Cronbach-alfa értéket a teljes kérdőívre és az alsókálákra vonatkozóan is kiszámoltuk és minden esetben 0,6 fölötti értéket találtunk. A teljes kérdőív Cronbach-alfa értéke 0,888, ami igen jónak mondható.

A kérdőív diszkriminációs érvényességének vizsgálata során a kontrollcsoport és a súlyos száraz szemes csoport között, valamint a kontrollcsoport és a teljes száraz szemes csoport között találtunk szignifikáns különbséget a kérdőív összpontszámában. Nem találtunk szignifikáns különbséget a kontrollcsoport és az enyhe/középsúlyos száraz szemes csoport és a különböző súlyosságú száraz szemes csoportok között.

Eredményeinket magyarázhatja a vizsgálatban alkalmazott és a résztvevők osztályozása során figyelembe vett objektív tesztek ismert változékonysága és alacsony

reprodukálhatósága, amely elsősorban az enyhe/középsúlyos száraz szem jellemzője (21). Azonban a betegség súlyossági besorolásában legmegbízhatóbb objektív paraméternek (11) tartott könny ozmolaritás sem minden esetben váltotta be a hozzá fűzött reményeket (24).

Jelen vizsgálatban rendelkezésünkre álló objektív tesztek alapján csoportosítva a résztvevőket, az OSDI-kérdőív pontszámai alapján az egészséges kontrollcsoport és a száraz szemes csoport megbízhatóan elkülöníthető volt egymástól.

Ezen kívül ismert az is, hogy a száraz szemes objektív tesztek eredményei egymással és a szubjektív panaszokkal is csak kis mértékben korrelálnak (3, 8, 16, 22). *Németh és munkatársai* közleményükben rávilágítottak ezen megfigyelés egy lehetséges magyarázatára. Véleményük szerint a vizsgálómódszerek közötti gyenge vagy hiányzó korreláció azzal magyarázható, hogy a különböző diagnosztikus tesztek a könnyfilm és a szemfelszín különböző és egymástól részben független anatómiai, fiziológiai és patológiai jellemzőit mérik. A vizsgálómódszerek közötti összefüggés hiánya tehát nem az egyes vizsgálómódszerek alkalmatlanságára, hanem a szárazszem-betegség változatos etiológiájára és komplex patofiziológiájára utal (13).

Saját eredményeink alapján az OSDI-kérdőív összpontszáma gyenge, de szignifikáns korrelációt mutatott a könnyfilm-felszakadási idővel, a szemfelszín festődésével és az összetett súlyossági indexszel,

4. táblázat: OSDI-összpontszámok és az objektív paraméterek közötti korreláció (A táblázatban a Spearman-korreláció r-értékeit tüntettük fel. * $p<0,01$)

	OSDI-pontszám	TBUT	Szemfelszíni festődés	Schirmer I	Összetett súlyossági index
OSDI-pontszám	–	-0,309*	0,396*	-0,200	0,334*
TBUT	-0,309*	–	-0,507*	0,496*	-0,846*
Szemfelszíni festődés	0,396*	-0,507*	–	-0,310*	0,621*
Schirmer I	-0,200	0,496*	-0,310*	–	-0,776*
Összetett súlyossági index	0,334*	-0,846*	0,621*	-0,776*	–

azonban a Schirmer I-tesztel nem mutatott összefüggést.

Az objektív vizsgálmódszerek között is gyenge, illetve mérsékelten erős korrelációt találtunk.

A DEWS-report ajánlása szerint az objektív tesztek és szubjektív panaszok közötti alacsony korrelációt magyarázhatja a szárazszem-betegségre jellemző időbeli változékonyság, a panaszok szubjektív jellege, valamint az egyénenként változó

fájdalomküszöb is. Ezek ellenére jelenleg is a panaszokat felmérő kérdőíves tesztek reprodukálhatósága és megbízhatósága megelőzi az objektív vizsgálmódszereket (15), és a különböző kérdőívek eredményei között erősebb korreláció mutatható ki, mint az objektív tesztek között (9, 20).

Vizsgálataink szerint az OSDI-kérdőív teszt-reteszt megbízhatósága is jónak bizonyult.

KÖVETKEZTETÉSEK

Összességében a pszichometriai vizsgálatok a kérdőív belső megbízhatóságát és diszkriminatív érvényességét bizonyították, megfelelő szenzitivitás és specificitás mellett. Az eredmények alapján úgy véljük, hogy az OSDI-kérdőív magyar változata értékes és jól használható eszköz lehet a szárazszem-betegségre jellemző szubjektív panaszok felmérésére.

IRODALOM

- Bausz M, Németh J. Életminőség változása katarakta műtét után. Biró Zs, Szalczér L, editprs. A szürke hályog és refraktív sebészet legújabb eredményei. SHIOL Szemészeti Kongresszus, Keszthely, 2005. 03. 31. – 04. 02. Magyar Műlencse Implantációs és Refraktív Sebészeti Társaság, Pécs 2006. p. 53–64.
- Begley CG, Caffery B, Chalmers RL, et al. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea* 2002; 21: 664–670.
- Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, et al. The Relationship between Habitual Patient-Reported Symptoms and Clinical Signs among Patients with Dry Eye of Varying Severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 4753–4761.
- Bron AJ, Abelson MB, Ousler G, et al. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: Report of the diagnostic methodology subcommittee of the international Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5: 108–152.
- Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003; 22: 640–650.
- Cronbach L. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* 1951; 16: 297–334.
- Dougherty BE, Nichols JJ, Nichols KK. Rasch analysis of the Ocular Surface Disease Index (OSDI). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 8630–8635.
- Johnson ME. The association between symptoms of discomfort and signs in dry eye. *Ocul Surf* 2009; 7: 199–211.
- Johnson ME, Murphy PJ. Measurement of ocular surface irritation on a linear interval scale with the ocular comfort index. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 4451–8.
- Lemp MA, Baudouin C, Baum J, et al. The definition and classification of dry eye disease: Report of the definition and classification subcommittee of the international Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5: 75–92.
- Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2011; 151: 792–798.
- Miller KL, Walt JG, Mink DR, et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 94–101.
- Németh J, Fodor E, Lang Z, et al. Lid-parallel conjunctival folds (LIPCOF) and dry eye: A multicentre study. *Brit J Ophthalmol* 2012; 96: 1380–1385.
- Ngo W, Situ P, Keir N, et al. Psychometric properties and validation of the standard patient evaluation of eye dryness questionnaire. *Cornea* 2013; 32: 1204–1210.
- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The Repeatability of Clinical Measurements of Dry Eye. *Cornea* 2004; 23: 272–285.
- Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004; 23: 762–770.
- Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The Reliability and Validity of McMonnies Dry Eye Index. *Cornea* 2004; 23: 365–371.
- Sakane Y, Yamaguchi M, Yokoi N, et al. Development and validation of the dry eye-related quality-of-life score questionnaire. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131: 1331–1338.
- Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 615–621.
- Simpson TL, Situ P, Jones LW, et al. Dry eye symptoms assessed by four questionnaires. *Optom Vis Sci* 2008; 85: 692–9.
- Smith JA, Albenz J, Begley C, et al. The epidemiology of dry eye disease: Report of the epidemiology subcommittee of the international Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5: 93–107.
- Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, et al. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta Ophthalmol* 2012; no-no.
- Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 6125–6130.
- Szalai E, Berta A, Szekanez Z, et al. Evaluation of tear osmolarity in non-Sjögren and Sjögren syndrome dry eye patients with the TearLab system. *Cornea* 2012; 31: 867–871.
- Walt J. Ocular Surface Disease Index (OSDI) administration and scoring manual. Irvine, CA: Allergan, Inc 2004.
- Walt J, Rowe M, Stern K. Evaluating the functional impact of dry eye: the Ocular Surface Disease Index. *Drug Inf J* 1997; 31: 1436.

A glaukómás progresszió korszerű analízise Octopus perimetriával

HOLLÓ GÁBOR

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

Célkitűzés: A jelen összefoglaló közleményben az Octopus periméter szoftveres lehetőségei alapján didaktikusan kívánjuk bemutatni a glaukómás látótér-progresszió korszerű vizsgálatát és az eredmény komplex értékelését.

Módszer: A közlemény az Európai Glaucoma Társaság 2014. évi kongresszusán rendezett nemzetközi kurzus és a Magyar Szemorvostársaság Glaucoma Szekciója által 2014 szeptemberében tartott tudományos ülésen elhangzott összefoglaló előadás alapján készült.

Eredmények: Az Octopus periméterek EyeSuite szoftvere mind a teljes vizsgált látótérre vonatkozó paraméterek (MD, LV, diffúz defektus, fokális defektus), mind a funkcionálisan összetartozó retinaterületek (tesztpont clusterok) progressziójának trendanalízisét lehetővé teszi. Ezek az adatok együtt értékelendők, mivel egymást kiegészítő információt nyújtanak. A poláris trendanalízis egy tesztpontonkénti progresszió analízis, amelynek használatával a szoftver megmutatja, hogy a papilla és az idegrostréteg mely szakaszán kell keresnünk a látótér romlásának megfelelő strukturális progressziót, ezáltal támogatja a strukturális progresszió hatékony elemzését. A fenti funkciók alkalmazását klinikai példák segítségével mutatja be a közlemény.

Következtetés: Az Octopus periméter család korszerű szoftverének funkcióit a felhasználónak ismernie kell ahhoz, hogy korán ki tudja mutatni és objektíven meg tudja mérni a glaukómás látótér-károsodás progresszióját, és ennek alapján a kezelést időben módosíthassa.

Modern analysis of glaucomatous progression with Octopus perimetry

Purpose: To provide a comprehensive review on modern evaluation of glaucomatous visual field progression with the Octopus perimeter system, and to support the understanding of the results.

Methods: This review is based on the international course made in the congress of the European Glaucoma Society in 2014, and the review presentation given in the September 2014 meeting of the Glaucoma Section of the Hungarian Ophthalmological Society.

Results: The EyeSuite software of the Octopus perimeter system provides trend analysis to detect progression both for the total tested visual field area (MD, LV, diffuse defect, focal defect) and the functionally related test point clusters, respectively. All these information pieces need to be evaluated in a comprehensive manner since they provide complementary information. The polar trend analysis function is a graphical presentation of pointwise visual field progression, which points at those optic nerve head and retinal nerve fiber layer sectors where the corresponding structural progression is expected. Thus this function supports the detection of structural progression. Clinical use of these software provided functions is illustrated with clinical cases in the current review.

Conclusion: In order to early detect and objectively measure glaucomatous functional progression clinicians need to be familiar with the functions of the current software of the Octopus perimeter family. Understanding the software-provided information enables ophthalmologists to early modify or intensify treatment when functional progression occurs.

KULCSSZAVAK

Octopus periméter, EyeSuite szoftver, cluster trendanalízis, poláris trendanalízis, glaukómáprogrresszió

KEYWORDS

Octopus perimeter, EyeSuite software, cluster trend analysis, polar trend analysis, glaucomatous progression

A kezelt glaukóma progressziójának észlelése és a romlás mérése alapvető fontosságú a látás megtartásában, mivel ezek nélkül a kezelés módosítása, erősítése, a compliance javítása, vagy a szemnyomás-csökkentő műtét indikálása nem lehetséges időben (1–3). Sajnos sem Magyarországon, sem a fejlett világ más részein nem ritka, hogy a glaukómás progressziót nem észlelik, és jeleit nem keresik aktívan. Az ilyen esetekben a változásra csak nagyon későn derül fény, amikor a szem már jelentős további látásvesztést szenvedett el (2, 3). A jelen továbbképző közlemény a funkcionális progresszió, azaz a látótér-károsodás progressziójának korszerű kimutatásával és mérésével, valamint az eredmény elemzésével foglalkozik az Octopus periméterek (Haag-Streit AG, Schlieren, Switzerland) szoftveres lehetőségei alapján. Erre annál is inkább szükség van, mert az Octopus periméterek az utóbbi években a látótér progresszió kutatásában a publikációk tekintetében alulreprezentáltak voltak; hazánkban az Octopus periméter használók száma nagy; és a felhasználók sem hazánkban, sem külföldön nem ismerik azokat a nagy klinikai értékű szoftveres lehetőségeket, amelyeket az Octopus periméterek ma használatos szoftverei biztosítanak. Az utóbbi probléma miatt a szemorvosok nem vagy csak részben használják ki a számukra elérhető lehetőségeket a látótér progressziójának vagy stabilitásának vizsgálatánál.

A továbbképző közlemény az Európai Glaucoma Társaság 2014. évi kongresszusán tartott nemzetközi továbbképző kurzus (4, 5) és a Magyar Szemorvostársaság Glaucoma Szekciója által 2014 szeptemberében rendezett tudományos ülésen elhangzott összefoglaló előadás (6) alapján készült. Az egyórás nemzetközi kurzus előadásairól készült videofelvételek megtekinthetők a 4. és 5. irodalomban megadott honlapon. A jelen közlemény nem tárgyalja a glaukómás látótérviz-

sgát másik fontos műszercsaládját (Humphrey Field Analyzer, Carl Zeiss Ophthalmic Systems Inc., Dublin, CA, USA) és a strukturális progresszió kimutatását.

A LÁTÓTÉR-VIZSGÁLAT EREDMÉNYÉNEK ÉRTÉKELÉSE: A HAGYOMÁNYOS MEGKÖZELÍTÉS KORLÁTAI

Az Octopus G (general) programmal végzett keresztmetszeti (diagnosztikai) automata küszöbperimetriás látótérvizsgálat nem változott jelentősen az elmúlt két évtizedben. A módszer és a G-programban alkalmazható három stratégia (normál, dinamikus és TOP) részletes leírása magyar és angol nyelven is elérhető (7, 8). Korábban, a progresszióelemző szoftveres lehetőségek megjelenése előtt (és a magyar gyakorlatban jellemzően még ma is) az egyes keresztmetszeti vizsgálatok sorozata alapján értékelte a szemorvos a változást, vagy annak hiányát. Ez a gyakorlatban azt jelentí, hogy nagyszámú vizsgálati jelentést kellett egymás mellé tenni egy hosszú asztalon, és a hosszú távú ingadozást, a téves válaszok és fixációvesztések arányát valamint a kataraktaképződés hatását figyelembe véve szubjektív módon kellett eldönteni, hogy volt-e progresszió vagy sem. Ez a megközelítés nyilvánvalóan kivitelezhetetlen és eredménytelen, csak akkor ad pozitív eredményt, ha a romlás különösen nagymértékű és szembetűnő. A látótér globális indexeinek (mean defect, MD; loss variance, LV) összehasonlítása szoftveres segítség nélkül szintén nem járható út, mivel az ingadozások, a műtermékek és a katarakta zavaró hatása (zaj) nem teszik lehetővé a valós változás korai kimutatását és pontos jellemzését. A tesztpontok érzékenységszűrésében megjelenő változás esemény típusú kimutatása (9) nem jelentett megfelelő megoldást a problémára, mivel a módszer nagyon bonyolult és ezért a klinikai gyakorlat számára nem megfelelő,

ráadásul, mint az eseménytípusú elemzések általában, nem érzékeny a korai változásokra (10). A fentiek alapján nyilvánvaló, hogy a progresszió hatékony vizsgálatához szoftveres segítségre van szükség.

A PROGRESSZIÓVIZSGÁLAT ÁLTALÁNOS ALAPFELTÉTELEI

Természetesen bármely szoftveres progresszióvizsgálat csak akkor végezhető el, ha az elemzés technikai alapfeltételei fennállnak. E tekintetben nem csupán az elemző szoftver meglétére kell gondolni. Nem vizsgálható a változás, ha az egyes keresztmetszeti vizsgálatok nem azonos programmal és stratégiával készültek (a program és a stratégia befolyásolja az MD és LV eredményét valamint a clusterek értékeit); ha a vizsgálatok műtermékeket tartalmaznak; ha az aktuálisan szükséges optikai korrekciót nem alkalmazták az egyes vizsgálatok során; ha a beteg adatai hiányosak vagy nem azonosak az összes keresztmetszeti vizsgálatban; és ha nem végeztek elegendő számú vizsgálatot (az első 2 évben legalább 6 értékelhető vizsgálat végzése ajánlott az első, tanulási vizsgálatokon felül) (1).

LÉPÉSEK A KORSZERŰ ELEMZÉS FELÉ

A progresszió vizsgálatában az első jelentős előrelépést a vizsgált látótér (centrális 30 fok) átlagos érzékenységszűrésének (MD) valamint a tesztpontok küszöbérzékenység értékei közötti variabilitásnak (LV) az időfüggő ábrázolása volt a változás trendjének statisztikai minősítésével kiegészítve (X tengely: egymást követő vizsgálatok, Y tengely: a változó értéke). Ezt a lehetőséget már az Octopus rendszer korábbi szoftvere, a PeriTrend szoftver is biztosította. Ha a glaukómás szem MD értéke az egymást követő vizsgálatok során szignifikánsan fokozódott, a betegség progressziójára lehetett következtetni, ám a katarakta kép-

zódás/fokozódás hatása nem volt eltávolítható az elemzésből. A látótér pontjainak variabilitását jelző paraméter növekedése korai és közepesen súlyos glaukómában jelenthetett progressziót, ám ugyanilyen változás mutatkozhatott műtermékek megjelenése esetében is. A fentiek alapján nyilvánvaló, hogy a globális paraméterek trendjének vizsgálata önmagában nem elegendő a glaukómás progresszió és az egyéb hatások elkülönítéséhez, és különösen nem elégséges a változás lokalizációjának meghatározásához a teljes vizsgált látótéren belül.

