

SZEMÉSZET

OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA



Az anterior szegment optikai koherencia tomográfia és az ultrahang biomikroszkópia szerepe a conjunctiva naevusok diagnosztikájában

A diabéteszes makulaödéma korszerű kezelése

Mineralokortikoid-antagonista kezelés krónikus centrális serosus chorioretinopathiában

A szaruhártya vizsgálata konfokális mikroszkóppal

Camurati-Engelmann-betegség szemészeti érintettségével

A magyar szemészet nagy egyéniségei. Alberth Béla (1925–2006)

Impresszum

Szerkesztőbizottság elnöke:

Dr. Németh János

Főszerkesztő:

Dr. Sziklai Pál

Főszerkesztő helyettes:

Dr. Dégi Rózsa

Rovatvezetők:

Cataracta és refractív sebészet:

Dr. Vámosi Péter

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 Promenade Publishing House Kft.

1125 Budapest, Tusnádi u. 19.
Postacím: 1535 Budapest, Pf. 804

Felelős vezető: a PPH Kft. ügyvezetője

Lapigazgató: Veress Pálma

Lapmenedzser:

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

Marketing asszisztens:

Magyar Dóra
E-mail: magyar.dora@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 Promenade Publishing House Kft.-nél

Szemészet © 2016. Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írás 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

Az anterior szegment optikai koherencia tomográfia és az ultrahang biomikroszkópia szerepe a conjunctiva naevusok diagnosztikájában

153

Role of anterior segment optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy in the diagnosis of conjunctival nevi

TÓTH-MOLNÁR EDIT, VIZVÁRI ESZTER, SKRIBEK ÁKOS,
VÖRÖS ANDRÁS, SZIKLAI PÁL

A diabéteszes makulaödéma korszerű kezelése

Pontszerző továbbképző közlemény, tesztkérdésekkel

160

Current treatment of diabetic macular edema

PAPP ANDRÁS

Mineralokortikoid-antagonista kezelés krónikus centrális serosus chorioretinopathiában

175

Mineralocorticoid antagonist therapy in chronic central serous chorioretinopathy

GERGELY RÓBERT, KOVÁCS ILLÉS, SÁNDOR GÁBOR,
NAGY ZOLTÁN ZSOLT, ECSÉDY MÓNKA

A szaruhártya vizsgálata konfokális mikroszkóppal

181

Examination of cornea using confocal microscopy

FLASKÓ ZSUZSA, MÓDIS LÁSZLÓ

Camurati-Engelmann-betegség szemészeti érintettségével

Esetbemutatás

190

Camurati-Engelmann's disease with ocular symptoms — Case report

VOLEK ÉVA, SALOMVÁRY BERNADETT, CZIRJÁK SÁNDOR

A magyar szemészet nagy egyéniségei. Alberth Béla (1925–2006)

195

Great eminences in the field of Hungarian ophthalmology — Béla Alberth (1925–2006)

BALLA SZABOLCS

Az anterior szegment optikai koherencia tomográfia és az ultrahang biomikroszkópia szerepe a conjunctiva naevusok diagnosztikájában

TÓTH-MOLNÁR EDIT¹, VIZVÁRI ESZTER¹, SKRIBEK ÁKOS¹, VÖRÖS ANDRÁS², SZIKLAI PÁL¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Szemészeti Klinika (igazgató: Prof. Dr. Facskó Andrea egyetemi tanár), ²Patológiai Intézet, Szeged (igazgató: Prof. Dr. Iványi Béla egyetemi tanár)

Célkitűzés: A conjunctiva naevusok a leggyakrabban előforduló melanocitás kötőhártya elváltozások. A klinikai megjelenési formájuk rendkívül változatos, ami gyakran okoz diagnosztikai, differenciáldiagnosztikai nehézségeket. Jelen vizsgálatunk célkitűzései a következők voltak: 1. a conjunctiva naevusok morfológiai karakterisztikájának felmérése; 2. a naevusok anterior szegment optikai koherencia tomográfiás (AS-OCT) jellegzetességeinek összegzése; 3. az AS-OCT és az ultrahang biomikroszkópia (UBM) diagnosztikai szerepének összehasonlítása; 4. a sebészileg eltávolított naevusok esetében a szövettani eredmény és az AS-OCT lelet jellegzetességeinek összevetése.

Módszerek: Minden elváltozást fotodokumentáltunk. AS-OCT és (18 éves kor felett, a kooperáció függvényében) UBM vizsgálat történt. A sebészileg eltávolított naevusok szövettani feldolgozásra kerültek.

Eredmények: Az általunk vizsgált 57 conjunctiva naevus 54,4%-a volt erősen pigmentált, 15,8%-uk amelanotikusnak bizonyult. AS-OCT vizsgálattal a naevusok 61,4%-ában detektáltunk intralézionális cisztákat, míg a réslámpás és az UBM vizsgálat kevésbé szenzitívnek mutatkozott (40,3% vs. 28,5%). UBM-mel minden vizsgált naevus hátsó felszíne vizualizálható volt, míg az AS-OCT a naevusok 89,4%-a esetében tette láthatóvá a hátsó felszínt. A szövettanilag subepithelialis típusúnak bizonyult naevusok esetében az epithelréteg AS-OCT vizsgálattal mérhető volt, míg compound és junctionális naevusok esetében különálló epithelréteg nem volt megkülönböztethető.

Következtetések: A naevusok belső szerkezetének vizsgálatában az AS-OCT az UBM-nél szenzitívebbnek mutatkozott. Erősen pigmentált, előemelkedő naevusok esetében azonban az UBM bizonyult alkalmasabb modalitásnak a léziók hátsó felszínének vizualizálhatósága miatt. A naevusok szövettani típusa és a léziót borító epithelréteg vastagsága korrelációt mutatott.

Role of anterior segment optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy in the diagnosis of conjunctival nevi

Purpose: Conjunctival nevi are the most frequently diagnosed melanocytic lesions of the conjunctiva. The clinical manifestations are greatly variable which may result in diagnostic difficulties and differential diagnostic confusions. Therefore aims of the present study were: 1. to assess the morphologic features of conjunctival nevi; 2. to delineate the anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT) characteristics of these lesions; 3. to compare AS-OCT and ultrasound biomicroscopy (UBM) as diagnostic tools in these alterations and 4. to correlate histological results with the AS-OCT pictures in case of surgically excised nevi.

Methods: All lesions were photo-documented. AS-OCT and UBM (over the age of 18 years, depending on the cooperation) were performed. Surgically excised lesions were admitted to histological examinations.

Results: In our series of 57 conjunctival nevi, 54.4% were highly pigmented, 15.8% proved to be amelanotic. AS-OCT could detect intralésional cysts in 61.4% of the nevi, while slit-lamp and UBM proved to be less sensitive (40.3% vs. 28.5%). UBM could visualize the posterior margins of all nevi, while AS-OCT proved to be less sensitive with the detection of 89.4% of posterior nevus margins. Normal epithelial thickness could be measured with AS-OCT in case of subepithelial nevi, while no distinct epithelial layer could be detected in compound and junctional nevi.

Conclusions: Superiority of AS-OCT over UBM was demonstrated in visualizing internal structures of conjunctival nevi. UBM proved to be a better tool in case of highly pigmented and remarkably elevated nevi. Correlation was found between the histological type of the nevus and the thickness of the epithelial layer covering the lesion.

KULCSSZAVAK conjunctiva naevus, AS-OCT, UBM

KEYWORDS conjunctival nevus, AS-OCT, UBM

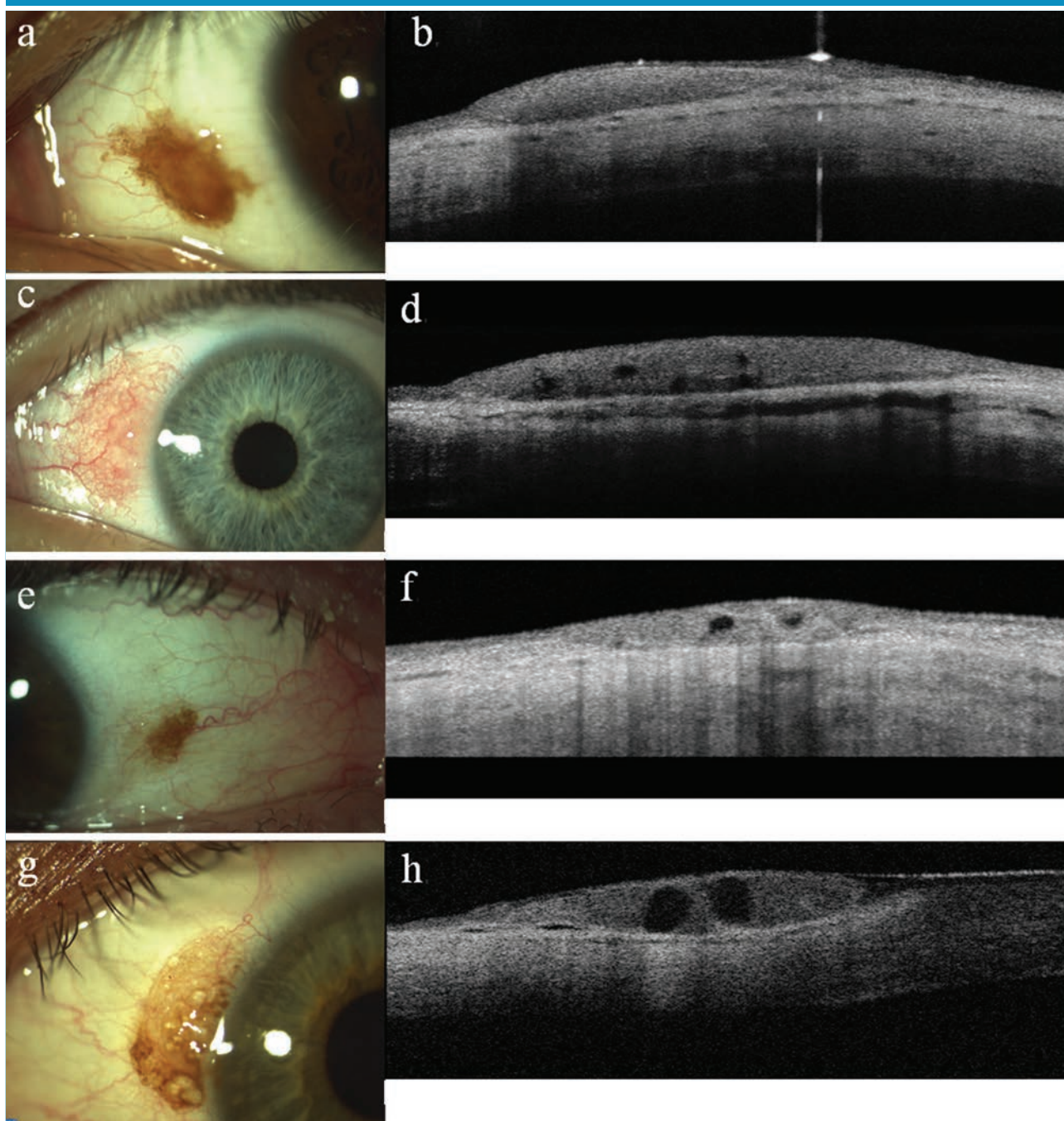
BEVEZETÉS

A conjunctiva naevusok a leggyakrabban előforduló szemfelszíni benignus tumorok, bár a pontos incidencia nem ismert (21). Klinikai megjelenési formáik igen nagy vál-

tozatossága gyakran okoz differenciáldiagnosztikai nehézségeket (7, 9, 12). Ugyan a conjunctiva naevusok malignizációs hajlama alacsony, 1% alatti, azonban a conjunctiva melanomák akár ötöde

előzetesen fennálló naevus malignus transzformációjából alakulhat ki (11, 19). Tekintettel arra, hogy a kaukázusi népcsoportban a conjunctiva melanomás esetek száma folyamatosan növekszik, minden

1. ábra: Conjunctiva naevusok kliniko-morfológiai (a, c, e, g) és anterior szegment optikai koherencia tomográfiás (AS-OCT; b, d, f, h) képe. Pigmentált lézió (a) az AS-OCT képen intralézionális ciszták nélkül (b). Amelanotikus naevus réslámpával is látható cisztákkal (c), amelyek jelenlétét az AS-OCT vizsgálat is alátámasztotta (d). Apró, pigmentált conjunctiva naevus, réslámpás vizsgálattal ciszták nem láthatóak (e), az AS-OCT felvételen azonban detektálhatóak (f). Pigmentált conjunctiva naevus, az intralézionális ciszták mind réslámpás vizsgálattal (g), mind az AS-OCT felvételen (h) detektálhatóak



potenciális prekursor elváltozás diagnosztizálása és megfelelő kezelése kiemelten fontos (5). A conjunctiva naevusok klinikai követése során a réslámpás vizsgálat mellett az elváltozások fotodokumentációja elengedhetetlen. Az elmúlt két évtizedben a képalkotó eljárások rohamos fejlődésével új lehetőségek segítik a szem elülső szegmentuma patológiás folyamatainak diagnosztikáját. Az 1990-től elérhető ultrahang biomokroszkóp minden korábbi lehetőségnél nagyobb felbontásban tette vizsgálhatóvá a szem elülső szegmentumát (13). Az 50 MHz-es mód 5-6 milliméteres mélységi penetrációt és kb. 25 mikrométeres felbontást tesz lehetővé. Az utóbbi években, a klinikai gyakorlatban széles körben alkalmazott spektrál domain optikai koherencia tomográfia (SD-OCT) elülső szegmentum vizsgálatára kifejlesztett változata (AS SD-OCT) forradalmasította a szemészeti in vivo képalkotó diagnosztikát, új, innovatív, noninvazív lehetőséget teremtve a cornea-, a csarnokzug- és a conjunctiva elváltozások diagnosztizálására és követésére (6, 8, 10). Az AS SD-OCT-készülékek típustól függően 4-6 mikrométer axiális felbontóképességgel rendelkeznek, de rohamos technikai fejlődés tapasztalható ezen a területen is.

Jelen vizsgálat célja

1. a conjunctiva naevusok klinikomorfológiai jellemzőinek felmérése;
2. a naevusok AS-OCT vizsgálati eredményeinek összegzése;
3. az OCT és az UBM használhatóságának összehasonlítása conjunctiva naevusok esetében;
4. sebészi eltávolítás esetén a szövettani vizsgálati eredmény és az OCT-kép adatainak egybevetése.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Betegek

A vizsgálatba a 2013. szeptember 1. és 2015. június 1. között a Szegedi Tudományegyetem Szemészeti Kli-

nikájának ambulanciáján pigmentált conjunctiva elváltozással jelentkező páciensek közül a klinikailag conjunctiva naevussal diagnosztizált egyének kerültek bevonásra. Minden conjunctiva naevusos elváltozással rendelkező beteg esetében általános szemészeti vizsgálat valamint AS-OCT vizsgálat történt. UBM vizsgálatot 18 éves kor feletti, jól kooperáló páciensek esetében végeztünk (a vizsgálathoz szükséges vízfürdő minimális diszkomfort érzéssel járhat). A vizsgálatok a Helsinki Deklaráció irányelveinek betartásával történtek, a betegek a vizsgálatok, valamint a műtéti beavatkozások előtt részletes felvilágosítást kaptak, amit a beleegyező nyilatkozat aláírásával hitelesítettek.

Réslámpás vizsgálat – Fotodokumentáció

A betegek általános szemészeti vizsgálaton vettek részt, minden conjunctiva elváltozásról réslámpás fotó készült. A következő klinikai jellemzők kerültek rögzítésre:

- a naevus elhelyezkedése (bulbáris/caruncularis/plialis/tarsalis-intermarginális);
- a pigmentáció foka (erősen pigmentált/enyhén-közepesen pigmentált/amelanotikus);
- réslámpával látható intralézionális ciszták;
- tápláló erek jelenléte.

A conjunctiva elváltozások mellett egy 3 fokozatú skálán rögzítésre került az iris színe (1: sötét pigmentáció – sötétbarna; 2: közepesen pigmentált – világosbarna, illetve mogorószínű; 3: kevés pigmenttartalom – zöld, szürke, kék). Az iris naevusok, illetve az iris szeplők jelenléte és száma ugyancsak dokumentálásra került.

AS-OCT vizsgálat

Az AS-OCT vizsgálatokhoz TOPCON 3D OCT-2000 (Topcon Corporation, Tokyo, Japán) készüléket használtunk és a 3D scan adatrögzítési módot alkalmaztuk. Az adatok kiértékelését *Shields és munkatársainak* szempontrendszere alapján végeztük az alábbiak szerint:

- konfiguráció (lapos vagy előemelkedő);
- belső optikai karakterisztika (szolid vagy üreges);
- a tumor belső szerkezete (homogén vagy heterogén);
- intrinszik ciszták jelenléte;
- optikai árnyékolás (enyhe-közepes-erős);
- naevus morfometria: vastagság valamint vertikális és horizontális átmérő (16).

UBM vizsgálat

Az UBM vizsgálatokat Sonomed-VuMax UBM készülékkel (Sonomed Escalon, Berlin, Németország) végeztük. Az AS-OCT és UBM vizsgálati eredmények összevetése a következő kritériumok alapján történt:

- a naevus elülső-oldalsó és hátsó szélének vizualizálhatósága;
- intralézionális ciszták detektálhatósága;
- hátsó árnyékolás jelenléte.

Sebészi eltávolítás – Szövettani vizsgálat

A sebészi eltávolítás indikációi a következők voltak:

1. malignus transzformáció gyanúja,
2. jelentős változás a naevus klinikomorfológiai státuszában,
3. kozmetikai szempontok: a beteg zavaró, de klinikailag nem gyanúkeltó elváltozás.

A sebészi eltávolítást követően a minták szövettani feldolgozásra kerültek, amelynek során immunhisztokémiai vizsgálatok is történtek (S100, melan A, HMB 45). A sebészileg eltávolított naevusok esetében a preoperatívén készült AS-OCT képeken meghatároztuk a conjunctiva epithelrétegének vastagságát és összevetettük a szövettani vizsgálati eredményekkel (junkcionális, compound, subepitheliális melanocitás naevusok).

Statisztikai analízis

Az adatok statisztikai feldolgozásához SPSS-szoftvert használtunk (vs. 17.0; SPSS, Chicago, IL, USA).

EREDMÉNYEK

A vizsgálati periódus alatt Klinikánk ambulanciáján 56 beteg 56 szemén 57 conjunctiva naevus került diagnosztizálásra (25 nő, átlagéletkor 32,5 év [életkor szélső értékek: 4–71 év], mindannyian a kaukázusi rasszhoz tartoztak). A naevusok kliniko-morfológiai jellegzetességeit az **1. táblázat** foglalja össze. A morfometriai analízisből egy, a bulbáris conjunctiva közel 50%-át elfoglaló juvenilis óriás naevus kizárásra került. A naevusok több mint fele (54,4%) sötétén pigmentált, kupolaszerűen előemelkedő (57,9%) volt, 73,7%-uk a bulbáris conjunctiván helyezkedett el. A naevusok 15,8%-a amelanotikusnak mutatkozott. Ezek a páciensek kivétel nélkül 18 év alattiak voltak (átlagéletkor: 9 év, szélső értékek: 4–13 év). Járulékos tápláló ereket az elváltozások közel kétharmadában (61,4%) figyeltünk meg, míg réslámpás vizsgálattal 40,3%-ukban láttunk intralézionális cisztákat. A conjunctiva naevusok AS-OCT vizsgálatának eredményét a **2. táblázatban** foglaltuk össze. Ezzel a vizsgálati módszerrel a nae-

1. táblázat: A conjunctiva naevusok morfológiai jellemzői (56 beteg 57 naevusa)

Morfológiai jellemzők	No (%)
Pigmentáltság	
erősen pigmentált	31 (54,4)
enyhén-közepesen pigmentált	17 (29,8)
amelanotikus	9 (15,8)
Localizáció	
bulbáris	42 (73,7)
caruncularis	8 (14,0)
plicalis	5 (8,8)
tarsalis-intermarginális	2 (3,5)
Naevus-konfiguráció	
lapos	24 (42,1)
kupolaszerűen előemelkedő	33 (57,9)
Járulékos jellegzetességek	
tápláló erek	35 (61,4)
intrinszik ciszták	23 (40,3)

2. táblázat: A conjunctiva naevusok AS-OCT jellegzetességei (56 beteg 57 naevusa)

AS-OCT jellemzők	No (%)
Optikai jellemző	
szolid	57 (100)
üreges	0 (0)
Belső szerkezet	
homogén	57 (100)
heterogén	0 (0)
Naevus vastagsága	
átlag (range) (mm)	0,43 (0,13–0,81) [†]
Naevus vertikális átmérője: átlag (szélső értékek) (mm)	3,12 (1,16–6,72) [†]
Naevus horizontális átmérője: átlag (szélső értékek) (mm)	3,13 (1,21–4,94) [†]
Naevus határainak vizualizálhatósága	
anterior	57 (100)
posterior	51 (89,4)
oldalsó	55 (96,5)
Intrinszik ciszták	35 (61,4)
Hátsó árnyékolás	
nincs	19 (33,3)
enyhe-közepes	29 (50,9)
erős	9 (15,8)

vusok 61,4%-ánál kerültek detektálásra intralézionális ciszták, az elváltozások széleinek vizualizálása magas szenzitivitással volt lehetséges (anterior: 100%, posterior: 89,4%, laterális: 96,5%). UBM vizsgálat 21 beteg 21 szemén történt. Az AS-OCT, és az UBM vizsgálatok szenzitivitásának összehasonlítás-

sát a **3. táblázat** foglalja össze. A naevusok hátsó felszínének vizualizálásában az UBM volt szenzitívebb (UBM: 100%, AS-OCT: 85,7%), míg az intralézionális ciszták detektálásában az AS-OCT vizsgálat bizonyult érzékenyebbnek (UBM: 28,5%, OCT: 57,1%). A sebészileg eltávolított 24 naevus szövettani feldolgozásával kapott eredményeket, valamint az AS-OCT képeken mért conjunctiva epitheliumvastagság értékeit a **4. táblázat** összegzi. Az AS-OCT felvételeken a conjunctiva epithelrétege subepitheliális elváltozásoknál volt vizualizálható, míg junkcionális és compund naevusok esetében nem volt detektálható.

A conjunctiva naevusos páciensek irisének színösszetételét valamint az előforduló pigmentált eltéréseket (iris szeplő, iris naevus) az **5. táblázat** foglalja össze. A conjunctiva naevusos páciensek 26,8%-ának iris naevusa is volt, több mint felük rendelkezett pigmentált iris elváltozással (szeplő és/vagy naevus).

MEGBESZÉLÉS

A conjunctiva primer melanociter elváltozásainak klinikai megjelenési formája igen változatos, emiatt a diagnózis felállítása gyakran okoz differenciáldiagnosztikai nehézségeket. Mind a különböző elváltozások biológiai viselkedése, mind a szükséges terápiás beavatkozások igen széles skálán mozognak, emiatt az elsődleges feladat a korrekt diagnózis felállítása. Az utóbbi másfél év-

3. táblázat: Az AS-OCT, UBM és a réslámpás vizsgálat (RL) szenzitivitásának összehasonlítása a naevus határainak vizualizálhatósága, az intrinszik ciszták láthatósága és a posterior árnyékolás tekintetében az UBM-mel is vizsgált betegek esetében (21 beteg 21 szeme)

	UBM No (%)	OCT No (%)	RL No (%)
Hátsó fal láthatósága	21 (100)	18 (85,7)	–
Intrinszik ciszták vizualizálhatósága	6 (28,5)	12 (57,1)	8 (38,1)
Árnyékolás (enyhe-közepes-erős)	0 (0)	12 (57,1)	–

4. táblázat: A műtési eltávolításra került 24 naevus szövettani vizsgálatának és a preoperatívén készült AS-OCT felvételeken mért epithelréteg vastagságának összehasonlítása (24 naevus)

Szövettani típus	No (%)	Epithelréteg vastagsága: átlag (szélső értékek) µm
Junkcionális	4 (16,7)	nem mérhető
Compound	12 (50,0)	nem mérhető
Subepitheliális	8 (33,3)	79,2 (76–90)

5. táblázat: Conjunctiva naevusok és az iris pigmentstátusa (56 beteg 56 szeme)

	Conjunctiva naevusos szemek No (%)
Iris színe	
Sötétbarna	23 (41,1)
Világosbarna-mogyoró	23 (41,1)
Zöld-szürke-kék	10 (17,8)
Csak iris szeplők	16 (28,6)
Csak iris naevus	6 (10,7)
iris szeplő és naevus	9 (16,1)
Iris naevusos szemek	15 (26,8)
Pigmentált iris eltéréssel bíró szemek	31 (55,3)

tizedben a klinikai gyakorlatban megjelent és egyre szélesebb körben elérhető AS-OCT új utat nyitott a szemfelszíni elváltozások diagnosztikájában. Zhang és munkatársai a humán egészséges conjunctiva AS-OCT-vel detektálható morfológiai jellegzetességet összefoglalva azt találták, hogy az epithelréteg jól rendezett struktúrája kevésbé reflektálja a fényt, emiatt ez a réteg az AS-OCT képeken alacsony reflektivitású. A conjunctiva stromája ezzel szemben erősen fényvisszaverő, ami miatt ez a réteg az AS-OCT felvételeken hiperreflektív (22).

Viszonylag kevés irodalmi adat áll rendelkezésre a szemfelszíni tumorkok AS-OCT vizsgálati eredményeiről. Shields és munkatársai 22 conjunctiva naevus vizsgálatával arra a következtetésre jutottak, hogy a módszer igen alkalmas az elváltozás pontos kiterjedésének meghatározása mellett az intralézionális ciszták detektálására is (15). Egy, a közelmúltban publikált vizsgálat a conjunctiva laphám-karcinómás elváltozásainak AS-OCT vizsgálata

során megvastagodott és hiperreflektív epithelréteget írt le (10). Egy másik frissen napvilágot látott közleményben Shousa és munkatársai 54 beteg különböző szemfelszíni patológiás eltéréseinek AS-OCT vizsgálati eredményét közölték, eseteik között mindössze 2 conjunctiva naevusos beteg szerepelt (17).