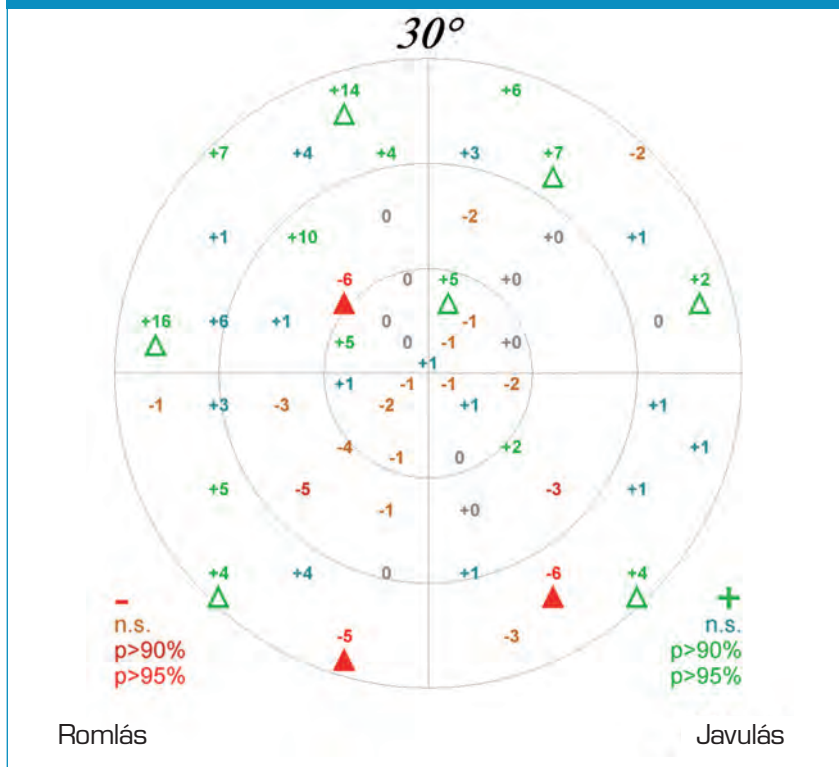
A LOKÁLIS PROGRESSZIÓ JELENTŐSÉGE ÉS A TESZTPONTONKÉNTI PROGRESSZIÓ KIMUTATÁSÁNAK KORLÁTAI

A beteg számára nem mindegy, hogy a szenitivitás-csökkenés hol helyezkedik el a látótérben. Nyilvánvaló, hogy egy kicsi, ív alakú, inferior paracentrális kiesés (ez különösen a normális nyomású glaukómában gyakori, mint korai elváltozás), súlyosan rontja az életminőséget:

- megnehezíti az olvasást,
- a lépcsőn járást,
- a járművezetést,
- és fokozza az elesés kockázatát.

Ugyanakkor ez az eltérés a vizsgált látótér egészére nem gyakorol jelentős hatást, azaz az MD értékét nem növeli számottevően, és kialakulása nem eredményezi az MD szignifikáns progresszióját trendanalízissel. Ráadásul az izolált paracentrális scotoma változása (mélyülése, kiterjedésének növekedése) az egész látótérre vetítve még kisebb hatással bír, noha az életminőség jelentős további romlását okozhatja. A progressziót tehát a globális és a lokális progresszió tekintetében külön kell vizsgálni (mivel egyazon módszerrel a kétféle progresszió nem vizsgálható), ám a szem állapotváltozása tekintetében a kétféle információt együtt kell értékelni. Az egyes tesztpontok szenitivitá-

1. ábra: Pontonkénti lineáris regresszió-analízissel végzett progresszióvizsgálat eredménye (magyarázat a szövegben)



sának önálló vizsgálata nem új megközelítés. A pontonkénti lineáris regresszió vizsgálat (1. ábra) minden egyes tesztpont látótérben elfoglalt helyén színekkel mutatja a szenitivitás változását az egymást követő vizsgálatok során (1, 8). A pontonkénti lineáris regresszióanalízis azonban nem terjedt el széles körben. Ez részben az eredmény bonyolult interpretálhatósága miatt van így, részben pedig azért, mert a módszer speciálisan érzékeny lehet egy zavaró hatásra: ha az ismételt vizsgálatok során a beteg retinájának nem mindig azonos pontjára esik ugyanaz a tesztpont-pozíció a látótérben, a tesztpontonkénti variabilitás megnövekszik, ami csökkenti a szignifikáns változás kimutatásának esélyét. Ennek pedig nagy a valószínűsége, hiszen nagyszámú vizsgálat mindegyikében pontosan egyformán pozícionálni a beteg fejét és szemét nemritkán lehetetlen a rutin klinikumban (asszisztensi hibák, beteg együttműködési hibák).

AZ EYESUITE SZOFTVER ÁLTAL KÍNALT ELEMZÉSI LEHETŐSÉGEK I.

A teljes látótér változását jellemző paraméterek

A jelenleg széles körben használt Octopus periméter típusokon alkalmazott EyeSuite szoftver a G-programhoz kapcsolódva mind a centrális 30 fokos látótér-progresszió vizsgálatát, mind a lokalizált progresszió mérését lehetővé teszi. A képernyőn található ikonok segítségével a kétféle megközelítés váltakozva jeleníthető meg, ami a gyakorlatban rendkívül előnyös, és gyors felhasználást tesz lehetővé.

A teljes centrális látótér progressziójának vizsgálatát 4 paraméter egy képernyőn prezentált trendanalízise teszi lehetővé (2. ábra). Mind a négy paraméter változását hasonló koordináta rendszerben ábrázolják, ami elősegíti a megértést. Az X tengely az egymást követő, az elemzéshez kijelölt vizsgálatokat mutatja azok időbeli sorrendjében. Az

elemzéshez nem szükséges minden egyes rendelkezésre álló keresztmetszeti vizsgálatot felhasználni: ha a technikailag hibás vagy a feltett kérdés szempontjából érdektelen vizsgálatokat nem jelöljük meg, a szoftver azokat nem veszi be az elemzésbe. Ez a módszer arra is lehetőséget biztosít, hogy a progressziót szakaszosan mérjük, azaz a kezdeti progresszió ütemét összehasonlítsuk a későbbi, a kezelésváltás utáni progresszió sebességével. Az Y tengelyen a vizsgált paraméter dB-ben kifejezett értéke látszik. A nulla érték felül helyezkedik el, a romlás lefelé egyre növekszik. Az Y tengely alján a 25 dB-es érték (az Octopus rendszer érzékenysége nek alsó határa) foglal helyet. A jelentősen a teljes vizsgálati időszak (kezdő és befejező dátum) valamint a

beteg neve és a szem oldalisa is megjelenítésre kerül.

A 4 vizsgált paramétertrend a következő:

- MD (mean defect, átlagos érzékenységsökkenés) trend: a vizsgált látótér egészének átlagos érzékenységsökkenés-változása. Ez a paraméter a lokalizált és a diffúz érzékenység csökkenést összességében méri, azaz minden a szenzitivitást befolyásoló hatást (pl. katarakta fokozódása, glaukóma progressziója) magában foglal.
- sLV (egy vizsgálaton belüli loss variance) trend: a teljes vizsgált látótér inhomogenitásának, azaz a tesztpontok szenzitivitás-eltéréseinek a változását fejezi ki. Ez a paraméter (az MD-hez hasonlóan) nem vizsgálja az inhomogenitás eredetét és lokalizációját. Korai és közepesen

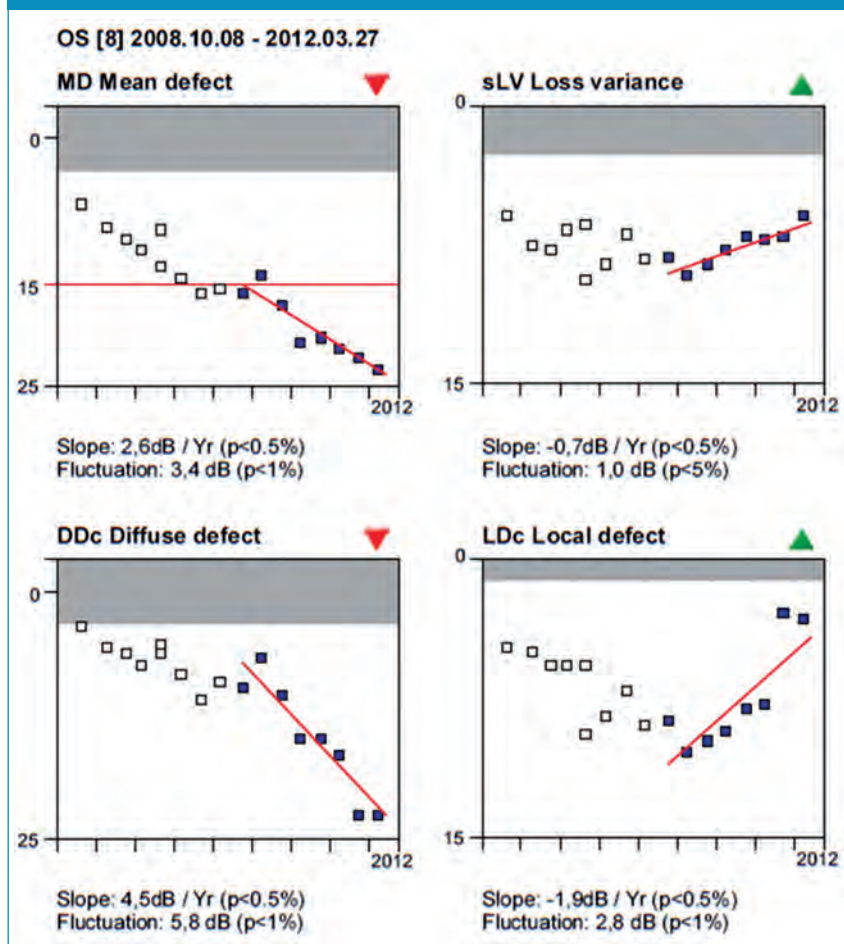
súlyos glaukómában értéke növekszik (hiszen egyre több tesztponton kezd csökkenni a szenzitivitás a környezethez képest), előrehaladott (súlyos) glaukómás károsodás progressziója során viszont csökken (mivel egyre több tesztpont szenzitivitás értéke lesz hasonlóan alacsony). E paraméter nem ad információt arról, hogy az inhomogenitás növekedése a látótéren belül hol alakult ki, és hogy ugyanaz a terület változik-e, avagy mindig máshol van az érzékenységsökkenés (pl. műtermék miatt).

- DD (diffúz defektus, azaz diffúz érzékenységsökkenés) trend: ez a paraméter csak a szenzitivitás csökkenés diffúz komponensének változását tartalmazza az egész vizsgált látótérre vonatkoztatva, azaz a lokalizált eltéréseket a szoftver ebből az elemzésből eltávolítja. A DD értéke nő akkor is, ha a katarakta fokozódik, és akkor is, ha a közel végstádiumú glaukóma progrediál (ekkor ugyanis a szenzitivitás diffúz csökkenése következik be).

- LD (lokális defektus, azaz a diffúz érzékenységsökkenésen felüli szenzitivitás-csökkenés) trend: ez a paraméter az egész vizsgált látótérre vonatkozóan megadja a lokalizált érzékenység változás alakulását, és független a diffúz érzékenységsökkenéstől. Ha a glaukóma progrediál, az LD értéke nő. Ha a glaukóma és a katarakta is progrediál, a LD értéke szintén nő. Ha viszont csak a katarakta fokozódik, az LD értéke nem változik.

Mind a 4 paraméterre vonatkozóan, a szoftver szürke sávként mutatja a megfelelő normáltartományt, közli a vizsgált időszakra vonatkozó átlagos változást (dB/év mértékegységben). Ha a változás pozitív, akkor a paraméter értéke nőtt (romlás), ha negatív, akkor a paraméter közeledett a normálhoz („javulás”, ami a fentiek alapján koránt sem mindig jelent valódi javulást). A változás statisztikai szignifikancia értékét minden paraméterre külön megadja a szoftver, egyben figyelemfelhívó szimbólummal jelöli a szignifikáns változást mutató paramétereket. A

2. ábra: Az Octopus G programmal a centrális 30 fokos látótér glaukómás progressziójának elemzésére szolgáló globális trendanalízisek (magyarázat a szövegben)



hosszú távú fluktuáció nagyságát hasonlóképpen jelzi. Ez fontos, mivel a nagy fluktuáció egyrészt csökkenti a statisztikailag szignifikáns változás kimutatásának esélyét, másrészt felhívja a figyelmet a beteg kooperációjának gyengeségére, illetve az egyedi látótérvizsgálatok esetleges technikai hibájára. Az utóbbi esetben az eredeti vizsgálati eredmény megtekintésével lehet a technikai hibát azonosítani vagy kizárni, és ha szükséges, a hibás vizsgálatot a progresszióelemzésből el lehet távolítani. Az MD-grafikonon a szoftver piros vonallal ábrázolja a 15 db értéket. Ez az érték a látásminőség szempontjából kritikus MD-érték az Octopus periméterek rendszerében. Ha az MD értéke a 15 dB értéket meghaladja, a szem látáskárosodása súlyos, azaz a látással kapcsolatos életminőség súlyosan megromlott.

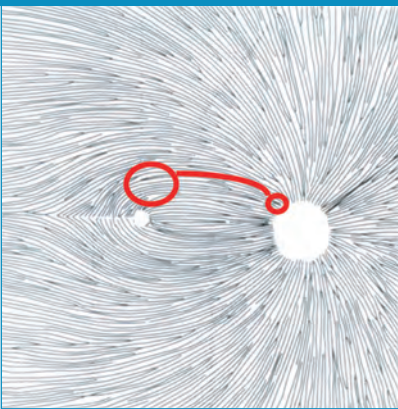
A fentiek alapján nyilvánvaló, hogy az MD-trend a beteg gyakorlati szempontú látásminőségéről ad ismereteket, a DD-trend a diffúz, az LD-trend pedig a glaukómában különösen fontos lokalizált komponens változását izoláltan tárja elénk.

AZ EYESUITE SZOFTVER ÁLTAL KÍNÁLT ELEMZÉSI LEHETŐSÉGEK II.

A lokalizált változás kimutatása

A látótér körülírt károsodását, és a körülírt károsodás progresszióját a glaukómás axonkárosodás anatómiai és kórélettani jellemzői alapján vizsgálhatjuk. A 3. ábrán látható az axonok lefutása, és belépésük a látóidegfő területébe. Látható, hogy az egymás melletti ganglionsejtek axonjai összeszedődve, egy helyen lépnek be a papilla területébe (kis kör). Ismert, hogy glaukómában a primer károsodás a lamina cribrosa területén belül, körülírtan következik be, és számos körülírt károsodás vezet végül a teljes peremterület és látótér károsodásához. Ha a körülírt károsodás kialakul (példánkban a kis körrel jelzett területen), az

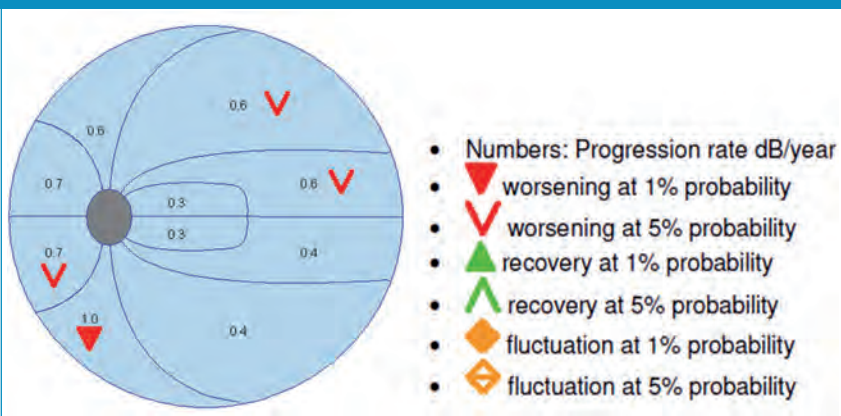
3. ábra: A retinalis idegrostok károsodási helyének és a károsodott axonokhoz tartozó ganglionsejtek elhelyezkedésének térbeli összefüggése (magyarázat a szövegben)



axonok sérülnek, és idővel a hozzájuk tartozó ganglionsejtek (nagy kör) elpusztulnak. A kieső ganglionsejtekhez tartozó látótérterületen (példánkban az alsó paracentrális területen) érzékenységszökkenés alakul ki (lokalizált progresszió). Az Octopus periméterek G-programjában a tesztpontok elhelyezkedése a követi az idegrostnyalábok lefutását, és a centrum közelében a tesztpontok sűrűn helyezkednek el (7, 8). Ez lehetővé teszi, hogy a szoftver összecsoportosítsa az egyazon idegrostköteghez tartozó ganglionsejtek (tesztpontok) területét, és azt a többi látótér-résztől függetlenül, külön vizsgálja

a centrális látótérben. Ez a vizsgálat a clusteranalízis (10). A clusteranalízis további feltétele, hogy a vizsgált centrális látótér-rész elég nagy legyen ahhoz, hogy a maculát leképezze: ezért használ az Octopus perimetria G-programja 30 fokos látótérterületet (szemben más periméter rendszerek kisebb vizsgálati területével). A clusteranalízis előnye a korábban tárgyalt pontonkénti lineáris regresszió vizsgálatával szemben az, hogy a funkcionálisan együtt változó (összetartozó) tesztpont-csoportokra a vizitek közötti ingadozás kevésbé hat, mint az egyes önállóan vizsgált tesztpontokra (hiszen a pozicionális variabilitás nagy része a clusteren belül marad). Az EyeSuite szoftver 10 clustert alkalmaz (4. ábra), azonban a clusterek a felhasználó által módosíthatók. A szoftver a korábban ismertetett globális paraméterekhez hasonlóan minden egyes clusterre vonatkozóan megadja a változás irányát és ütemét (dB/év egységben), és szimbólummal jelzi a változás, valamint a hosszú távú ingadozás (fluktuáció) szignifikancia szintjét. Előrehaladott látótérkárosodás esetén a szenzitivitás csökkenése elérheti a műszer mérési tartományának alját (padló effektus vagy floor effect). Mivel ilyen esetben a további romlás már nem mérhető, és ezért a progresszió mértéke tévesen alacsonynak mutatkozik, a szoftver fekete fekvő V-jellel

4. ábra: A korrigált cluster trendanalízis eredményének megjelenítése, és az analízis értékeléséhez segítséget nyújtó jelkód (magyarázat a szövegben)



jelöli a padló effektus által érintett clustereket, a klinikus megfelelő tájékoztatása céljából.

Mivel a progresszió egy clusteren belül is lehet a látótér diffúz érzékenységsökkenésének része, az EyeSuite szoftver a clusteranalízist két elemzésre bontva prezentálja. A clusteranalízis-funkció nem veszi tekintetbe a változás diffúz vagy lokalizált jellegét, csupán a változást mutatja meg. A corrected cluster trendfunkció viszont a változás diffúz komponensének eliminálása után, a fennmaradó többletváltozást mutatja, azaz korrigál a diffúz komponensre vonatkozóan. A glaukómás látótér-progresszió esetében éppen ez a funkció bír nagy jelentőséggel, hiszen a fenti anatómiai és kórélettani megfontolások miatt elsősorban a lokalizált változást keressük. A clusterek tehát egymástól és a globális paramétereiktől függetlenül mutathatnak progressziót vagy stabilitást, esetleg a tanulási hatás (learning effect) következtében javulást. Elhelyezkedésük a látótérben a látással kapcsolatos életminőségromlás tekintetében ad információt. Saját vizsgálatban bizonyítottuk, hogy a corrected cluster trendanalízis lényegesen több esetben mutat ki szignifikáns progressziót, mint a nemzetközi klasszifikáción alapuló eseménytípusú elemzés (10).