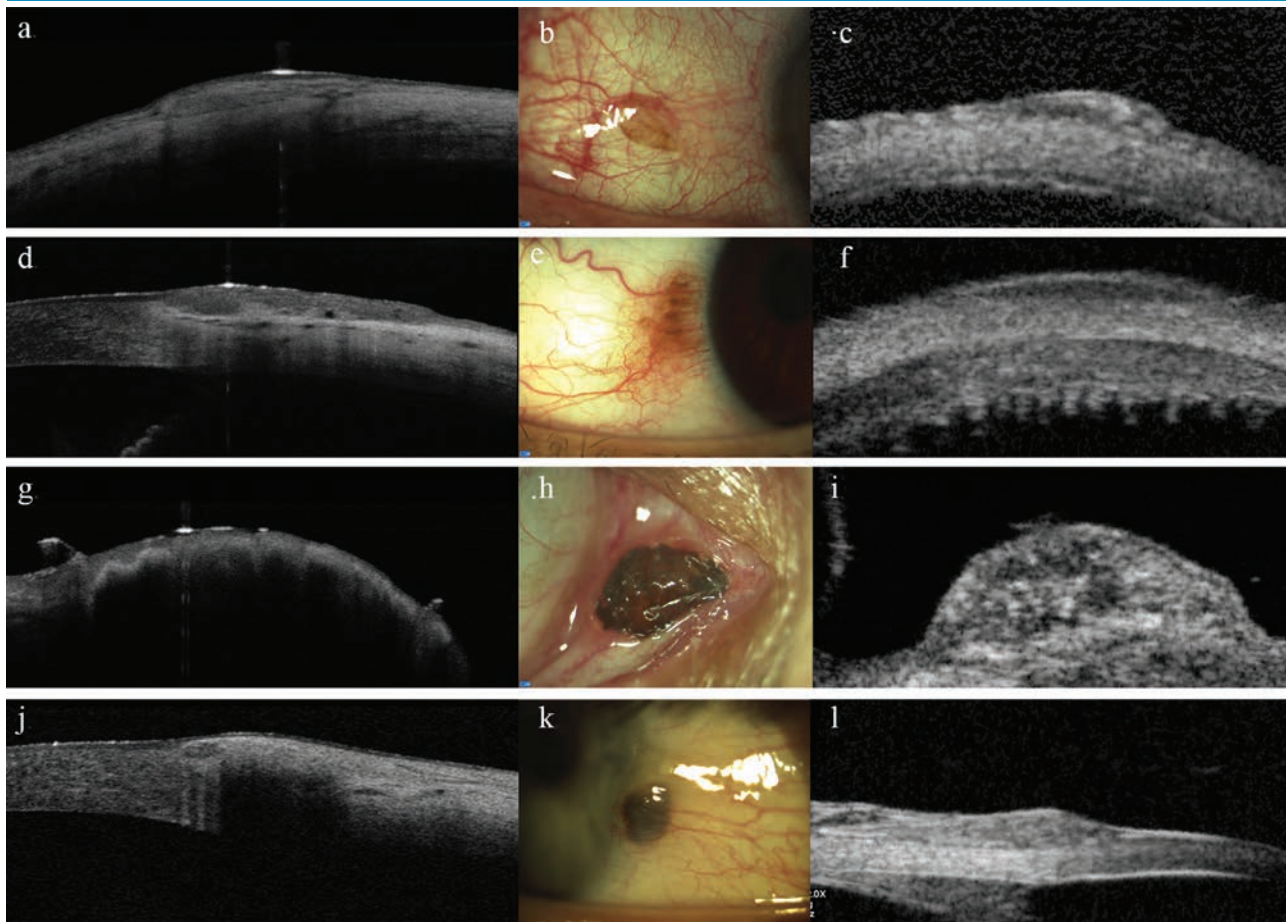
Igen kevés közlemény áll rendelkezésre az előző szegment tumorok diagnosztikájában alkalmazható AS-OCT és UBM szenzitivitásának összehasonlításáról. A közelmúltban Bianciotto és munkatársai 200 szemfelszín elváltozás esetén vetették össze a két vizsgálómódszer alkalmazhatóságát, eseteik között csak 6 conjunctiva elváltozással rendelkező eset szerepelt (1). Pavlin és munkacsoportja 18 iris és corpus ciliare tumoros beteg OCT- és UBM vizsgálati leletének jellegzetességeit közölte, eseteik között nem szerepelt conjunctiva naevussal rendelkező beteg (14). Buchwald 13 conjunctiva elváltozás AS-OCT- és UBM vizsgálatával szerzett tapasztalatairól számolt be, eseteik között

4 conjunctiva naevusos beteg szerepelt (2).

Tudomásunk szerint a jelen közleményben összefoglalt, AS-OCT-vel vizsgált 57 conjunctiva naevusos elváltozás, amelyek közül 21 UBM-mel is vizsgálatra került az irodalomban eddig közölt legnagyobb esetsorozat. A conjunctiva naevus viszonylag gyakran előforduló elváltozás alacsony malignizációs hajlammal. Tekintettel arra, hogy a conjunctiva melanomák akár ötöde előzetesen fennálló naevusból alakul ki, az elváltozások adekvát követése, szükség szerint kezelése kiemelkedően fontos.

Esetsorozatunkban a conjunctiva naevusok több mint fele kupolaszerűen előemelkedő, sötéten pigmentált volt, 15,8%-uk amelanotikusnak bizonyult. Amelanotikus elváltozások esetében a diagnózis felállításában jelentős segítség az AS-OCT vizsgálat, így elkerülhető a helytelen diagnózis miatti felesleges lokális gyulladáscsökkentő kezelés (differenciáldiagnosztikai kérdésként scleritis, episcleritis, gyulladt pinguecula merülhet fel). Az amelanotikus naevussal diagnosztizált betegcsoport átlagéletkora jelentősen alacsonyabb volt, mint a melanotikus elváltozással rendelkezőké (9 év vs. 37,2 év), amely adat informatív a naevusok evolúciós-érési folyamatait illetően is. Az AS-OCT igen pontos morfometriai diagnosztikai lehetőségnek bizonyult, hiszen a naevusok vastagsága, vertikális és horizontális kiterjedése, a léziók belső szerkezete, valamint az intralézionális ciszták jelenléte detektálhatóvá válik. Esetsorozatunkban a naevusok közel kétharmadában AS-OCT vizsgálattal intrinszik ciszták voltak kimutathatóak. A réslámpás vizsgálat sokkal kevésbé volt szenzitív, hiszen a ciszták a naevusok 40%-ában voltak ilyen módon vizualizálhatóak. A kisebb, felszín alatti ciszták a réslámpás vizsgálat során rejtve maradhatnak, pedig jelenlétük az elváltozás krónikus fennállásának bizonyítékai, bár a malignus transzformációt nem zárják ki. Az eredetileg a

2. ábra: Az anterior szegment optikai koherencia tomográfiás (AS-OCT, bal oldali oszlop: a, d, g, j) és az ultrahang biomikroszkópos (UBM, jobb oldali oszlop: c, f, i, l) képek összehasonlítása. A bulbáris conjunctiva naevusok (b, e) intralézionális morfológiájának detektálásában az AS-OCT vizsgálat (a, d) szenzitívebbnek bizonyult, mint az UBM (c, f). Ezzel ellentétben a carunculán és a bulbáris conjunctiván elhelyezkedő erősen pigmentált, előemelkedő naevusok (h, k) hátsó felszínének vizualizálása csak UBM-mel volt lehetséges (i, l), az AS-OCT képek értékelhetőségét limitálta az erős hátsó árnyékolás (g, j)



conjunctiva epitheliumában kialakult melanocita-sejtcsoportok ugyanis a maturációs folyamat során leülepedhetnek a stroma különböző rétegeibe, magukkal húzva conjunctivahám-részleteket.

Az AS-OCT-vel vizsgált 57 naevusból 6 esetben (3 bulbáris és 3 carunculán elhelyezkedő erősen pigmentált, előemelkedő elváltozás) nem lehetett vizualizálni a naevus hátsó határát, míg az UBM-mel vizsgált összes naevus esetében detektálható volt a hátsó határfelület. Az UBM azonban jelentősen kevésbé volt érzékeny az intralézionális ciszták detektálhatóságát illetően, ebből a szempontból még a réslámpás vizsgálatnál is alacsonyabb

szenzitivitás volt kimutatható.

A sebészi eltávolításra került naevusok esetében az elváltozás szövettani típusát összevetettük az AS-OCT vizsgálati eredményekkel. Compound és junkcionális szövettani típusú naevusok esetén az AS-OCT képeken a conjunctiva epithelrétege nem volt látható, míg subepitheliális léziók esetében vizualizálható és mérhető volt az epithelium vastagsága. A conjunctiva naevusok AS-OCT-vel való követése a későbbiekben számos értékes információval szolgálhat a léziók maturációs folyamatait illetően, valamint segíthet feltárni a malignus transzformáció hátteré-

ben zajló finom morfológiai eltéréseket. Fontos hangsúlyozni, hogy a pigmentált conjunctiva elváltozások diagnosztikájában az „aranystandard” – bár koránt sem mindig egyértelmű módszer – a sebészi eltávolítást követő szövettani vizsgálat. Malignitás gyanú, bizarr klinikai megjelenésű léziók esetében az excízióknak haladéktalanul meg kell történnie.

A conjunctiva naevussal rendelkező páciensek esetében a szivárványhártya pigmentáltságának megoszlása hasonló volt a kaukázusi átlag populációhoz. A pigmentált iris elváltozások (szeplő, naevus) gyakoriságát felmérve a betegek több mint negyede (26,8%) esetében de-

tektáltuk iris naevus jelenlétét. Különböző epidemiológiai felmérések szerint az iris anyajegyek prevalenciája a kaukázusi népcsoportban 4-6% körüli, saját korábbi vizsgálataink 5,6%-6,2%-os előfordulási

arányt mutattak (3, 4, 18, 20). Jelen vizsgálatunk során a conjunctiva naevusos betegek között kimutattott jelentősen magasabb iris naevus gyakoriság további vizsgálatok kiinduló pontja lehet. Jelenleg nem

rendelkezünk irodalmi adattal, azal kapcsolatosan, hogy koincidens iris és conjunctiva naevus lehet-e prediktív fenotípus-markere az adott egyén melanocitafunkció-zavarának.

IRODALOM

1. Bianciotto C, Shields CL, Guzman JM, et al. Assessment of anterior segment tumors with ultrasound biomicroscopy versus anterior segment optical coherence tomography in 200 cases. *Ophthalmology* 2011; 118: 1297–302.
2. Buchwald HJ, Muller A, Spraul CW, Lang GK. Ultrasound biomicroscopy of conjunctival lesions. *Klin Monbl Augenheilk* 2003; 220: 29–34.
3. Csoma ZR, Tóth-Molnár E, Balogh K, et al. Neonatal blue light phototherapy and melanocytic nevi: A twin study.
4. Csoma ZR, Tóth-Molnár E, Varga A, et al. Risk factors and relationship of cutaneous and uveal melanocytic lesions in monozygotic and dizygotic twin pairs. *PlosOne* 2016; 11(8): e0160146. doi:10.1371
5. Damato B, Coupland SE. Conjunctival melanoma and melanosis: reappraisal of terminology, classification and staging. *Clin Exp Ophthalmol* 2008; 36: 786–795.
6. de Rojas V, Gestoso A, Lopez I, et al. Anterior segment optical coherence tomography in corneal and conjunctival pathology. *J Emmetrop* 2012; 3: 177–192.
7. Gerner N, Nørregaard JC, Jensen OA, Prause JU. Conjunctival nevi in Denmark 1960–1980. A 21-year follow-up study. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 334–227.
8. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178–1181.
9. Jakobiec FA, Folberg R, Iwamoto T. Clinicopathologic characteristics of premalignant and malignant melanocytic lesions of the conjunctiva. *Ophthalmology* 1989; 96: 147–166.
10. Kieval JZ, Karp CL, Shousha MA, et al. Ultra high resolution optical coherence tomography for differentiation of ocular squamous neoplasia and pterygia. *Ophthalmology* 2012; 119: 481–486.
11. Kujala E, Tuomaala S, Eskelin S, Kivelä T. Mortality after uveal and conjunctival melanoma: which tumour is more deadly? *Acta Ophthalmol* 2009; 87: 149–53.
12. Oellers P, Krapp CL. Management of pigmented conjunctival lesions. *Ocul Surf* 2012; 210: 251–263.
13. Pavlin CJ, Sherar MD, Foster FS. Subsurface ultrasound microscopic imaging of the intact eye. *Ophthalmology* 1990; 97: 244–50.
14. Pavlin CJ, Vásquez LM, Lee R, Simpson ER, Ahmed II. Anterior segment optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy in the imaging of anterior segment tumors. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 214–19.
15. Shields CL, Belinsky I, Romanelli-Gobbi M, et al. Anterior segment optical coherence tomography of conjunctival nevus. *Ophthalmology* 2011; 118: 915–19.
16. Shields CL, Fasiuddin AF, Mashayekhi A, Shields JA. Conjunctival nevi: clinical features and natural course in 410 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 167–75.
17. Shousha MA, Karp CL, Canto AP, et al. Diagnosis of ocular surface lesions using ultra-high-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2013; 120: 883–91.
18. Tóth-Molnár E, Oláh J, Dobozy A, Hammer H. Ocular pigmented findings in patients with dysplastic naevus syndrome. *Melanoma Res* 2004; 14: 43–7.
19. Triay E, Bergman L, Nilsson B, All-Ericsson C, Seregard S. Time trends in the incidence of conjunctival melanoma in Sweden. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1524–1528.
20. Weis E, Shah CP, Lajous M, Shields JA, Shields CL. The association of cutaneous and iris nevi with uveal melanoma: A meta-analysis. *Ophthalmology* 2009; 116: 536–543.
21. Zembowicz A, Mandal RV, Choopong P. Melanocytic lesions of the conjunctiva. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 1785–1792.
22. Zhang X, Li Q, Liu B, et al. In vivo cross-sectional observation and thickness measurement of bulbar conjunctiva using optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 7787–779.

LEVELEZÉSI CÍM

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

A diabéteszes makulaödéma korszerű kezelése

Pontszerző továbbképző közlemény, tesztkérdésekkel

PAPP ANDRÁS

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

A diabéteszes makulaödéma (DMÖ) a diabetes mellitus súlyos látásromlást okozó mikrovaskuláris szövőd-ménye. Európában az 50 év alatti lakosság körében ez az egyik leggyakoribb súlyos látásromlást okozó beteg-ség. Az ETDRS-tanulmány alapján végzett lézerkezelések több évtizeden keresztül az egyetlen terápiás lehetőséget jelentették a betegség kezelésében. Az intravitrealis szteroidok és a vaszkuláris endotheliális növekedé-si faktor (VEGF)-gátló terápiák segítségével már nemcsak a látásvesztés kerülhető el, hanem az esetek jelen-tős részében látóélesség-javulás is remélhető. A klinikai vizsgálatok eredménye alapján a vízusromlással járó centrumot is érintő makulaödémák első vonalbeli kezelését jelenleg az intravitrealisan alkalmazott VEGF-gátló terápiák jelentik. A lézerkezelések továbbra is részét képezik a terápiás eszköztárnak, de indikációs körük je-lentősen szűkült. Az újabb terápiák megjelenésével párhuzamosan fejlődött a diagnosztikus háttér is. A nagy felbontású optikai koherencia tomográfias vizsgálóberendezések ma már nélkülözhetetlen eszközei a makula-betegségek diagnosztikájának és a kezelések monitorozásának.

Current treatment of diabetic macular edema

Diabetic macular edema (DME) is a severe sight-threatening microvascular complication of diabetes mellitus. In Europe this is one of the most common causes of severe visual loss among people younger than 50 years. For decades, ETDRS laser treatment was the only therapeutic option in the management of the disease. With the use of intravitreal steroids and VEGF-inhibitor treatment not only the visual loss can be avoided, but, in most of the cases, visual improvement can be achieved. Based on the results of recent clinical trials, VEGF-inhibitors are currently the first-line treatment for center-involved macular edema with visual loss. Laser treatment is still part of the therapeutic arsenal, but its indication has narrowed. In parallel with the rise of novel therapies, diagnostics have improved as well. High resolution optical coherence tomography devices are nowadays indispensable for the diagnostics and management of macular disease.

KULCSSZAVAK

diabéteszes makulaödéma, intravitrealis VEGF-gátló, szteroid, lézerkezelés, vitrectomia

KEYWORDS

diabetic macular edema, intravitreal VEGF-inhibitor, steroid, laser treatment, vitrectomy

BEVEZETÉS

A diabetes mellitus korunk egyik népbetegsége. Világszerte jelenleg több mint 422 millió diabéteszes beteg él, számuk az elmúlt 35 év-ben csaknem megkétszereződött. (WHO). A diabéteszes retinopathia a cukorbeteg 35%-ában kimutat-

ható (89). A cukorbetegségben szenvedők látásromlásának a fő oka a diabéteszes makulaödéma (DMÖ), amely háttérében a vér-retina-gát összeomlása áll. A Wisconsin Epidemiologic Study of Dia-betic Retinopathy (WESDR) fel-mérése alapján az 1-es típusú dia-béteszes betegeknél 25 év alatt

29%-volt a diabéteszes makula-ödéma incidenciája (48). Ugyanez a tanulmány azt találta, hogy az inzulint használó 2-es típusú cu-korbetegeknél a diabéteszes maku-laödéma incidenciája 25,4%, míg azoknál, akik nem használtak in-zulint csak 13,9% volt (48). Egy ha-zánkban a közelmúltban végzett

több mint 3500 személyt érintő reprezentatív felmérés alapján a diabéteszes retinopathia/maculopathia prevalenciája 20% volt (78).

A diabéteszes makulaödéma egyik fontos rizikófaktor a diabétesz fennállási ideje. 20 évvel a diagnózist követően az 1-es típusú betegek csaknem mindegyikénél a 2-es típusú betegek 80%-ánál észlelhető retinopathia. Számos klinikai vizsgálat és epidemiológiai tanulmány támasztja alá a szénhidrát-anyagcsere megfelelő kontrolljának pozitív hatását (16, 17, 18, 50, 79, 84, 86, 88). A hazai és nemzetközi ajánlásoknak megfelelően ajánlott a HbA_{1c} -értéket 7% alá csökkenteni (1, 57). A hipertónia intenzív kezelése csökkentheti a retinopathia progresszióját, de a vonatkozó irodalmi adatok ellentmondásosak (72, 80). Nagyobb klinikai vizsgálatok azt sugallják, hogy a kóros értéket mutató szérumlipidek megfelelő kezelése esetén alacsonyabb a retinopathia progressziójának valószínűsége és kevesebb kezelés szükséges (49, 55, 56, 81). Felmerült még egyéb kockázati tényezők (életkor, társult vesebetegségek, gyulladásos biomarkerek, fizikai inaktivitás, ACE-gátlók használata) kóroki szerepe, de az erre vonatkozó adatok is ellentmondásosak (15, 46, 47, 49, 52, 60).

MEGJELENÉSI FORMÁI

A makulaödéma a diabéteszes retinopathia bármely stádiumában jelentkezhet. Ha az ödéma eléri a foveát a betegek torzítást és látásromlást tapasztalnak. A diabéteszes makulaödéma diagnózisának megállapításához tágított pupilla mellett végzett sztereo biomikroszkópia végzése szükséges. Az Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) a klinikailag szignifikáns makulaödémát az alábbiakban definiálta:

1. retinavastagodás a makula centrumától számított 500 μm -en belül;
2. kemény exsudatumok a makula centrumától számított 500 μm -

en belül környező retinavastagodással kísérve;

3. legalább egy papillaterületű retinavastagodás, amelynek legalább egy része a makula centrumától számított egy papilla átmérőn belül helyezkedik el.

Egy nemzetközi szakértői csoport 2003-ban egy egyszerűsített stádiumbeosztást javasolt a diabéteszes makulaödéma stádiumbeosztására (85):

1. enyhe DMÖ: kisméretű retinavastagodás vagy kemény exsudatumok a hátsó póluson a makula centrumától távolabb;
2. közepes DMÖ: retinavastagodás, vagy kemény exsudatumok a makula centrumának közelében, de azt nem érintve;
3. súlyos makulaödéma: retinavastagodás, vagy kemény exsudatumok a makula centrumát érintve (85).

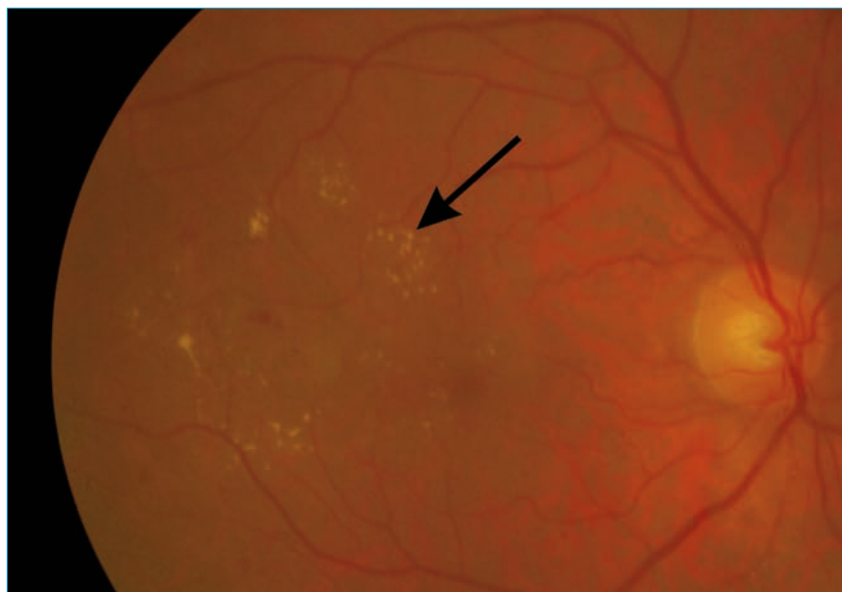
A mindennapi klinikai gyakorlat során általában egy egyszerűsített, módosított terminológia használatos: fokális makulaödéma (1. ábra) alatt azt a körülírt – sok esetben exsudatumok által körbezárt – retinavastagodást értjük, amely a hátsó pólushoz való közelsége miatt akár vízuscsökkenést is okozhat. Diffúz diabéteszes makulaödéma esetén

(2. ábra) – ezzel ellentétben – nem körülírt, a hátsó póluson elszórt vérzésekkel és gyakran exsudatumokkal kísért kiterjedt retinavastagodást értünk. Diffúz ödéma esetén a fluoreszcein-angiográfiás felvételen a hátsó póluson elszórt tárgult kapillárisokból és mikroaneurizmákból diffúz festékszivárgás észlelhető (3. ábra). A mindennapi gyakorlatban a fokális/diffúz diabéteszes makulaödéma megkülönböztetése sok esetben nem egyszerű (10).

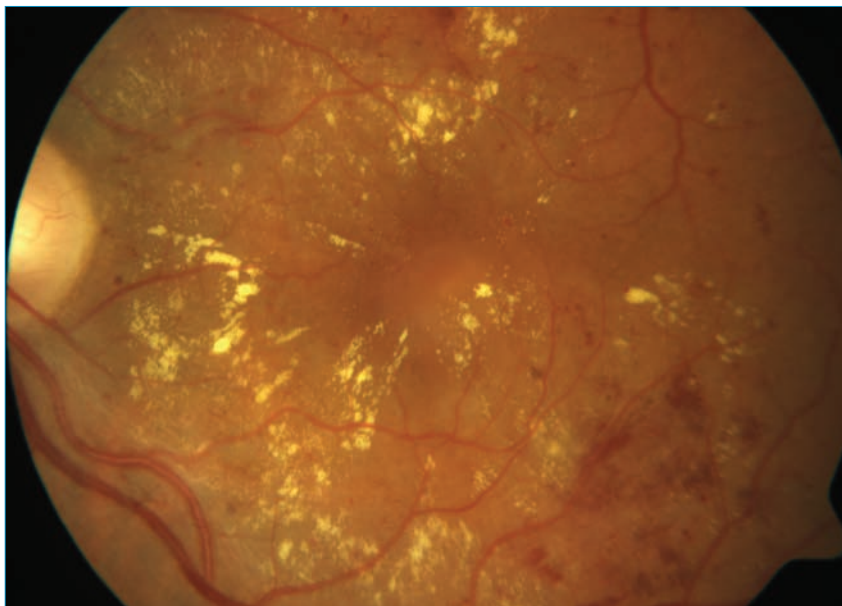
DIAGNOSZTIKA

Habár a tágított pupilla mellett végzett sztereo biomikroszkópos szemfenéki vizsgálat továbbra is a diabéteszes makulaödéma diagnosztikájának aranystandardja az optikai koherencia-tomográfia (OCT) ma már szinte nélkülözhetetlen eszköze a betegség kezelésének. Az OCT-felvételek jó reprodukálhatóságuk révén nagyon alkalmasak a gyógyszeres kezelések monitorozásának (4. ábra). Az újabb generációs OCT-készülékekkel vizsgálható a fotoreceptor-réteg, amely alapján prognosztizálható a potenciális látóélesség javulás. Amennyiben az optikai koherencia-tomográfiai vizsgálat olyan vitreomakularis ad-

1. ábra: Fokális diabéteszes makulaödéma színes szemfenéki képe. Az exsudatumokkal körülhatárolt terület jelzi az ödémát (nyíl)



2. ábra: Diffúz diabéteszes makulaödéma színes szemfenéki képe



héziót igazol, amely a retina morfológiájának megváltozását okozza trakciós makulaödémáról beszélünk (5. ábra). Előrehaladottabb esetekben biomikroszkópiás vizsgálattal is igazolható ezen patológia. Trakciós ödéma esetén a sebészi kezelés (vitrectomia) segítheti a funkció javulását.

A makulaödémát okozó kapilláris szivárgások dokumentálásának a leghasznosabb eszköze továbbra is a szemfenéki fluoreszcein-angiográfia (FLAG). Olyan esetekben is, amikor

fennáll a makuláris iszkémia gyanúja, célszerű FLAG-vizsgálatot végezni. Iszkémiás maculopathiáról abban az esetben beszélünk, ha a fovealis avaszkuláris zóna jelentősen kiszélesedik (6. ábra). Ilyen esetekben erősen csökkent látóélességet mérünk, és a biomikroszkópos vizsgálat sokszor csak mérsékelt eltérést mutat. Kiterjedt iszkémiás károsodás a várható látóélesség-javulás szempontjából rossz prognosztikai jel.

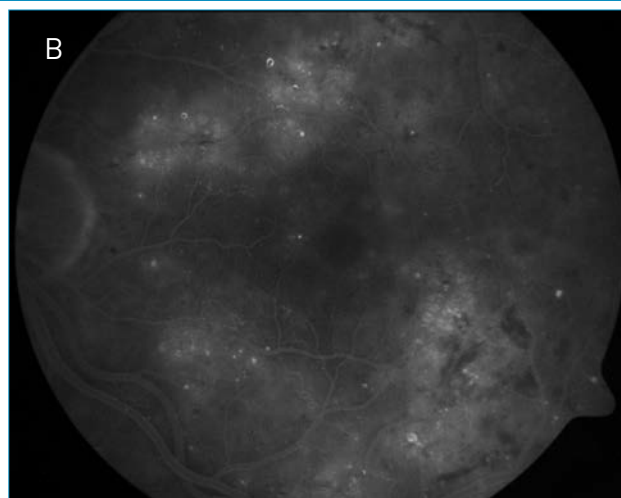
A szemfenéki vizsgálómódszerek rohamos fejlődésével a diabéteszes

makulaödéma klasszifikációja is a jövőben nagy valószínűséggel változni fog. A FLAG- és az OCT-vizsgálatok mellett megjelentek az olyan új technológiák, mint az Angio-OCT, amelyek bizonyos tekintetben kiválthatják/kiegészíthetik az invazív fluoreszcein-angiográfiát (7. ábra). Azt a típusú diabéteszes makulaödémát, amelynél a fluoreszcein-angiográfiás vizsgálat során szivárgó kapillárisok egyértelműen igazolhatóak „vazogenikus”-nak, amelynél nem igazolhatóak „nem vazogenikus”-nak nevezik egyes szerzők (6). A terápia kiválasztásánál napjainkban nagyon fontos a fovea érintettségének („center involvement”) a megítélése. A diabéteszes makulaödéma fennállási idejének figyelembe vétele (frissen kialakult/krónikus) is fontos lehet a terápiás döntésben.