AZ EYESUITE SZOFTVER ÁLTAL KÍNÁLT ELEMZÉSI LEHETŐSÉGEK III.

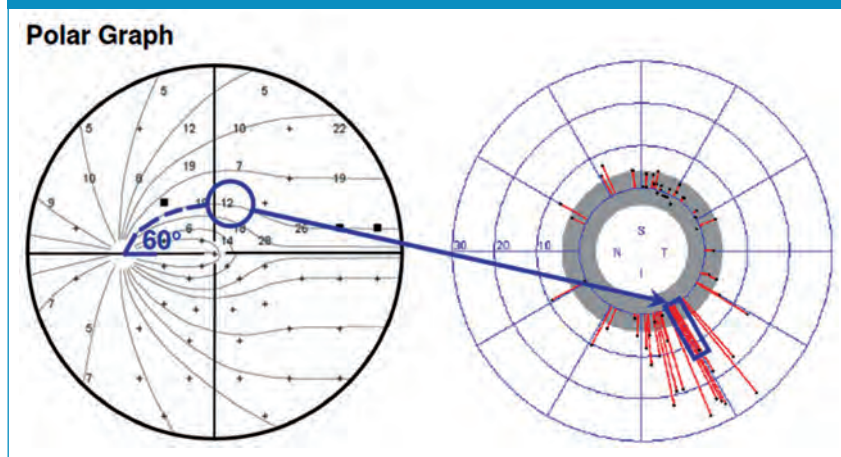
Poláris trend analízis: Kapcsolat a funkcionális és strukturális progresszió között

A globális trendek és a cluster trend elemzése mellet az EyeSuite szoftver tartalmaz két speciális funkciót, a poláris grafikon (polar graph) és a poláris trend (polar trend) analízist (11). Ezek megértéséhez vissza kell térni a 3. ábrához. Ha a centrális 30 fokos látótér egy pontján glaukóma következtében érzékenységsökkenés alakul ki vagy az érzékenységsökkenés fokozódik, akkor biztosak lehetünk abban, hogy a látótér adott pontjához tartozó retinális ganglionsejtek károsodtak. Ezek axonjai az idegrostréteg és a papilla anatómiája alapján egy meghatározott, körülírt területen lépnek be a látóidegfőbe. Ennek alapján a tesztpont érzékenységsökkenése, vagy az érzékenységsökkenés változása (progresszió) rávetíthető a papillára, és kijelölhető az a peremterület rész, illetve peripapilláris idegrostréteg-szektor, amelyikben a látótér károsodásának megfelelő strukturális károsodás elhelyezkedik, vagy fokozódik (5. ábra). E szoftveres funkció használata felhívja a figyelmet arra, hogy hol kell a papillán és az ideg-

rostrétegben a károsodást vagy a progressziót keresni. Ennek alapján a szemorvos alaposabban (például pupillatágításban vagy optikai koherencia-tomográfiával, azaz OCT-vizsgálattal) megvizsgálhatja a kérdéses területet. Ha valóban károsodást vagy romlást talál, bizonyos lehet a progresszió jelenlétében, és még határozottabban indikálhatja a kezelés megváltoztatását vagy a filtrációs műtétet. Az egymásnak megfelelő cluster-szenzitivitás és peripapilláris idegrostréteg szektorvastagság erős korrelációját magunk igazoltuk (12).

Míg a poláris grafikon a keresztmetszeti állapotot jellemzi, a poláris trend a progresszió jelzésére szolgál. A papilla helye a középső üres körben van, a szektorokat kezdőbetűk jelzik (S=superior, T=temporális, I=inferior, N=nasalis). A három kör a dB-ben kifejezett eltérést mutatja (10, 20 és 30 dB kör). Ennek alapján megközelítő pontossággal látszik a pontonkénti változás mértéke. A centrális szürke sáv a normáltartományt ábrázolja. Mindkét módszer a papillára vetítve, kördiagram szerűen, tesztpontként mutatja a dB-ben kifejezett eltérést, illetve változást. A poláris trendanalízisben a változás lehet romlás (progresszió; piros színkód) és javulás (ingadozás vagy tanulási effektus következtében; zöld színkód). Fontos hangsúlyozni, hogy a látótér stabilitásának vagy progressziójának jellemzésére a globális trendek és a clustertrendek szolgálnak, a poláris trend nem új információ, hanem a meglévő információknak egy speciális prezentációja.

5. ábra: A látótér egy tesztpontjának érzékenységsökkenése és a várható strukturális eltérés helye közötti összefüggés poláris grafikonon, illetve poláris trendanalízis alkalmazásával (magyarázat a szövegben)



HOGYAN HASZNÁLJUK A SZOFTVER ÁLTAL BIZTOSÍTOTT ELEMZÉSEKET A GYAKORLATBAN?

Mindenekelőtt meg kell érteni a progresszió ütemének gyakorlati jelentését. Ha 1 dB/év sebességgel romlik az átlagos szenzitivitás, akkor egy korai állapotú, panaszmentes beteg, akin 7 dB MD-érték mellett diagnosztizálják a glaukómát,

8 év alatt eléri a funkcionálisan súlyos látótér-károsodást jelentő 15 dB MD értéket. Éppen ezért az 1dB/év romlást már nagyon jelentősnek, az e felettit különösen súlyosnak, a 2 dB/év ütemű romlást pedig katasztrofális progressziónak tartjuk. Mindez vonatkozik az egyes clusterek progressziójára is. Az EyeSuite szoftver biztosította előnyöket két klinikai eset ismertetésével prezentáljuk.

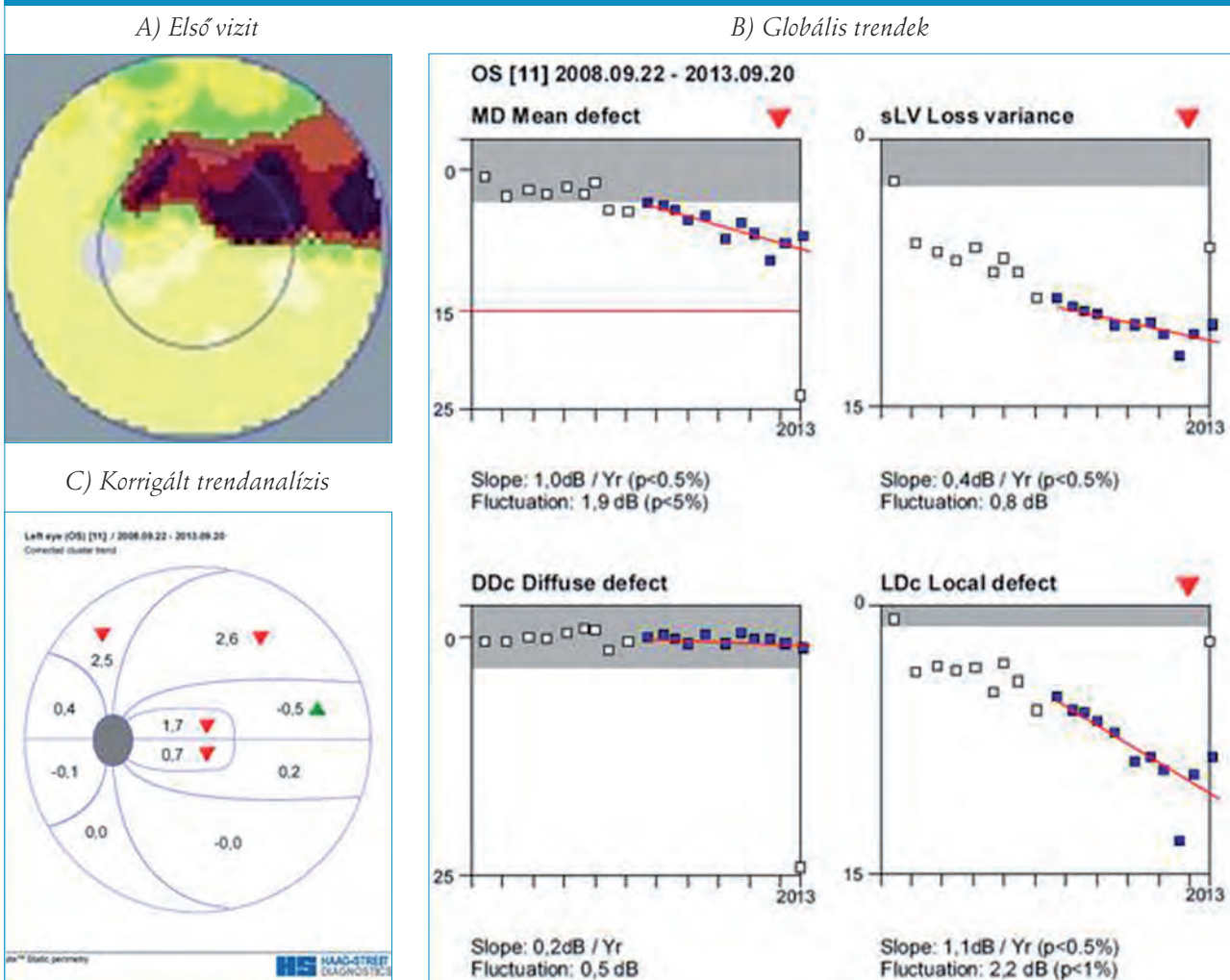
1. Eset

A 74 éves nőbeteg glaukómás bal szemének állapotát követjük 5 éves kezelés során (6. és 7. ábra). A 6. ábra „A” képe mutatja, hogy szemnek már kiinduláskor súlyos lokalizált látótér-kiesése van. Hogyan változott a látótér a követés során? Az Octopus G programmal a centrális 30 fokban felvett látótér globális paraméterei-

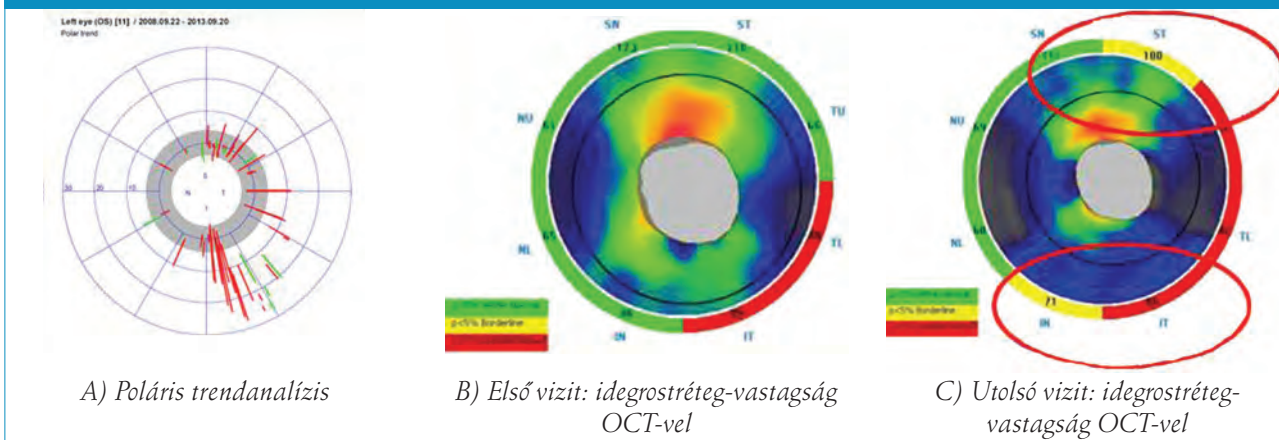
nek trendanalízise (6. ábra „B” képe) klinikailag és statisztikailag szignifikáns MD és LV növekedést (romlást) mutat. Miből ered mindez? A DD-trend (a „B” kép bal alsó blokkja) normáltartományon belüli diffúz defektust mutat progresszió nélkül (tehát nem kataraktaképződés magyarázza az MD értékének növekedését). A „B” kép jobb alsó blokkjában látható LD-trend szignifikáns és nagyon jelentős mértékű (1,1 dB/év ütemű) romlást mutat. Mindezek alapján erősen valószínűsíthetjük, hogy a glaukómás károsodás fokozódott nagy ütemben. Ám az eddigiekből nem tudjuk meg, hogy a látótér mely területén vagy területein történt a lokális progresszió. Ennek feltárásához szükség van a korrigált cluster trendanalízisre, ami a 6. ábra „C” képen látható. Ebből megállapíthatjuk, hogy a progresszió bizonyos

clusterekben aggaszóan nagy (egy-egy felső clusterében 2 db/év feletti), és kiterjed a felső és alsó paracentrális clusterre is. Ezen belül a felső paracentrális clusterben a romlás üteme 1,7 dB/év, ami a centrális látást közvetlenül veszélyezteti. A többi clusterben nincsen változás. A progresszió vizsgálata a 7. ábrán folytatódik. Az „A” képen a poláris trendanalízis felfedi, hogy a legnagyobb mértékű strukturális progresszió a papilla (idegrostréteg) inferotemporális szakaszán várható (ez felel meg a látótér leginkább progrediáló clusterreinek). Emellett superotemporálisan is a jelez valamelyes progressziót a poláris trendanalízis (ez a terület felel meg a látótér alsó paracentrális clusterében mért szignifikáns 0,7 dB/év ütemű progressziónak). A „B” képen bekarikázva látható, hogy az OCT-vel mért idegrost-

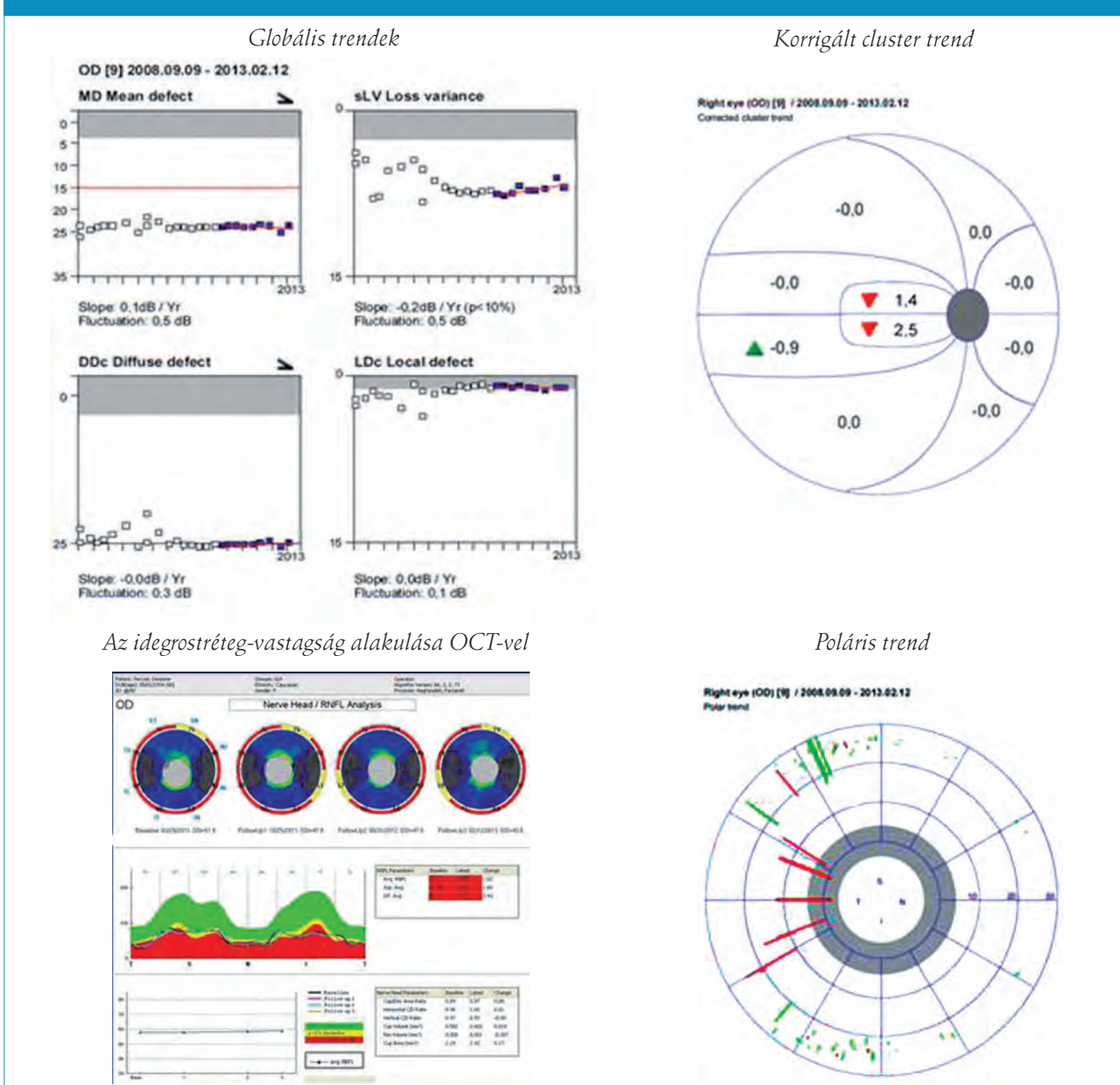
6. ábra: A progresszió elemzése (1. eset, magyarázat a szövegben)



7. ábra: A progresszió elemzése (1. eset, magyarázat a szövegben)



8. ábra: A progresszió elemzése (2. eset, magyarázat a szövegben)



réteg-vastagság éppen ezekben a szektorokban alacsonyabb jelentősen a követés végén, mint a volt kiindulási a kiindulási állapotban, azaz a kiinduláskor meglévő strukturális károsodás valóban jelentősen fokozódott. Mindezek alapján biztonsággal megállapíthatjuk a glaukómás progresszió tényét, lokalizációját, mértékét és klinikai jelentőségét.

2. Eset

A 79 éves beteg nagyon előrehaladott glaukómában szenvedő jobb szemét vizsgáljuk. A 8. ábrán látszik a 4 globális trendanalízis eredménye. Látható, hogy a statisztikai elemzés csak a legutóbbi 5 évre terjed ki, az elemzésbe bevont vizsgálatok kitöltötték kék négyzettel, a korábbi vizsgálatok üres fehér négyzettel jelöltek. Látható, hogy a MD stabil, nem változik, és a LV sem változik szignifikánsan. A diffúz defektus (DD) értéke is változatlan, a lokális defektus (LD) értéke pedig a normáltartományban van, és szintén stabil. Az ábra bal alsó részén látszik, hogy az ismételt OCT-vizsgálatok az idegrostréteg vastagságában semminemű változást nem mutattak ki.

Állíthatjuk-e mindezek alapján, hogy a glaukómás károsodás stabil (nem progresszív)? Noha kézenfek-

vőnek tűnik azt a következtetést levonni, hogy progresszió nincsen jelen, a valóságban más a helyzet. Az MD és DD szélsőségesen súlyos károsodást mutat, és mindkét paraméter változásának kimutatását a padló effektus meggátolja: látszik, hogy a két paraméter már a követés kezdetén elérte a mérhető legmagasabb értéket, ezért a grafikonokon a fekvő fekete V-szimbólum jelzi a padló effektust. A LV értéke azért alacsony, mert szinte minden tesztponton egyformán alacsony a küszöbszenzitivitás. Az OCT-vel mért idegrostréteg-vastagság pedig azért stabil, mert az OCT is elérte a mérhető alsó határát, azaz az idegrostréteg-mérésre vonatkozóan is padló- effektus áll fenn.

Állíthatjuk-e a fentiek alapján, hogy az esetleges változás nem kimutatható? Nem, nem állíthatjuk ezt. Ha ugyanis megtekintjük a 8. ábra jobb felső részén lévő korrigált cluster trendanalízist és az alatta lévő poláris trendgrafikont, láthatjuk, hogy egy nagyon kicsi területen nagyon gyors ütemű, nagymértékű, szignifikáns progresszió történt. Ez a terület nem más, mint a macula centrumát magában foglaló felső és alsó paracentrális cluster, és ennek megfelelően a strukturális károsodás progressziója a

papillomacularis köteget érinti. Ez a változás nem más, mint a glaukómás centrális látásvesztés, az a folyamat, melynek során a végstádiumú glaukómás szem viszonylag rövid idő alatt elveszíti éleslátását. Az ezután megmaradó perifériás látótérsziget a centrális 30 fokos látótér vizsgálata során nem mutatható ki, ezért azt nem látjuk a regisztrátumon.

KÖVETKEZTETÉS

A Magyarországon széles körben használt Octopus periméterek EyeSuite szoftvere számos olyan progresszióelemzés lehetőséget nyújt, amelyet a rutin gyakorlatban a klinikus felhasználók nem ismernek, illetve nem használnak ki. Az Octopus használóknak éppen ezért célszerű a készülék szoftveres lehetőségeit áttekinteni, az elemzéseket begyakorolni, és a betegek hasznára a gyakorlatban alkalmazni. A látótér vizsgálata és a látótér-progresszió elemzése nem az asszisztens feladata, hanem a szemorvosé. A meglévő lehetőségek kihasználása jelentősen csökkentené azoknak az eseteknek a számát, amelyekben a látás elvesztése a glaukómás progresszió észlelése esetén könnyen megelőzhető lett volna.

IRODALOM

1. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma, 4th Edition, Savona: PubliComm; 2014.
2. Holló G, Kóthy P. A glaukóma megállapítására irányuló beutalások minősége Magyarországon 2013-ban. Szemészet 2013; 150: 175–181.
3. Holló G, Kerényi Á, Kékedi R, et al. A glaucomaellenes filtrációs műtét indikálása Magyarországon 2011-ben: túl későn cselekszünk. Szemészet 2011; 148: 117–122.
4. Holló G. Clinical usefulness of Octopus corrected cluster trend and polar trend analysis. In: Haag-Streit Symposium, Congress of the European Glaucoma Society, Nice 2014. http://ftp.hsc.haagstreit.com/wl/?id=k6&filename=EGS2014_Gabor_Hollo_Structure-function_correlation_with_Octopus_Overview_low_res.mp4
5. Holló G. Octopus corrected cluster trend and polar trend analysis: Cases. In: Haag-Streit Symposium, Congress of the European Glaucoma Society, Nice 2014. http://ftp.hsc.haag-streit.com/wl/?id=o6&filename=Gabor_low_res_cases.mp4
6. Holló G. A glaucoma progresszió korszerű vizsgálata. Országos Glaucoma Tudományos Ülés, Budapest 2014. szeptember 13.
7. Holló G. A látótér vizsgálata. Tömő utcai Füzetek 9. szám, Budapest; Semmelweis Egyetem I. sz. Szemészeti Klinika; 2000.
8. Weijland A, Fankhauser F, Bebie H, et al. Automated perimetry. 5th ed. Schlieren, Haag Streit AG; 2004.
9. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. Am J Ophthalmol 2006; 141: 24–30.
10. Naghizadeh F, Holló G. Detection of early glaucomatous progression with Octopus cluster trend analysis. J Glaucoma 2014; 23: 269–275.
11. Holló G, Naghizadeh F. Evaluation of Octopus Polar Trend Analysis for detection of glaucomatous progression. Eur J Ophthalmol 2014; 2014; 24: 862–868.
12. Naghizadeh F, Garas A, Vargha P, Holló G. Structure-function relationship between the Octopus perimeter cluster mean sensitivity and sector retinal nerve fibre layer thickness measured with the RTVue optical coherence tomograph and scanning laser polarimetry. J Glaucoma 2014; 23: 11–18.

LEVELEZÉSI CÍM

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

A lencseműtét indikációja nanophthalmusos és relatív anterior microphthalmusos felnőtt betegekben

BAUSZ MÁRIA, SCHNEIDER MIKLÓS, FILKORN TAMÁS, CSÁKÁNY BÉLA

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

Célkitűzés: Megvizsgálni a normálisnál jelentősen rövidebb szemgolyók eseteiben a lencseműtét hatását a szemnyomásra, valamint felhívni a figyelmet a műtét alatt és után várható komplikációkra.

Betegek és módszer: A retrospektív adatgyűjtés (2001–2013) során a nanophthalmus kritériumainak 6 beteg 11 szeme, az anterior microphthalmus kritériumainak 2 beteg 4 szeme felelt meg. Az átlagéletkor 47,8 év (21–66 év) volt. 8 beteg 14 szemén phakoemulsificatio és PCL-implantáció történt szemnyomás-csökkentő céllal is. A rutin biomikroszkópos vizsgálat mellett A és B képes ultrahangvizsgálat, egyes esetekben UBM-vizsgálat és elülső szegment OCT-vizsgálat történt. A lencseműtét előtt 14 szemén végeztünk egy vagy több YAG-lézer iridotomiát. Az átlagos követési idő a lencseműtét után 51 hónap volt (3 hónap–156 hónap).

Eredmények: Az átlagos szemnyomásérték műtét előtt 31,7 Hgmm (16–70 Hgmm), műtét után: 23,2 Hgmm (12–30 Hgmm) volt. A szemnyomás (a követési idő végén) 21,0 Hgmm alatt maradt kezelés nélkül 4 szemben, monoterápiával 2 szemben, kombinált kezeléssel (2 vagy 3 hatóanyag) 7 szem esetében. A műtét szemnyomás-csökkentő hatása 1 szemnél volt elégtelen. Az átlagos centrális csarnokmélység (ACD) műtét előtt 2,16 mm (1,56–2,60 mm), műtét után: 3,74 mm (3,16–5,08 mm). A csarnokzugok a lencseműtét előtt a komplett iridotomiás nyílások ellenére is csak részben nyíltak meg. A műtét utáni látóélesség változatlan maradt 7 szemben (0,2–1,0 között), javult 6 szemben (0,1–0,8 között), romlott egy szemben (0,8-ról 0,4-re, 6 évvel a műtét után).

Következtetés: Nanophthalmusban és anterior microphthalmusban a centrális csarnokmélység növekszik a lencse eltávolítása és műlencse implantációja után. Esetenként szükség lehet pars plana vitrectomiára is. A műtét hatására a csarnokzug különböző mértékben nyílik meg és a szemnyomás jelentős csökkenése várható az esetek többségében. Intra- és posztoperatív komplikációk előfordulására számítani kell.

Indications for lens extraction in adults with nanophthalmos and relative anterior microphthalmos

Aims: To evaluate the effect of lens extraction on intraocular pressure in eyes considerably shorter than normal and to raise awareness about possible intra- and postoperative complications.

Patients and methods: During a retrospective data collection 11 eyes of 6 patients matched the criteria of nanophthalmos. 4 eyes of 2 patients had anterior microphthalmos. Average age was 47.8 years (21–66 years). We performed phacoemulsification with intraocular lens implantation in order to lower the eye pressure in 14 eyes of 8 patients. Routine ophthalmoscopy, ultrasound A- and B-scans and in some cases ultrasound biomicroscopy and anterior segment OCT examination were performed. In 14 eyes one or more YAG laser iridotomies were performed prior to lens extraction. Mean follow-up time was 51 months (3–156 months).

Results: Average intraocular pressure was 31.7 mmHg (16–70 mmHg) preoperatively and 23.2 mmHg (12–30 mmHg) postoperatively. At the end of the follow-up eye pressure was below 21 mmHg in 4 eyes without any therapy, in 2 eyes with monotherapy and in 7 eyes with combined therapy (2 or 3 substances). Eye pressure lowering effect of the surgery was insufficient in 1 eye.

Average central anterior chamber depth (ACD) was 2.16 mm (1.56–2.60 mm) preoperatively and 3.74 mm (3.16–5.08 mm) postoperatively. Chamber angles opened only partially before the surgery despite the patent iridotomy holes.

Postoperative visual acuity (VA) did not change in 7 eyes (VA between 0.2–1.0), improved in 6 eyes (VA: 0.1–0.8) and worsened in one eye (0.4 from 0.8 6 years after surgery).

Conclusions: Central anterior chamber depth increases following lens extraction and intraocular lens implantation in nanophthalmos and anterior microphthalmos, but occasionally pars plana vitrectomy may be needed. The chamber angle opens up in various degrees and significant intraocular eye pressure drop is a likely result of the surgery. Intra- and postoperative complications are to be expected.

KULCSSZAVAK nanophthalmus, microphthalmus, lencse extrakció, intraocularis nyomás

KEYWORDS nanophthalmos, microphthalmos, lens extraction, intraocular pressure

Weiss (41, 42) szerint a microphthalmus lehet simplex és komplex típusú. Simplex microphthalmusban kisebbek a szemgolyó méretei, egyébként „kóros” eltérés nélküli a bulbus, ezt nevezi egyszerű microphthalmusnak vagy nanophthalmusnak. Microphthalmus esetében a kisméretű szemgolyóban egyéb abnormalitások is előfordulnak: lencse és iris coloboma, chorioretinalis coloboma, primer foetalis vasculatura (PFV) jelenléte. Ez a komplex microphthalmus előfordulhat szindróma részjelenségeként is, mint például *Hallermann–Strieff-szindróma*, *Meckel–Gruber-szindróma*, *13-as trisomia*, *Cerebro-oculofacialis szindróma* (COFS) (15). Más szerzők biometriai paramétereit is pontosan megjelölnék a fogalmak definiálása kapcsán, amely szerint nanophthalmusban a tengelyhossz gyakran nem haladja meg a 14-16 mm-t felnőttkorban sem. Jellemző az extrém hypermetropia, a fénytörési hiba mértéke +8,0 D feletti, akár +25,0 D is lehet, ezért a látóélesség nemritkán csak 0,1. A lencse a normális szemgolyóhoz hasonló méreteket mutathat. A kis-

méretű szemgolyóban az elülső csarnok sekély, a csarnokzug-elzáródásra hajlamos (36, 42).

Relatív anterior microphthalmusban a szemgolyó elülső szegmentumának méretei kisebbek, a cornea átmérő 11 mm vagy annál kisebb, a csarnokmélység 2,2 mm vagy annál kisebb, a tengelyhossz azonban 21,0 mm-nél nagyobb (7).

A microphthalmusos és relatív anterior microphthalmusos betegek látásromlás és magas szemnyomás, vagy glaukómás roham miatt kerülnek szemorvoshoz. Az esetek egy részében a YAG-iridotómia átmeneti – néha évekig is tartó – konzolidációt jelenthet a szemnyomást illetően (12, 13, 28). Ismert adat, hogy a lencse tömege évente 2 milligrammal növekszik, a lencsevastagság növekedése és/vagy a lencse előbbre helyeződése krónikusan zárt csarnokzugot eredményezhet, ezért a lencse eltávolítása az anatómiai helyzet javulását eredményezheti (24, 27). A lencseműtét (lencseeltávolítás és PCL-implantáció) ezekben az extrém kisméretű szemgolyókban komplikációk lehetőségét is magában hordozzák. Megfelelő körütekintéssel és sze-

mélyre szabott műtéti tervvel ezek nagy része kiküszöbölhető (5, 43).

BETEGEK ÉS MÓDSZER

Retrospektív adatfeldolgozás kapcsán összegyűjtöttük (2001–2013) a nanophthalmusos és relatív anterior microphthalmusos betegeink rendelkezésre álló adatait. Relatív anterior microphthalmusosnak tekintettük azt a beteget, akinél a bulbushossz nagyobb volt, mint 21 mm, és a cornea átmérő kisebb volt 11 mm-nél, olyan szemnyomás-emelkedésük volt (35-45 Hgmm), amely sekély elülső csarnokkal, illetve a csarnokzug elzáródásával járt, és ezt a megfelelően elvégzett YAG-lézer iridotómia nem oldotta meg. A lencseműtét indikációja az esetek többségében a konzervatív kezeléssel nem befolyásolható magas szemnyomás volt, két szemet kivéve, ahol a katarakta progrediálása miatt végeztük el a műtétet (4. beteg). Tiszta lencse extrakciót végeztünk 2 beteg 3 szemén. 11 szemben incipiens-progrediens homályok voltak a műtétre kerülő szemgolyókban amellet, hogy a szemnyomás magas volt.

1. táblázat: Preoperatív mérési eredmények

Kor (év)	Nem	Oldal	AL (mm)	K-értékek	WTW (mm)	Preop üv	PCL*	PCL**	
1	60	nő	o.d.	14,85	52,33/50,30	9,0	+13,0 D	+71,0D	+34,0 D
			o.s.	15,71	54,97/56,91	9,0	+ 8,0 D	+60,0D	+34,0 D
2	49	nő	o.d.	14,72	50,68/52,41	9,0	+14,0 D	+74,5D	+46,0 D
			o.s.	14,82	50,30/51,37	9,0	+15,0 D	+69,0D	+46,0 D
3	37	nő	o.d.	17,96	49,56/49,34	9,5	+6,0 D	+34,0D	+34,0 D
			o.s.	17,89	50,68/50,75	9,0	+6,0 D	+35,0D	+35,0 D
4	68	férfi	o.d.	18,48	46,38/47,49	10,0	+10,0 D	+37,0D	+37,0 D
			o.s.	18,50	46,49/47,69	10,0	+10,0 D	+35,0D	+35,0 D
5	56	nő	o.d.	19,75	44,70/46,30	10,5	+6,0 D	+34,0 D	+34,0 D
			o.s.	19,85	46,17/45,56	10,5	+6,0 D	+30,0 D	+30,0 D
6	44	nő	o.s.	14,85	52,16/53,07	9,0	+14,0 D	+70,0 D	+46,0 D

Relatív anterior microphthalmusos betegek

7	48	nő	o.d.	23,37	41,72/41,27	10,5	–	+23,5 D	+23,5 D
			o.s.	23,07	40,66/41,98	10,5	–	+24,5 D	+24,5 D
8	21	nő	o.d.	22,47	42,19/42,45	11,0	–	+26,0 D	+26,0 D

AL: Bulbushossz; K: Keratometriás értékek: K1/K2; WTW: Szaruhártya vízszintes átmérője; Preop üv: Műtét előtti szemüveg dioptria értéke; PCL* Emmetropizáló PCL igény; PCL** Beültetett PCL D-értékek

8 beteg 14 szemének adatait dolgoztuk fel. Hat beteg 11 szeme felelt meg a nanophthalmus kritériumainak. Egy beteg egy szeme korábbi műtétek sorozata után funkció nélkülivé vált, lencseműtét nem történt. Két beteg 4 szeme felelt meg a relatív anterior microphthalmus kritériumainak. A nyolc betegből 7 nő és 1 férfi volt. Átlagéletkor 47,8 év (21–66 év).

A keratometriás értékeket (K1, K2) IOL Master 5.4 készülékkel mértük (Carl Zeiss Meditec, Németország), a cornea átmérőt pedig mérőkörzővel. A mért adatokat, továbbá a műtét előtt viselt szemüveg, a kalkulált emmetropizáló PCL, valamint a beültetett PCL dioptria értékét az **1. táblázatban** tüntettük fel. A 8 beteg 14 szemén volt a lencseműtét előtt egy vagy több YAG-lézer iridotomia glaukómás roham vagy a részben zárt csarnokzug miatt. 2 beteg 2 szemén trabeculectomia és 1 beteg egy szemén vitrectomia történt hónapokkal a lencseműtét előtt szemnyomás-csökkentő céllal, de a szemnyomás nem normalizálódott. Két beteg 2 szemén intraoperatív végeztük a vitrectomiát pars plana behatolásból a lencseműtéttel egy ülésben a lencseeltávolítás után, kielégítő csarnokképzés céljából.

A hat nanophthalmusos beteg 11 szemén, a két relatív anterior microphthalmusos beteg 3 szemén végeztünk phakoemulsificatiót PCL-implantációval.

A lencseműtétet 5 betegnél általános anesztéziában, 3 betegnél retrobulbaris érzéstelenítésben végeztük. A betegek a műtét előtt Mannitol infúziót kaptak. A lencseműtét két beteg négy szemén limbalis behatolásból, hat beteg 10 szemén pedig clear cornea behatolásból történt, minden esetben hosszú alagútsebét képezve. A csarnok feltöltésére, térképzésre kohezív, nagymolekulású viscoelasztikus anyagot (Healon 5, Healon GV, esetenként Amvisc Plus) használtunk. A szűk pupillák mechanikus tágítására az esetek felében volt szükség, 2 beteg 4 szemén iris retractort is

használtunk. A capsulorhexis cystotommal, rhexis csipesszel vagy diathermias capsulotommal végeztük. A PCL-implantáció 3 mm-es seben át történt, a sebeket 10/0-ás nylon varrattal zártuk. A műtét kapcsán sebészi iridectomiát is készítettünk, egy esetben goniosynechiolysist is végeztünk.

EREDMÉNYEK

Preoperatív mérési eredmények

A nanophthalmusos betegek bulbus-hossza: 14,72 és 19,85 mm közötti, a csarnokmélység 1,8 mm–2,34 mm, a relatív anterior microphthalmusos betegek bulbus-hossza 22,0 mm–23,37 mm volt. Egyik anterior microphthalmusos betegünk ACD-értéke 2,60/2,48 mm a lencsevastagság 4,84/4,76 mm, a másiké 2,30/2,32 mm, lencsevastagság 4,76/4,72 mm volt. Keratometriás értékek: a nanophthalmusos csoportban K1-érték: átlag 49,21D (44,70 D–54,97 D) a K2 érték: átlag 50,0 D (45,56 D–56,91 D). Keratometriás értékek a relatív anterior microphthalmusos csoportban: K1: átlag: 41,52 (40,66–42,19), K2: átlag: 41,90 (41,27–42,45).