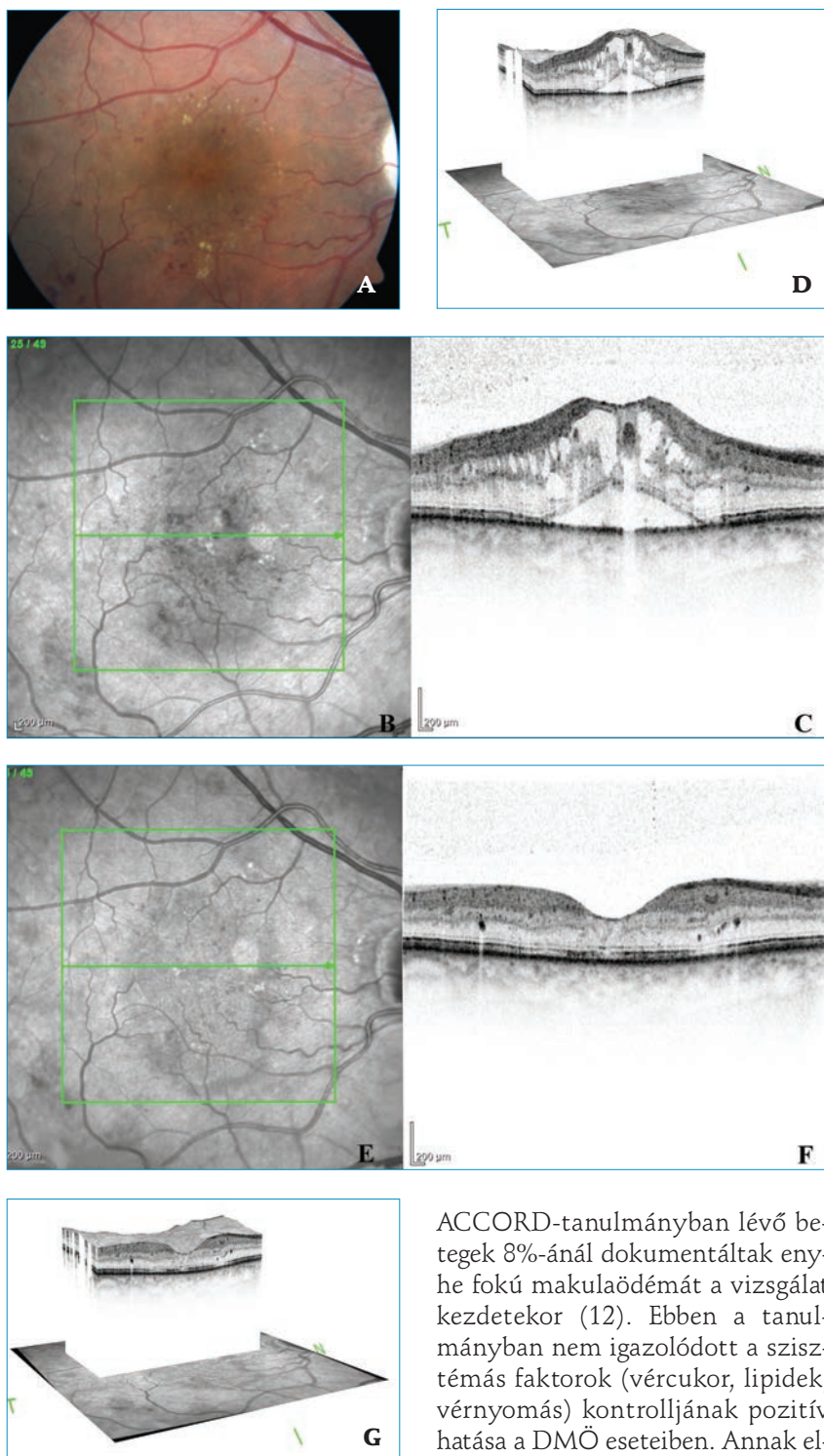
KEZELÉS

A nagyobb klinikai tanulmányok (DCCT, UKPDS, ACCORD) igazolták a megfelelő vércukorkontroll preventív/progressziócsökkentő hatását a diabéteszes retinopathia vonatkozásában (12, 28, 79, 90). A DCCT, vagy az UKPDS-tanulmányokban nem vizsgálták a szisztémás faktorok kontrolljának a szerepét a DMÖ vonatkozásában. Az

3. ábra: Diffúz diabéteszes makulaödéma fluoreszcein-angiográfiás felvétele. A korai szakban már jól látható mikroanerizmákból (3. A) a késő szakban diffúz festékszivárgás észlelhető (3. B)



4. ábra: Klinikailag szignifikáns diabéteszes makulaödéma színes (A), infravörös (B) és optikai koherencia tomográfiás (C) szemfenéki felvétele kezelés előtt. Ugyanezen szem háromdimenziós optikai koherencia tomográfiás képe a kezelés megkezdése előtt (D). A beteg legjobb korrigált látóélessége a kezelése előtt 58 ETDRS betű. 4 intravitrealis VEGF-gátló kezelés után a látóélesség 78 betűre javult, az ödéma szignifikáns csökkenése mellett (E, F, G).



ACCORD-tanulmányban lévő betegek 8%-ánál dokumentáltak enyhe fokú makulaödémát a vizsgálat kezdetekor (12). Ebben a tanulmányban nem igazolódott a szisztémás faktorok (vércukor, lipidek, vérnyomás) kontrolljának pozitív hatása a DMÖ eseteiben. Annak el-

lenére, hogy nincs egyértelmű bizonyítékunk a szisztémás faktorok szoros kontrolljának pozitív hatására a diabéteszes maculopathia alakulására, javasolt a belgyógyász kezelőorvossal való együttműködés és a 7% alatti HbA_{1c} és a 140 Hgmm alatti szisztolés vérnyomásérték tartós elérése a kezelés megkezdése előtt. Azt is célszerű tisztázni, hogy a diabéteszes makulaödéma által érintett beteg használ-e glitazon tartalmú gyógyszert, mert ennél a hatóanyagnál – a perifériás ödéma fokozó hatása miatt – beszámoltak DMÖ-rosszabbodásról, amely a gyógyszerhasználat felfüggesztését követően reverzibilisnek bizonyult (66).

A kezeletlen esetek egy részében számolhatunk a betegség spontán javulásával is, amely egyes közlések szerint fél éven belül elérhetik a 30%-ot is (38). A korábban rutinszerűen alkalmazott gyógyszerek (pl. doxazosin) nem bizonyultak hatékonynak.

Lézerkezelés

Az ETDRS-tanulmány 1985-ben történt publikálását követően a fokális/grid lézerkezelés a klinikailag szignifikáns makulaödéma kezelésének aranystandardja volt a VEGF-gátló kezelések ebben az indikációban való törzskönyvezéséig (19, 21, 24, 25, 34, 39, 58, 62, 68, 73, 77).

Az ETDRS-ajánlás alapján a fokális kezelés során az avaszkuláris zóna centrumától számított 500-3000 μm közötti területen elhelyezkedő mikroaneurizmák direkt fotokoagulációja, a grid pattern kezelés során – amelyet diffúz makulaödéma eseteiben alkalmaztak – az avaszkuláris zóna kihagyásával végzett mérsékelt intenzitású kezelés értendő. A lézerkezelésekkel a diabéteszes makulaödéma következtében kialakult súlyos látásromlások 50%-a elkerülhető (21). A VEGF-gátló kezelések törzskönyvezésével a fokális/grid lézerkezelések szerepe inkább a centrumot nem érintő diabéteszes makulaödémák, valamint a vízúsorlással

5. ábra: Vitreomakuláris adhízió következtében kialakult diabéteszes makulaödéma színes (A), infravörös (B) és optikai koherencia tomográfias felvétele (C)

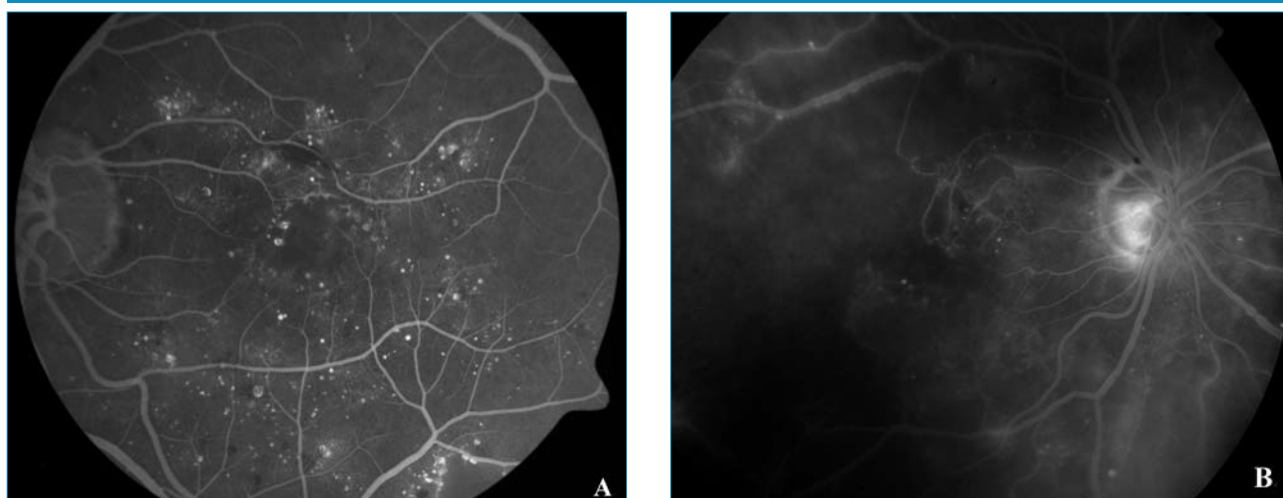


nem járó centrumot is érintő ödémák kezelésre korlátozódik napjainkban (5, 19, 20, 21, 22, 25, 34, 39, 58, 62, 77).

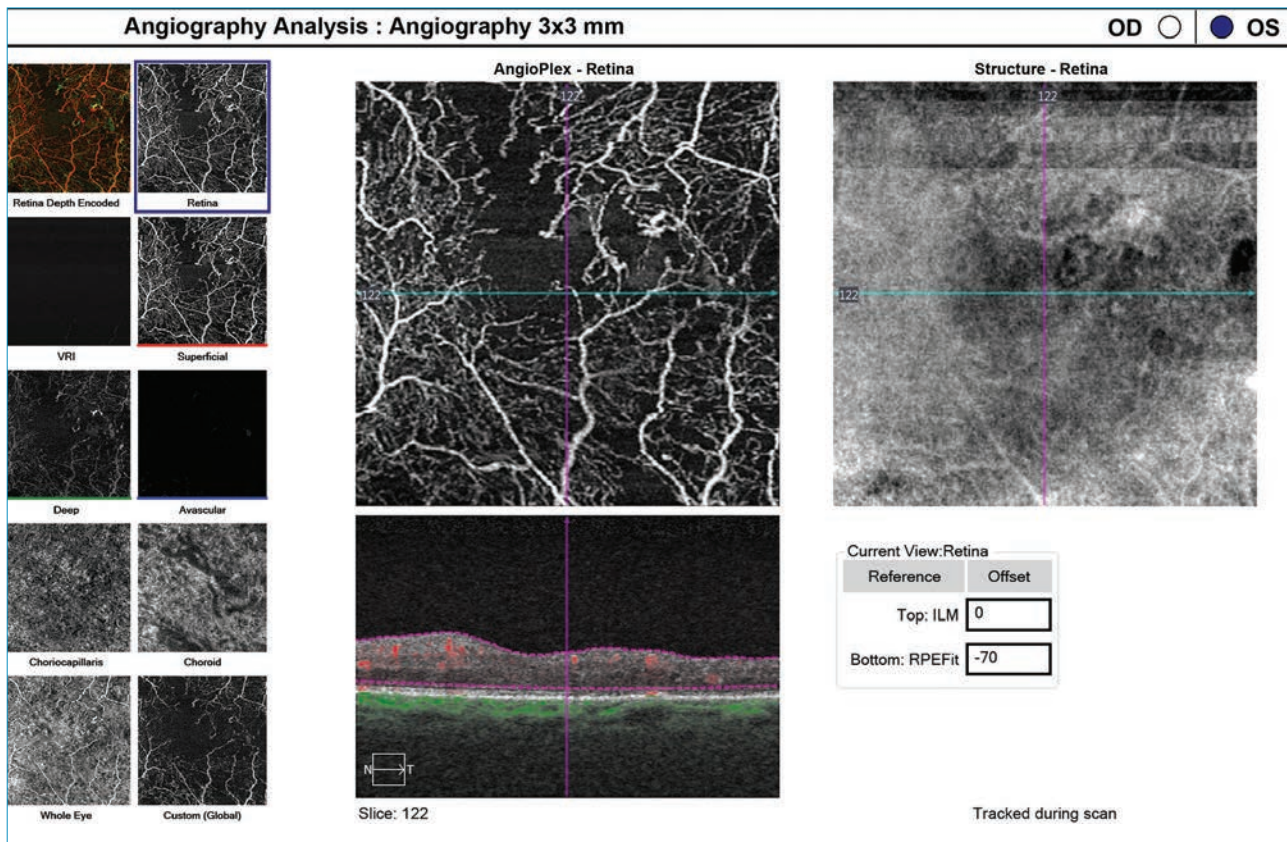
A DRCR-kutatóhálózat 2012-ben publikált tanulmánya azt vizsgálta, hogy a ranibizumabbal kombinált korai vagy halasztott lézerkezelés kedvezőbb-e betegek látóélessége szempontjából (25). A hároméves eredmények az intravitrealis terápia megkezdését követően a legalább 24 héttel később végzett lézerkezelés előnyösebb voltát igazolták (25), de ez a terápiás előny a vizsgálat 5. évében már nem volt kimutatható (23).

A hagyományos argon lézerkezelés szövődményei (pl. paracentrális scotoma, subretinalis fibrosis, chorioidealis neovaszkularizáció, lézerhegek területének növekedése,) csökkenthetők szelektív dióda, vagy ún. mikropulzus lézerek alkalmazásával. A mikropulzus lézerek a lézerenergiát igen rövid (20 msec) időtartamú impulzusok formájában adják le, ezáltal csökken a retina hőterhelése és a lézergócok méretének növekedése is kisebb mértékű. Egy nemrégiben publikált kisebb tanulmány igazolta, hogy a küszöb alatti dióda mikropulzus-lézer hasonlóan hatékony, mint a hagyományos argon lézerkezelések lényegesen kisebb mellékhatásprofil mellett (27).

6. ábra: Iszkémiás maculopathia (A) és az egész hátsó pólust érintő retinalis iszkémia (B) fluoreszcein-angiográfiás felvételei. Ezekben az esetekben látóélesség-javulás nem várható



7. ábra: Iszkémiás károsodást is mutató diabéteszes makulaödéma optikai koherencia tomográfia-angiográfiás felvételei. Ez a technológia alkalmas a retina és a chorioidea különböző rétegeiben a kapilláris hálózat vizsgálatára. A vizsgált terület kisebb, mint amit fluoreszcein-angiográfiás vizsgálattal láthatóvá tudunk tenni. Ez a leképezési technika nem alkalmas a folyadékszivárgás detektálására (dr. Schneider Miklós felvétele)



A szemfenéki lézerkezelésének jelenleg egyik leginnovatívabb technológiáját a Navilas® rendszer képviseli. Az automatizált rendszer a szemfenéki fluoreszcein-angiográfia, a színes szemfenéki felvétel, vagy akár az importált optikai koherencia-tomográfias felvétel alapján megtervezett kezelést a beépített szemmozgást követő berendezés segítségével, biztonságosan, és gyorsan elvégzi (8. ábra) (61). Egy klinikai tanulmány során az is bizonyítást nyert, hogy DMÖ eseteiben a ranibizumab monoterápiához képest a Navilas® lézerkezeléssel kombinált ranibizumab kezeléssel csökkenthető a szükséges kezelések száma (54).

Vitrectomia

Vitreomakuláris trakció által okozott diabéteszes makulaödéma ese-

tén pars plana vitrectomia végezhető. Megvastagodott, a retina felszínéhez tapadó, feszes üvegtesti háttárhártya, valamint epiretinalis membránképződéssel járó diabéteszes makulaödémák esetén is szóba jön a vitreoretinalis műtét. A DRCR-tanulmány alapján az ilyen esetek nagy többségében szignifikánsan csökken a retinavastagság, de csak a betegek 38%-ának javul a látóélessége legalább 10 ETDRS-betűvel, valamint a betegek 22%-ánál következik be jelentős látásromlás a műtétet követően (35). A rendelkezésre álló információk alapján a vitrectomia során végzett membrana limitans interna (ILM) eltávolításának szükségessége ebben az indikációban megkérdőjelezhető (53). A VEGF-gátló kezelések előtt nagy számban végeztek vitrectomiát és ILM-levonást trakcióval

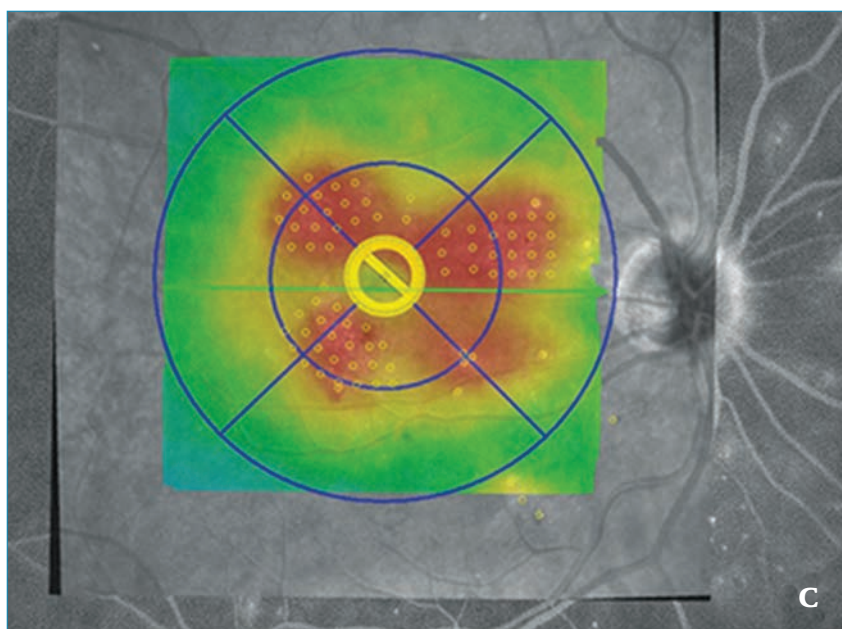
nem járó esetekben is, amelyek azóta háttérbe szorultak.

Enzimatiskus vitreolízis

Az a megfigyelés, hogy azoknál a betegeknél, akiknél vagy spontán, vagy sebészi úton le van válva a retina felszínéről a hátsó üvegtesti háttárhártyájuk, lényegesen kisebb eséllyel alakul ki/fokozódik a diabéteszes makulaödéma, arra engedte következtetni a kutatókat, hogy a makulatáji vitreoretinalis kapcsolat jelentős szerepet játszik a diabéteszes makulaödéma kialakulásában (76). A Mikroplazmin (ThromboGenics NV, Iselin, NJ) egy a lamininint és fibronectint – az üvegtest retinafelszíni kapcsolódásáért felelős fehérjéket – bontó proteolitikus enzim.

A vonatkozó multicentrikus 2-es fázisú vizsgálat (MIVI-II) a kü-

8. ábra: A navigált lézerkezelés során a szemfenéki kép, a fluoreszcéin-angiográfias felvétel és a rávetített optikai koherencia tomográfias felvételből nyert információk alapján a kezelést az orvos a képernyőn megtervezi (A, B, C). Ezt követően a készülék a lézerkezelést a kezelési terv alapján – a beépített szemkövető rendszer segítségével – automatikusan, pontról pontra elvégzi



lőnböző dózisú mikrop plazmin hatását vizsgálta DMÖ esetén és az eredmények azt igazolták, hogy a mikrop plazmin képes megszüntetni a vitreomakuláris kapcsolatot a diabéteszes makulaödéma bizonyos eseteiben, de a különbség az aktív kezelt csoportok és a kontrollcsoport között nem volt statisztikailag szignifikáns (4). Meg-

jegyezendő, hogy a vizsgálat során az álinjekcióval kezelt betegeknél nagyobb százalékban következett be hátsó üvegtesti háthártya-leválás, mint az aktív hatóanyaggal kezelt csoportokban (4). DMÖ indikációban történő III. fázisú vizsgálat indításáról jelenleg nincsen elérhető információ.

VEGF-gátló kezelések

Több mint 20 éve ismert tény, hogy a retinalis vaszkuláris megbetegedések patogenezisében is a megnövekedett VEGF-expresszió fontos szerepet játszik (2). A diabéteszes makulaödéma által érintett szemek üvegtesti terében szignifikánsan magasabb VEGF-szint mérhető, mint a nem diabéteszes szemekben (30, 31). Az intravitrealis injekciók formájában alkalmazott VEGF-gátlókkal időszakosan, individuálisan eltérő ideig szupprimálható a VEGF-szint (59).

PEGAPTANIB (MACUGEN®, PFIZER)

A pegaptanib egy oligonukleotid aptamer, amely a VEGF-A 165-ös izomerjét szelektíven gátolja. A vonatkozó II/III. fázisú diabéteszes makulaödéma indikációban folytatott klinikai vizsgálat során az aktívan kezelt betegek a betegség természetes lefolyásához képest jobb eredményt mutattak (74). A hatóanyag ennek ellenére nincs törzskönyvezve ebben az indikációban.

RANIBIZUMAB (LUCENTIS®, NOVARTIS)

A ranibizumab egy humanizált monoklonális antitest fragmentum, amelyet rekombináns DNS-technológiával állítanak elő *Escherichia coli* baktériumsejtekben. A ranibizumab a VEGF-A összes izomerjét gátolja. A gyógyszer hazánkban is törzskönyvezett a diabéteszes makulaödéma kezelésére. Több jelentős klinikai vizsgálat is bizonyította a hatékonyságát ebben az indikációban. A RIDE/RISE-tanulmányban két különböző dózisu (0,3 mg és 0,5 mg) intravitrealisan adott ranibizumab injekcióval kezelt diabéteszes betegcsoportot hasonlítottak össze álnjekcióval kezelt csoporttal és azt találták, hogy mindkét aktív kezelést kapó csoportokban szignifikánsan több betegnek (37% és 40%) javult a látóélessége legalább 15 ETDRS-betűt 3 év alatt (9). Ebből a vizsgálatból az is kiderült, hogy az intenzív ranibizumab kezelés a diabéteszes retinopathia progresszióját is lassítja (9). A DRCR-kutatóhálózat Protokoll I vizsgálata is hasonló eredményt mutatott.

A ranibizumabbal kombinált korai vagy halasztott lézerkezelés hatékonyabbnak bizonyult a lézer monoterápiánál látóélesség javítása szempontjából (23, 25).

BEVACIZUMAB (AVASTIN®, GENENTECH)

Indikáción kívüli kezelési forma a bevacizumab szemészeti alkalmazása. A bevacizumab teljes hosszúságú, humanizált, monoklonális antitest, amelyet rekombináns DNS-technológiával állítanak elő. Hatásmechanizmusában a Lucentishez hasonló, a VEGF-A összes izomerjét gátló, intravénás alkalmazási módra törzskönyvezett daganatellenes szer. A törzskönyvezett VEGF-gátló kezelésekhez képest lényegesen olcsóbb, ennek köszönheti népszerűségét. A Bevacizumab or Laser Therapy (BOLT) vizsgálat során az intravitrealisan 6 hetente alkalmazott bevacizumabot (1,25 mg) hasonlították össze a

hagyományos ETDRS szerinti lézerkezeléssel (65). A bevacizumabbal kezelt csoport átlagos látóélessége a második év végén 8,6 ETDRS-betűt javulást mutatott, míg a lézerrel kezelt kontrollcsoport átlagosan 0,5 betűt romlott. A bevacizumab injekciók száma a két év alatt átlagosan 13, a lézerkezelések száma átlagosan 4 volt.

AFLIBERCEPT (EYLEA®, REGENERON PHARMACEUTICALS, BAYER HEALTHCARE PHARMACEUTICALS)

Az aflibercept fúziós fehérje, amely a humán VEGF-receptor-1 és -2 extracelluláris doménjeinek egyes részeit a humán IgG1 Fc részéhez kapcsolva tartalmazza, és amelyet szintén rekombináns DNS-technika alkalmazásával állítanak elő. A molekula a VEGF-A összes izomerje mellett a placentális növekedési faktort (PLGF) is gátolja. Ez a gyógyszer hazánkban szintén törzskönyvezett a diabéteszes makulaödéma kezelésére.

A III. fázisú VIVID/VISTA klinikai vizsgálatok igazolták a gyógyszer hatékonyságát: a kétéves vizsgálat alatt az aflibercepttel kezelt betegek átlagosan több mint 11 ETDRS-betűt javultak, míg a lézerrel kezelt kontrollcsoportban lévő betegek csupán 0,2 betűt (51).

A DRCR-kutatóhálózat Protokoll T vizsgálata során három VEGF-gátló, az aflibercept, a bevacizumab és a ranibizumab hatékonyságát vizsgálta diabéteszes makulaödéma eseteiben és azt találta, hogy a jobb látóélességű ($\geq 20/40$) betegek esetén nincs szignifikáns különbség a három különböző hatóanyaggal kezelt csoportban, de a rosszabb kiindulási látóélességű ($\leq 20/50$) csoportban az aflibercept hatékonyabb látóélesség javulást eredményez (82). A vizsgálat második évében ez a különbség már nem volt kimutatható (83). Megjegyezendő, hogy ebben a vizsgálatban az alkalmazott ranibizumab dózisa 0,3 mg volt, ami az Európai Unióban törzskönyvezett dózistól (0,5 mg) jelentősen elmarad (36, 37).

Fontos költséghatékonysági szempont az injekciók száma. A vonatkozó klinikai tanulmányokban az első évben átlagosan 8 VEGF-gátló injekciót kaptak a betegek. Az Aflibercept jelenleg érvényben lévő alkalmazási előírata alapján DMÖ eseteiben a kezelés megkezdésekor 5 hónapon át havonta, majd kéthavonta kell kezelni a betegeket. A ranibizumab alkalmazási előírata jelentősebb terápiás szabadságot enged, az orvos döntése alapján különböző kezelési sémák alkalmazhatóak. A Pro-re Nata (szükség szerinti) kezelés során a feltöltő dózist (az első három hónapban havonta adott) követően az anatómiai (OCT) és funkcionális paraméterek függvényében történnek az újratezelések. A Treat and Extend (kezelés és kiterjesztett adagolási rend) algoritmus szerint kezelt betegek a feltöltő dózist követően addig kapják havonta a kezelést, amíg az anatómiai és funkcionális paraméterek nem stabilizálódnak. Ezt követően a kezelési intervallumokat fokozatosan meg lehet hosszabbítani, amíg a betegség aktivitására utaló jelek vagy a látásromlás vissza nem térnek. Ha a betegség aktivitása visszatér, a kezelési intervallumot ennek megfelelően le kell rövidíteni.

A RIDE/RISE-tanulmányok azt is megmutatták, hogy a VEGF-gátló kezeléssel régóta fennálló diabéteszes makulaödémák esetén is lehet vízuszjavulásra számítani, de a javulás mértéke nem éri el a betegség korai fázisában megkezdett kezelésekkel elérhető szintet (9). Mindezek alapján javasolható a diabéteszes makulaödémák megjelenését követő mielőbbi kezelés megkezdése.

Több – a DMÖ eseteiben a VEGF-gátlók hatékonyságát vizsgáló – tanulmány is megállapította, hogy a VEGF-gátló kezelések nemcsak funkcionális javulást, hanem a retinopathia progressziójának lassulását és esetenként a retinopathia regresszióját is eredményeznek (40, 41, 51). A kétéves RIDE/RISE-tanulmányokban a 0,3 mg ranibizumabbal kezelt csoport 37,2%-ban,

a 0,5 mg ranibizumabbal kezelt csoport 35,9%-ban, míg a kezelést nem kapó csoport csupán 5,4%-ban javult legalább két fokozatot az ETDRS-retinopathia súlyossági skálán a betegek szemfenéki képe (40, 41). A VIVID- és VISTA-tanulmányokban az aflibercepttel kezelt betegek hasonló javulást mutattak a hagyományos lézerrel kezelt szemekhez viszonyítva (51).

Mindezek alapján a DMÖ miatt VEGF-gátlóval kezelt szemekben vélhetően csökken a neovaszkuláris szövődmények előfordulása, de fontos tudnunk azt, is, hogy a trakciós diabéteszes ideghártya-leválással kombinált DMÖ eseteiben alkalmazott VEGF-gátló kezelések esetenként a trakció fokozódásához vezetnek.

A széles látószögű fluoreszcein-angiográfiás készülékekkel manapság lényegesen egyszerűbben diagnosztizálható a perifériás iszkémia, amely miatt jelen ismereteink szerint az érintett területek lézerkezelése javasolt. Elképzelhető, hogy az elvégzett perifériás lézerkezelés eredményeként hosszú távon csökken a felszabaduló VEGF, és ennek köszönhetően a diabéteszes makulaödéma kezelésének prognózisa is javul.

Az intravitrealisan alkalmazott VEGF-gátlók napjainkban a centrumot érintő diabéteszes makulaödémák első vonalbeli kezelési formái, mégis sok beteg rosszul vagy alig reagál erre a típusú kezelésre (42). Ezeknél a betegeknél jönnek szóba az intravitrealisan alkalmazott szteroidok.

Kortikoszteroid terápia

A diabéteszes makulaödéma patogenezisében a gyulladás jelentős szerepet játszik, számos citokin és chemokín (VEGF, TNF-alfa, MCP-1, IL- β) szintje emelkedett DMÖ-ban (14). A kortikoszteroidok – többek között – csökkentik a retinalis kapillárisok permeabilitását és csökkentik a gyulladásos citokintermelést is (67).

Az első diabéteszes maculopathia eseteiben széles körben alkalmazott kortikoszteroid a triamcino-

lon-acetonid volt (43, 63, 75). Az intravitrealis triamcinolon rövidtávon hatékonyabbnak bizonyult a szemfenéki lézerkezelésekhez képest (7). A mindennapi gyakorlatban a betegeket 3-5 havonta újra kell kezelni és az esetek jelentős részében szürkehályog-fokozódásra és szemnyomás-emelkedésre kell számítani (7). A DRCR-kutatóhálózat vizsgálata alapján az optikai koherencia-tomográfiás vizsgálattal mért anatómiai és a funkcionális javulás a vizsgálat 24. hetéig hasonló volt a triamcinolonnal és lézerrel kezelt csoportban, mint a ranibizumabbal és lézerrel kezelt csoportban (22). A 24. hetet követően a triamcinolonnal és lézerrel kezelt csoport átlagos látóélessége a szürkehályog-képződés miatt jelentősen romlott a ranibizumab csoporthoz képest (22). Ennek a vizsgálatnak azon alcsoportjában, ahol csak a pseudophakiás szemek kerültek beválogatásra a triamcinolonnal és lézerrel kezelt szemek látóélessége hasonló volt a ranibizumabbal kezelt szemekhez (22).

Több tanulmány is felveti a szteroidok posterior szubtenon injekció formájában való alkalmazásának előnyös voltát, mind monoterápiában, mind adjuváns kezelés formájában (64, 70).

Megjegyezendő, hogy a triamcinolon acetonid ebben az indikációban nincs törzskönyvezve és használata hazánkban is indikáción kívüli kezelésnek számít.

A szteroidok hatástartamának növelése céljából szteroidtartalmú intravitrealis implantátumok fejlesztése kezdődött. A III. fázisú MEAD-vizsgálat során dexamethazon tartalmú intravitrealis implantátum (Ozurdex®; Allergan) hatását vizsgálták DMÖ eseteiben (8). A hároméves vizsgálat során az implantátummal kezelt betegek látóélessége szignifikánsan jobbnak bizonyult a kontrollcsoportéhoz képest. A 0,7 mg-os dózissal kezelt csoportban a betegek 68%-ánál dokumentáltak szürkehályog-fokozódást és a szemnyomás-emelkedések döntő többsége gyógyszeres kezelés

mellett egyensúlyban volt. A 0,7 mg-mal kezelt csoport 2 betegénél (0,6%) volt szükség filtrációs műtét végzésére. A kezelt csoportban a betegek átlagosan 4 alkalommal kaptak intravitrealis implantátumot. A sikeres III. fázisú vizsgálatot követően az Ozurdex implantátumot az FDA (Amerikai Élelmiszerügyi és Gyógyszerügyi Szakhatóság) és az EMA (Európai Gyógyszerügyi Szakhatóság) is törzskönyvezte diabéteszes makulaödéma indikációban is. Az implantátum hazánkban is törzskönyvezett, de nem finanszírozott. *Chablani és munkatársai* egy retrospektív multicentrikus vizsgálatban 79 diabéteszes makulaödémás szemet kezeltek legalább egy évig Ozurdex implantátummal és szignifikáns látóélesség javulásról számoltak be (13). Vizsgálatukban a kezelések közötti intervallum átlagosan $6,5 \pm 4,5$ hónap volt.

2014-ben publikálták a BEVORDEX-tanulmányt, amely az intravitrealisan alkalmazott bevacizumab (Avastin) és az dexamethazon implantátum (Ozurdex) hatékonyságát hasonlította össze diabéteszes makulaödéma eseteiben. Az egy éves fej-fej melletti vizsgálat tanulsága szerint mindkét alkalmazott kezelés hasonló funkcionális javulást eredményezett, de az Ozurdex-szel kezelt csoportban valamelyest jobbak voltak az anatómiai eredmények. Az Ozurdex-szel kezelt csoportban azonban több esetben alakult ki látóélesség romlás, ami a szürkehályog-fokozódással volt magyarázható (33).

A másik III. fázisú multicentrikus randomizált klinikai vizsgálat a FAME-tanulmány volt, amelynek során az intravitrealis fluocinolon-acetonid (Iluvien®, Alimera) implantátum hatását vizsgálták DMÖ eseteiben (11). Látóélesség szempontjából, mindkét dózissal (0,2 és 0,5 $\mu\text{g}/\text{nap}$) implantátum szignifikánsan jobbnak bizonyult a kontrollcsoportéhoz képest (24. hónap végén a kezelt csoportok átlagos látóélessége 4,4 és 5,4 betűt javult a kontrollcsoport 1,7 betűs javulásához képest). A mellékhatás-

profil azonban igen kedvezőtlenül alakult. Szürkehályog-fokozódást dokumentáltak szinte az összes implantátummal kezelt phakiás szemén és az alacsonyabb dózis 3,7, a nagyobb dózissal kezelt szemek 7,6%-ánál volt szükség filtrációs glaukóma ellenes műtetre (11). Az Iluvien implantátum Európa több országában már engedélyezett, azonban hazánkban jelenleg nem rendelkezik törzskönyvvvel.

A mellékhatásprofil miatt az intravitrealisan alkalmazott szteroid készítmények inkább a DMÖ azon eseteiben jönnek szóba, ahol a VEGF-gátló kezelések hatástalannak bizonyulnak. Vitrectomizált szemek esetén is előnyösnek tűnik a szteroid-implantátumok alkalmazása (69).

Nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID)

Számos közlemény támasztja alá azt a tényt, hogy a diabéteszes retinopathia patogenezisében a gyulladás szerepet játszhat (14, 30, 31). Állatkísérletes vizsgálatok során igazolták, hogy a topikálisan alkalmazott nem szteroid gyulladáscsökkentő cseppek (NSAID) eléri a szem hátsó pólusát (44). A nepafenac a lokális alkalmazást követően átjut a szaruhártyán és a hidroláz enzim hatására aktív formává – amfenakká – alakul, ami a prosztaglandin szintéziséért felelős ciklooxygenáz enzim mindkét izoformját (COX-1, COX-2) gátolja és alkalmas a posztoperatív cisztoid makulaödéma (*Irvine Gass-szindróma*) kezelésére (45). *Singh és munkacsoportja* vizsgálata szerint a nepafenac preventív alkalmazása előnyös a diabéteszes szemeken végzett szürkehályogműtétek esetén a posztoperatív makulaödéma kivédése céljából (71).

Endo is hasonló következtetésre jutott a bromfenac vonatkozásában nem proliferatív retinopathiás betegek szürkehályogműtéte kapcsán végzett randomizált tanulmánya alapján (26).

A Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCRnet) multicentrikus placebokontrollált tanulmánya azt vizsgálta, hogy az egy éven át napi $3 \times$ alkalmazott 0,1%-os nepafenac szemcsepp csökkent-e a nem centrális elhelyezkedésű diabéteszes makulaödémát és azt találták, hogy a retina térfogata vonatkozásában nem volt különbség a placebóval és az aktív hatóanyaggal kezelt csoportban (29).

Ghanbari és munkacsoportja randomizált, kettős vak tanulmánya az intravitrealisan alkalmazott bevacizumabot hasonlította össze az intravitrealis diclofenac-kal kombinált bevacizumabbal diabéteszes makulaödéma eseteiben (32). A vizsgálat eredménye alapján a kombinált terápiát kapó betegeknél szignifikánsan jobb anatómiai (OCT-vel mért centrális makulavastagság) volt dokumentálható, a funkcionális különbség azonban nem volt szignifikáns a két csoport között (32).

MEGBESZÉLÉS

Az elmúlt 10 évben a diabéteszes makulaödéma kezelése jelentős változáson ment keresztül. A korábban aranystandardnak számító lézerkezelések szerepe csökkent, jelen ismereteink szerint monoterápiaként csak a centrumot nem érintő fokális ödémák, illetve a látásromlással nem járó centrumot is érintő ödémák esetén ez a választandó kezelési mód. Egyes tanulmányok alapján feltételezhető, hogy a lézer kombinációs kezeléseknél továbbra is hasznos lehet, a szükséges intravitrealis kezelésszám csökkentése céljából (54). A mikroimpulzus lézerek alkalmazásával a hagyományos lézerkezelések szövődésményei jelentősen csökkenthetők, a Navilas rendszerrel a kezelések sokkal precízebben tervezhetők és pontosabban kivitelezhetők.

A VEGF-gátlók megjelenése forradalmasította a centrumot is érintő diabéteszes makulaödémák kezelé-

sét. Míg a korábbi aranystandardnak számító lézerkezelésekkel inkább a látás megőrzése volt elérhető, ezen új kezelési formákkal a betegek egy részében jelentős látásjavulás várható. A VEGF-gátló kezelések hátránya a rövid hatástartam, valamint a törzskönyvezett hatóanyagok magas költsége.

Az intravitrealisan alkalmazott szteroidok szintén alkalmasak a látás javítására ebben az indikációban, de mellékhatásprofiluk révén inkább csak másodlagos terápiaként – VEGF-gátlóra nem reagáló esetekben – jönnek szóba. Diffúz, centrumot érintő, pseudophakiás, VEGF-gátló non-responder esetek ideális alanyai lehetnek az intravitrealis szteroidkezeléseknek. Korábban vitrectomián átesett szemek esetén a szteroidtartalmú intravitrealis implantátumok alkalmazása tűnik előnyösebbnek (69).

Az elérhető bizonyítékok alapján a nem szteroid szemcseppek alkalmazása diabéteszes betegcsoportban csak a szürkehályogműtéttel összefüggő posztoperatív makulaödéma megelőzésére és az esetlegesen kialakult cisztoid ödéma (*Irvine-Gass szindróma*) kezelésére javasolható.

Vitreomakuláris trakció által okozott diabéteszes makulaödéma esetén továbbra is vitrectomia végzése javasolt.

Mivel a diabéteszes makulaödéma patogenezise multifaktoriális vélhetően több támadáspontú, egymást erősítő kombinációs kezelésekkal lehet igazán hatékonyan kezelni a betegséget (3). Számos új, különböző hatásmechanizmusú és eltérő alkalmazási formájú hatóanyag van jelenleg is klinikai kipróbálás alatt (14).

Terápiás eszköztárunk dinamikus fejlődése mellett ne felejtjük el azt a tényt, hogy a diabéteszes makulaödéma egy szisztémás betegség szemészeti manifesztációja, és a szemészeti kezelés sikerének a záloga az alapbetegség megfelelő kezelése.

IRODALOM

1. AAO PPP Retina/Vitreous Panel, Hoskins Center for Quality Eye Care. Diabetic retinopathy preferred practice pattern. <http://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp-updated-2016>.
2. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331: 1480–1487.
3. Amoaku WM, Saker S, Stewart EA. A review of therapies for diabetic macular oedema and rationale for combination therapy. *Eye (Lond)* 2015; 29: 1115–1130.
4. A Multicenter Study to Compare Multiple Doses of Intravitreal Microplasmin Versus Sham Injection for Treatment of Patients With Diabetic Macular Edema (DME) (MIVI-II) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00412451>
5. Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV, et al. New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye* 2012; 26: 485–493.
6. Bandello F, Lattanzio R, Zucchiatti I, et al. Pathophysiology and treatment of diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2013; 50: 1–20.
7. Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 245–251.
8. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121: 1904–1914.
9. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al; RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013; 120: 2013–2022.
10. Browning DJ, Altaweel MM, Bressler NM, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Diabetic macular edema: what is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 649–655.
11. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al; FAME Study Group. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118: 626–635.
12. Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014; 121: 2443–2451.
13. Chhablani J, Bansal P, Veritti D, et al. Dexamethasone implant in diabetic macular edema in real-life situations. *Eye* 2016; 30: 426–30.
14. Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. *Ophthalmology* 2015; 122: 1375–1394.
15. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 381–389.
16. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 233–252.
17. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995; 102: 647–661.
18. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; 44: 968–983.
19. Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, et al; READ-2 Study Group. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131: 139–145.
20. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1144–1155.
21. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1796–1806.
22. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010; 117: 1064–1077.
23. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2015; 122: 375–381.
24. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118: 609–614.
25. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012; 119: 2312–2318.
26. Endo N, Kato S, Haruyama K, et al. Efficacy of bromfenac sodium ophthalmic solution in preventing cystoid macular oedema after cataract surgery in patients with diabetes. *Acta Ophthalmol* 2010; 88: 896–900.
27. Figueira J, Khan J, Nunes S, et al. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular edema. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1341–1344.
28. Frank RN. Systemic therapies for diabetic retinopathy: the accord eye study. *Ophthalmology* 2014; 121: 2295–2296.
29. Friedman SM, Almukhtar TH, Baker CW, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Topical nepafenec in eyes with noncentral diabetic macular edema. *Retina* 2015; 35: 944–956.
30. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2003; 110: 1690–1696.
31. Funatsu H, Noma H, Mimura T, et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116: 73–79.
32. Ghanbari H, Kianersi F, Sonbolstan SA, et al. Intravitreal Diclofenac plus Bevacizumab versus Bevacizumab alone in treatment-naïve diabetic macular edema: a randomized double-blind clinical trial. *Int Ophthalmol* 2016 Sep 13. [Epub ahead of print]
33. Gillies MC, Lim LL, Campain A, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology* 2014; 121: 2473–2481.
34. Googe J, Brucker AJ, Bressler NM, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating short-term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema after focal/grid laser for diabetic macular edema in eyes also

- receiving panretinal photocoagulation. *Retina* 2011; 31: 1009–1027.
35. Haller JA, Qin H, Apte RS, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology* 2010; 117: 1087–1093.
 36. Haritoglou C, Kernt M, Wolf A. [Diabetic maculopathy]. *Ophthalmologie* 2015; 112: 871–883.
 37. Heier JS, Bressler NM, Avery RL, et al; American Society of Retina Specialists Anti-VEGF for Diabetic Macular Edema Comparative Effectiveness Panel. Comparison of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Treatment of Diabetic Macular Edema: Extrapolation of Data to Clinical Practice. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134: 95–99.
 38. Hikichi T, Fujio N, Akiba J, et al. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1997; 104: 473–478.
 39. Ho AC, Scott IU, Kim SJ, et al. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for diabetic macular edema: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2012; 119: 2179–2188.
 40. Ip MS, Domalpally A, Sun JK, et al. Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy. *Ophthalmology* 2015; 122: 367–374.
 41. Ip MS, Domalpally A, Hopkins JJ, et al. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 1145–1152.
 42. Jampol LM, Bressler NM, Glassman AR. Revolution to a new standard treatment of diabetic macular edema. *JAMA* 2014; 311: 2269–2270.
 43. Jonas JB, Söfker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 425–427.
 44. Kapin MA, Yanni JM, Brady MT, et al. Inflammation-mediated retinal edema in the rabbit is inhibited by topical nepafenac. *Inflammation* 2003; 27: 281–291.
 45. Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2010; 55: 108–133.
 46. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 237–243.
 47. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 244–249.
 48. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV: The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102: 7–16.
 49. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, et al. ARIC Group. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology* 2002; 109: 1225–1234.
 50. Kohner EM, Stratton IM, Aldington SJ, et al. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Relationship between the severity of retinopathy and progression to photocoagulation in patients with Type 2 diabetes mellitus in the UKPDS (UKPDS 52). *Diabet Med* 2001; 18: 178–184.
 51. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121: 2247–2254.
 52. Kriska AM, LaPorte RE, Patrick SL, et al. The association of physical activity and diabetic complications in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: the Epidemiology of Diabetes Complications Study--VII. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1207–1214.
 53. Kumagai K, Hangai M, Ogino N, et al. Effect of internal limiting membrane peeling on long-term visual outcomes for diabetic macular edema. *Retina* 2015; 35: 1422–1428.
 54. Liegl R, Langer J, Seidensticker F, et al. Comparative evaluation of combined navigated laser photocoagulation and intravitreal ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema. *PLoS One* 2014; 9:e113981.
 55. Lopes-Virella MF, Baker NL, Hunt KJ, et al; DCCT/EDIC Study Group. High concentrations of AGE-LDL and oxidized LDL in circulating immune complexes are associated with progression of retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 1333–1340.
 56. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 910–918.
 57. Milibák T. A diabéteszes maculopathia diagnosztikája és kezelése. *Szemészet* 2012; 4: 243–259.
 58. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118: 615–625.
 59. Muether PS, Droege KM, Fauser S. Vascular endothelial growth factor suppression times in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 179–181.
 60. Muni RH, Kohly RP, Lee EQ, et al. Prospective study of inflammatory biomarkers and risk of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131: 514–521.
 61. Neubauer AS, Langer J, Liegl R, et al. Navigated macular laser decreases retreatment rate for diabetic macular edema: a comparison with conventional macular laser. *Clin Ophthalmol* 2013; 7: 121–128.
 62. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012; 119: 789–801.
 63. Papp A, Pregun T, Szabó A, Schneider M, Seres A, Vargha P, Haggyó K, Németh J. Intravitrealis triamcinolon acetamid a diffúz diabeteses macula-ödéma kezelésében. *Szemészet* 2007; 144: 21–26.
 64. Qi HP, Bi S, Wei SQ, et al. Intravitreal versus subtenon triamcinolone acetamide injection for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Curr Eye Res* 2012; 37: 1136–1147.
 65. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 972–979.
 66. Ryan EH Jr, Han DP, Ramsay RC, et al. Diabetic macular edema associated with glitazone use. *Retina* 2006; 26: 562–570.
 67. Sears JE, Hoppe G. Triamcinolone acetamide destabilizes VEGF mRNA in Müller cells under continuous cobalt stimulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 4336–4341.
 68. Seres A, Papp A, Süveges I. A maculopathia diabetica lézerkezeléséről. *Szemészet* 2000; 137: 163–171.
 69. Shah AR, Xi M, Abbey AM, et al. Short-term efficacy of intravitreal dexamethasone implant in vitrectomized eyes with recalcitrant diabetic macular edema and prior anti-VEGF therapy. *J Ophthalmic Vis Res* 2016; 11: 183–187.
 70. Shimura M, Yasuda K, Minezaki T, Noma H. Reduction in the frequency of intravitreal bevacizumab administrations achieved by posterior subtenon injection of triamcinolone acetamide in patients with diffuse diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol* 2016; 60: 401–407.
 71. Singh R, Alpern L, Jaffe GJ, et al. Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 1259–1269.
 72. Snow V, Weiss KB, Mottur-Pilson C. Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. The evidence

- base for tight blood pressure control in the management of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2003; 138: 587–592.
73. Somfai GM, Ferencz M, Fiedler O, Varga T, Somogyi A, Németh J. Diabéteszes retinopathia a XXI. század elején: prevenció, diagnosztika és terápia. *Magyar Belorvosi Archivum* 2007; 60: 123–127.
 74. Sultan MB, Zhou D, Loftus J, et al; Macugen 1013 Study Group. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118: 1107–1118.
 75. Sutter FK, Simpson JM, Gillies MC. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment: three-month efficacy and safety results of a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2004; 111: 2044–2049.
 76. Tachi N, Ogino N. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 258–260.
 77. Thomas BJ, Shienbaum G, Boyer DS, et al. Evolving strategies in the management of diabetic macular edema: clinical trials and current management. *Can J Ophthalmol* 2013; 48: 22–30.
 78. Tóth G, Szabó D, Sándor GL, et al. Diabetes and diabetic retinopathy in people aged 50 years and older in Hungary. *Br J Ophthalmol* 2016 Oct 28. [Epub ahead of print].
 79. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
 80. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
 81. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, et al. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1320–1325.
 82. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015; 372: 1193–203.
 83. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology* 2016; 123:1351–1359.
 84. White NH, Sun W, Cleary PA, et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 1707–1715.
 85. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110: 1677–1682.
 86. Wong TY, Liew G, Tapp RJ, et al. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies. *Lancet* 2008; 371: 736–743.
 87. World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva 2016.
 88. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; 287: 2563–2569.
 89. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) study group. Global prevalence and risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35: 556–564.
 90. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, et al. Factors predictive of nephropathy in DCCT Type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabet Med* 2003; 20: 580–585.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Papp András, 1085 Budapest, Üllői út 26.
E-mail: andras.papp.md@gmail.com

Alapítvány a Tudományos Szemészetért 6720 Szeged, Korányi fasor 10-11.

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

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

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

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

A beérkező pályázatokat a Kuratórium elbírálja és 2017-ben 2 díjat oszt ki szemészeti (retinakutatás) és biokémiai témában.

A díjakat és az okleveleket a Magyar Szemorvostársaság Kongresszusán adjuk át.

A pályázatok beadási határideje: 2017. április 30, az SZTE ÁOK Szemészeti Klinika
Prof. Dr. Janáky Márta címe: 6720 Szeged, Korányi fasor 10–11.

Szeged, 2016. 12. 09

Prof. Dr. Janáky Márta
az Alapítvány a Tudományos Szemészetért Kuratórium elnöke

Kedves Kollégák!

A lapunkban 2012-ben indított továbbképző rovat nagy örömünkre kedvező fogadtatásra talált. A „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 folyóiratszám jelenik meg, mindegyikben egy továbbképző cikkel. Egy félév „tanfolyamát” az aktuális félévben megjelenő mindkét folyóiratszám 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. A diabéteszes makulaödéma kezelésének szempontjából mi az ideális HbA_{1c}-érték?

- A: ≤10%.
- B: ≤8%.
- C: ≤7%.

2. Mi a diabéteszes makulaödéma diagnosztikájának legfontosabb eleme?

- A: A tágított pupilla mellett végzett sztereo biomikroszkópia.
- B: Fluoreszcein-angiográfia.
- C: Angio-OCT-vizsgálat.

3. Milyen vizsgálatot kell végezni az iszkémiás maculopathia megállapítása céljából?

- A: Optikai koherencia tomográfiát.
- B: Fluoreszcein-angiográfiát.
- C: UH-B scan vizsgálatot.

4. Milyen típusú diabéteszes makulaödéma esetén célszerű vitrectomiát végezni?

- A: Trakciós ödéma esetén.

B: Fokális ödéma esetén.

C: Diffúz ödéma esetén.

5. Melyik állítás igaz?

A: Iszkémiás maculopathiáról abban az esetben beszélünk, ha a fovealis avaszkuláris zóna jelentősen kiszélesedik.

B: Iszkémiás maculopathia esetén erősen csökkent látóélességet mérünk.

C: Mindkettő.

6. Melyik állítás hamis?

- A:** Az ETDRS-tanulmány 1985-ben történt publikálását követően a fokális/grid lézerkezelés a klinikailag szignifikáns makulaödéma kezelésének arany standardja volt a VEGF-gátló kezelések ebben az indikációban való törzskönyvezéséig.
- B:** A diabéteszes makulaödémák kezelésében a szemfenéki lézereknek már nincs szerepe.
- C:** Mindkettő.

7. Melyek a szemfenéki lézerkezelések lehetséges szövődményei?

- A:** Subretinalis fibrózis.
- B:** Lézerheg területének növekedése.
- C:** Mindkettő.

8. Melyik VEGF-gátló nincs törzskönyvezve szemészeti alkalmazásra?

- A:** Ranibizumab.
- B:** Bevacizumab.
- C:** Aflibercept.

9. Melyek a kortikoszteroid kezelés potenciális mellékhatásai?

- A:** Szürkehályog-képződés/fokozódás.

- B:** Szemnyomás-emelkedés.
- C:** Mindkettő.

10. Melyik állítás hamis?

- A:** A diabéteszes makulaödéma patogenezisében a gyulladás jelentős szerepet játszik.
- B:** A kortikoszteroidok csökkentik a retinalis kapillárisok permeabilitását és csökkentik a gyulladásos citokintermelést is.
- C:** A nem szteroid gyulladáscsökkentők hatékonyan csökkentik a fokális diabéteszes makulaödémát.

A Szemészet akkreditált továbbképző tanfolyam tesztkérdések válaszai 2016. 4. szám

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

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!

Mineralokortikoid-antagonista kezelés krónikus centrális serosus chorioretinopathiában

GERGELY RÓBERT, KOVÁCS ILLÉS, SÁNDOR GÁBOR, NAGY ZOLTÁN ZSOLT, ECSEDY MÓNIKA

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

Célkitűzés: Krónikus centrális serosus chorioretinopathia (CSCR) miatt vizsgált, spontán javulást nem mutató vagy egyéb kezelésre nem reagáló betegek esetében egy mineralokortikoid-antagonista hatású, klinikai forgalomban lévő vérnyomáscsökkentő gyógyszer (eplerenon: Inspra®) hatékonyságának vizsgálata a subretinalis folyadék felszívódására.

Betegek és módszer: Prospektív esetsorozat tanulmányunkba 28 krónikus CSCR-ben szenvedő beteg 29 szemét válogattuk be, akik 2014. június és 2015. június között 3 hónapon keresztül napi 50 mg Inspra® (eplerenone) terápiában részesültek. A kezelés alatt és a további 3 hónap követési időszak alatt vizsgáltuk a látóélesség, a makulavastagság, illetve a subretinalis folyadék (SRF) mennyiségének változását ETDRS tábla és Fourier-domain optikai koherencia tomográf segítségével. Minden betegnél rögzítettük a kezelés alatti esetleges mellékhatásokat.

Eredmények: A kezelés után a 3. és a 6. hónap végén a centrális makulavastagság (CSMT) és a subretinalis folyadékgyülem statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent ($p < 0,001$). A kezelés végére az esetek 62,06%-ában (18 szem) a CSMT jelentősen csökkent, 34,48%-ban (10 szem) az SRF teljesen felszívódott. A látóélesség klinikailag kis mértékben, de statisztikailag szignifikánsan javult ($p < 0,05$). A kezelés alatt súlyos mellékhatás egyik esetben sem volt.

Következtetés: A mineralokortikoid-antagonista kezelés biztonságos és ígéretes lehetőségnek tűnik a krónikus CSCR-es betegekben a subretinalis folyadék felszívódásának elősegítésében. A folyadék felszívódása ugyanakkor nem jelent biztosítékot a látóélesség javulására.

Mineralocorticoid antagonist therapy in chronic central serous chorioretinopathy

Aim: To examine the effects of a mineralocorticoid antagonist anti-hypertensive medication (eplerenone: Inspra®) regarding the resolution of the subretinal fluid in patients with chronic central serous chorioretinopathy (CSCR) who did not showed spontaneous resolution or failed previous other treatments.

Patients and methods: Prospective interventional case-series study for patients with chronic CSCR. From June 2014 to June 2015 we included 29 eyes of 28 patients who were treated with 50 mg/day Inspra® (eplerenone) tablets for 3 months. During the treatment period and the following 3 months observational time we noted the change in visual acuity assessed by ETDRS chart and the change in macular thickness and subretinal fluid (SRF) measured with Fourier domain optical coherence tomography. In all patients every side effects were recorded.

Results: The central subfoveal mean thickness (CSMT) and the subretinal fluid statistically significant ($p < 0.001$) decreased at the 3rd and 6th months in case of the chronic CSCR patients. At the end of the treatment 62.06% (18 eyes) of the cases had significant decrease in CSMT, and in 34.48% (10 eyes) the SRF had absorbed completely. The visual acuity showed a small, but statistically significant improvement ($p < 0.05$). There was no serious side effects during the treatment.

Conclusion: Mineralocorticoid antagonist therapy seems to be a safe and promising treatment option for the resolution of subretinal fluid in chronic CSCR patients. Nevertheless the absorption of the subretinal fluid doesn't represent an assurance for visual acuity improvement.