A preoperatív szemüvegeérték: +6,0 D és +14,0 D közötti volt a nanophthalmusos csoportban és nem vettek korrekciót a relatív anterior microphthalmusos betegek.

A cornea horizontális átmérője a nanophthalmusos csoportban 9,0–10,5 mm, a relatív anterior microphthalmusos betegekben 10,5–11,0 mm.

A tervezett emmetropizáló műlencse értékei a nanophthalmusos szemekben +30,0 D – +74,5 D volt, a relatív anterior microphthalmusos csoportban +23,5 D – +26,0 D. A beültetett műlencsék dioptria értékei 23,5–46,0 D között voltak (**1. táblázat**).

Az 1. beteg jobb szeme tompalátó volt gyermekkor óta. Műtét után viselt korrekciója mindkét szemem + 13,0 D.

A 2. beteg látóélessége szemüveggel nem volt tovább javítható a papilla és a hátsó pólus elváltozásai

miatt. A 6. beteg bal szemét operáltuk, falvastagság-fokozódás, retina és chorioidea redők magyarázzák a látóélességet. A 2. és 6. beteg szemüveg-igénye a műtét után 12,0 D lenne.

Intraoperatív komplikációk

Elülső tok és zonula sérülés nem volt. Hátsó tok sérült egy szemben a PCL behelyezése közben (technikai hiba folytán). A PCL egyik lábát az irishez rögzítettük 10/0-s Prolen varrattal. 2 szemben a lencsebehelyezés előtt pars plana behatolásból vitrectomiát végeztünk a virtuális csarnok elmélyítése céljából. Intraoperatív vérzés nem fordult elő.

Posztoperatív komplikációk

Korai: 7 szemben a 14-ből fibrines gyulladást észleltünk, ebből 6 megoldódott az alkalmazott konzervatív kezelés hatására.

Késői komplikációk: 1 beteg egy szemén a pupilla területében szervült fibrin membrán sebészi eltávolítását végeztük 2 héttel a primer műtét után (3. beteg jobb szeme).

Egy beteg egy szemén a PCL optikája 180 fokban az iris előtt látható (anterior optic capture), a szemnyomás kompenzált (14 Hgmm) (2. beteg jobb szeme).

A szemnyomás 20 Hgmm alatt maradt 13 szemben. Kezelés nélkül 2 beteg 4 szemében (13–17 Hgmm), 2 beteg három szemében monoterápia mellett (12–17 Hgmm), három hatóanyagú kombinált kezelés mellett 3 beteg 6 szemében (14–21 Hgmm). Egy beteg egy szemén: 30 Hgmm maradt a szemnyomás a phacoemulsifikáció után is (2. beteg bal szeme).

A látóélesség a lencseműtét előttivel azonos 7 szemben (0,2–1,0), javult a műtét után: 6 szemben (0,1–0,8), romlott 1 szemben (6 évvel a műtét után a korai posztoperatív 0,8-ról 0,4-re) (**2. táblázat**).

Glaukómás látótér-károsodás volt 11 szemben, 2 beteg 3 szemén nem volt felvehető a látótér fixálási nehézség, illetve hátsó pólus eltérések miatt. Ezen betegek látóélessége: 0,125–0,15 között volt.

2. táblázat. Pre- és posztoperatív lokális kezelés, szemnyomás és látóélesség értékek

Szám	Oldal	Műtét előtti terápia	Műtét előtti szemnyomás	Műtét utáni terápia	Műtét utáni szemnyomás	Műtét előtti BCVA	Műtét utáni BCVA
1	o.d.	Betaxolol+Pilocarpin	30,0 Hgmm	Brinzolamid+Timolol fix. komb..	21,0 Hgmm	0,2	0,2
	o.s.	Betaxolol+Pilocarpin	30,0 Hgmm	Brinzolamid+Timolol fix. komb..	20,0 Hgmm	0,5	0,5
2	o.d.	Betaxolol+Pilocarpin	30,0 Hgmm	Dorzolamid+Timolol fix komb.+Travoprost	14,0 Hgmm	3 mou	0,1
	o.s.	Betaxolol+Pilocarpin	31,0 Hgmm	Dorzolamid+Timolol fix komb.+Travoprost	30,0 Hgmm	2 mou	0,125
3	o.d.	Dorzolamid+Timolol fix+Pilocarpin	35,0 Hgmm	Dorzolamid+Timolol fix komb.+Travoprost	20,0 Hgmm	0,8	0,4
	o.s.	Dorzolamid+Timolol fix+Pilocarpin	35,0 Hgmm	Dorzolamid+Timolol fix komb.+Travoprost	19,0 Hgmm	0,7	0,7
4	o.d.	Betaxolol 0,5% 2x	18,0 Hgmm	Betaxolol 0,5% 1x	12,0 Hgmm	0,1	0,1
	o.s.	Betaxolol 0,5% 2x	16,0 Hgmm	Betaxolol 0,5% 1x	12,0 Hgmm	0,6	0,6
5	o.d.	Betaxolol+Pilocarpin fix komb	70,0 Hgmm	th. nélkül	17,0 Hgmm	0,7	0,8
	o.s.	Betaxolol+Pilocarpin fix komb	35,0 Hgmm	th. nélkül	13,0 Hgmm	0,9	1,0
6	o.s.	Brimonidin+Timolol fix k.+Bimanoprost	28,0 Hgmm	Brinzolamid+Timolol fix. komb.	18,0 Hgmm	szeou	0,15
7	o.d.	Latanoprost	45,0 Hgmm	th. nélkül	14,0 Hgmm	1,0	1,0
	o.s.	Latanoprost	45,0 Hgmm	th. nélkül	14,0 Hgmm	1,0	1,0
8	o.d.	Pilocarpin 2x	42-35 Hgmm	Brinzolamid 1%	17-13 Hgmm	0,5	0,7

A centrális csarnokmélység (ACD) az opus előtti átlag 2,16 mm-ről 3,74 mm-re mélyült, a zug megnyílása különböző mértékű volt (a csarnokzug szög (TIA) átlaga 38,7 fok (27,3–51,2).

MEGBESZÉLÉS

A microphthalmus a szemből egyik leggyakoribb kongenitális fejlődési rendellenessége, amelynek előfordulása 15/100 000 élve születésre. A kisméretű szemből egy vagy több jelentős strukturális defektus található (iris, lencse, chorioidea coloboma, retina ciszta, nervus opticus hypoplasia). Magyar szerzők nervus opticus cisztákat találtak microphthalmusos szemben (37).

A nanophthalmus a microphthalmus olyan speciális típusa, amelyben a szemből méretét tekintve kicsi, ugyanakkor jól formált és struktu-

rális defektus nélküli. *Duke-Elder* szerint nanophthalmusról akkor beszélünk, ha a szemből hossza a normálisnak a 2/3-a, 16–18 mm közötti, kifejezett hypermetropiával (7). *Seki és munkatársai* szerint nanophthalmusban a szemből tengelyhossza nem több mint 20 mm és 55-77%-ban fordul elő zárt zugú glaukóma (33). *Jung és munkatársai* szerint nanophthalmusban a tengelyhossz kisebb, mint 20,0 mm és nincs egyéb morfológiai malformáció. Ugyanakkor relatív anterior microphthalmusban a cornea átmérő 11 mm vagy kisebb, az elülső csarnokmélység 2,2 mm vagy kevesebb és a tengelyhossz 20,5 mm vagy több (19).

A recesszív öröklődésmentet mutató nanophthalmus az MFRP (Membrane Frizzled Related Protein) gén mutációjával hozható összefüggésbe. Normális körülmé-

nyek között az MFRP protein a 14. gesztációs héten detektálható először, amelyet a retinális pigment epithelium (RPE) és a corpus ciliare expresszál. Tehát az MFRP-gén jelenléte az embrióban szükséges ahhoz, hogy a szemből elérje a „normális” nagyságát a születés idejére, és a postnatalis emmetropizációs folyamathoz is nélkülözhetetlen. A születéskor a szemből átlagos hosszúsága 16,8 mm (41). Ezt a méretet a betegcsoportunkban 2 beteg négy szeme nem érte el felnőtt korában sem. Egy betegünk két szeme 1 mm-rel haladta meg a fenti méreteket felnőtt korában, ennek ellenére ezen betegek használható látóélességgel rendelkeznek.

Felnőttekben a kor előrehaladtával ezen kisméretű szembőlgyökben gyakori a szekunder komplikációként jelentkező zárt zugú glaukóma. A tengelyhossz 21 mm vagy

annál kisebb, a normálisnál nagyobb corneális görbületi értékekkel, a sclera és a chorioidea vastagabb a normálértéknél (35). Saját eseteinkben 8 szemben találtunk fokozott falvastagságot 1,7–2,1 mm között (normálérték 1,0–1,6 mm). Az irodalom szerint a felnőttkori normális csarnokmélység nőknél 3,42 mm ($\pm 0,32$ mm), férfiakban 3,48 mm ($\pm 0,36$ mm). A lencse vastagsága felnőttkorban: nőknél 4,13 mm ($\pm 0,40$ mm), férfiakban 4,19 mm ($\pm 0,47$ mm) (1). A cornea vízszintes átmérője újszülöttkorban 10 mm, felnőttkorban 11,5–11,7 mm (43).

A relatív anterior microphthalmusos betegekben a cornea átmérő 10,5 mm volt az egyik beteg mindkét szemén, 11,0 mm a másik beteg mindkét szemén. A csarnokmélység: 2,6/2,48 mm, a lencsevastagság 4,84/4,76 az egyik, a csarnokmélység 2,3/2,32 a lencsevastagság 4,76/4,72 mm volt a másik betegünkénél. A megnövekedett lencsevastagság mindkét betegnél a csarnokzug elzáródását okozta, a YAG-iridotomia hatástalan volt, a lencse sürgős eltávolítása eredményesen csökkentette a szemnyomást.

Nanophthalmusban gyakran alakul ki zárt zugú glaukóma mivel a lencse aránytalanul nagy a kisméretű szembolyóban. Ismert tény, hogy a lencse tömege az élet során évente 1-2 milligrammal növekszik és ez független a szembolyó méretétől (2,43).

A zárt zugú glaukóma kialakulásának feltételezett mechanizmusa:

- pupilláris blokk,
- plateau iris,
- a chorioidea expanzió és emiatt a lencse előre helyeződése.

Ha a zárt zugú glaukóma kialakulásában a lencse játszik szerepet, akkor az impressziós gonioszkópia alkalmazásával az impresszió hatására az iris csak kevésbé mozdul hátrafelé, alakja domború (konvex marad). Ha pupilláris blokk áll fenn, akkor az iris perifériája homorúvá (konkává válik). Amennyiben pedig plató iris konfigurációról van szó, akkor az impresszió hatására az iris homorulata nem terjed ki a perifériára és ez előrehelyezett corpus

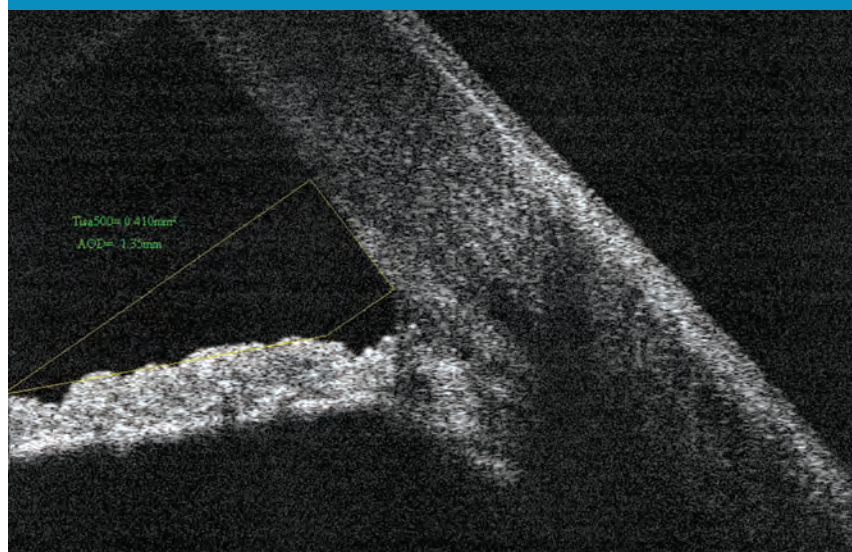
ciliaréra vagy irisgyökre utal. Mindezek vizsgálata 4 tükrű indentációs goniolencsével lehetséges (10). A gonioszkópia helyes értékeléséhez megalapozott ismeretek és gyakorlat szükséges. Sokat segít a pontos diagnózis és nélkülözhetetlen a helyes kezelési terv felállításában a szemészeti ultrahang valamint az UBM (ultrahangos biomikroszkópos), és a Pentacam-vizsgálat (34). A microphthalmusos és nanophthalmusos szemek esetében a legfontosabb vizsgálat a biometria, a szemtengelyhossz meghatározása, amely a diagnózis felállításához szükséges. Bár gyakran a hivatkozott irodalom (9) is kihagyja ezt, a műlencse dioptriájának megtervezéséhez azonban nélkülözhetetlen. A lencsevastagság mérése a nanophthalmusra jellemző térránytalanság kimutatásának eszköze, és ultrahanggal az A-scan görbén, valamint optikai biometriai készülékekkel (Zeiss IOL Master 5.02) is mérhető. A lencsetervezés további fontos bemenő adata, a keratometria meghatározása is fontos vizsgálómódszer. Ezeknél a betegeknél magas, gyakran 50 D feletti törőerő várható, de a keratoconusszal ellentétben itt nem jellemző a jelentős cornealis astigmia (1. táblázat K1- és K2-értékek). Lencsetervezésre itt

is, mint általában a rövid bulbusok esetén, a Hoffer-Q-képletet alkalmazzuk, de az átlagtól ennyire kifejezetten eltérő biometriai adatok esetén a megszokottól nagyobb posztoperatív ametropiára kell számítani.

Az UBM mellett az elülső szegmentum optikai koherencia tomográfia (AS-OCT) szintén alkalmas képalkotó módszer a microphthalmusos szemek kvalitatív és kvantitatív vizsgálatára (32).

Az újabb készülékek egyre nagyobb hányada alkalmas (a beállítások módosításával és/vagy előtétlencsék alkalmazásával) az elülső szegmentum leképezésére. Előnye az UBM-mel szemben, hogy nonkontakt, gyors, egyszerűen kivitelezhető vizsgálatról van szó, amelynek felbontása (5–15 μm) is meghaladja az ultrahang biomikroszkópiáét. Hátránya ugyanakkor, hogy relatíve tiszta törőközegeket igényel, a csarnokzug sokszor nehezebben látható vele, a corpus ciliare pedig egyáltalán nem vizsgálható, így bizonyos állapotokban (pl. plató iris, iridociliaris ciszta) nem helyettesítheti az UBM-et (26). Nanophthalmusos, microphthalmusos szemek esetében elsősorban a gyakran igen szűk, vagy zárt csarnokzug vizsgálatára használható. A vizsgálat

1. ábra: Phakoemulsificatio és műlencse implantatio utáni csarnokzug elülső szegmentum OCT felvétele AOD 500 és a TISA 500 értékekkel



elemzése során nemcsak a képi megítélésre, hanem objektívizálható mérésekre is lehetőség nyílik (1. ábra) (pl. AOD – angle opening distance, TISA – trabecular-iris-space area (20, 22, 25, 29, 30).

A sekély elülső csarnok objektív vizsgálatára alkalmasak a Scheimpflug-képkalkotás elvén működő kamerák, amelyekkel elülső csarnok mélység térkép készíthető, mérhető a csarnokvolumen, és a csarnokzug szöge (11). A microphthalmusos szemek megnövekedett lencse/bulbushossz hányados vizsgálatára pedig a lencsetervezéshez használt alacsony koherenciájú optikai reflektometria elvén működő készülék (pl. Lenstar) a legalkalmasabb.

Az említett különböző elven működő elülső szegmentum vizsgáló berendezések, egymást kiegészítve és nem helyettesítve, alkalmasak a rövid tengelyhosszú szemek vizsgálatára.

A mikrosebészeti technikák finomodásával párhuzamosan egyre több prospektív és retrospektív tanulmány látott napvilágot, amelyekben a szemészek a lencse eltávolítását és a műlencse-beültetést választották a szemnyomás normalizálására, vagy összehasonlították krónikus zárt zugú glaukómában a trabeculectomia és a phakoemulsificatio hatását a szemnyomás csökkentésére. Phakoemulsificatio hatására a csarnok szignifikánsan mélyebb lesz, a csarnokzug szélesebb, mindez pozitív hatással van a szemnyomás alakulására (6, 18, 31). UBM-mel vizsgálva 1996-ban magunk is hasonló eredményeket kaptunk glaukómás betegeket vizsgálva mind a szemnyomás csökkenését, mind a csarnokzug megnyílását illetően (3).

1997-ben Fleck és munkatársai vizsgálták a sebészi és a YAG-lézer iridotomia hatását a szemnyomásra nem nanophthalmusos betegeknél. Véleményük szerint nincs szignifikáns különbség a sebészi és a lézeres kezelés hosszú távú hatását illetően (12).

Az általunk vizsgált betegcsoportban 3 páciens kivételével végeztek



2. ábra: Jellegzetes nanophthalmusos arc kicsi, mélyen ülő szemekkel

egy vagy több lézer iridotomiát évekkel a lencseműtét előtt. A 3 anterior microphthalmusos szemben (7. és 8. beteg) az iridotomia után is csak kevesebb, mint negyed kvadránsban nyílt meg a csarnokzug, a szemnyomás nem normalizálódott, emiatt sürgős lencseműtétet végeztünk.

Eseteinkben a lencseműtét indikációja a konzervatív terápiára nem reagáló magas szemnyomás volt 9 nanophthalmusos szemben, egy beteg két szemén pedig a lencsehomályok fokozódása (4. beteg). A jelenlegi irodalmi ajánlásokkal összhangban magunk is a phakoemulsificatio és PCL-implantáció műtét mellett döntöttünk egyéb szemnyomás-csökkentő műtét helyett, mérlegelve és felkészülve a komplikációs lehetőségekre is.