KULCSSZAVAK

krónikus centrális serosus chorioretinopathia, mineralokortikoid-antagonista, eplerenon, Inspra, subretinalis folyadék

KEYWORDS

chronic central serous chorioretinopathy, mineralocorticoid antagonist, eplerenone, Inspra, subretinal fluid

BEVEZETÉS

A centrális serosus chorioretinopathia a munkaképes felnőtt korosztály egyik fontos látásromlást okozó kórképe, leggyakrabban 41–45 éveseknél jelentkezik (15, 17). Incidenciája 9,9/100 000 férfiakban, míg csak 1,7/100 000 nőkben; az esetek 31%-ában a betegség recidivál (15, 17). Az 50 éves kor feletti populációban az esetek közel 40%-ában a folyamat kétoldali, a nemek közti arány itt csökken és nő a krónikus esetek száma (17, 29, 30). A betegség legfőbb ismertetőjege a retina neuroszensoros rétege és pigmenthámja között kialakuló folyadékgyülem, amely a makulát át egy vagy több gócban érintheti (25, 27, 28). Az esetek több mint kétharmadában az állapot 2–3 hónap alatt magától gyógyul (22, 25, 27). Bizonyos esetekben azonban a folyamat krónikussá válik, a folyadékgyülem nem szívódik fel, ami az ideghártyát maradandóan károsítja, és a látóélességet csökkenti (25, 27, 28).

Jelenleg a betegség egyik alformájára sincs elfogadott, multicentrikus tanulmány által alátámasztott kezelési protokoll. Újabb tanulmányok felezett verteporfin dózisú, illetve felezett lézer energiájú fotodinamias (PDT) kezelésről, valamint néhány esetismertetés intravitrealis anti-VEGF kezelésről számolt be krónikus CSCR-ben (1, 2, 7, 16, 18, 19, 20, 21, 33, 34). Mindkét kezelés azonban igen drága és egyik sem engedélyezett vagy finanszírozott ilyen indikációban, hazánkban.

A betegség patogenezise teljes mértékben ezidáig nem tisztázott. Jelenleg az egyik legfontosabbnak vélt kezdeti eltérés a chorioidea ereinek hiperpermeabilitása, amely a meg-növekedett hidrosztatikus nyomás által a subretinalis térben folyadék megjelenését idézi elő (4, 11, 14, 23, 25). A folyamat kialakulásában hormonális hatások (elsősorban az emelkedett glükokortikoid-szint) is közrejátszanak (4, 25). Az utóbbi évek állatkísérletes és molekulárbiológiai kutatásai kimutatták,

hogy a chorioidea érfalában is vannak mineralokortikoid-receptorok (amihez a glükokortikoidok is képesek kötődni) és így az érfal simaizomzatának ellazulását okozzák, valamint hiperpermeabilitást idéznek elő (24, 26, 32, 36, 37). A mineralokortikoid-antagonista kezelés ezen folyamatot hivatott megakadályozni (3, 8, 9, 36, 37).

Az elmúlt években több esetbeszámoló vagy klinikai tanulmány (Bousquet és mtsai [3], Herold és munkatársai [13], Ghadiali és munkatársai [8]) ígéretes eredményekről számolt be CSCR-ben szenvedő betegek mineralokortikoid-antagonista kezelésével (3, 8, 10, 13).

Tanulmányunk célja a szelektív mineralokortikoid-antagonista eplerenon (Inspra®) kezelés hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata krónikus CSCR-es betegeken.

BETEGEK ÉS MÓDSZER

Prospektív esettanulmányunkba a klinikánkon 2014 júniusa és 2015 júniusa között megjelent krónikus CSCR-es betegeket válogattunk be. A tanulmányt az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Etikai Bizottsága engedélyezte (ETT TUKEB 104/2014), a kutatás az Orvosok Világszövetsége Helsinki Deklarációjában foglaltaknak

megfelelően történt. A betegek a kezelést megelőzően tájékozott beleegyezőt írtak alá. A beválogatási és kizárási kritériumokat az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A kezelést megelőzően, valamint az első hét után minden esetben belgyógyászati és laborvizsgálat történt (teljes vérkép, vesefunkció, szérumszén, utána szükség szerint havonta. Alacsony vérnyomás a kezelés relatív kontraindikációját képezte, ennek elbírálása belgyógyással közösen történt.

A betegeknek 1 hétig napi 25 mg/nap Inspra® (eplerenon) tablettát adtunk, majd a kezelést 50 mg/nap Inspra® (eplerenon) dózissra emeltük (amennyiben panasz vagy laboreltérés nem volt). A betegeket 4 hetente vizsgáltuk, a kezelés (3 hónap) és a követési időszak (további 3 hónap) alatt.

A rutin szemészeti vizsgálaton kívül minden alkalommal Fourier-domain OCT (Rtvue OCT, Optovue Inc., USA) vizsgálatot végeztünk a maculáról, a korrigált látóélességet ETDRS-táblán vizsgáltuk. A macula OCT-vizsgálatát MM5, MM6, 3D reference programokkal végeztük a foveára centrálva, a jel-erősséget és az illesztési határok pontosságát ellenőriztük. A retina vastagságbeli méréseit a gép auto-

1. táblázat: A tanulmány részvételi kritériumai

Beválogatási kritériumok	Kizárási kritériumok
Legalább 3 hónapja fennálló panaszok	18 év alatti életkor
OCT-vel igazolt subretinalis folyadékgyülem a foveában, amely szubjektív panaszokat okozott	Korlátozott cselekvőképesség Terhes vagy terhességet tervező nők Egyéb retinát, illetve maculát érintő szembetegség Kezelés előtt 5 mmol/l meghaladó szérumszén, illetve >2 mg/dl szérumszén kreatininszint férfiakban és >1,8 mg/dl nőkben vagy kreatinin-clearance <50 ml/min Egyéb káliummegtartó diuretikum szedése vagy káliumpótlás Egyéb ellenjavallatot képező gyógyszer szedése 2-es típusú diabéteszesek esetében mikroalbuminuria

matikusan elvégezte, a subretinalis folyadékgyülemet azonban manuálisan mértük a fovea centrumában, a neuroszensoros retina külső határfelülete és a pigmenthám belső határfelülete között húzott merőleges vonalon. Rögzítettük a macula centrális 1 mm-ben levő vastagsági értékeit (CSMT) és a centrális subretinalis folyadék magasságát (SRF). Az ETDRS-táblával vizsgált látóélességet betűpont értékben is rögzítettük (1,0=20/20=85 ETDRS-betűpont).

A statisztikai számításokat a Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA) szoftverrel végeztük, a 3. és 6. havi viziteken kapott morfológiai és funkcionális eredményeket a kiindulási értékekkel hasonlítottuk össze egymintás t-próba segítségével. A látóélesség változását befolyásoló tényezők vizsgálatára többváltozós regressziós modellt használtunk. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

EREDMÉNYEK

28 beteg 29 szemét vizsgáltuk. A kezelt populáció 75%-a férfi (21 beteg) és 25%-a nő (7 beteg) volt, átlagéletkoruk 49 (SD±10) év volt. A csoport anamnesztikus adatait a 2. táblázat foglalja össze.

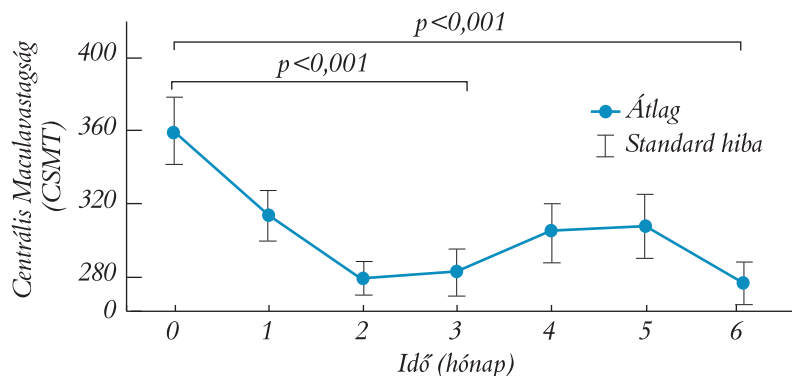
A 3 havi kezelés után és a 6. hónap végén a centrális maculavastagság és a subretinalis folyadékgyülem szignifikánsan ($p < 0,01$) csökkent (1–2. ábra).

A subretinalis folyadékgyülem az esetek 34,48%-ában (10 beteg) teljesen felszívódott és további 10,33%-ban (további 3 beteg) 50 μm alá csökkent. 62,06%-ban (18 szem) a CSMT szignifikánsan csökkent.

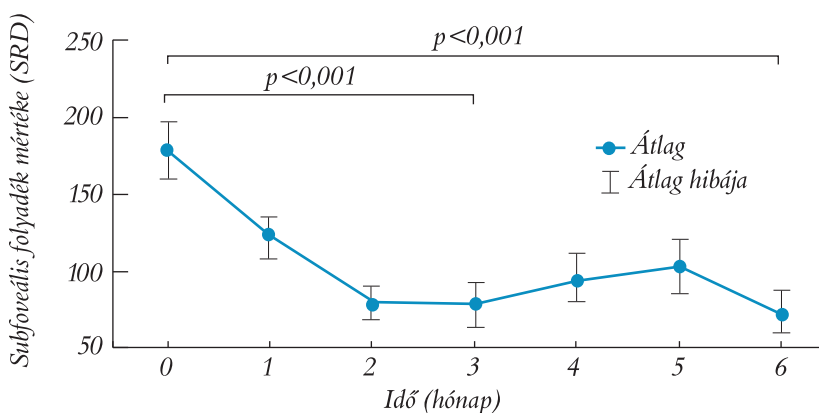
A látóélesség klinikailag kis mértékben, de statisztikailag szignifikánsan javult már a kezelés időszak végére és a javulás a kezelés elhagyását követően a megfigyelési idő alatt is tovább folytatódott (3–4. ábra).

A látóélesség az esetek 24,13%-ában (7 eset) 5 betűnél többet javult és csak 6,89%-ában (2 eset) romlott 5 betűnél többet. 68,96%-

1. ábra: A centrális maculavastagság változása Inspira® kezelés alatt és után



2. ábra: A subretinalis folyadék változása az Inspira® kezelés alatt és után

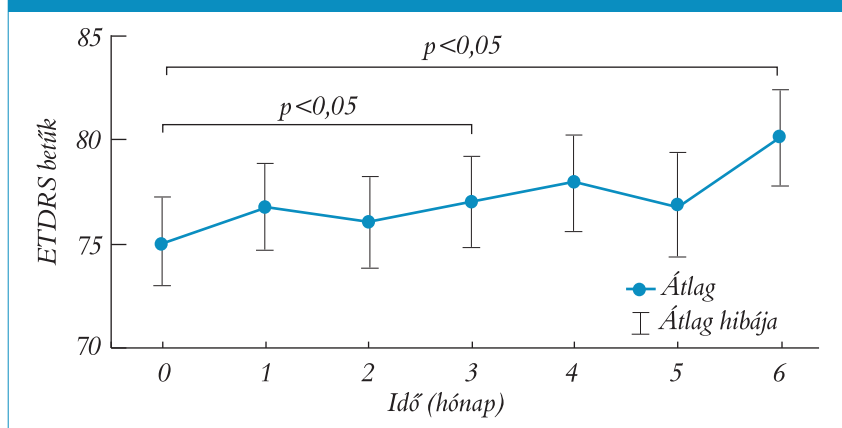


2. táblázat: A kezelt krónikus CSCR-es betegek anamnesztikus adatai

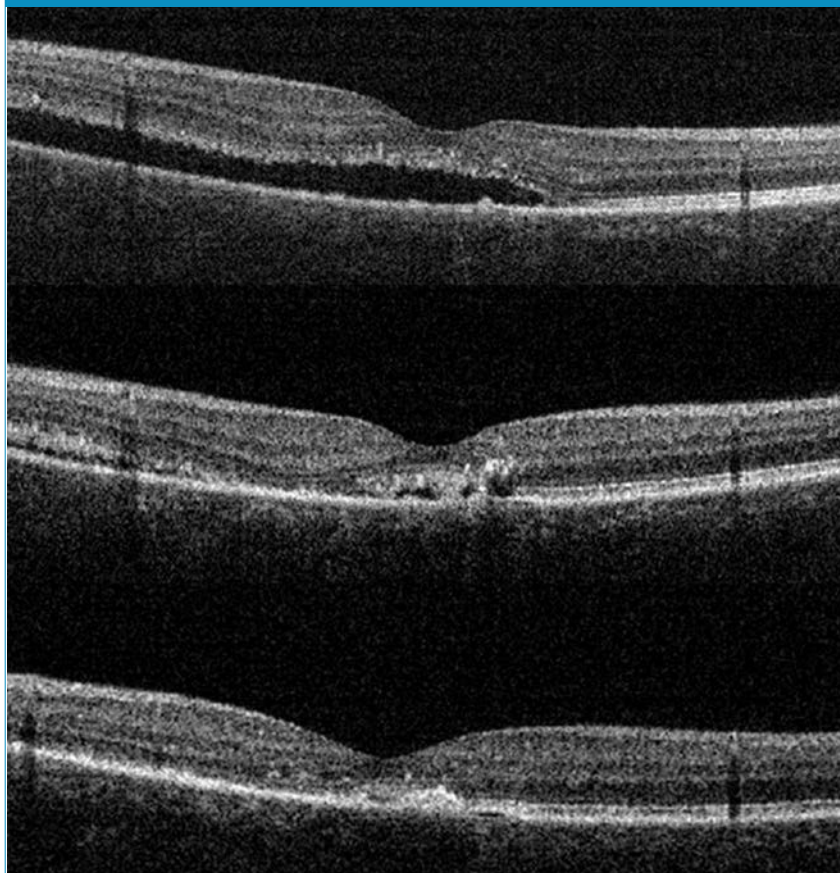
Betegség fennállásának ideje	24 hó (medián, min. 3 hó – max. 166)
Jelenlegi recidíva fennállási ideje	7 hó (medián, min. 3 hó – max. 166)
Korábbi recidívák száma	1 alkalom (medián, max. 5)
Betegség alatti szteroidhasználat	4 beteg (13,79%)
Nagyfokú stresszhatás	23 beteg (79,31%)
Dohányzás	3 beteg (10,33%)
Egyéb szemészeti betegség vagy műtét	3 beteg (10,33%; 2 kataraktaműtét, 1 LASIK)
Általános betegség	21 beteg (72,41%)
• magas vérnyomás	• 12 beteg (41,37%)
• cukorbetegség	• 7 beteg (24,13%)
• egyéb betegség	• 6 beteg (20,68%)
Korábbi szemészeti kezelés	24 beteg (82,47%)
• vitaminok és/vagy NSAID-csepp	• 22 beteg (75,87%)
• PDT*	• 6 beteg (20,68%)
• anti-VEGF*	• 4 beteg (13,8%)

*Az eplerenon kezelés megkezdése előtt legalább 6 hónappal régebben történtek

3. ábra: A látóélesség változása az Inspira® kezelés alatt és után



4. ábra: CSCR-es beteg OCT-felvételei a kezelés előtt, a 3 hónap Inspira® kezelés után, illetve a követési időszak (6. hó) végén (felülről lefele)



ában (20 eset) a vízús változása 5 betűnél kevesebb volt. A 3 hónapos kezelés végére az esetek 55,17%-a (16 beteg) 1,0-es vízúsú maradt vagy lett (több mint 83 betű).

Többváltozós regressziós modellben (amely szignifikánsnak bizonyult $r=0,39$) a látóélesség alakulását a követési idő végére meghatáro-

zó két legfontosabb tényezőnek a betegség fennállási ideje (negatív előjellel $p<0,001$) és a kezdeti CSMT (pozitív előjellel $p=0,04$) bizonyult.

Enyhe mellékhatás 6 esetben (20,68%) fordult elő a kezelés alatt, ez múltó szájszárazságot, a gyógyszer beszedése után rövid idővel je-

lentkező álmoságot vagy szédülést jelentett. Káliumszint-emelkedést vagy vesefunkció-csökkenést egyik esetben sem tapasztaltunk. Súlyos mellékhatás egyik esetben sem jelentkezett.

MEGBESZÉLÉS

Tanulmányunk célja a szelektív mineralokortikoid-receptor-antagonista eplerenon (Inspira®) kezelés hatásának vizsgálata volt krónikus centrális serosus chorioretinopathia esetében. A tanulmány kezelési protokollját a korábbi Bousquet és munkatársai által publikált klinikai vizsgálat protokolljához hasonlóan terveztük, (ahol a kezelési időtartam 1-3 hó között változott) (3). Klinikai vizsgálatunk 3 hónap gyógyszeres kezelésből (1 hétig 25 mg/nap Inspira®, majd 50 mg/nap Inspira®) és 3 hónap megfigyelési időszakból állt, mely alatt a betegek havonta jelentkeztek kontrollvizsgálatokra. A fix kezelési időszakot az adatok jobb összehasonlíthatósága miatt választottuk.

A tanulmányba csak krónikus eseteket válogattunk be (>3 hó, átlagosan 24 hó fennállási idővel), mivel a centrális serosus chorioretinopathia akut eseteiben a subretinalis folyadékgyülem nagyobb mértékben fluktuálhat és a spontán javulás esélye is magas, így a kezelés hatása nehezen lett volna értékelhető. A kezeléshez szelektív mineralokortikoid-receptor-antagonista eplerenont (Inspira®) választottuk. A gyógyszer a spironolacton bomlás-termékének kémiai származéka, azonban a spironolactonnal ellentétben (amely androgén- és progeszteron-receptorokra is hatással van) ez mineralokortikoid-receptor szelektív, így lényegesen kevesebb mellékhatással rendelkezik (3, 6). A legfontosabb különbség az, hogy az eplerenonnak nincs antiandrogén hatása, így nem okoz impotenciát, gynecomastiat a férfiaknál, illetve amenorrhéat, mastodyníát, hirsutismust a nőknél (3, 6). A spironolactonhoz hasonlóan az eplerenon a káliumszintet emelheti, emiatt a

szérumkálium és a vesefunkciók időszakos ellenőrzése a kezelés előtt és alatt szükséges (3, 6). Az eplerenont elsődlegesen kiegészítő kezelésként alkalmazzák miokardiális infarktuson átesett, balkamra-diszfunkció és klinikai tünetekkel járó szívelégtelenségben szenvedő betegeken, illetve enyhe-közepes magas vérnyomás kezelésére (utóbira sajnos nincs törzskönyvezve Magyarországon) (6).

A mineralokortikoid-antagonisták használatának lehetőségét centrális serous chorioretinopathiában korábban Zhao és munkatársai (36, 37) által közölt állatkísérletes eredmények, valamint Bousquet és munkatársai (3) által végzett sikeres esettanulmány alapján vetettük fel.

Zhao és munkatársainak (36, 37) közleményében a patkánykísérletek során in vivo OCT-vel vizsgálták, hogy az intravitrealisan adott magas dózsisú glükokortikoid 24 órán belül a choroidea megvastagodásához vezet. Ugyanezt a hatást figyelték meg az intravitrealisan adott aldosteron injekció esetén is (836). A mineralokortikoid-receptor-antagonista canrenoat alkalmazása esetén ezen hatás nem alakult ki, míg glükokortikoid-receptor-antagonista szer használatakor a choroidea megvastagodása nem védhető ki (36). Eredményeiket immunhisztokémiai és szövettani módszerek bemutatásával is alátámasztották. Ezáltal arra a következtetésre jutottak, hogy a choroidea megvastagodása mineralokortikoid-receptor által közvetített folyamat (36). Ugyanakkor azt is kimutatták, hogy a szemészeti kezeléseknél alkalmazott alacsonyabb dózsisú

intravitrealis glükokortikoidok (dexamethazon vagy triamcinolon-acetát) nem okoznak a choroideában vazodilatációt (36). Zhao és munkatársainak munkája azt bizonyítja, hogy a choroidea a mineralokortikoidok újonnan felfedezett célszerve (36, 37).

A mineralokortikoid-receptorok aktiválódása feltételezetten a fokozott vagy rendellenes kötődésű glükokortikoidok által történik, azon hormonok által, amelyet a CSCR egyik fő rizikófaktorának tekintenek az irodalomban (5, 12, 35). Normál glükokortikoid-szint mellett a glükokortikoidok általi receptor lefoglaltságot a 11 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz II (HSD2) enzim meggátolja azáltal, hogy a glükokortikoidot gyengébb mineralokortikoid-receptor affinitású metabolitokra bontja (26, 31, 36).

A choroideában a receptorok aktiválódása specifikus kalcium-függő káliumcsatornán (KCa2.3) keresztül történik, itt értágulatot és az erek hiperpermeabilitását okozza (3, 36, 37). Az extracelluláris térbe jutó folyadék pedig a fokozott hidrosztatikai nyomás következtében a subretinalis térbe kerül, kialakítva a CSCR szemfenéki képét (25). Az ideghártya ereiben hasonló káliumcsatorna nem található, ilyen mechanizmussal itt értágulat nem alakul ki (36, 37).

Tanulmányunk során mi is azt tapasztaltuk, hogy az Inspra® (eplerenon) kezelés már rövid idő után is szignifikánsan csökkentette betegeinknél a subretinalis folyadék mennyiségét krónikus CSCR esetében. A subretinalis folyadékgyülem csökkenése egyúttal a centrális ma-

kula vastagságbeli csökkenésével is járt, valamint a látóélesség kismértékű statisztikailag szignifikáns javulását láttuk a kezelési és a követési idő végére. A betűszám kismértékű javulását azzal magyarázzuk, hogy a betegek egy részének már előrehaladott fotoreceptor károsodása volt, másik részének pedig még közel teljes volt a látóélessége. Mivel nem minden esetben volt ugyanolyan mértékű a látóélesség változás ezt többváltozós regressziós modellel megvizsgáltuk és azt találtuk, hogy annál kevésbé javul a látóélesség minél hosszabb a betegség fennállási ideje és annál nagyobb mértékben javul, minél magasabb volt a kezelés előtti subretinalis folyadékgyülem.

Súlyos mellékhatást a kezelés alatt nem tapasztaltunk, de a kezelés elkezdése előtt és közben időszakosan belgyógyászati és laborvizsgálat elvégzése javasolt. Az eplerenon kezeléssel kapcsolatban több kérdés is felmerül (mennyi ideig és milyen dózisban kezeljünk, mindenkit érdemes-e, akut esetekben segít-e, hatással van-e a recidívára), amelyek vizsgálatára további tanulmányok elvégzése szükséges. Eredményeink alapján az orális eplerenon kezelés ígéretes új lehetőségnek mutatkozik a krónikus CSCR-ben szenvedő betegek kezelésében.

A tanulmány erősségének tartjuk, hogy a vizsgált csoport demográfiai és anamnesztikus adatai azonosak a korábbi, a betegség természetes lefolyását vizsgáló nagy tanulmányokban leírtakkal (15, 17, 30), ugyanakkor a relatív kis mintaszám és a rövid követési idő korlátozhatja az eredmények megbízhatóságát.

IRODALOM

1. Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, Sengul A, Bahcecioglu H. Intravitreal bevacizumab in treatment of idiopathic persistent central serous chorioretinopathy: a prospective, controlled clinical study. *Curr Eye Res* 2010; 35: 91–98.
2. Bae SH, Heo JW, Kim C, et al. A Randomized Pilot Study of Low-Fluence Photodynamic Therapy Versus Intravitreal Ranibizumab for Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 784–792.
3. Bousquet E, Beydoun T, Zhao M, Hassan L, Offret O, Behar-Cohen F. Mineralocorticoid receptor antagonism in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina* 2013; 33: 2096–2102.

4. Central Serous Chorioretinopathy and Bouzas EA, Karadimas P, Pournaras CJ. Glucocorticoids *Surv Ophthalmol* 2002; 47: 431–448.
5. Carvalho-Recchia CA, Yannuzzi LA, Negrão S, Spaide RF, Freund KB, et al. Corticosteroids and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2002; 109: 1834–1837.
6. Danjuma, Mukherjee, Makaronidis, Osula: Converging Indications of Aldosterone Antagonists (Spironolactone and Eplerenone): A Narrative Review of Safety Profiles. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16: 414.
7. Fine HF, Ober MD, Hariprasad SM. Current concepts in managing central serous chorioretinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014; 45: 9–13.
8. Ghadiali Q, Jung JJ, Yu S, et al. Central serous chorioretinopathy treated with mineralocorticoid antagonists: a one-year pilot study. *Retina* 2016; 36: 611–618.
9. Golestaneh N, Picaud S, Mirshahi M. The mineralocorticoid receptor in rodent retina: ontogeny and molecular identity. *Mol Vis* 2002; 8: 221–225.
10. Gruszka A. Potential involvement of mineralocorticoid receptor activation in the pathogenesis of central serous chorioretinopathy: case report. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2013; 17: 1369–1373.
11. Hamzah F, Shinjima A, Mori R, Yuzawa M. Choroidal thickness measurement by enhanced depth imaging and swept-source optical coherence tomography in central serous chorioretinopathy. *BMC Ophthalmol* 2014; 25(14): 145.
12. Haimovici R, Koh S, Gagnon Dr, Lehrfeld T, Welik S. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology* 2004; 111: 244–249.
13. Herold TR, Prause K, Wolf A, et al. Spironolactone in the treatment of central serous chorioretinopathy – a case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252: 1985–1991.
14. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina* 2009; 29: 1469–1473.
15. Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN, Hodge DO, Burke JP. The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980–2002. *Ophthalmology* 2008; 115: 169–73.
16. Li XJ, Zhang JS. Intravitreal bevacizumab injection for chronic central serous chorioretinopathy. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 2145–2147.
17. Liew G, Quin G, Gillies M, Fraser-Bell S. Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2013; 41: 201–214.
18. Lim JW, Kang SW, Kim YT, Chung SE, Lee SW. Comparative study of patients with central serous chorioretinopathy undergoing focal laser photocoagulation or photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 514–517.
19. Lim JW, Kim MU. The efficacy of intravitreal bevacizumab for idiopathic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249: 969–974.
20. Lim JW, Ryu SJ, Shin MC. The effect of intravitreal bevacizumab in patients with acute central serous chorioretinopathy. *Korean J Ophthalmol* 2010; 24: 155–158.
21. Lim SJ, Roh MI, Kwon OW. Intravitreal bevacizumab injection for central serous chorioretinopathy. *Retina* 2010; 30: 100–106.
22. Gemenetzi M, De Salvo G, Lotery AJ. Central serous chorioretinopathy: an update on pathogenesis and treatment. *Eye* 2010; 24: 1743–1756.
23. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Sekiryu T. Subfoveal choroidal thickness in fellow eyes of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina* 2011; 31: 1603–1608.
24. Mccurley A, Jaffe IZ. Mineralocorticoid receptors in vascular function and disease. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 350: 256–265.
25. Nicholson B, Noble J, Forooghian F, Meyerle C. Central Serous Chorioretinopathy: Update on Pathophysiology and Treatment. *Surv Ophthalmol* 2013; 58: 103–126.
26. Odermatt A, Kratschmar DV. Tissue-specific modulation of mineralocorticoid receptor function by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: an overview. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 350: 168–186.
27. Pryds A, Sander B, Larsen M. Characterization of subretinal fluid leakage in central serous chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 5853–5857.
28. Quin G, Liew G, Ho Iv, Gillies M, Fraser-Bell S. Diagnosis and interventions for central serous chorioretinopathy: review and update. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2013; 41: 187–200.
29. Ross A, Ross AH, Mohamed Q. Review and update of central serous chorioretinopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22: 166–73.
30. Spaide RF, Campeas L, Haas A, et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology* 1996; 103: 2070–2079.
31. White PC, Mune T, Agarwal AK. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endocr Rev* 1997; 18: 135–156.
32. Wilkinson-Berka JL, Tan G, Jaworski K, Miller AG. Identification of a retinal aldosterone system and the protective effects of mineralocorticoid receptor antagonism on retinal vascular pathology. *Circ Res* 2009; 104: 124–133.
33. Wu ZH, Lai RY, Yip YW, Chan WM, Lam DS, Lai TY. Improvement in multifocal electroretinography after half-dose verteporfin photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy: a randomized placebo-controlled trial. *Retina* 2011; 31: 1378–1386.
34. Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, et al. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina* 2003; 23: 288–298.
35. Zakir SM, Shukla M, Simi ZU, Ahmad J, Sajid M. Serum cortisol and testosterone levels in idiopathic central serous chorioretinopathy. *Indian J Ophthalmol* 2009; 57: 419–422.
36. Zhao M, Célériér I, Bousquet E, Jeanny JC, Jonet L, et al. Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J Clin Invest* 2012; 122: 2672–2679.
37. Zhao M, Valamanesh F, Celerier I, Savoldelli M, Jonet L, et al. The neuroretina is a novel mineralocorticoid target: aldosterone up-regulates ion and water channels in Müller glial cells. *Faseb J* 2010; 24: 3405–3415.

A szaruhártya vizsgálata konfokális mikroszkóppal*

FLASKÓ ZSUZSA, MÓDIS LÁSZLÓ

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Tanszék (Tanszékvezető: Prof. Dr. Berta András, egyetemi tanár)

A cornea sejtrétegeinek elemzésére kifejlesztett in vivo konfokális corneamikroszkópok (IVCM) sejtszinten valós időben képesek vizsgálni a szaruhártyát, amely által lehetővé válik már apró változások felismerése, korai bizonyos diagnózisok megerősítése, differenciáldiagnosztikája. Az IVCM-ek a konfokáltság elvén működnek, amikor az alkalmazott fény és az objektív fókuszpontja egy pontba esik. Az IVCM-ek használata nagy felbontású felvételt biztosít, speciális formái alkalmasak a szaruhártya rétegeinek vizsgálatára, a szaruhártya felszínével párhuzamos optikai szeleteket készítve. Az in vivo konfokális corneamikroszkópok többgenerációs fejlődésen mentek keresztül. A tandem-scanning típusú mikroszkópokat (TSCM) idővel felváltották a slit-scanning konfokális mikroszkópok (SSCM), valamint a lézer-scanning (LSCM) típusú készülékek. Az IVCM objektív részének axiális irányba való állításával a szaruhártya rétegei láthatóvá válnak, mélységi felvételei készülnek, amelyek adathordozóra kerülnek. Az LSCM-ek képfeldolgozási elve alapján különböző fényszórási tulajdonságokkal rendelkező felületek elkülöníthetővé válnak, úgymint citoplazma vagy extracelluláris folyadék találkozási lipidben gazdag membránnal. Az egészséges szaruhártya rétegei, az epithelium sejtrétegei, a subepithelialis idegplexusok, a stroma rétegei, az endothelium jellegzetes alakú, szerkezeti tulajdonságaiból felismerhetők, elemezhetők, sejtdenzitásuk meghatározható. A konfokális mikroszkópia alkalmas számos diagnózist megerősítő, szaruhártyát érintő eltérés kimutatására, kóros szaruhártya-állapotok követésére egyaránt. Leggyakoribb és legfontosabb alkalmazási területük a szaruhártya-fertőzések (bakteriális, vírusos, gombás, acanthamoebás) korai diagnosztikájában, differenciáldiagnosztikájában van. Cukorbetegség következményei, valamint kontaktlencse-viselés, szárazszeműség, idegen test utáni szaruhártyát érintő elváltozások megfigyelését teszik lehetővé. IVCM-es felvételek cornealis disztrófiák felmerülő differenciáldiagnosztikai nehézségei esetén segítséget nyújtanak, illetve azokról kiegészítő információt adnak (pl. epithelréteg, subbasalis idegréteg, keratocyta-denzitás, endothelium változása). Refraktív sebészeti eljárások utáni szaruhártya-állapot (pl. epithelium változása, ideg regeneráció) nyomon követésére, illetve transzplantációk utáni szaruhártyák (pl. keratocyta repopuláció, endothelium-denzitás, reinnerváció) követésére szintén alkalmasak a cornealis mikroszkópok.

Examination of cornea using confocal microscopy

In vivo cornea confocal microscopes (IVCM) developed for analysing of the corneal cell layers are able to examine the cornea in real time at the cellular level, thereby recognising small changes, confirming early diagnosis and its differential diagnosis have become possible. IVCMs operate on the principle of confocality that is the focal point of the applied light and the lens meet in one point. IVCMs provide high resolution images producing parallel optical slices of the cornea's surface their special forms are suitable for observation of the layers of the cornea. In vivo corneal confocal microscopes have evolved several generations. Tandem-scanning confocal microscopes (TSCM) have been replaced by slit-scanning confocal microscopes (SSCM), and the laser-scanning devices (LSCM). Setting the lens part of the IVCM in the axial direction the layers of the cornea become visible, depth images are made which are saved on data carriers. Based on the principle of the LSCM's image processing surfaces with different light scattering properties become separable, such as cytoplasmic or extracellular fluid meeting lipid-rich membrane. The layers of the normal, healthy cornea like the epithelial cell layers, the subepithelial nerve plexus, the layers of the stroma, the endothelium can be recognised by their typical formal and structural properties, then they can be analysed and cell density can be determined. The confocal microscopy is suitable for both detecting differences involving the cornea to confirm diagnosis and following corneal abnormalities. The most common and most important fields of application of IVCM are the early diagnosis of corneal infections (bacterial, viral, fungal, Acanthamoeba). IVCMs allow to follow the consequences of diabetes, wearing contact lenses, dry eye disease, and monitoring changes in the cornea after foreign body presence. In case of difficulties of differential diagnosis of corneal dystrophies, IVCM images provide help and give additional information (e.g. epithelium, subbasal nerve layer, keratocyte density, changing of endothelium). The corneal microscopes are suitable for monitoring cornea status after corneal refractive surgery procedures (e.g. changing of epithelium, nerve regeneration) and tracking post-transplant corneas (e.g. repopulation of keratocytes, endothelium density, reinnervation).

KULCSSZAVAK in vivo, szaruhártya, sejtszintű leképzés, sejtdenzitás, differenciáldiagnózis

KEYWORDS in vivo, cornea, cellular imaging, cell density, differential diagnosis

A képkalkotó eljárások fejlődésével a szaruhártya rétegeit napjainkban már részletesen tudjuk vizsgálni. A szaruhártyát számos készülékkel tanulmányozhatjuk, meghatározva annak görbületi sugarát, törőerejét, alakját (topográfok, tomográfok), vastagságát (pachymetria, „scanning-slit”, Scheimpflug, elülső szegmentum optikai koherencia-tomográfok), elevációs értékeit (Scheimpflug, „scanning-slit” tomográfok), a biomechanikai tulajdonságait (Ocular Response Analyzer, CorVis ST). Léteznek a cornea sejtszintű elemzésére kifejlesztett műszerek is, az endothelium sejtréteget vizualizáló spekulár mikroszkópok és a szaruhártya összes rétegét mutató in vivo konfokális corneamikroszkópok (IVCM) (3). Az IVCM-ek sejtszinten képesek vizsgálni a szaruhártyát, amely által lehetővé válik már apró változások felismerése által korai bizonyos diagnózisok megerősítése, differenciáldiagnosztikája (7).

KONFOKÁLIS MIKROSKÓPOK TECHNIKAI FEJLŐDÉSE

Az első konfokális mikroszkópot 1955-ben *Marvin Minsky* fejlesztette ki, amit már használtak szövetek (agyszövet) elemzésére (15). A konfokális mikroszkóp a fénymikroszkópok családjába tartozik. A hagyományos fénymikroszkópok a

vizsgált objektumról nem csupán a mintával egy síkban lévő, hanem a vele szomszédos, a fókuszban lévő sík alatti és feletti fénysugarakat is összegyűjtik a kép kialakításakor, tehát a fénymikroszkóp alkalmazásakor egy elemi tárgypont képeről elmosódott felbontású, zajos képet kapunk (10). A nem képsíkból eredő fénynyalábok kiküszöbölésére fejlesztették ki a konfokális mikroszkópokat, amelyek a konfokálitás elvén működnek (1. ábra), amikor az alkalmazott fény és az objektív fókuszpontja egy pontba esik. Ekkor különböző lyuk, illetve rés alakú optikai berendezések segítségével csak az adott pont képe képződik le, kivédve a fókuszszíkon kívül eső fénynyalábok leképezését (10). Ezzel a módszerrel a fénymikroszkóp képénél egy jelentősen nagyobb felbontású képhez juthatunk, hiszen annak horizontális és axiális felbontása ugrásszerűen megnő. A konfokális mikroszkópok speciális formái alkalmasak a szaruhártya rétegeinek vizsgálatára, a szaruhártya felszínével párhuzamos optikai szeleteket készítve (10). A *Minsky* által kidolgozott kezdetleges mikroszkóp hátrányos tulajdonsága az volt, hogy meglehetősen kis terület elemzésére volt alkalmas. A vizsgálati terület változtatására a minta mozgatásával nyílt lehetőség.

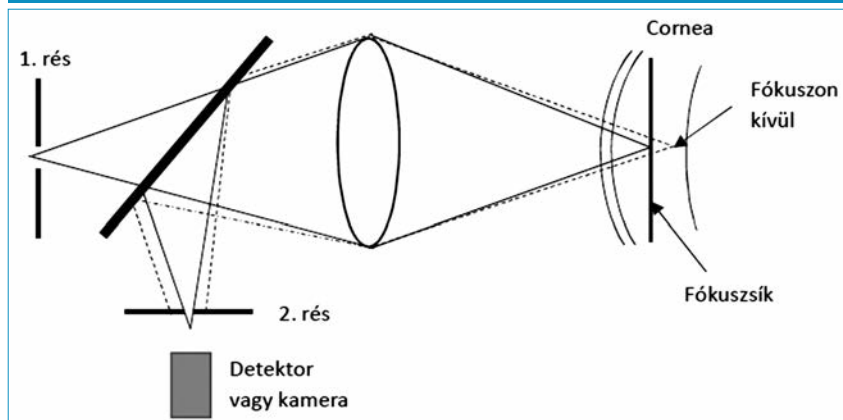
Az in vivo konfokális corneamikroszkópok többgenerációs fejlődésen mentek keresztül. 1968-ban

Petrán és munkatársai (18) megalkották az első, tandem-scanning típusú mikroszkópot (TSCM). A készülék Nipkow-féle lemezt használ, amelyen több mint tízezer archimédeszi spirál alakban elhelyezett kis átmérőjű (20-80 μm) lyuk található. A kibocsátott fénysugár az egyik ilyen nyíláson halad át és megvilágítja a vizsgált területet. A visszaverődő sugarakat tükrök segítségével vezetik át az ún. tandem lyukon. A Nipkowkorong forgatásával a vizsgált terület egésze leképezhető (18). Az így kapott eredmény valós időben követhető videokamera, vagy számítógép segítségével. Az eszköz hátrányos tulajdonsága azonban, hogy a meglehetősen alacsony lyukátmérő miatt a fényforrás által kibocsátott fénysugaraknak csak kis része tud áthaladni a nyíláson, ezért a kellő megvilágításhoz nagy teljesítményű fényforrásra van szükség (3, 17). Elsőként in vivo szaruhártya-vizsgálatot 1990-ben végeztek.

A TSCM-mikroszkópot felváltotta a *Masters és Thae*r által 1994-ben kifejlesztett slit-scanning konfokális mikroszkóp (SSCM) (13), amely az eddigi pontszerű lyuk helyett két darab, egymással egyidejűleg mozgatható sztenopikus rést használ. Az egyik rés a fényforrás, a másik a detektor előtt helyezkedik el. Az SSCM-ben is tükrrendszer található, amelynek a résekkel egyidejűleg történő állításával valósul meg a leképezés. A slit-scanning mikroszkóp előnye, hogy a résen keresztül nagyobb fényerő éri el a vizsgálandó mintát, ezért a mikroszkóp nem igényel olyan nagy teljesítményű fényforrást, mint a TSCM (1). A nagyobb fényerősség lehetővé teszi alacsonyabb kontrasztú szaruhártyarétegek vizsgálatát is (14, 19). A jelenleg forgalomban lévő SSCM-készülékek: Confoscan P4 (Tomey, Erlangen, Németország), Confoscan 4. (Nidek Technologies, Tokió, Japán).

A konfokális mikroszkópok legújabb generációja a lézer-scanning (LSCM) típusú készülékek. Az ere-

1. ábra: Konfokális mikroszkópia működési elve (Jalbert et al. 2003 alapján)



detileg a látóidegfő és retina vizsgálatára kifejlesztett Heidelberg-retinatomográf 2 (HRT2) készüléket *Guthoff és munkatársai* egy jó minőségű mikroszkóp lencsével, Rostock Cornea Modulal (RCM) egészítették ki, ami lehetővé tette a szaruhártya vizsgálatát. A HRT2/RCM-dióda lézerfényforrást alkalmaz, amely 670 nm-es hullámhosszúságú lézersugarakat bocsát ki. Ennek köszönhetően a felbontó képessége kiváló, és a beépített nagy sebességű léptetőmotor segítségével bemozdulás-mentes képet eredményez (10). Horizontális felbontása $1\text{ }\mu\text{m}$, axiális $4\text{ }\mu\text{m}$. A HRT2 továbbfejlesztése eredményeképpen jelent meg HRT3 szoftver, a HRT2 hiányosságainak kiküszöbölésére. A HRT3 kevésbé operátor-függő, bővített adatbázissal rendelkezik és nagyobb diagnosztikai pontosságot tesz lehetővé (12). Az LSCM nagy előnye, hogy a szaruhártya vizsgálatán kívül lehetővé válik bármilyen testfelszín – túl a limbus, kötőhártya, könnyfilm, ínhártya és szemhéjak vizsgálatán – bőr, orális nyálkahártya, nyelv felszínének tanulmányozása egyaránt (8). Hátránya viszont, hogy szemben a korábban említett TSCM- és SSCM-technikákkal, amikor vizsgálat során viszkózus gél kerül a szaruhártya és objektív lencse közé, az LSCM esetében a gél PMMA-műanyagból készült speciális vizsgálófejbe kerül – biztosítva a fix távolságot a cornea és mikroszkóp között – így az közvetlenül a szaruhártyával érintkezik. Ennek következtében a cornea lelapulhat, ami műtermékek kialakulásához vezethet (19), ám a készülékre szerelt laterálisan elhelyezkedő digitális kamera segíti követni a lencse szemfelszínén való helyzetét, miáltal a nyomásnélküli, korrekt méretet tesz lehetővé (8).

A mai legmodernebb IVCN horizontális felbontóképessége elérheti $1\text{--}2\text{ }\mu\text{m}$ -t, axiális felbontóképessége $2\text{--}10\text{ }\mu\text{m}$ -t (8, 17), az adott mintáról akár 600-800-szoros nagyítást kapva (5).

VIZSGÁLATI MÓDSZER, ELJÁRÁS

A vizsgálat előkészületeként a páciens szemfelszíni oxibuprocain cseppéztetésben ($0,4\%$ Humacain, Teva Magyarország Zrt.) részesül. Az SSCM-mel történő vizsgálat esetén az objektív felszínére, míg HRT/RCM-készülékek alkalmazásakor a síkfelületű PMMA-műanyag TomoCap-be folyékony immerziós médiumot (Vidisic gél, Dr. Mann Pharma, Berlin, Németország) helyezünk. A beteg fejének stabilizálása után az objektívet manuális módon z-tengely mentén előre mozgatva, vagy automata z-scan funkció alkalmazásával megjelennek a szaruhártya rétegei. Az objektív axiális irányba való mozgatásával a cornea összes rétege láthatóvá válik (8). A vizsgálat során a gél (SSCM), illetve a speciális kupak (HRT/RCM) érintkezik a cornea felszínével. A vizsgálat kb. 2 percig tart, azonban azt a páciens kooperációja nagymértékben befolyásolja. A vizsgálat kivitelezéséhez szükséges a beteg mozdulatlan, fej-, illetve szemfixációja. A szaruhártyát megfigyelhetjük annak centrumában, valamint más tanulmányozni kívánt részein egyaránt. A rétegfelvételek SSCM esetében VHS-szalagra, míg HRT/RCM-készülékek esetén digitális adathordozóra kerülnek. A felvételek értékelésénél kiválasztjuk a számunkra feldolgozni kívánt képeket. Sejtszámolást végezhetünk az adott képkockákból tetszőleges nagyságú részen RoI-keret segítségével („Region of Interest”), a terület pontos méretét kiszámítja a szoftver. ConfoScan esetén az így maximálisan vizsgálható terület $340\times 255\text{ }\mu\text{m}$ (10), HRT2/RCM esetében $250\times 250\text{ }\mu\text{m}$, $400\times 400\text{ }\mu\text{m}$, illetve $500\times 500\text{ }\mu\text{m}$ (8). A területen belüli sejtek manuális módon történő megjelölése után a készülék megadja a sejtdenzitás értéket mm^2 -re vonatkoztatva. Az endothelréteg esetében lehetőség van automatikus elemzésre egyaránt, a szoftver segítségével a sejtszámon kívül számos egyéb paramétert

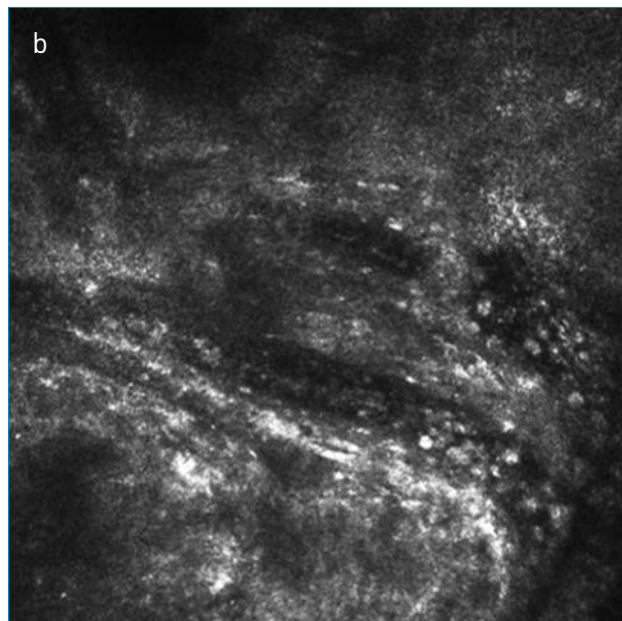
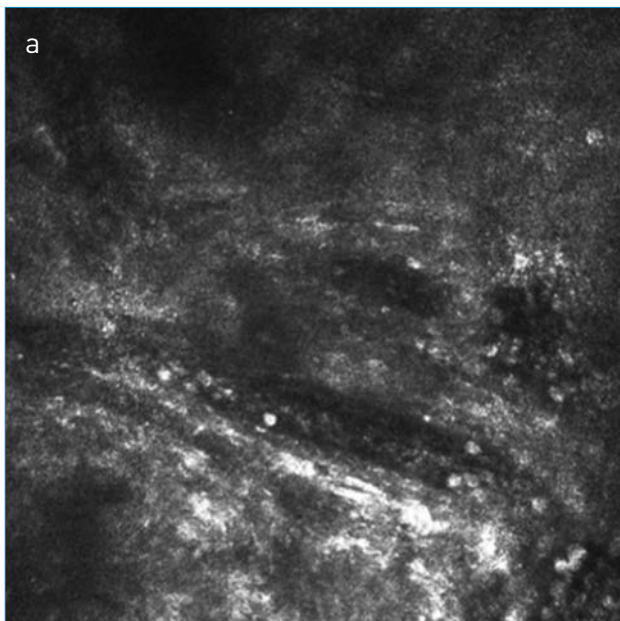
kaphatunk meg (például átlagos sejtnagyság, sejtnagyság-eloszlás) (10, 11). A konfokális lézer mikroszkóp objektív részének állításával a szaruhártya rétegeinek mélységi felvételei készülnek. HRT/RCM-készülékek képesek 3D képalkotási módban 40 db, egymástól megközelítőleg $2\text{ }\mu\text{m}$ távolságonként felvenni a képsíkokat, amelynek eredményeképpen létrejön a $80\text{ }\mu\text{m}$ mélységű 3D kép. Emellett lehetőség nyílik 6 másodperc időtartamú szekvenciális felvételre és összesen 100 darab tárolására, változó másodpercenkénti képváltás ($1\text{--}30$ frames per second) mellett, így lehetséges dinamikus folyamatok, mint például véráramlások (2. a–b ábra) megfigyelése is (8).

AZ EGÉSZSÉGES SZARUHÁRTYA-RÉTEGEK JELLEMZŐI KONFOKÁLIS MIKROSKÓPPAL

A lézer-scanning konfokális mikroszkópok képfeldolgozási elve azon alapul, hogy az alkalmazott lézerfény a különböző fényszórási tulajdonságokkal rendelkező felületekről különböző mértékben verődik vissza. Ezáltal elkülöníthetővé válnak olyan felületek, mint citoplazma vagy extracelluláris folyadék találkozási lipidben gazdag membránnal. Előbbiek alacsonyabb, míg a lipidben gazdag membránok – úgy mint a sejtfal, a sejtmagmembrán és a mitokondriális membrán – magasabb reflexiós indexszel rendelkeznek. A visszaverődött fény mennyisége függ a határfelületek struktúrájától. A durva felületek jobban, míg a sima felszínűek kevésbé szórják a fénysugarakat, ezáltal a jobb visszaverő tulajdonsággal rendelkező elemek világosabb árnyalattal jelennek meg a leképzés folyamán (8). Az objektív axiális tengely mentén történő mozgatása által láthatjuk a cornea rétegeinek tipikus sejtes megjelenését.

Az epithelium felszínes rétegének sejtjei a legnagyobb méretűek a lap-hámréteg sejtjei között, alakjuk

2.a-b ábra: Szekvenciális felvétel képkockái véráramlás megfigyelése közben (HRT3/RCM, 400×400 μm , mélység (z)=276 μm)

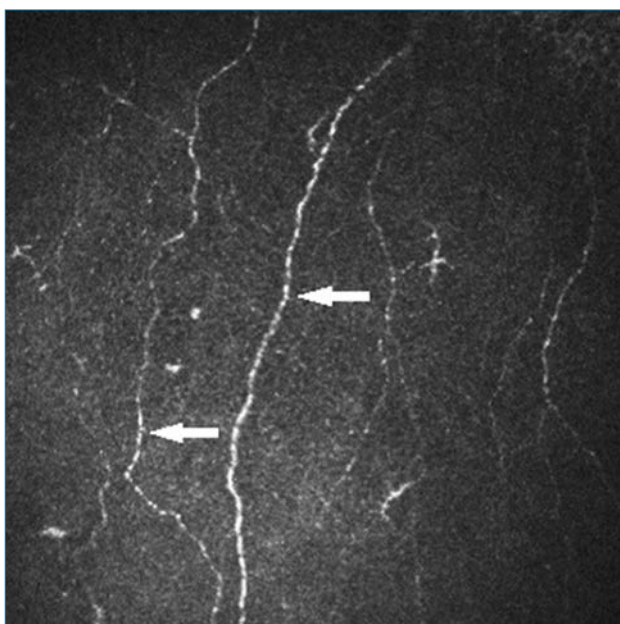


poligonális, a sejthatárak világos, a sejtmag és a citoplazma sötét. A desquamatio alatt álló sejtekben világosan reflektáló sejtplazmával, a sötét perinuclearis rész közepén világos sejtmag látható. A sejtsűrűség (cell density=CD) kb. 850 sejt/ mm^2 . Az epithelium intermedier része esernyő alakú sejtekből áll, amelyek sejthatára és a sötétben ábrázoló

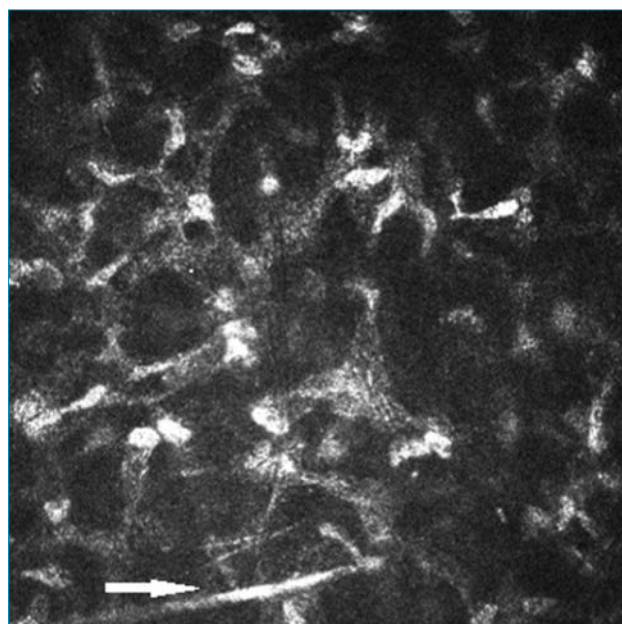
rázóldó citoplazma közepén a nehezen fellelhető sejtmag világos. A sejtsűrűség ebben a sejtrétegben centrálisan 5000 sejt/ mm^2 , perifériálisan 5500 sejt/ mm^2 . A basalis epithelréteg sejtjei a legkisebbek a laphámsejt-rétegben. Világos sejthatár és sötét inhomogén sejtplazma jellemző az adott sejtekre. A sejtmag nem ábrázolódik. A cornea

centrumában a sejtdenzitás 9000 sejt/ mm^2 , a periférián 10 000 sejt/ mm^2 (8). Az intermedier és basalis epithelsejtek között, a Bowman-rétegben találhatóak a kb. 15 μm átmérőjű, világító, dentritikus sejtalakú gyulladásos és immunreakciókban részt vevő Langerhans-sejtek. Egészséges kontrollcsoportban a szaruhártya centrumában a sejt-

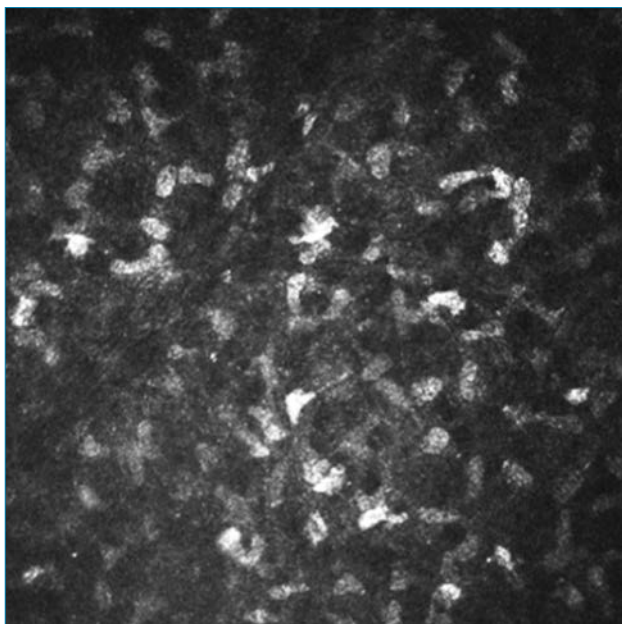
3. ábra: Subepithelialis idegplexus (HRT3/RCM, 400×400 μm , z=40 μm)



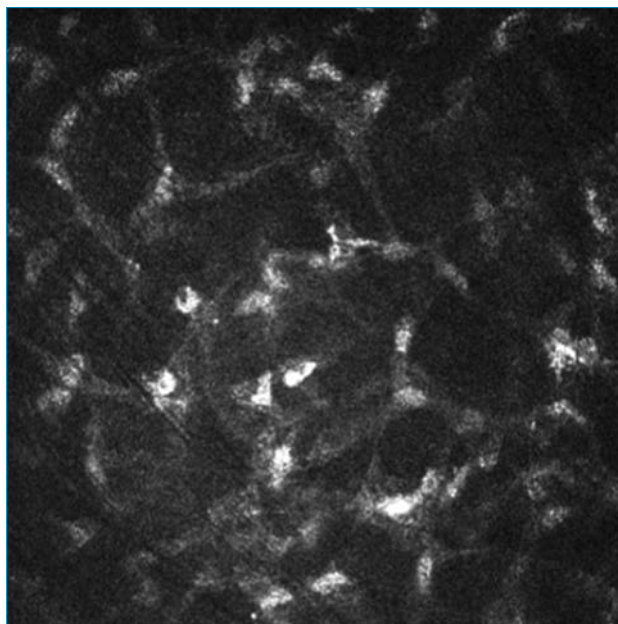
4. ábra: Stromalis ideg keratocyták közelében (HRT3/RCM, 400×400 μm , z=152 μm)



5. ábra: Elülső stromában lévő keratocyták (HRT3/RCM, 400×400 μm, z=76 μm)



6. ábra: Középső stroma rétegben található keratocyták (HRT3/RCM, 400×400 μm, z=306 μm)



sűrűség 34 ± 3 sejt/mm², a periférián ennél magasabb, 98 ± 8 sejt/mm² található (25). Kontaktlencse-viselőiben a Langerhans-sejtek sűrűsége szignifikáns eltérést mutat, mind a centrum ($CD=78 \pm 25$ sejt/mm²), mind pedig a cornea perifériás részein ($CD=210 \pm 24$ sejt/mm²) (8). A szaruhártya beidegzését főként non-mielinizált, szenzoros idegek biztosítják. Vastagságuk 0,2 μm és 10 μm közötti, vékony, hosszúkás, magas reflektivitású képletek formájában láthatóak (8). A cornea acelluláris Bowman-réteg az egy in vivo, cornea, cellular imaging, cell density, differential diagnosis in vivo, cornea, cellular imaging, cell density, differential diagnosis más-sal párhuzamosan futó a 2-3 μm vastagságú idegfonatokból álló sub-epithelialis idegplexus (3. ábra) révén beazonosítható (20). Az elülső és centrális cornea stromában a periféria felől belépő, a szaruhártya felszínével párhuzamos lefutású 10-20 μm vastagságú, több elágazást mutató idegek (4. ábra) a keratocyták közelében találhatóak (10), a mély stroma nem tartalmaz idegeket (8). A szaruhártya stromalis részében a magas reflektivitású ovális alakú keratocyta sejtmagok

láthatóak, a citoplazma és az általuk termelt kollagénrostok nem vizualizálhatók. A keratocyta sejtsűrűség az anterior stromában közel a Bowman-réteghez (5. ábra), és a Descemet-membrán alatt a legnagyobb, a stroma középső rétegében pedig a legkisebb (6. ábra) (9). A keratocyta sejtmagok nagyobb méretűek a hátsó stromában, mint az elülső, vagy középső rétegben (7. ábra). A legvilágosabb sejtmagokat (kissé szabálytalan alakokkal) az anterior stromában láthatjuk (10), ahol a Bowman-réteg szomszédságában akár 800 sejt/mm² is lehet a sejtsűrűség (20). A hátsó stromában Imre és társai 500 sejt/mm² értéket határoztak meg. A Descemet-membrán a Bowman-réteghez hasonlóan acelluláris volta miatt nem ábrázolódik egészséges szaruhártyák esetén (8, 10). A szaruhártya legbelső rétege, ép corneák esetén a szabályos hatszögletű szerkezetet mutató egyrétegű endothelium, amely felvételeken jól ábrázolódik. Az endothelsejtek (8. ábra) sejthátárai sötétek, a citoplazmájuk világos, a sejtmagjuk nem látható (8). Az életkor és az endothelialis sejtsűrűség (ECD) közötti negatív korreláció ismert, amelyet Imre és mun-

katársai vizsgálata szintén alátámasztott (20 éves kor alatt ECD=3000-3500 sejt/mm², 60 éves kor felett ECD=2000-2500 sejt/mm²) (10). Az endothelsejtek szabályos hexagonális alakjától való eltérése (pleomorfizmus), valamint a sejtek méretbeli eltérése (polimegetizmus) szintén értékelhető a konfokális mikroszkópok alkalmazásával (10).