A műtét kapcsán nehézséget okozhatnak: mélyen ülő kis szemek (2. ábra), extrém sekély csarnok, szűk, esetleg letapadt pupilla. Tanácsos a műtét előtt Mannisolt alkalmazni, és ha mód van rá, akkor általános anesztéziában operálni. A megfelelő mély altatás a bulbus teljes relaxációját biztosítja és a vérnyomás lehető legalacsonyabb szinten tartása pedig a chorioidea véráramlásának csökkentésével segíthet a chorioidea vérzés, az expulzív vérzés elkerülésében. Nagy figyelmet kell fordítani a sebek elhelyezésére, valamint arra, hogy megfelelő hosszú alagutat képezzünk, ezzel valamint a relaxált állapotú bulbus biztosításával az iris prolapsusa elkerülhetővé válik. Nem könnyű feladat az

extrém sekély csarnok elmélyítése, amelyet a relatíve nagy tömegű, előbbre helyeződött lencse, valamint a pozitív intravitreális nyomás magyaráz. Megfelelő viszkozitású, nagy molekulásúlyú viszkózus anyag használata elengedhetetlen. A szűk pupilla mechanikus tágítása nem elegendő, iris hurkok alkalmazásával megfelelő tágasságú pupillát kapunk. A capsulorhexis cystotommal (oldalára fektetve vezetjük be), egyes esetekben diathermias capsulotommal végeztük. Microcapsulorhexis csipesz is alkalmas eszköz lehet. Ellentétben egyes irodalmi ajánlásokkal vitrectomiát a lencse eltávolítása előtt közvetlenül nem alkalmaztunk (4, 44). Egy betegünkönél a lencse bimanuális eltávolítását követően nem mélyült el a csarnok megfelelően, ezért vitrectomiát végeztünk pars plana behatolásból infúzió alkalmazása nélkül. Így lehetővé vált a PCL-implantációja, amelyet nemcsak ebben az esetben sebészi iridectomia készítése követett. Betegünk ezen szemén 14 hónapos követési idő után is 20 Hgmm alatt maradt a szemnyomás.

Varma és munkatársai a műtét első lépéseként a pars plana vitrectomiát végezték, ezt követte a phakoemulsificatio. Ezután tokfeszítő gyűrűt helyeztek be (hogy a műlencse minél hátrébb a tokban tudjon elhelyezkedni), amelyet endocyclophotocoagulatio és goniosynechiolysis követett. A műlencsét sikerült a tokba helyezniük, egy héttel a primer műtét után azonban malignus

glaukóma alakult ki, amely nem ritka szövődmény nanophthalmusos szemek esetében (40). Mi ezt a megoldást nem alkalmaztuk ebben a betegcsoportban, bár van logika a gondolatmenetben, mivel így a kifejezett üvegtesti nyomást csökkenteni lehet.

A malignus glaukóma mellett egy másik lehetséges komplikáció nanophthalmusos szemekben az uveális effúziós szindróma (8). Diagnosztizálásban az ultrahangos B-scan vizsgálat mellett az OCT-nek van szerepe. Az uveális effúziós szindróma előfordulhat szignifikáns gyulladás esetén is, de sokkal inkább nanophthalmusban és megvastagodott hátsó fal eseteiben. Az uveális effúzió műtéti megoldása a teljes vastagságú sclerectomia, sclerectomiával vagy anélkül (14). Ezt a megoldást hatásosabbnak tartják koreai szerzők és egyszerűbbnek is, mint a vortex véna dekompresziót

önmagában. Az eljárás indirekt módon vortex véna dekompresziót is jelent, kevesebb a komplikációja is (21). Magunk ilyen beavatkozást nem végeztünk, de mint sebészi lehetőségét megfontolásra érdemesnek tartjuk.

KÖVETKEZTETÉSEK

Az extrém rövid bulbusok eseteiben a szemnyomás normalizálásában a lencseműtét jelentős szerepet kaphat és ma már az első választandó műtét lehet. A látóélesség javulása is várható. Ennek mértéke azonban különböző, függ a hátsó szegmentum elváltozásaitól és az esetleg már fennálló glaukómás károsodástól. A mai tudásunk alapján úgy véljük, hogy nem kell éveket várni a lencseműtéttel, nem kell megvárni az akut glaukómás roham kialakulását, a korai műtéttel több esélyünk lehet a glaukómás látótér-ká-

rosodás kivédésére. Az intraoperatív komplikációk megfelelő felkészüléssel nagyrészt elkerülhetők vagy újabb műtéttel orvosolhatók (uveális effúzió, retina leválás, csarnokvíz misdirectio). Javasolt minden olyan esetben, amikor a vizsgáló biomikroszkópos réslámpás vizsgálattal sekély csarnokot talál, a szemnyomás-mérés mellett ismételt gonioszkópiás vizsgálat, A- és B-képes ultrahangvizsgálat, elülső szegmentum OCT-vizsgálat elvégzése is. Ismerve a szemnyomás, a bulbus hossz, a csarnokmélység, a lencsevastagság és a zugi képletek adatait, jó döntést hozhatunk a beavatkozások sorrendjét illetően.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki Holló Gábor professzor úrnak valamint Kóthy Péter adjunktus úrnak a gonioszkópiák elvégzéséért és értékeléséért.

IRODALOM

- Atchison DA, Markwell EL, Kasthurirangan S, et al. Age-related changes in optical and biometric characteristics of emmetropic eyes. *Journal of Vision* 2008; 8(4):29, 1–20.
- Augusteyn RC. Growth of the Human Eye Lens. *Mol Vis.* 2007 Feb 23; 13: 252–7.
- Bausz M, Csákány B, Németh J, et al. Ultrasound Biomicroscopy and Follow-up of IOP in Glaucoma. ESCRS Congress Abstract 1996; p. 33. Göteborg
- Chan FM, Lee L. Nanophthalmic Cataract Extraction. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004 Oct 32; (5): 535–8 Letter to editor.
- Day AC, Mac Laren RE, Bunce C, et al. Outcomes of Phakoemulsification and Intraocular Lens Implantation in Microphthalmos and Nanophthalmos. *J Cat Refract Surgery* 2013; 39: 87–96.
- Devereux JG, Foster PJ, Baasanhu J, et al. Anterior Chamber Depth Measurement as a Screening Tool for Primary Angle Closure Glaucoma in an East Asian Population. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 257–63.
- Duke-Elder S. Normal and Abnormal Developments. Congenital Deformities. *System of Ophthalmology* 1964; 3 (2): 488–495. St. Mosby, Louis, Mo.
- Elagouz M, Stanesco-Segall D, Jackson TL. Uveal Effusion Syndrome. *Survey of Ophthalmology* 2010; 55 (2): 134–145.
- Elder MJ. Aethiology of Severe Visual Impairment and Blindness in Microphthalmos. *Brit J Ophthalmol* 1994; 78: 332–334.
- European Glaucoma Society. Ajánlások a Glaucoma Terminológiájára, Diagnosztikájára és Kezelésére. 2. Kiadás. Dogma Kiadó ISBN: 88–87434–14–X Magyar Fordítás: dr. Tamás László, dr. Holló Gábor. 1. fejezet 11. old. Gonioszkópia
- Famaz M, Tang M, Huang D. Optical Coherence Tomography Assessment of Angle Anatomy Changes After Cataract Surgery. *Am J Ophthalmol* 2007; 144 (3): 464–465.
- Fleck BW, et al. A Randomized Prospective Comparison of Operative Peripheral Iridectomy and NdYAG Laser Iridotomy. *Brit J Ophthalmol* 1997; 81: 884–888.
- Friedman DS. Who needs an iridotomy? *Brit J Ophthalmol* 2001; 85: 1019–1021 doi:10.1136/bjo. 85.9.1019 Editorial
- Ghazi NG, Richard CP, Abazari A. A modified Ultrasound-guided Surgical Technique for the Management of the Uveal Effusion Syndrome in Patients with Normal Axial Length and Sclera Thickness. *Retina* 2013; 33 (6): 1211–9.
- Hereditary Ocular Disease. Nanophthalmos, Simple. <http://disorders.eyes.arizona.edu/disorders/nanophthalmos-2> Letöltve: 2014.08.24.
- Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254 (5035): 1178–1181.
- Huang G, Gonzales E, Lee R, et al. Association of Biometric Factors with Anterior Chamber Angle Widening and Intraocular Pressure Reduction After Uneventful Phakoemulsification for Cataract. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38 (1): 108–16.
- Jakobi PC, et al. Primary Phakoemulsification and Intraocular Lens Implantation for an Acute Angle Closure Glaucoma. *Ophthalmology* 2002; 109: 1579–1603.
- Jung KI, Yang JW, Lee YC, et al. Cataract Surgery in Eyes with Nanophthalmos and Relative Anterior Microphthalmos. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 1161–1168.
- Kim M, Park KH, et al. Changes in Anterior Chamber Configuration

after Cataract Surgery as Measured by Anterior Segment Optical Coherence Tomography. Korean J Ophthalmol 2011 Apr; 25 (2): 77–83.

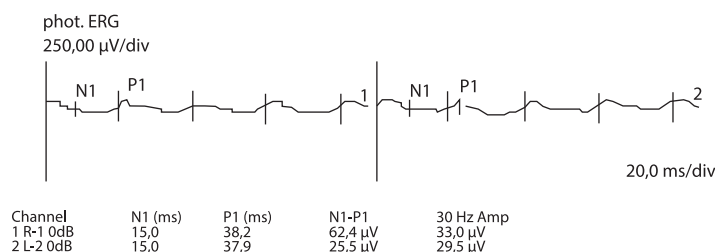
21. Kong M, Kim JH, Kim SJ, et al. Full-thickness Sclerotomy for Uveal Effusion Syndrome. Korean J Ophthalmol 2013 August; 27 (4): 294–298.
22. Konstantopoulos A, Hossain P, Anderson DF. Recent Advances in Ophthalmic Anterior Segment Imaging: A New Era for Ophthalmic Diagnosis? Brit J Ophthalmol 2007 Apr; 91 (4): 551–7.
23. Kumar M, Das T, Kesarwani S. Spectral Domain Optical Coherence Tomography Finding in Posterior Microphthalmos. Clin Exp Optom 2012; 95 (6): 651–652
24. Lam DS, Leung DY, Tham CC, et al. Randomized Trial of Early Phacoemulsification Versus Peripheral Iridotomy to Prevent Intraocular Pressure Rise After Acute Primary Angle Closure Glaucoma. Ophthalmology 2008 Jul; 115 (7): 1134–40.
25. Mei L, Zhonghao W, Zhen M, et al. Lens Thickness and Position of Primary Angle Closure Measured by Anterior Segment Optical Coherence Tomography. Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology 2013 4: 81. doi:10.4172/2155-9570.1000281
26. Narayanasvami A, Sakata LM, He MG, et al. Diagnostic Performance of Anterior Chamber Angle Measurements for Detecting Eyes with Narrow Angles: An Anterior Segment OCT study. Arch Ophthalmol 2010 Oct; 128 (10): 1321–7.
27. Nolan W. Anterior Segment Imaging: Ultrasound Biomicroscopy and Anterior Segment Optical Coherence Tomography. Curr Opin Ophthalmol 2008 Mar; 19 (2): 115–21.
28. Nonaka A, Kondo T, Kikuchi M, et al. Cataract Surgery for Residual Angle Closure After Peripheral Laser Iridotomy. Ophthalmology 2005; 112 (6): 974–79.
29. Rao A, Padhi TR, Jena S, et al. Atypical Features of Nanophthalmic Macula – A Spectral Domain. OCT study. BMC Ophthalmol 2012; 12: 12.
30. Ricardo CJ, Radhakrishnan S, Bell N, et al. Reproducibility of Scleral Spur Identification and Angle Measurement Using Fourier Domain Anterior Segment Optical Coherence Tomography. J Ophthalmol 2012; 487309. Pubmed online 2012. November 1. doi:10.1155/2012/487309
31. Sakata LM, Lavanya R, Friedman DS, et al. Comparison of Gonioscopy and Anterior Segment Ocular Coherence Tomography in Detecting Angle Closure in Different Quadrant of the Anterior Chamber Angle. Ophthalmology 2008 May; 115 (5): 769–74.
32. Sapna S, Grigg JR, Higgins RA. Nanophthalmos: Ultrasound Biomicroscopy and Pentacam Assessment of Angle Structures Before and After Cataract Surgery. Case report J Cataract Refract Surg 2006; 32: 1052–1055.
33. Seki M, Fukuchi T, Ueda J, et al. Nanophthalmos: Quantitative Analysis of Anterior Chamber Angle Configuration Before and After Cataract Surgery. Brit J Ophthalmol 2012; (96): 1108–16.
34. Serrano JC, Hodgkins PR, Taylor DS, et al. The Nanophthalmic Macula. Brit J Ophthalmol 1998; 82 (3): 276–279.
35. Shiono T, Shoji A, Mutoh T, et al. Abnormal Sclerocytes in Nanophthalmos. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1992; 230 (4): 348–351.
36. Sundin OH, Dharmaraj S, Bhutto IA, et al. Developmental Basis of Nanophthalmos: MFRP is Required for Both Prenatal Ocular Growth and Postnatal Emmetropization. Ophthalmic Genet Mar 2008; 29 (1): 1–9.
37. Szabó A, Seres A, Németh J. Papillagödör ellenoldali microphthalmussal és látóideg-cisztákkal szövődött esete. Szemészet 2003; 149: 43–45.
38. Tham CC, Kwong YY, et al. Phacoemulsification Versus Combined Phakotrabeculectomy in Medically Uncontrolled Chronic Angle Closure Glaucoma with Cataract. Ophthalmology 2009; (116): 725–731.
39. Tham CC, Kwong YY, et al. Phacoemulsification Versus Trabeculectomy in Medically Uncontrolled Chronic Angle-Closure Glaucoma Without Cataract. Ophthalmology 2013; (120): 62–67.
40. Varma DK and Ahmed IK. Management of Angle Closure in the Nanophthalmic Patient. Glaucoma Today com 2011. March
41. Weiss AH, MD, Kousseff BG, Ross EA, et al. Complex Microphthalmos. Arch Ophthalmol 1989; 107: 1619–1624.
42. Weiss AH, MD, Kousseff BG, Ross EA, SMC, et al. Simple Microphthalmos. Arch Ophthalmol 1989; 107: 1625–33.
43. Wilson ME, Jr, Trivedi RH, Pandey SK. Pediatric Cataract Surgery. Lippincott Williams Wilkins ISBN 0-7817-4307-9 Chapter 7: p. 32. The Growth of the Eye.
44. Wu W, Dawson DG, Sugar A, et al. Cataract Surgery in Patients with Nanophthalmos: Results and Complications. J Cataract Refract Surg 2004 Mar; 30 (3): 584–90.
45. Yap JC, Park J, Duguid G. Pars Plana Vitrectomy and Lensectomy for a Nanophthalmic Cataract Eye. (2009) 23, 1488–1489. doi:101038/eye.2008.199. Published online 4 July 2008.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Bausz Mária, 1085 Budapest, Mária u. 39.
E-mail: bauszmaria@t-online.hu

Erratum

A Szemészet 2014. 3. számának 129. oldalán található 2. B ábra alsó része hibás, amiért a szerző és olvasóink elnézését kérjük, alább közöljük a javított ábrarészt.



Az acanthamöba keratitis klinikai képe, diagnosztikája és kezelése

SZENTMÁRY NÓRA^{1,2}, BERTHOLD SEITZ², NAGY ZOLTÁN ZSOLT^{1,3}

¹Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest
(Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt egyetemi tanár)

²Saarvidéki Egyetem, Szemészeti Klinika, Homburg/Saar, Németország
(Igazgató: Prof. Dr. Berthold Seitz egyetemi tanár)

³Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Egészségügyi Diagnosztikai Intézet, Szemészeti Klinikai Ismeretek Tanszék, Budapest
(Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt egyetemi tanár)

Az acanthamöba keratitisszel jelentkező betegek mintegy 83-93%-a kontaktlencse viselő. Az acanthamöba fertőzés diagnózisát – a módszerek szenzitivitásának és specificitásának sorrendjében – polimeráz-lánreakcióval, konfokális biomikroszkópiával, mikrobiológiai tenyésztéssel és hisztopatológiai vizsgálat segítségével állíthatjuk fel. Az acanthamöba keratitis jellegzetes klinikai képét pseudodendritiform epitheliopathia, perineuritis, gyűrű alakú vagy multifokális stromalis infiltrátumok jellemzik. E mellett ritkábban megfigyelhető limbitis konjunktivális infiltrátummal vagy elülső uveitis is. Az acanthamöba keratitis konzervatív és sebészi kezelését ezidáig csak esettanulmányok írták le, randomizált kontrollált klinikai tanulmány által szerzett tapasztalat nem áll rendelkezésre. Amennyiben a diagnózist időben felállítjuk, az acanthamöba keratitist „három-terápiával” (Polihexamid, Propamidinisoethionat, Neomycin) javasolt kezelnünk, amelyet egy éven át szükséges fenntartanunk. Terápiarezisztens esetekben cornealis krioterápia, amnionmembrán-transzplantáció, crosslinking kezelés vagy terápiás célú perforáló keratoplasztika elvégzésére lehet szükség. A szaruhártya-átültetés prognózisát javítja, amennyiben azt megelőzően legalább 3 hónapon át szaruhártya-gyulladás nem volt megfigyelhető a betegnél.

Acanthamoeba keratitis – clinical presentation, diagnosis and treatment

In 83-93% of the acanthamoeba keratitis cases, patients are usually contact lens wearers. Acanthamoeba keratitis is diagnosed – with descending order of sensitivity and specificity – through Polymerase-Chain-Reaction (PCR), confocal biomicroscopy, in-vitro-cultivation and histopathologic examination. The typical clinical appearance of acanthamoeba keratitis includes pseudodendritiform epitheliopathy, perineuritis, ring infiltrate or multifocal stromal infiltrates and in some cases limbitis with infiltration of the conjunctiva and/or sterile anterior uveitis. Information on reliability and efficacy of the medical/surgical therapy of acanthamoeba keratitis are only published in case series. They are not verified through randomised controlled clinical trials so far. By early diagnosis, triple-topical-therapy (Polyhexamid, Propamidinisoethionat, Neomycin) is recommended for treatment of acanthamoeba keratitis. Even if diagnosed early, topical therapy should be continued for 1 year. In therapy-resistant cases cryotherapy, amniotic membrane transplantation, crosslinking therapy, therapeutic keratoplasty might be necessary. The prognosis of keratoplasty following acanthamoeba keratitis is more favourable, if there were no signs of infection at least during 3 months before keratoplasty.

KULCSSZAVAK Acanthamöba keratitis, diagnózis, terápia, szövődmények

KEYWORDS Acanthamoeba keratitis, diagnosis, therapy, complications

Az *acanthamöba keratitis* diagnózisának felállítása a szemorvos számára különösen nehéz feladat lehet. Ennek oka, hogy a betegség rendkívül sokszínű klinikai megjelenése – különösen annak korai stádiumában – a herpeses, bakteriális vagy gombás keratitishez megtévesztően hasonlíthat (1, 2). Ennek ellenére a beteg sorsára nézve döntő, hogy a helyes diagnózist minél előbb felállítsuk, és idejekorán megkezdjük az adekvát kezelést. Csak így kerülhetjük el az *acanthamöba keratitis* igen nehezen kezelhető és rendkívül rossz prognózisú előrehaladott klinikai formáinak megjelenését.