A KONFOKÁLIS MIKROSZKÓPIA ALKALMAZÁSI TERÜLETEI

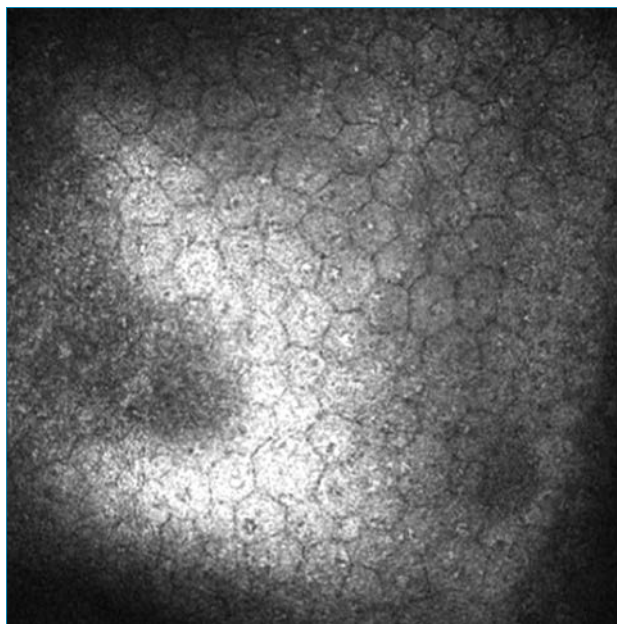
Konfokális mikroszkópiával számos diagnózist megerősítő, szaruhártyát érintő eltérést lehet kimutatni, valamint kóros szaruhártya-állapotok követésére egyaránt alkalmas. Leggyakoribb és legfontosabb alkalmazási területük kétségtelenül a szaruhártya-fertőzések korai diagnosztikájában van.

Cornealis infekciók alkalmával láthatóak a világos, apró, kerek gyulladásosejtek. A baktériumokat kicsi (1,5-2 μm), kerek, magas reflektivitású képletekként azonosíthatjuk, differenciáldiagnosztikájára azonban kis méretük miatt nem alkalmas az IVCN (4). Vírusok kimutatására nem elég nagy az IVCN fel-

7. ábra: Hátsó stromában lévő keratocyták (HRT3/RCM, $400 \times 400 \mu\text{m}$, $z=495 \mu\text{m}$)



8. ábra: Endothelium jellegzetes képe (HRT3/RCM, $400 \times 400 \mu\text{m}$, $z=517 \mu\text{m}$)



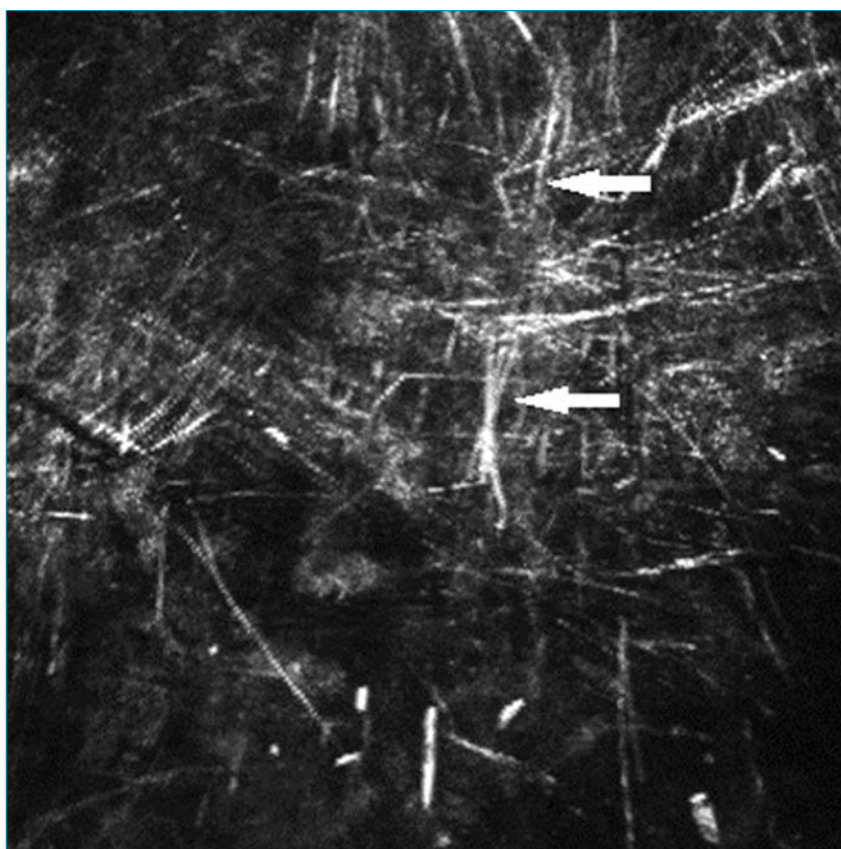
bontóképesége, azonban a corneában bizonyos változások megfigyelhetők. Herpes simplex keratitist követően nagyobb epitheliális sejtek és dendritikus szerkezetek, feltehetően Langerhans-sejtek detektálhatók a basalis epitheliumban (17).

Gombás infekciók felmerülése esetén érdemes IVCM-et végezni a korai diagnózis és a hatásos kezelés megválasztása érdekében. A gombák a szaruhártya felszínével párhuzamosan futó, vékony, vonalszerű filamentumokat alkotnak ($6 \mu\text{m} \times 200\text{--}400 \mu\text{m}$) (9. ábra), általában magas reflektivitással rendelkeznek (6). Hasonló több egyenes vonal alakú magas reflektivitású képlet ábrázolódik nemcsak gombás keratitis, hanem hegek, ulcusok területén, kristallin keratopathiában is. A súlyos, sokszor kontaktlencse-viselés szövődményeként kialakuló acanthamoebás fertőzések kezdeti differenciáldiagnosztizálására is alkalmas az IVCM. Az Acanthamoeba ciszták (10. a–b ábra) kb. $10\text{--}25 \mu\text{m}$ méretű, kerek, vagy ovális kettős falú (az ectocysta körbeöleli az endocystát), magas reflektivitású képletek (4, 16), míg az Acanthamoeba trophozoiták a subepithelia-

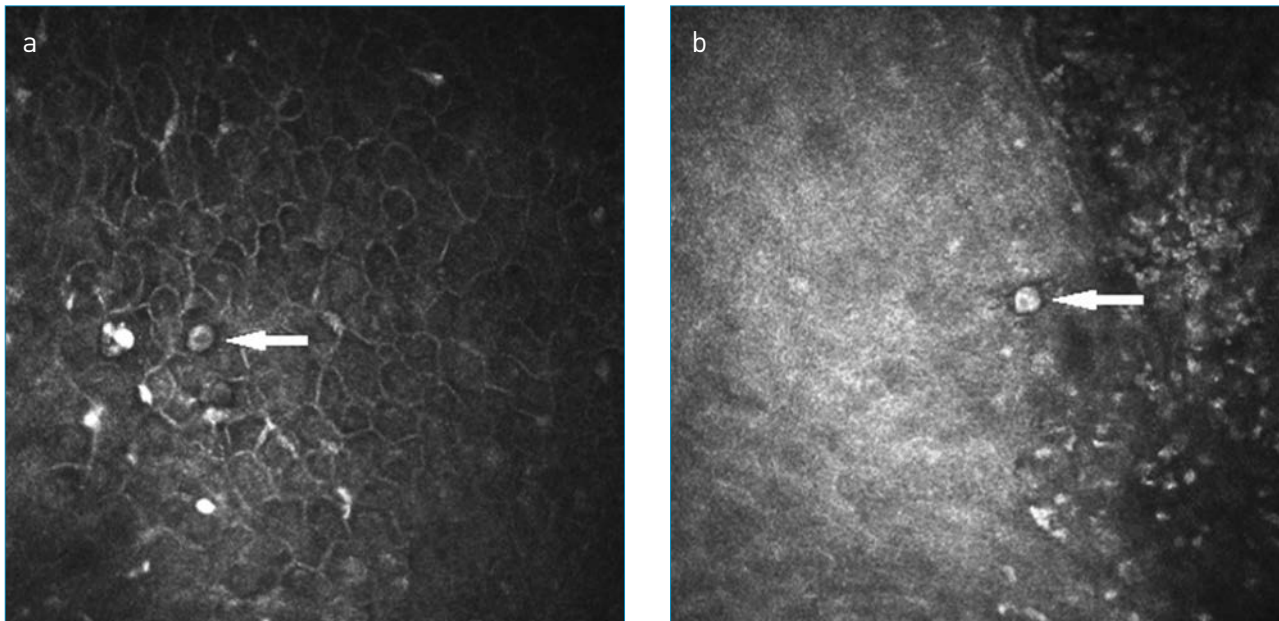
lis idegek közelében szabálytalan, lineáris, vékony alakúak, ám méretükben hasonlóak (16). Ezen fertő-

zésekre jellemző a radiális neurokeratitis, amelyet különböző vastagságú megduzzadt idegfonatok

9. ábra: Gombafilamentumok súlyos keratitis esetén (HRT3/RCM, $400 \times 400 \mu\text{m}$, $z=322 \mu\text{m}$)



10. a-b ábra: *Acanthamoeba* ciszták (HRT3/RCM, 400×400 μm, z=18 μm)



jeleznek (4, 16). Hosszan fennálló *Acanthamoeba* fertőzések során a stroma-destrukció által kialakuló mikroűrök révén jellegzetes a lépes-méz-rajzolat (16).

Kontaktlencse-viselés során számos szaruhártyát érintő elváltozás alakulhat ki. Epithelialis réteg vastagságcsökkenés, változó mértékben keratocytá sűrűségcsökkenés, továbbá endothelialis polimegetizmus és szabálytalan alakú, kerek vagy ovális sötét területek jelenhetnek meg az endothelrétegben (4). Hosszú távú kontaktlencse-viselés során magas reflektivitású mikropont depozitumok jelenhetnek meg a cornea stromájában (2).

Szárazszeműségben számos epithelialis elváltozás figyelhető meg. *Popper* szakirodalmi eredmények alapján összegezte, hogy szárazszem-szindrómában főként foltokban, mind a superficialis epithelsejtek száma, mind pedig denzitása csökken, a subbasalis idegrostok lefutása, elágazódása megváltozik, illetve azok orsószzerű vagy gyöngyfüzéryszerű megvastagodása figyelhető meg (19).

Az IVCN alkalmas a szaruhártyában lévő idegen testek felismerésére és lokalizálására, valamint a corneában létrejövő változások követésé-

re. Fém idegen testek után a reziduális superficialis epithelialis sejtek magas reflektivitást mutatnak. Megnyúlt basalis és intermediér epithelialis sejtek találhatók a sérülés helyén. A basalis epithelsejtek sűrűsége a sérülés következtében alacsonyabb lesz, körülöttük 1-2 μm-es, magas reflektivitású képletek, valószínűleg leukocyták találhatók. A sérülés következtében a subepithelialis idegek részlegesen hiányoznak, valamint a Langerhans-sejtek denzitása megnövekedik (21).

Cukorbetegség fennállása során megváltozhat a szaruhártya szerkezete, amelyet diabéteszes keratopathiának nevezünk. IVCN-vizsgálat során számos eltérést láthatunk a diabéteszes szaruhártyák esetében. A basalis epithelsejt-denitász szignifikánsan csökkent az egészséges személyekéhez képest (19). Csökkenhet az epithelsejtréteg vastagsága és fokozódhat a Bowman-réteg reflektivitása (10). A diabetes mellitusra jellemző idegeltérések a subbasalis idegplexusok morfológiájának megváltozásában és sűrűségének csökkenésében mutatkozik meg (19, 24).

Cornealis disztrófiák általában jól azonosíthatók a réslámpás kép

alapján, azonban az IVCN-es felvételek felmerülő differenciáldiagnosztikai nehézségek esetén segítséget nyújtanak, illetve számos kiegészítő információt adnak, a képek alapján a betegségek progressziójára következtethetünk (4, 17).

Az IVCN segítségével enyhe, illetve mérsékelt ödéma esetén is vizsgálható a szaruhártya endothelrétege. Cornea guttata és Fuchs-disztrófia esetén a cornea guttae kis (5-10 μm), kerek, hiporefektív képletekként láthatóak, esetenként centrális hiperrefektív résszel. Fuchs endothelialis disztrófia esetén jellemzőek a mikrobullák (11), továbbá a csökkent endotheldenzitás, a pleomorfizmus és a polimegetizmus (4). Keratoconus kezdetén jellemző a keratocytá sejtmagok magasabb reflektivitása és az extracelluláris mátrix homálya (11). Keratoconusban Bowman-réteg szakadások, hosszúkás endothelsejtek figyelhetők meg (4). A felületes hámsejtek elongációja és örvényszerű elhelyezkedése, valamint rendellenes subbasalis idegszerkezet látható a conus csúcsában. A basalis epithelsejtek átmérője lényegesen nagyobb, az elülső, hátsó és a teljes keratocytá sejtdenzitás 10-19%-kal

csökkent, míg az endothelialis sejtsűrűség 6%-kal nagyobb keratoconusos szemekben (17).

Refraktív sebészeti eljárások utáni szaruhártya-állapot nyomon követésére szintén alkalmas az IVCN. Fotorefraktív keratektomia (PRK) utáni epithelium morfológiaváltozásra, kompenzációs epithelialis hyperplasia vizsgálatára (17), ideg-regeneráció követésére, esetlegesen kialakuló subepithelialis haze vizsgálatára, a keratocytákban bekövetkező morfológiai változások megfigyelésére és ECD meghatározására egyaránt használatos a technológia (11). Lézer-asszisztált in situ keratomileusis (LASIK) után vizsgálható a kialakított lebeny vastagsága (11), továbbá az IVCN alkalmazható a keletkezett Bowman-mikroredők észlelésére és csökkenésük követésére, valamint a műtét utáni interface partikulumok jellemzésére (17).

Az IVCN alkalmas transzplantációk utáni szaruhártyák követésére, úgymint keratocytá-repopuláció, endotheliumdenzitás meghatározására, transzplantáció utáni időigényes reinnerváció megfigyelésére

(11), amely sokszor még posztoperatív 2 év után sem fejeződik be teljesen (23). Excimer és femtosecondum lézer-asszisztált keratoplasztikát követően Fuchs-disztrófiás és keratoconusos esetekben nem mutatkozott különbség a basalis epithelialis sejtsűrűségben, azonban az anterior stromában lévő keratocytá sejtdenzitás alacsonyabb volt a kontrollszemekhez képest (22).

A KONFOKÁLIS MIKROSKÓPIÁNAK KORLÁTAI, ELLENJAVALLATAI

A konfokális mikroszkópos vizsgálat végrehajtásához szükséges mind a megfelelő beteg-compliance, mind a vizsgáló gyakorlata. A vizsgált akaratlan mozgásai (pl. pulzus, légzés) kivédése érdekében szükségese a gyors képkészítő – képenkénti expozíciós idő kisebb, mint 1/30 másodperc – rendszerek, amelyek lehetővé teszik elmosódásmentes képek rögzítését. A manuális vizsgálatok megbízhatósága és ismételhetősége korrelál a vizsgáló gyakorlatával (11).

Az IVCN-ek jelenlegi képfelbontása mellett a kis sejt-komponensek egymástól való elkülönítése gyakran nehézkes. A gyulladásos sejtek, és a kisebb gyulladásos mikroorganizmusok vizualizálhatóak, ám a bakteriális morfológia identifikálása nem lehetséges. Továbbá intracelluláris sejt-kompartmentumok (mint pl. mitokondrium, vacuolum) megfigyelésére nem alkalmasak a tárgyalt mikroszkópok (11).

KÖVETKEZTETÉSEK

A kéziratban összefoglalásra került a konfokális mikroszkópia működési elve és történeti fejlődésének rövid áttekintése. Emellett kifejtésre került a vizsgálati technikák kivitelezése, a normál, egészséges szaruhártyarétegek konfokális mikroszkópos képének ismertetése, majd az IVCN alkalmazhatóságának bemutatása. A konfokális cornealis mikroszkópia noninvaszív mikroszkópos vizsgálatot lehetővé téve rendkívül hasznos, kiegészítő diagnosztikai, differenciáldiagnosztikai, valamint műtéti állapotok utánkövetésére alkalmas eszköz.

IRODALOM

1. Böhne M, Masters BR. Confocal microscopy of the cornea. *Prog Retin Eye Res* 1999; 18: 553–628.
2. Böhne M, Masters BR. Long-term contact lens wear induces a corneal degeneration with microdot deposits in the corneal stroma. *Ophthalmology* 1997; 104: 1887–1896.
3. Cavanagh HD, El-Agha MS, Petroll WM, Jester JV. Specular microscopy, confocal microscopy, and ultrasound biomicroscopy: diagnostic tools of the past quarter century. *Cornea* 2000; 19: 712–722.
4. Chiou AG, Kaufman SC, Kaufman HE, Beuerman RW. Clinical corneal confocal microscopy. *Surv Ophthalmol* 2006; 51: 482–500.
5. Efron N, Perez-Gomez I, Mutalib HA, Hollingsworth J. Confocal microscopy of the normal human cornea. *Contact Lens and Anterior Eye* 2001; 24: 16–24.
6. Florakis GJ, Moazami G, Schubert H, Koester CJ, Auran JD. Scanning slit confocal microscopy of fungal keratitis. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1461–1463.
7. Guthoff RF, Zhivov A, Stachs O. In vivo confocal microscopy, an inner vision of the cornea—a major review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009; 37: 100–117.
8. Guthoff RF, Baudouin C, Stave J. Atlas of confocal laser scanning in vivo microscopy in ophthalmology. 1st ed. Springer; 2007.
9. Imre L. Első hazai tapasztalatok konfokális corneamikroszkópiával. *Szemészet* 1999; 136: 97–102.
10. Imre L. A cornea konfokális biomikroszkópos vizsgálata. In: Németh J. editor. *Szemészeti diagnosztikus képalkotó eljárások* 1st ed. Semmelweis Kiadó; 2011. p. 61–73.
11. Jalbert I, Stapleton F, Papas E, Sweeney DF, Coroneo M. In vivo confocal microscopy of the human cornea. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 225–236.
12. Koh V, Loon SC, Wong WL, Wong TY, Aung T. Comparing stereometric parameters between Heidelberg Retinal Tomography 2 and 3 in Asian eyes: the Singapore Malay Eye Study. *J Glaucoma* 2012; 21: 102–106.
13. Masters BR, Thae AA. In vivo human corneal confocal microscopy of identical fields of subepithelial nerve plexus, basal epithelial, and wing cells at different times. *Microsc Res Tech* 1994; 29: 350–356.
14. McLaren JW, Nau CB, Kitzmann AS, Bourne WM. Keratocyte density: comparison of two confocal microscopes. *Eye Contact Lens* 2005; 31: 28–33.
15. Minsky M. Memoir on inventing the confocal scanning microscope. *Scanning* 1988; 10: 128–138.

16. Parmar DN, Awwad ST, Petroll WM, Bowman RW, McCulley JP, Cavanagh HD. Tandem scanning confocal corneal microscopy in the diagnosis of suspected Acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology* 2006; 113: 538–547.
17. Patel DV, McGhee CN. Contemporary in vivo confocal microscopy of the living human cornea using white light and laser scanning techniques: a major review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007; 35: 71–88.
18. Petrán M, Hadravský M, Egger MD, Galambos R. Tandem-scanning reflected-light microscope. *JOSA* 1968; 58: 661–664.
19. Popper M. A szaruhártya morfológiája diabetes mellitusban in vivo konfokális corneamikroszkópia alkalmazásával. PhD disszertáció; 2009. p. 34–104.
20. Prydal J, Franc F, Dilly P, Muir MK, Corbett M, Marshall J. Keratocyte density and size in conscious humans by digital image analysis of confocal images. *Eye* 1998; 12: 337–342.
21. Resch M, Imre L, Tapasztó B, Nemeth J. Confocal microscopic evidence of increased Langerhans cell activity after corneal metal foreign body removal. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18: 703.
22. Resch MD, Zemova E, Marsovszky L, Szentmáry N, Bauer F, Daas L, Pattmüller M, El-Husseiny M, Németh J, Nagy ZZ. In vivo confocal microscopic imaging of the cornea after femtosecond and excimer laser-assisted penetrating keratoplasty. *J Refract Surg* 2015; 31: 620–626.
23. Richter A, Slowik C, Somodi S, Vick HP, Guthoff R. In vivo imaging of corneal innervation in the human using confocal microscopy. *Ophthalmologe* 1997; 94: 141–146.
24. Szalai E, Deák E, Módos L, Németh G, Berta A, Nagy A, Felszeghy E, Káposzta R, Malik RA, Csutak A. Early corneal cellular and nerve fiber pathology in young patients with type 1 diabetes mellitus identified using corneal confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57: 853–858.
25. Zhivov A, Stave J, Vollmar B, Guthoff R. In vivo confocal microscopic evaluation of Langerhans cell density and distribution in the normal human corneal epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 1056–1061.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Flaskó Zsuzsa, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
E-mail: flasko.zsuzsa@gmail.com

HOSTED BY
SPANISH SOCIETY OF OPHTHALMOLOGY (SEO)

CO-HOSTED BY
EUROPEAN SOCIETY OF OPHTHALMOLOGY (SOE)
SPANISH SOCIETY OF IMPLANT-REFRACTIVE OCULAR SURGERY (SECOIR)

IN PARTNERSHIP WITH
CATALAN SOCIETY OF OPHTHALMOLOGY (SCO)
BARRAQUER INSTITUTE (BI)



WORLD OPHTHALMOLOGY CONGRESS®

BARCELONA, SPAIN, JUNE 16–19



Camurati–Engelmann-betegség szemészeti érintettséggel

Esetbemutató

VOLEK ÉVA¹, SALOMVÁRY BERNADETT², CZIRJÁK SÁNDOR²

¹Szt. Lázár Megyei Kórház, Salgótarján (Osztályvezető főorvos: Dr. Tóth Károly)

²Országos Klinikai Idegtudományi Intézet (Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán egyetemi tanár)

A Camurati–Engelmann-betegség vagy más néven progresszív diaphysealis dysplasia egy ritka, autoszomális domináns módon öröklődő csontanyagcsere-betegség, amelyet a TGFβ1 (transforming growth factor-β1) génmutáció okoz. Magyarországon dokumentált eset nem volt. Fő jellemzője a hosszú csöves csontok diaphysisének hyperostosisa, corticalis megvastagodása. A koponyacsontot, a csípőcsontot és a gerincsigolyákat is érintheti. Két eset kerül bemutatásra, ahol a koponyacsontok hyperostosisa következtében kialakult intracranialis nyomásfokozódás miatt cranialis dekompressziós műtétet kellett végezni.

Camurati–Engelmann's disease with ocular symptoms – Case report

Camurati–Engelmann's disease (CED), also known as progressive diaphyseal dysplasia is a rare, autosomal dominant bone metabolism disorder caused by mutations in the transforming growth factor-β1 (TGFβ1). No cases have been documented in Hungary. Main pathology is cortical thickening – hyperostosis, appearing on the diaphysis of the long bones. The skull, pelvis and spine may also have sclerotic changes. Two cases of increased intracranial pressure resulting from cranial hyperostosis and subsequent treatment with cranial decompression surgery are presented.

KULCSSZAVAK

Camurati–Engelmann-betegség, TGFβ1-génmutáció, progresszív diaphysealis dysplasia, cranialis hyperostosis

KEYWORDS

Camurati–Engelmann's disease, TGFβ1 gene mutation, progressive diaphyseal dysplasia, cranial hyperostosis

BEVEZETÉS

A Camurati–Engelmann-betegség vagy más néven progresszív diaphysealis dysplasia egy ritka, autoszomális domináns módon öröklődő betegség. Először Camurati írta le 1922-ben (4), majd Engelmann 1929-ben (8). A betegség lényegét a hosszú csöves csontok corticalisán a periostealis és endostealis részben kóros új csont képzése adja (22). A fokozódó hyperostosis a koponyacsontok megvastagodását is eredményezheti. Klinikailag végtagfájdalom, izomgyengeség, abnormális járás (széles alapon, kifelé

rotált csípővel, kacsázva), a hosszú csöves csontok diaphysis részének fusiform megvastagodása (szimmetrikus, kétoldali), lumbális lordosis, scoliosis, illetve az alacsony termet jellemző. Egyéb tünetei lehetnek halláscsökkenés, szédülés, látászavar, faciális paresis, száraz bőr, hypogonadismus, hepatosplenomegalia, anémia (3, 7, 10, 13, 14, 16, 18, 21, 23). A végtagfájdalom az esetek 90%-ában az alsó végtagokban kifejezettebb (17). A betegség hátterében az esetek 80%-ában kimutatható a 19q13.1-q13.3 kromoszómán a TGFβ1-génmutá-

ció (9, 11), bizonyos esetekben a fenti génmutáció nem igazolható (17).