Acanthamöba talajból, uszodavízből, klimatizáló berendezésekből és csapvízből is izolálható, azonban egészséges emberek orr- és garatnyálkahártyájában is megtalálható (1). Az *acanthamöba* fertőzésnél a protozoonok adhézióját a humán sejtekhez egy általuk termelt enzim segíti (2). E mellett az általuk termelt metalloproteinázok, valamint szerin- és cisztein-proteinázok a szaruhártya epithelsejtjeinek és keratocytáinak károsodását okozzák (2). Feltételezések szerint az *acanthamöbák* a szaruhártyaidegek mentén tudnak mozogni és emellett idegrost-károsodáshoz is vezetnek a szaruhártyában (3).

Az *acanthamöbák* következő klinikai megjelenési formái ismertek:

- A vegetatív forma vagy más néven trofozoita mérete mintegy 25-40 μm ; baktériumokból, algákból és gombákból táplálkozik. Az enterobaktériumok az *acanthamöbák* számára különösen kedvező táplálékot jelentenek. Egyes *acanthamöba* speciesek bekebelezik a baktériumokat és szimbiózisban élnek velük (1).
- A hosszan fennmaradó formája az *acanthamöbának* a dupla falú ciszta, amelynek mintegy 13-20 μm a mérete. A cisztaklórozásnak, antibiotikumoknak és hosszú ideig tartó alacsony hőmérsékletnek (-15°C , 15 hónapon keresztül) (4), ezen kívül magas dózisu UV- és γ -sugárzásnak is

ellenál, azokat túléli (5). Akár 24 éven át is fennmaradhat (1).

Az *acanthamöbákat* jelenleg morfológiájuk alapján *Pussrad és Pons* klasszifikációs sémája szerint osztjuk csoportokra (6), valamint *Siothard et al.* (7) csoportostása a 12 rDNA-szekvencia típust használja fel (T1–T12). Ezidáig kimutathatóan keratitist az *A. castellani*, *A. polyphaga*, *A. hatchetti*, *A. culbertsoni*, *A. rhysodes*, *A. lugdunensis*, *A. quina* és *A. griffini* speciesek okoztak (6, 7).

EPIDEMIOLOGIA

Az *acanthamöba keratitis* első leírása az 1970-es évekből származik (8). A 80-as években az *acanthamöba* okozta keratitisek száma drasztikusan növekedett a fokozódó kontaktlencse-használatnak köszönhetően (9). Az 1990-es években már évente 30 000 kontaktlencse-viselőből 1 személy *acanthamöba keratitis*ben betegedett meg (Nagy-Britanniában és Hongkongban) (10). Jelenleg a kontaktlencse-viseléshez kapcsolódóan jelentkező keratitiseknek mintegy 5%-át jelentik *acanthamöba keratitisek* (11). Az *acanthamöba keratitis*ben megbetegedő személyek mintegy 83-93%-a kontaktlencse viselő (12). A betegség leggyakrabban lágy, hosszabb viselésű lencsék használatakor jelentkezik, ezért egyes szerzők inkább a napi viselésű lencsék használatát javasolják (10). Az irodalomban ortokeratológiai kontaktlencsék viselőinél az *acanthamöba keratitis* mintegy 30%-kal gyakoribb, mint lágykontaktlencse-viselőknél (13). Az *acanthamöba keratitis* kockázatát megnöveli a kontaktlencsében fürdőzés és a lencsék csapvízzel történő tisztítása (14). *Johnston et al.* kimutatták, hogy kizárólag a hidrogén-peroxidot tartalmazó kontaktlencse tisztító oldatoknak van az összes ismert *acanthamöba* species elleni fertőtlenítő hatása (15). A kontaktlencsét nem viselő betegek körében az *acanthamöba keratitis* kialakulásának nagyobb a valószínűsége amennyiben sérülés, fertőzött vízzel való kap-

csolat, illetve rossz szocioökonómiai környezet szerepel az anamnézisben (16).

AZ ACANTHAMÖBA KERATITIS DIAGNOSZTIKÁJA

Javasolt a betegek konzervatív (csepp) terápiájának 1-2 napra történő felfüggesztése annak érdekében, hogy az *Acanthamoebát* a nyert mintából nagyobb valószínűséggel igazoljuk (17). A szaruhártya steril hockey késsel történő fokális abrázióját követően az eltávolított epithelium egy részét hisztopatológiai vizsgálat céljából formalinba, egy részét 0,9% NaCl oldatba teszszük mikrobiológiai kultúra készítése vagy polimeráz lánreakció (PCR) végzése céljából (17). Amennyiben az abradatból nem tudunk diagnózishoz jutni, fokális biopszia végzése (lamellaris keratectomia) javasolt (17). Minden esetben javasolt a kontaktlencse-tárolót is mikrobiológiai vizsgálatra küldeni, a benne lévő tárolófolyadékmal együtt.

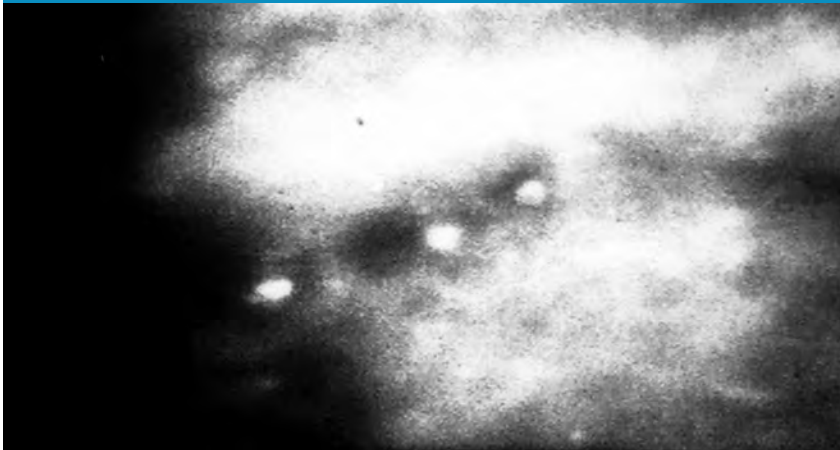
A következőkben specifitásuk és szenzitivitásuk sorrendjében említjük meg az *acanthamöba keratitis* diagnosztikus módszereit.

A polimeráz-lánreakció (PCR) szenzitivitása 84-100%, specificitása 100% és gyors diagnosztikus módszer (60 perc). A módszer hátránya mégis, hogy a már élettelen kórokozó DNS-ét és RNS-ét is kimutatja (17).

A 90-es évek óta tudjuk, hogy az *acanthamöba* ciszta konfokális biomikroszkópia segítségével kimutatható (1. ábra). A módszer szenzitivitása és specificitása 90% feletti, azonban segítségével csak a ciszták mutathatóak ki, a trophozoiták nem (18) és a vizsgálat csak gyakorlott vizsgáló esetében eredményes.

A fenti módszerekkel szemben az *acanthamöba* mikrobiológiai tenyésztés segítségével történő igazolásának szenzitivitása és specificitása csupán 0-77% (19). A tenyésztéshez két különféle módszer használható. Az első módszer segítségé-

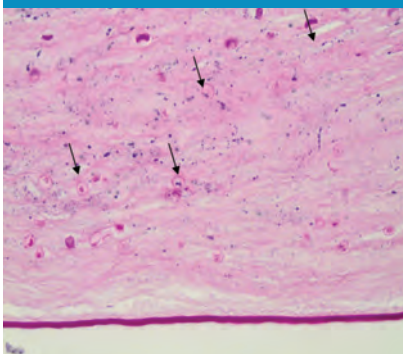
1. ábra: Acanthamöba ciszták konfokális mikroszkóppal igazolhatóak a szaruhártya stromában



vel az acanthamöbák egy *Eschericia colival* bevont agar gélre kerülnek, amelyen növekedésük hatására finom hullámos vonalak jelennek meg (17). A második módszer során a centrifugálást követően kialakult szedimentum fáziskontraszt mikroszkópos vizsgálatát végzik (20). Hátrány, hogy az első módszer vizsgálati eredményére akár 3 hetet is várhatunk (mire növekedést mutat az *acanthamöba*), e mellett a minta feldolgozása közben az acanthamöbák sérülhetnek, különösen a második módszer esetén.

Hisztopatológiai festések segítségével az *acanthamöbák* mintegy 31-65% szenzitivitással mutathatóak ki a hámkaparekból. Az ide tartozó festések a „Periodic-Acid-Schiff” (PAS), Masson, Gram, Giemsa, Grocott-

2. ábra: Acanthamöba ciszták szövettani vizsgálattal igazolhatóak (nyilak) a szaruhártya stromában (PAS festés)



Methamin-Silber és Calcofluor fehér festési módszerek. A szaruhártya-átültetés során nyert cornealis szövetből természetesen jóval nagyobb szenzitivitással és specifitással mutatja ki a szövettani vizsgálat az *acanthamöbát* (2. ábra) (21).

ACANTHAMÖBA KERATITIS

Klinikai tünetek

Az *acanthamöba keratitis*es betegek mintegy 90%-át kezdetben félrediagnosztizáljuk. Az acanthamöba keratitis legtöbb tünete nem különbözik a vírusok, baktériumok, illetve gombák okozta keratitisek klinikai jeleitől. E mellett a betegek 0-23%-ában kevert fertőzésről (*acanthamöba*+bakteriális vagy *acanthamöba*+gombás) van szó (17).

Az *acanthamöba keratitis*re jellemző egy igen lassan romló klinikai kép, amely az antibakteriális kezelésre nem reagál. A gyakran jelen lévő perineuritis hatására a betegek erős fájdalomról panaszkodnak, valamint az idő múlásával a szaruhártya érzékenysége csökken (17). Ez tovább növeli a lehetőségét annak, hogy a klinikai kép alapján tévesen keratitis herpetica legyen a diagnózisunk.

Az acanthamöba keratitis klinikai jelenei:

- pseudodendritiform epitheliopathia,
- perineurális infiltrátumok,

- ringinfiltrátum (gyűrű alakú beszűrődés),
- stromalis infiltrátumok,
- ritkán steril elülső uveitis, scleritis, széles perifériás elülső synechiák, szekunder glaukóma, iris atrófia, cataracta matura vagy chorioretinitis is megjelenik.

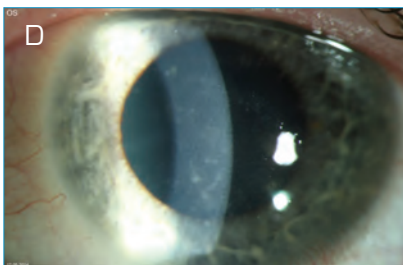
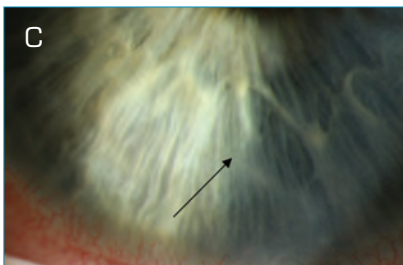
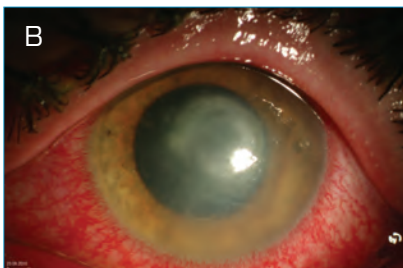
Az acanthamöba keratitis es betegek mintegy 50%-ában a betegség első két hetében epitheliális elváltozások jelennek meg. Ez jelenthet epithel egyenetlenséget, epitheliális homályokat, mikroeróziókat vagy mikrocisztákat (2) (3. A ábra). A tipikus acanthamöba okozta ún. „pseudodendritiform epitheliopathiát” a herpeses keratitis dendriticitól a hámsziányok elágazódásainak végén lévő kiszélesedések hiánya különbözteti meg (2).

Az első hónapban a betegek 2,5-63%-ban látható perineuritis. A gyulladást a szaruhártyaidegek mentén elhelyezkedő trophozoiták okozzák. Ezek a perineurális infiltrátumok többnyire radier elhelyezkedésűek, legtöbbször a limbustól indulóan a centrum felé haladnak és idővel az idegrostok pusztulásához vezetnek (17) (3. C ábra).

Az első hónapban a betegek mintegy 20%-ában jelenik meg gyűrű alakú infiltrátum (ringinfiltrátum) (3. B ábra). Ez az infiltrátum polimorfonukleáris leukocitákból, anti-gén-antitest-komplexből és komplementből álló gyűrű a stromában (2). Amennyiben hámsziány jelenik meg, az kemotaktikus hatású a leukocytákra (23). Az *acanthamöba keratitis*esek későbbi kórlefolymában mintegy a betegek 50%-ában írtak le ringinfiltrátumot (2). Limbális érújdoképződés jellemzően az izoláltan megjelenő *acanthamöba keratitis*ekben nem látható (2).

Bakteriális keratitisben jellemzően monofokális infiltrátum, gombás keratitisben satelita infiltrátumok láthatóak. Ezzel szemben az *acanthamöba keratitis* centrális vagy paracentrális multifokális stromális infiltrátumok jellemzik (3. D. ábra) (2). Ritkán limbitis is megjelenik (17). Amennyiben késői stádiumban látjuk az acanthamöba

3. ábra: Pseudodendritiform epitheliopathia (A), Ringinfiltratum (B), Perineuritis (nyíl) (C), Multifokális stromalis infiltrátumok (D) acanthamöba keratitisben



keratitisese betegeket, részben a lokális gyógyszeres kezelés toxicitása, részben az acanthamöbák által szecernált proteolitikus enzimek hatására a szaruhártya elvékonyodása, beolvadása és perforációja is előfordulhat (2).

Esettanulmányok beszámolnak arról, hogy *acanthamöba keratitisben* steril elülső uveitis is megjelenik (17), azonban intraocularis fertőzés jellemzően nem látható.

Az *acanthamöba keratitis* késői következményeihez tartozhatnak scleritis, széles elülső synechiák, szekunder glaukóma, iristropia, cataracta matura és chorioretinitis megjelenése (24, 25). Egy *acanthamöba keratitis*t követő enucleatio kapcsán zárt zugú glaukómát is leírtak a csarnokzug *acanthamöba* infiltrációja nélkül (25).

Az acanthamöba keratitis terápiája

Sajnálatos módon az *acanthamöba keratitis* konzervatív és sebészi terápiájának biztonságosságával és hatékonyságával kapcsolatosan csak esettanulmányok jelentek meg, randomizált kontrollált klinikai tanulmány eredményei nem ismeretesek.

A Német Szemorvostársaság Kornea Szekciója 2011 szeptemberében hívott életre egy Acanthamöba Keratitis Regisztert, amelynek segítségével retro- és prospektív módon minden németországi beteg adatainak összesítése tervezett. A Német Regiszterben jelenleg már 151 beteg szerepel.

GYÓGYSZERES TERÁPIA

Diamidinek és biguanidok

A Diamidinek mint például a Propamidinisioethionat (Brolene), Hexamidindiisoethionat (Hexacyl) vagy Dibromopropamidin (Golden Eye) (1. táblázat) megnövelik a mikroorganizmusok citoplazma membránjának permeabilitását. In vitro vizsgálatok eredményei szerint 0,1% koncentrációnál hatékonyak a diamidinek trophozoiták és ciszták ellen (26).

A propamidinisioethionat (Brolene) használata különféle *acanthamöba speciestek* esetén más és más koncentrációban javasolt, hogy a ciszták elpusztítása sikeresen megtörténjen. Sajnálatos módon rezisztenciáról is már beszámoltak (27).

A dibromopropamidin (Golden Eye) a Brolene helyett használható, több esettanulmány szerint az *acanthamöba keratitis* gyógyulását támogatja (28). A Brolene egy nemzetközi gyógyszerertári hálózaton keresztül egyénileg rendelhető meg Nagy-Britanniából (2).

A biguanidok a légzőenzimeket gátlják (1. táblázat). A Polihexamid (Lavasept) és Chlorhexidin (Curasept) gyógyszerertárból megrendelhető készítmények (2).

Antibiotikumok

A neomycin elpusztítja a trophozoitákat, valamint a bakteriális felülfertőződés megakadályozása céljából használatos. Ezek kívül a szaruhártyában található baktériumok számának csökkentésével megvonjuk az Acanthamoebáktól a táplálékot (2).

Szteroidos cseppek

A szteroid cseppek adása a ciszták megnyílását és a trophozoiták szaporodását segíti, azonban előrehaladott *acanthamöba keratitisben* a gyulladást tüneteket kedvezően mérsékelhetik. A helyi szteroid cseppek használata sohasem javasolt antiszeptikumok használata nélkül. E mellett a meg gondolatlanul adott szteroidtartalmú cseppek hosszú időn át elfedhetik a jellegzetes klinikai képet. *Darts és munkatársai* sze-

1. táblázat: Az acanthamöba keratitis javasolt terápiája (3 hatóanyag)

DIAMIDIN	BIGUANID	ANTIBIOTIKUM
Propamidin Isethionat 0,1% (Brolene®)	PHMB (Polihexametilén Biguanid) 0,02% (Lavasept®)	Neomycin
Hexamidin Di-Isethionat 0,1% (Hexacyl®)	Chlorhexidin 0,02% (Curasept®)	
Dibromopropamidin Isethionat 0,15% (Golden Eye®)		

rint az *acanthamöba keratitis*es betegeknek az első hetekben adott szteroidos cseppek rossz vizuális prognózishoz vezetnek (29).

Gombaellenes szerek

Annak ellenére, hogy az *acanthamöba* ciszták az azolokkal szemben rezisztensek, Miconazol és Clotrimazol használatát leírták a közelmúltban közlemények *acanthamöba* keratitisben. Ugyanígy *acanthamöba* keratitisben a helyi és szisztémás voriconazol kezelés sikerességéről is beszámoltak (30). Egy frissen megjelent tanulmány szerint *in vitro* a natamycinnek és a povidon-jodidnak tulajdoníthatunk cisztákat károsító hatást, egyéb gomba ellenes szereknek, diamidineknek és biguanidoknak kevésbé. Klinikai tanulmányok ezzel kapcsolatosan azonban nem ismertek (31).

A gyógyszeres terápia összefoglalása

Összefoglalva az *acanthamöba* keratitis jelenlegi javasolt kombinált terápiaja Polyhexamid és Propamidinisoethionat/Dibromopropamidin Isethionat (2, 17) (1. táblázat). A betegek az első két napban a cseppeket éjjel és nappal óránként kapják, ezt követően a 6. napig óránként, de csak nappal. Az ezt követő 4 hétben 2 óránkénti csepegtetés elégséges. Emellett számos szerző beszámol topikális Neomycin napi 5×-i használatáról (2). Terápiarezisztens esetekben a Polihexamid Chlorhexidinre cserélhető vagy a Polihexamid hatóanyag-koncentráció növelhető 0,06%-ra, a Clorhexidin koncentráció 0,2%-ra.

A fenti 3 hatóanyag kombinált terápia (diamidin, biguanid és antibiotikum) használata legalább egy éven át javasolt, de nem áll jelenleg kontrollált multicentrikus tanulmány rendelkezésünkre, amely a klinikusok számára vezérfonalul szolgálhatna.

Érdekes módon az Egyesült Államokban a szemorvosok 97,6%-a két hatóanyagot, 47,6%-a mono-

terápiát használ az *acanthamöba* keratitis kezelésében (32).

MŰTÉTI TERÁPIA

A topikális terápia megkezdése előtt érdemes epithel abráziót végezni. Ezáltal mechanikusan csökkenthetjük a kórokozók számát és a gyógyszer hatóanyagok is jobban penetrálnak a corneába (2).

Amennyiben a konzervatív kezelés segítségével javulást nem érünk el, corneális krioterápiát, amnionmembrán-transzplantációt, terápia keratoplasztikát vagy esetleg fotodinámiás terápia (crosslinking) alkalmazhatunk.

In vitro tanulmányok szerint, noha az *acanthamöba* ciszták többszöri fagyasztásos-felolvasztásos ciklusokat túlélnek, ezáltal mégis fejlődési képességük korlátozódik (4). Így a corneális krioterápia az *acanthamöba* keratitis kiegészítő kezeléséhez tartozik. Ilyen esetekben az érintett stromaterület, vagy a tervezett transzplantátum környezetének cryos szonda segítségével történő fagyasztására kerül sor (17). Közvetlenül a keratoplasztika előtt a krioterápiát cirkuláris alkalmazzuk a bulbus megnyitása előtt, minden gócot kb. 3 másodpercig elhelyezve (–80 °C).

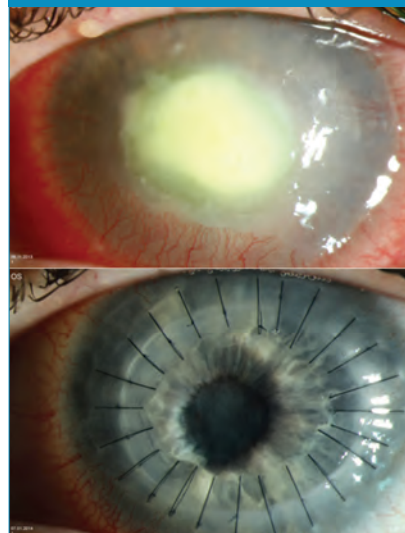
Egyes tanulmányok arról számolnak be, hogy amnionmembrán-transzplantáció segítségével az *acanthamöba* keratitisben jelen lévő hámhiányok vagy fekélyek recidívamentesen gyógyíthatóak. Az amnionmembrán felhasználására „Patch”, „Graft” vagy „Sandwich” formájában kerül sor (13).

Egyes szerzők a fotodinámiás terápia alkalmazását (crosslinking) terápiarezisztens keratitisekben javasolják. Ilyenkor a fotoszenzibilizáló szer aktiválódása után szabad oxigénradikálok keletkeznek, amelyek a kórokozók sejtmembránját vagy nukleotidjait károsítják (33). Egy 2011-es esettanulmányban (3 szem) a szerzők a crosslinking kezelést terápia rezisztens *acanthamöba keratitis*es kezelésére sikeresen alkalmazták (34).

Amennyiben aktív gyulladás áll fenn és az *acanthamöbák* a perifériás szaruhártya-területeket és a limbuszt is infiltrálják, keratoplasztika elvégzése nem javasolt, mivel annak kimenetele kétséges (17). Ezzel szemben azonban éppen az *acanthamöba keratitis* kiterjedt válása előtt érdemes keratoplasztikát végezni, hogy a szaruhártya excíziója még „az épben” megtörténhessen. Amennyiben szaruhártya abscessus vagy perforáció miatt sürgős szaruhártya-átültetésre van szükség és az eltávolított szövetben még *acanthamöba* jelenléte igazolható, javasolt a három hatóanyagú cseppterápia alkalmazása a műtétet követő egy éven át (17).

Perforált szaruhártyafekély esetén előnyös a mechanikus nyomást elkerülő excimer lézeres keratoplasztika elvégzése. Elliptikus infiltrátum esetén ellipszis alakú excimer lézeres keratoplasztika is végezhető

4. ábra: Tömött, mélyre terjedő centrális stromalis infiltrátum és szaruhártya-ereződés bakteriálisan felülfertőzött *acanthamöba* keratitisben (A). Helyes terápia (három hatóanyag) alkalmazásával, ellipszis alakú excimer lézeres áchaud keratoplasztikát követően a szaruhártya neovaszkularizáció regresszióba, hámhiány nem látható (B)



(4. ábra). A 193 nm hullámhosszú lézersugarak a trepanációs szél mentén is acanthamöba pusztulásához vezethetnek (35).

Amennyiben elektív keratoplasztikát megelőzően legalább 3 hónapon át nem igazolhatóak *acanthamöba keratitisre* utaló jelek, annak ellenére, hogy a lokális cseppeket elhagytuk, a transzplantátum 5

éves túlélése 100%-ot, 10 éves túlélése 67%-ot érhet el (2).

KÖVETKEZTETÉSEK

Az acanthamöba keratitis jellemző klinikai jeleihez pseudodendritiform epitheliopathia, perineuritis, gyűrű alakú vagy multifokális stromális infiltrátumok tartoznak (36). Ritkábban limbitis, conjunctivális

infiltráció vagy steril elülső uveitis is megjelenhetnek. Amennyiben időben felállítjuk a helyes diagnózist, a három hatóanyagú lokális kezeléssel jól gyógyítható, noha a cseppeket 1 éven át adnunk kell. Terápiarezisztens esetekben cornealis krioterápia, amnionmembrán-transzplantáció, keratoplasztika vagy crosslinking végezhető (37, 38, 39).

IRODALOM

- Meltendorf C, Duncker G. Acanthamöben- Keratitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2011; 228: R29–R43.
- Szentmáry N, Göbels S, Matoula P, et al. Die Acanthamöbenkeratitis – ein seltenes und oft spät diagnostiziertes Chamäleon. *Klin Monbl Augenheilkd* 2012; 229: 521–8.
- Moore MB, McCulley JP, Kaufman HE, Robin JB. Radial keratoneuritis as a presenting sign in Acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology* 1986; 93: 1310–5.
- Gupta S, Das SR. Stock cultures of free-living amebas: effect of temperature on viability and pathogenicity. *J Parasitol* 1999; 85: 137–9.
- Aksozek A, McClellan K, Howard K, et al. Resistance of Acanthamoeba castellanii cysts to physical, chemical, and radiological conditions. *J Parasitol* 2002; 88: 621–623.
- Pussard M, Pons R. Morphologies de la paroi kystique et taxonomie du genre Acanthamoeba (Protozoa, Amoebida). *Protistologica* 1977; 13: 557–610.
- Stothard DR, Hay J, Schroeder-Diedrich JM, et al. Fluorescent oligonucleotide probes for clinical and environmental detection of Acanthamoeba and the T4 18S rRNA gene sequence type. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2687–2693.
- Naginton J, Watson PG, Playfair TJ, et al. Amoebic infection of the eye. *Lancet* 1974; 2: 1537–1540.
- Schaumberg DA, Snow KK, Dana MR. The epidemic of Acanthamoeba keratitis: where do we stand? *Cornea* 1998; 17: 3–10.
- Seal DV. Acanthamoeba keratitis update – incidence, molecular epidemiology and new drugs for treatment. *Eye (Lond)* 2003; 17: 893–905.
- Acharya NR, Lietman TM, Margolis TP. Parasites on the rise: a new epidemic of Acanthamoeba keratitis. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 292–293.
- Carvalho FR, Foronda AS, Mannis MJ, et al. Twenty years of Acanthamoeba keratitis. *Cornea* 2009; 28: 516–519.
- Watt K, Swarbrick HA. Microbial keratitis in overnight orthokeratology: review of the first 50 cases. *Eye Contact Lens* 2005; 31: 201–208.
- Hammersmith KM. Diagnosis and management of Acanthamoeba keratitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 327–331.
- Johnston SP, Sriram R, Qvarnstrom Y, et al. Resistance of Acanthamoeba cysts to disinfection in multiple contact lens solutions. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 2040–2045.
- Sharma S, Garg P, Rao GN. Patient characteristics, diagnosis, and treatment of non-contact lens related Acanthamoeba keratitis. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1103–1108.
- Dart JK, Saw VP, Kilvington S. Acanthamoeba keratitis: diagnosis and treatment update 2009. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 487–499.
- Pfister DR, Cameron JD, Krachmer JH, et al. Confocal microscopy findings of Acanthamoeba keratitis. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 119–128.
- Mathers WD, Sutphin JE, Folberg R, et al. Outbreak of keratitis presumed to be caused by Acanthamoeba. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 129–142.
- Aspöck H. Grundzüge der Diagnostik. In: Hiepe T, Lucius R, Gottstein B. *Allgemeine Parasitologie mit den Grundzügen der Immunologie, Diagnostik und Bekämpfung*. Stuttgart: Parey in MVS Medizinverlage; 2006. p. 477.
- Sharma S, Athmanathan S, Atha-Ur-Rasheed M, et al. Evaluation of immunoperoxidase staining technique in the diagnosis of Acanthamoeba keratitis. *Indian J Ophthalmol* 2001; 49: 181–6.
- Awwad ST, Petroll WM, McCulley JP, et al. Updates in Acanthamoeba keratitis. *Eye Contact Lens* 2007; 33: 1–8.
- Papathanassiou M, Gartry D. Sterile corneal ulcer with ring infiltrate and hypopyon after recurrent erosions. *Eye* 2007; 21: 124–126.
- Herz NL, Matoba AY, Wilhelmus KR. Rapidly progressive cataract and iris atrophy during treatment of Acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology* 2008; 115: 866–869.
- Kelley PS, Dossey AP, Patel D, et al. Secondary glaucoma associated with advanced Acanthamoeba keratitis. *Eye Contact Lens* 2006; 32: 178–182.
- Larkin DF, Kilvington S, Dart JK. Treatment of Acanthamoeba keratitis with polyhexamethylene biguanide. *Ophthalmology* 1992; 99: 185–191.
- Ficker L, Seal D, Warhurst D, et al. Acanthamoeba keratitis – resistance to medical therapy. *Eye (Lond)* 1990; 4 (Pt 6): 835–838.
- Wright P, Warhurst D, Jones BR. Acanthamoeba keratitis successfully treated medically. *Br J Ophthalmol* 1985; 69: 778–82.
- Robaei D, Carnt N, Optom B, et al. The impact of topical corticosteroid use before diagnosis on the outcome of acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology* 2014; 121: 1383–8.
- Amoils SP, Heney C. Acanthamoeba keratitis with live isolates treated with cryosurgery and fluconazole. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 718–720.
- Sunada A, Kimura K, Nishi I, et al. In vitro evaluations of topical agents to treat acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology* 2014; 121: 2059–65.
- Oldenburg CE, Acharya NR, Tu EZ, et al. Practice patterns and opinions in the treatment of acanthamoeba keratitis. *Cornea* 2011; 30: 1363–8.
- Szentmáry N, Goebels S, Bischoff M, Seitz B. Photodynamische Therapie (PDT) bei infektiöser Keratitis. *Ophthalmologie* 2012; 109: 165–70.
- Khan YA, Kashiwabuchi RT, Martins SA, et al. Riboflavin and ultraviolet light a therapy as an adjuvant treatment for medically refractive Acanthamoeben keratitis: report of 3 cases. *Ophthalmology* 2011; 118: 324–31.
- Szentmáry N, Langenbacher A, Kus MM, et al. Elliptical nonmechanical corneal trephination – Intraoperative complications and long-term outcome of 42 consecutive penetrating keratoplasties. *Cornea* 2007; 26: 414–420.
- Kettesy B, Módos L, Komár T, Berta A. (Acanthamoeba keratitis in patients with contact lens wear in the Department of Ophthalmology in Debrecen.) *Ophthalmologie* 2010; 107: 537–42.
- Szentmáry N, Daas L, Matoula P, et al. Acanthamöbenkeratitis. *Ophthalmologie* 2013; 110: 1203–1210.
- Kettesy B, Komár T, Berta A, Módos L. (Acanthamoeba keratitis). *Orv Hetil* 2008; 149: 2037–45.
- Süveges I, Tóth J, Bausz M, et al. Keratoplasztika Acanthamöba által okozott keratitisekben. *Szemészet* 2001; 138: 179–183.

Beszámoló a 2014. évi londoni Eucornea kongresszusról

Az Eucornea kongresszus az európai cornea- és szemfelszíni betegséggel foglalkozó szemészek éves találkozója. Idén 5. alkalommal került megrendezésre. Mint eddig minden alkalommal, most is az ESCRS kongresszushoz csatlakozva, részben időbeli átfedéssel zajlott. Ebben az évben a konferencia egyik fő témája a cross-linking kezelés volt, a közös Eucornea – ESCRS szimpózium is ezzel foglalkozott.

Az idei kongresszuson nem annyira a klinikai előadások, műtéteknél kérdések hoztak újdonságot, inkább a kutatásban elért eredmények voltak jelentősek. Ezek közül négyet érdemes kiemelni.

Az első: a Fuchs dystrophia pathogenezisében és konzervatív kezelésében felvetett újdonságok. Az ezzel foglalkozó szekciókban elemezték az oxidatív stressz kóros szerepét a Fuchs dystrophia kialakulásában. In vitro kísérletekben hatásosnak találtak bizonyos antioxidáns anyagokat, így az N-acetil ciszteint, a lítiumot és a sulforaphane-t az oxidatív stressznek kitett endothel épségének megőrzésében. Szintén foglalkoztak azzal, hogy hogyan lehet az endothel-proliferációt beindítani a cornealis endothel-sejtekben. A cornealis endothelsejtek ugyanis főmélőskben nem képesek szaporodni, mivel a mitózis G1 fázisban gátolva van. A ROCK-inhibitor olyan enzim, ami képes megszüntetni ezt a gátlást, ezáltal lehetségessé válik pl. Fuchs dystrophiásokon a betegség progressziójának megakadályozása. Szintén várható, hogy a jövőben lehetőség lesz az endothelsejtek apoptózis általi pusztulásának kivédésére génterápia segítségével. Az antiapoptózis gén beviteléhez vektorként fel lehet használni bizonyos lentivírusokat, újabban pedig a kevésbé veszélyes kalciumfoszfát nanopartikulumokkal próbálkoznak.

A második érdekes téma az volt, hogy hogyan lehetséges az endothelsejtek pótlása Fuchs dystrophiában és pseudophakiás bullosus keratopathiában tenyésztett endothel-sejtekkel. Az ezzel kapcsolatos kutatásai eredményéről *Kinoshita professzor* számolt be Japánból. Elmondta, hogy a tenyésztés során az első számú nehézséget, az erősen korlátozott proliferációs képességet a már fentebb említett ROCK-inhibitor, valamint csontvelő-eredetű mesenchimális őssejtek alkalmazása segítségével győzték le. A másik nagy probléma az volt, hogy az endothelsejtek hajlamosak a fibroblasztos transformációra. Próbálkozásaik során megtalálták annak a módját, hogy hogyan tudják megőrizni a sejtek endothel jellegét TGF- β ta signaling gátlásán keresztül. A tenyésztett sejteket az elülső csarnokba injektálták, és 3 óra hason fekvés után a sejtek megtapadtak egy rétegben a cornea hátsó felszínén. A korábbi években már ismertetett állatkísérletek után az idén az újdonság az volt, hogy az első három betegen is meg-

történt a tenyésztett endothelsejtek beültetése, mindhárom esetben sikeresen.

A harmadik izgalmas téma az volt, hogy hogyan lehet felépíteni egy szaruhártyát különböző alkotóelemekből, hogyan működnek a különböző „tissue engineering” technikák.

A cornea nagy részét alkotó extracelluláris mátrix képzésére az egyik technika kollagéntermelő sejteket: pl. cornealis fibroblastokat, köldökzsinór mesenchimális őssejtek használ, amelyek kitermelik a maguk stromális extracelluláris mátrix-rétegét. Sok ilyen réteget egymásra helyezve keletkezik egy corneastromához hasonló képződmény, amely aztán alkalmazható részleges vagy teljes vastagságú hiány pótlására. Egy másik módszer alkalmazása kor amnionból, halpikkelyből, patkányfarokból, stb. kivont kollagént speciális összetételű oldatba helyeznek, amiből egy gél keletkezik. Ebből a vizet kipréselve, vagy cross-linking kezelésnek alávetve megfelelő szilárdságú stromapótló anyag keletkezik. Ennél a technikánál nem csak kész kollagént lehet felhasználni, a kollagénrostokat meg lehet termeltetni rekombináns módszerrel is. Végül kísérletek történtek a corneastroma 3D nyomtatással történő előállítására is. A létrehozott megfelelő szilárdságú extracelluláris „vázba” utólag lehet bejuttatni a megfelelő sejteket (pl. cornealis fibroblasztok, cornealis stromális őssejtek, zsír eredetű mesenchimális őssejtek). Ha erre a kész stromára tenyésztéssel epitheliális őssejteket illetve endothelt növesztünk, amire már szintén vannak sikeres próbálkozások, gyakorlatilag létrehozunk egy mesterséges, beültethető cornea-transzplantátumot.

Végül azt az összefoglaló előadást említem, amit *Kruse professzor* tartott Németországból a limbális őssejtek „fészkeről”. Tudjuk, hogy a cornealis epithelsejtek őssejtjei a limbusban a hám legalsó rétegeiben, ún. fészkekben helyezkednek el. Ahhoz azonban, hogy ezek az őssejtek megfelelően működjenek, szükség van arra, hogy a velük szomszédos stroma támogató környezetet biztosítson számukra. A támogató környezet részben szolubilis faktorokból (növekedési faktorok, kommunikációs faktorok) áll. Másrészt több stromasejt (mesenchimális őssejtek, limbális melanociták, speciális immunsejtek) közvetlen interakcióban vesz részt az epitheliális őssejtekkel. Itt az extracelluláris mátrix is különbözik a stroma többi részétől. Az előadás rávilágított arra, hogy nem elég a tenyésztett epitheliális őssejteket ráültetni a szemfelszínre, megfelelő környezetet is biztosítani kell a számukra.

Füst Ágnes
Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika,
Budapest