ESETISMERTETÉS

1. eset

Az első eset egy 37 éves férfi beteg (1. A ábra), akinek 5 éves korában diagnosztizáltak Camurati–Engelmann-betegséget a klinikai kép és radiológiai vizsgálatok alapján. 2002 óta a Semmelweis Egyetem Ortopédiai Klinikáján rendszeresen kontrollálják, kezelik. Vezető panaszai: végtagfájdalom, izomgyengeség, nehéz-

1. ábra: Arcfotó – Camurati-Engelmann-betegség (A, B)

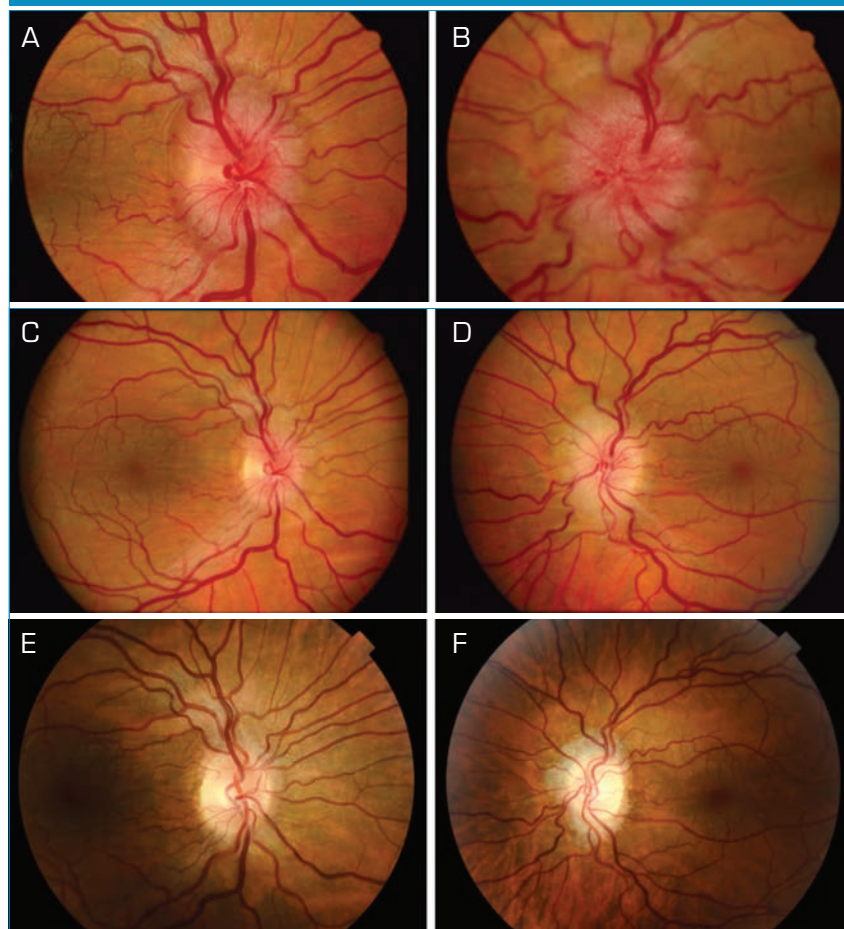


kes járás, fáradékonyság. Csontfájdalmak miatt tüneti kezelésben részesül, rendszeresen szed gyógyszert (kortikoszteroid, nem szteroid gyulladáscsökkentők – NSAID, Polcortolon), jár fizioterápiára, otthonában naponta gyógytornázik. 2008-ban új panaszként fejfájás, szédülés, halláscsökkenés és látászavar jelentkezett. Időnként elhomályosodott a látása. Kétoldali szemfenéki pangás miatt 2009-ben szteroid infúziós kezelésben részesült más intézményben. A beteg 2010 augusztusában jelentkezett először az Országos Klinikai Idegtudományi Intézet (OKITI) Szemészeti Szakambulanciáján. A funduson krónikus papillaödéma képe volt látható: hyperaemiás, elmosódott határú papillák, jobb oldalon +2,0 D, bal oldalon +4,0 D prominencia, telt vénák, papillák felszínén tágult kapillárisok, makulatájon enyhe redőzöttség (2. ábra). Látóélessége mindkét szemén 1,0, szemmozgások szabadok, CFF (centrális fúziós frekvencia) 38-39 Hz, látóterében mindkét oldalon mérsékelten megnagyobbodott vakfolt volt (4. A, B ábra). A hozott friss komputertomográfiás (CT) képen mind a koponyabázis, mind a koponyaboltozati csontok jelentősen megvastagodottak voltak, igen szűk kamrarendszer, beszűkült canalis opticusok ábrázolódtak. A két évvel korábbi szemészeti lelethez

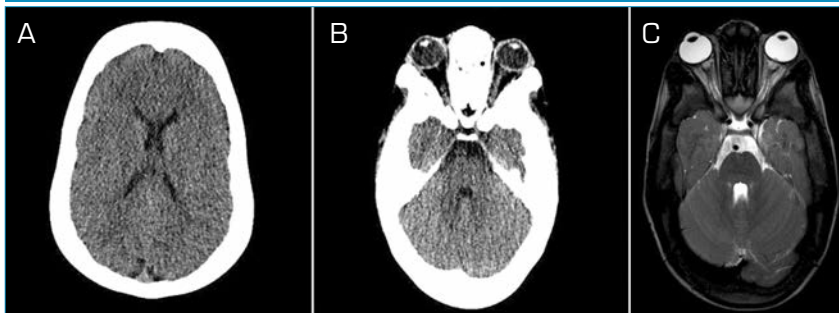
képest progressziót mutató, krónikusba hajló szemfenéki pangás miatt (2008-ban a papilla prominencia jobb oldalon +1,0 D, bal oldalon

+2,0 D) idegsebész kollégákkal történő konzultációt követően kétoldali hemisphaerialis dekompressziós műtét mellett döntöttünk. A műtetre 2010 októberében került sor, amelynek során kétoldali, nagyméretű fronto-parieto-temporális csontleány kiemelése és elvékonyítása történt. A csont rendkívüli mértékben megvastagodott, a spongiosa hiányzott. A dura mater feszülésének csökkentése után, az elvékonyított csontleányeket szabadon visszahelyezték, s végül a bőrt zárták (5. ábra). A funkcióromlás veszélye miatt elvégzett dekompresszív craniotomia remissziót eredményezett, a szemfenéki pangás bár csak nagyon lassan, de megszűnt, látásfunkció javult (4. C, D ábra). A mélyről jövő csont-, és izomfájdalmak miatt kapott szteroid-kezelések, majd komplex fizioterápiás kezelések ellenére általános állapota progrediált. A hosszú csöves csontok és koponyabázis mellett, a gerincí-

2. ábra: Szemfenéki kép műtét előtt (A, B), műtét után 4 hónappal (C, D) és 5 évvel (E, F)



3. ábra: Megvastagodott koponyabázis, és -boltozati csontok a CT-felvételeken (A, B). Koponya MRI: mindkét oldalon kiszélesedett opticushüvely, kanyargós nervus opticusok, papilla prominencia (C)



golyák is érintettek. A koponyaműtétet követően neurológiai panaszai lényegesen csökkentek, szemfenéki pangása megszűnt, teljes vízussal gyógyult.

2. eset

A második eset egy 4 éves kisfiú (1. B ábra), akinek kivizsgálása 2 éves korában kezdődött el, mert beszédfejlő-

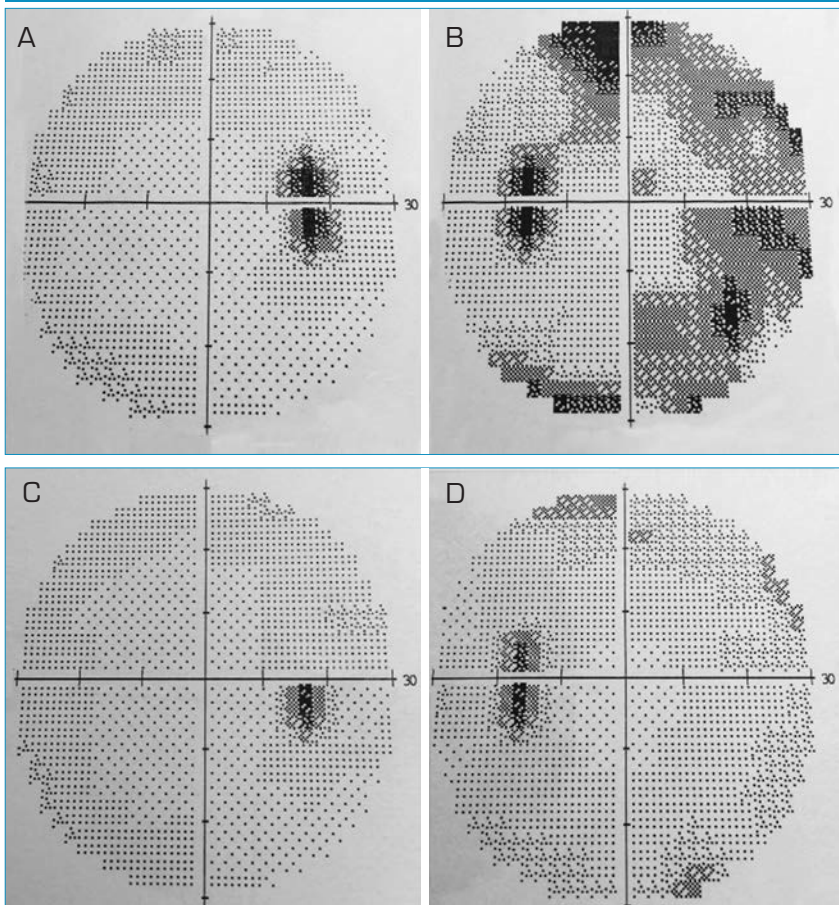
dése nem indult meg. Ennek hátterében halláshiány igazolódott. Az OKITI Szemészeti Szakambulanciájára kétoldali papillaödéma és baloldali abducens paresis miatt utalták. A hozott CT és MRI (magnetic resonance imaging) felvételeken mind az arckoponya, mind a koponyabázis- és boltozati csontok kifejezetten megvastagodottak. A kamrák

szűkek, a canalis opticusok beszűkültek, az opticushüvely kiszélesedett (3. ábra). Szemészeti tüneteit a hyperostotikus koponyacsontok okozta intracranialis térszűkülettel összefüggő intracranialis nyomásfokozódás, illetve a canalis opticusok szűkülete magyarázta. 2016.02.11-én kétoldali dekompresszív craniotomia történt. A szövettani vizsgálat alapvetően megtartott szöveti szerkezetű csontszövetet írt le kiszélesedett corticalisszal és beszűkült velőőrökkel. A klinikai adatok és a szövettani kép felvetette a Camurati-Engelmann-betegség fennállásának lehetőségét. A beteg molekuláris genetikai vizsgálata folyamatban van. Műtét után a gyermek abducens paresise és szemfenéki pangása fokozatosan megszűnt.

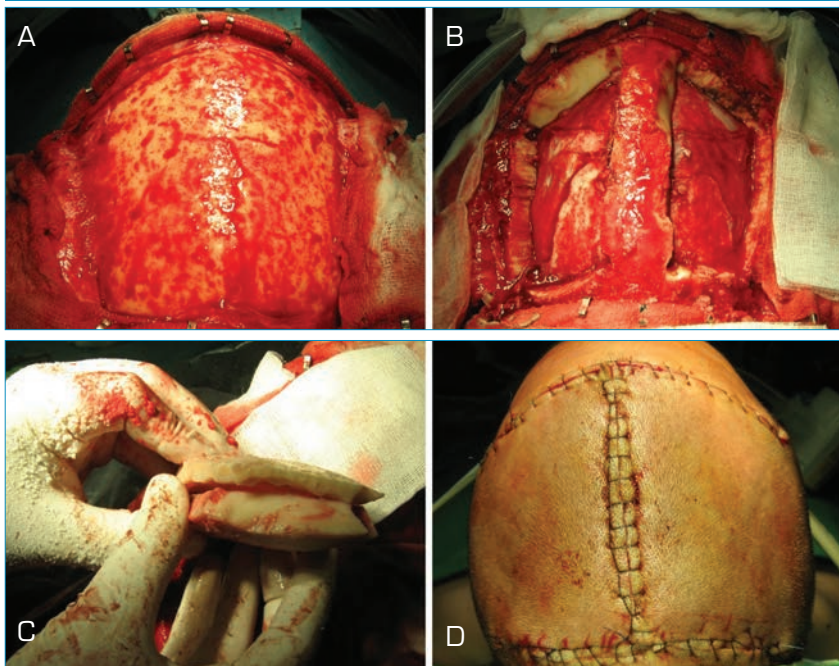
MEGBESZÉLÉS

A Camurati-Engelmann-betegség egy ritka, a craniotubularis hyperostosisok csoportjába tartozó csontanyagcsere-betegség (2). Az osteoclastos reszorpció és az osteoblastos csontképződés egyaránt kóros. Elsősorban a hosszú csöves csontokat érinti, kezdetben az alsó végtagokon (11, 22). Az esetek 54%-ában a koponyabázis csontjai, súlyos esetben a koponyaboltozati csontok és az arckoponya is érintettek. Bár a betegek több mint 50%-ánál radiológiailag kimutatható a koponyabázis érintettsége, az esetek kevesebb, mint 25%-ánál okoz klinikai tüneteket. Az első tünetek gyermekkorban, általában 13 éves kor körül jelentkeznek, de jellemzően 30 éves kor előtt. Szemészeti tünetek az esetek kevesebb, mint 10%-ában jelentkeznek (epiphora, exophthalmus, szekunder hypertelorismus) (5). A diagnózist a családi anamnézis, fizikális vizsgálat, klinikai tünetek, radiológiai, és csontszcintigráfias vizsgálatokon kívül a szövettani vizsgálat és a molekuláris genetikai vizsgálatok segítik (19). A biopszia nem ad biztos diagnózist, inkább az egyéb okok kizárására alkalmas (5). A csontszcintigráfiának a korai diagnózisban van fontos szerepe, a be-

4. ábra: 30°-os automata küszöbperimetria műtét előtt (A, B) és műtét után 5 évvel (C, D)



5. ábra: Kétoldali hemisphaerialis dekompresszió, fronto-parieto-temporális csontlebeny



tegség aktivitását jelzi (11, 13). Specifikus laboreltérések nincsenek, de jellemző az emelkedett süllyedés és szérum alkalikus-foszfatazszint (7, 13, 25), a csökkent lítiumszint, illetve a vizeletben emelkedett hidroxiprolin-szint. Differenciáldiagnosztikai szempontból a következő kórképektől kell elkülöníteni: craniodiaphysealis dysplasia, *Kenny–Caffey-szindróma*, juvenilis Paget-kór, Rigging-betegség, fibrosus dysplasia, Van Buchem-betegség (5, 12, 20). Oki terápia nem

ismert. Tüneti kezelésként gyógyszeres terápiát és fizioterápiát (11) alkalmazunk, illetve az esetleges szövődeményeket kell kezelnünk. A tünetek enyhítésére kortikoszteroid (6, 11, 15, 24), analgetikumok, biszfoszfonát (2, 11, 21, 10), kalcitonin adása jön szóba. 37 éves betegünk elmondása szerint az NSAID-k közül a Kalmopyrin volt számára a leghatásosabb. Az irodalomban leírták, hogy a Losartan, amely egy angiotenzin II-antagonista csökkenti a fájdalmat és a fáradékony-

ságot, fokozza az izomerőt és javítja az étvágyat (1, 21). A gyógyszeres terápia a betegség progresszióját, lefolyását nem befolyásolja, csupán a jobb életminőséget segíti (2). Szükség esetén az intracranialis nyomásfokozódás csökkentése céljából acetazolamid adása, lumbálpunkció vagy ventriculoperitonealis sönt beültetése jön szóba, amelyek általában csak átmeneti megoldást jelentenek. Hosszabb távon megoldást jelenthet a cranialis dekompresszió, a bitemporális vagy biparietális craniectomia (16). A betegséget inkomplett penetrancia és változó expresszivitás jellemzi (11, 23). A betegség progresszív lefolyású, tartós eredmény sem gyógyszeres, sem műtéti kezeléstől nem várható. Az irodalom szerint eddig világszerte körülbelül 300 esetet dokumentáltak (5). Magyarországon dokumentált eset nem volt.

KÖVETKEZTETÉS

Bár a Camurati–Engelmann-betegség egy ritka betegség, fontos, hogy gondoljunk rá, hiszen a korai diagnózis és az időben elkezdett kezelés jelentősen meghatározza a beteg életminőségét. A beteg ellenőrzése multidiszciplináris feladat, amelyben a szemorvosnak is kiemelkedő szerepe van az esetleges intracranialis nyomásfokozódás okozta szemészeti szövődemények miatt.

IRODALOM

1. Derrai JG, Cutfield WS, Hofman PL. Elimination of pain and improvement of exercise capacity in Camurati-Engelmann disease with losartan. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 Nov; 99(11): 3978–82.
2. Baretic M, Korsić M, Potocki K, Horvatić GH, Orlic ZC. Camurati-Engelmann disease in a family from Croatian Island: an old bone scan confirmed pattern of inheritance. *Coll Antropol* 2014 Jun; 38(2): 755–8.
3. Bondestam J, Pihko H, Vanhanen SL, Brander A, Toivainen-Salo S, Marttinen E, et al. Skeletal dysplasia presenting as a neuromuscular disorder – report of three children. *Neuromuscul Disord* 2007; 17(3): 231–4.
4. Camurati M. Di un raro caso di osteite simmetrica ereditaria degli arti inferiori. *Chir Organi Mov* 1922; 6: 662–665.
5. Carlson ML, Beatty CW, et al. Skull Base Manifestations of Camurati-Engelmann Disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136: 566–575.
6. Cooper MS, Hewison M, Stewart PM. Glucocorticoid activity, inactivity and the osteoblast. *J Endocrinol* 1999; 163: 159–164.
7. Crisp AJ, Brenton DP. Engelmann's disease of bone – a systemic disorder? *Ann Rheum Dis* 1982; 41(2): 183–8.
8. Engelmann G. Ein Fall von Osteopathia hyperostotica multiplex infantilis. *Fortschr Geb Roentgenstr Nukl* 1929; 39: 1101–1106.
9. Hecht JT, Blanton SH, Broussard S, Scott A, Rhoades Hall C, Milunsky JM. Evidence for locus heterogeneity in the Camurati-Engelmann (DPD1) syndrome. *Clin Genet* 2001; 59: 198–200.
10. Inaoka T, Shuke N, Sato J, Ishikawa Y, Takahashi K, Aburano T, Makita Y. Scintigraphic evaluation of pamidronate and corticosteroid therapy in a patient with progressive diaphyseal dysplasia (Camurati-Engelmann

- disease). Clin Nucl Med 2001; 266: 80–882.
11. Janssens K, Vanhoenacker F, Bonduelle M, Verbruggen L, Van Maldergem L, Ralston S, et al. Camurati-Engelmann disease: review of the clinical, radiological, and molecular data of 24 families and implications for diagnosis and treatment. J Med Genet 2006; 43(1): 1–11.
 12. Kaftori JK, Kleinhaus U, Naveh Y. Progressive diaphyseal dysplasia (Camurati-Engelmann): radiographic follow-up and CT findings. Radiology 1987; 164(3): 777–82.
 13. Kumar B, Murphy WA, Whyte MP. Progressive diaphyseal dysplasia (Engelmann disease): scintigraphic-radiographic-clinical correlations. Radiology 1981; 140(1): 87–92.
 14. Low SF, Abu Bakar N, Ngiu CS. Camurati-Engelmann disease association with hypogonadism and primary hypothyroidism. Iran Red Crescent Med J 2014 Aug; 16(8): e9481.
 15. Minford AMB, Hardy GJ, Forsythe WI, Fitton JM, Rowe VL. Engelmann's disease and the effect of corticosteroids. J Bone Joint Surg Br 1981; 63(4): 597–600.
 16. Mocco J, Komotar RJ, Zacharia BE, Feldstein NA, Bruce JN. Aggressive cranial vault decompression for cranial hyperostosis: technical case report of two cases. Neurosurgery 2005 Jul; 57(Suppl 1): E212.
 17. Mondal RK, Karmakar B, Chandra PK, Mukherjee K. Ghosal type hemato-diaphyseal dysplasia: a rare variety of Engelmann's disease. Indian J Pediatr 2007; 74(3): 291–3.
 18. Nishimura G, Nishimura H, Tanaka Y, Makita Y, Ikegawa S, Ghadami M, Kinoshita A, Niikawa N. Camurati-Engelmann disease type II: progressive diaphyseal dysplasia with striations of the bones. Am J Med Genet 2002 Jan 1; 107(1): 5–11.
 19. Park SJ, Yoon CS, Park HW, Choi JR, Chung JS, Lee KA. The first Korean case of Camurati-Engelmann disease (progressive diaphyseal dysplasia) confirmed by TGFβ1 gene mutation analysis. J Korean Med Sci 2009 Aug; 24(4): 737–40.
 20. Seeger LL, Hewel KC, Yao L, Gold RH, Mirra JM, Chandnani VP, et al. Ribbing disease (multiple diaphyseal sclerosis): imaging and differential diagnosis. Am J Roentgenol 1996; 167(3): 689–94.
 21. Simsek-Kiper PO, Dikoglu E, Campos-Xavier B, Utine GE, Bonafe L, Unger S, Boduroglu K, Superti-Furga A. Positive effects of an angiotensin II type 1 receptor antagonist in Camurati-Engelmann disease: a single case observation. Am J Med Genet A 2014 Oct; 164A(10): 2667–71.
 22. Vanhoenacker FM, Janssens K, Van Hul W, Gershoni-Baruch R, Brik R, De Schepper AM. Camurati-Engelmann disease. Review of radioclinical features. Acta Radiol 2003; 44(4): 430–4.
 23. Wallace SE, Lachman RS, Mekikian PB, et al. Marked phenotypic variability in progressive diaphyseal dysplasia (Camurati-Engelmann disease): report of a four-generation pedigree, identification of a mutation in GFB1, and review. Current Opinion in Pediatrics 2004; 129(A): 235–247.
 24. Weinstein R S, Jilka R L, Parfitt A M, Manolagas S C. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. J Clin Invest 1998; 102: 274–282.
 25. Wright M, Miller NR, McFadzean RM, Riordan-Eva P, Lee AG, Sanders MD, McIlwaine GG. Papilloedema, a complication of progressive diaphyseal dysplasia: a series of three case reports. Br J Ophthalmol 1998 Sep; 82(9): 1042–8.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Volek Éva
E-mail: volekeva@gmail.com

A Magyar Szemorvostársaság Hírei

A Magyar Szemorvostársaság 2016. december 9-én tartotta tisztújító közgyűlését.

A három évre megválasztott új elnökség:

Elnök:	<i>Prof. Dr. Facskó Andrea</i>
Főtitkár:	<i>Dr. Resch Miklós</i>
1. Alelnök:	<i>Prof. Dr. Bíró Zsolt</i>
2. Alelnök:	<i>Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt</i>
Titkár:	<i>Dr. Németh Gábor</i>
Pénztáros:	<i>Dr. Kerényi Ágnes</i>
Elnökségi tag:	<i>Dr. Vámosi Péter</i>
Póttagok:	<i>Prof. Dr. Módos László</i> <i>Dr. Papp András</i>

A magyar szemészet nagy egyéniségei. Alberth Béla* (1925–2006)

BALLA SZABOLCS

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

Alberth Béla professzor 1969-től 1994-ig töltötte be a Debreceni Szemklinikai intézetvezetői professzori posztját. Bár sebésznek készült, a II. világháború eseményei a szemészet irányába sodorták. A Debreceni Szemklinikai épületében otthonra, a szemészetben pedig hivatásra lelt, majd vitathatatlanul a magyar szemészet egyik ikonikus alakjává nőtte ki magát.

Great eminences in the field of Hungarian ophthalmology – Béla Alberth (1925–2006)

Professor Béla Albert filled the chairman position at University of Debrecen, Department of Ophthalmology from 1969 to 1994. Although he planned to be a surgeon events of World War II. directed him to ophthalmology. Eventually the building of the Eye Clinic turned into his home, while ophthalmology proved to be not only an occupation but a profession for him, and he arguably became one of the most iconic figures of Hungarian ophthalmology.

KULCSSZAVAK

Alberth Béla, professzor, Debrecen, Szemklinikai, biográfia

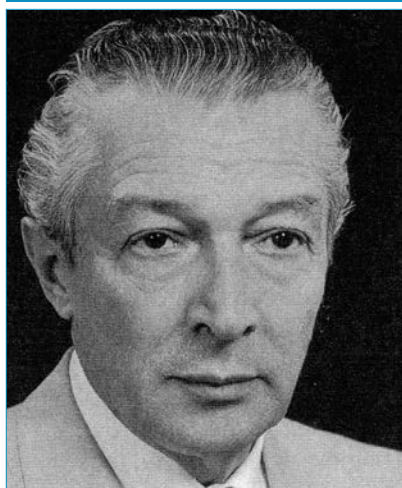
KEYWORDS

Béla Alberth, professor, Debrecen, Institute of Ophthalmology, biography

Dr. Alberth Béla (Büdszentmihály, 1925. május 3. – Debrecen, 2006. július 22.). Szülei *Alberth Béla* és *Sulyok Vilma* mindketten tanítók voltak csakúgy, mint felesége, *Csiszár Magdolna*. Húga és egyetlen lánya szintén az orvoslást választották hivatásként.

Már igen fiatal korban, 6-7 évesen elhatározta, hogy orvos akar lenni. 1943 szeptemberében kezdte el tanulmányait a Tisza István Tudományegyetemen, azonban a második félévet az 1944. márciusi német megszállás miatt már áprilisban be kellett fejezniük a diákoknak. Egy nap otthonlét után kerékpárra ült,

1. ábra: Alberth Béla



és jelentkezett a nyíregyházi kórházigazgatónál, hogy orvostanhallgatóként szeretne ott dolgozni kosztért és szállásért cserébe. Május 1-től már munkába állhatott, a belgyógyászatra lett beosztva. A kialakult orvoshiány miatt olyan vizsgálatokat és beavatkozásokat (pl. lumbálpunkció) végezhetett és sajátíthatott el rövid idő alatt, amelyeket manapság kezdő orvosok sem csinálhatnak. Az orosz megszállás miatt Nyíregyházáról is menekülni kényszerült, az utolsó kisvasúttal jutott ki a városból. Néhány nap múlva beiratkozott a budapesti Pázmány Péter Tudomány-

*A 2016 Március 15-i pályázat „A Magyar Szemészet nagy egyéniségei” kategória I. helyezett pályamunkája

egyetem orvosi karára, ahova ugyan nem járt, de az a beiratkozás a két-éves háborús veszteséget másfél évre csökkentette.

Nemsokára Budapestről is menekülnie kellett, mivel megjelentek a mozgósítási plakátok, amelyek szerint minden 16 évet betöltött férfinak jelentkezni kellett a nyilasok által szervezett Hunyadi-páncélgránátos hadosztályba. Ezt elkerülendő a plakát megjelenésének napján egy dunántúli kis községbe, Kapolcsra utazott, ahol épp a nyíregyházi huszárezred tartózkodott. Egy huszártiszt rokonának köszönhetően „huszárrá” lett, azonban mivel megtudta, hogy apja, mint tartalékos főhadnagy pályaútdar-parancsnoki beosztásban Léván tartózkodik, két hét után felhagyott a huszárkodással. Két napig tartó életveszélyes utazás után december 8-án este ért Lévára, ahol a kolozsvári 9. sz. helyőrségi kórházban tartózkodott. Két nap múlva már ott teljesített szolgálatot a sebészetben, ahol 450 friss front sérült jutott 3 orvosra. Ez egyúttal biztos és végleges megszabadulást jelentett a nyilas mozgalomtól, ugyanakkor szakmai tapasztalatot is. A kórházvonalat 1944. december 24-én hagyta el az országot a betegekkel együtt. Hat-hetes, vasúton történt bolyongás után, átvészelve számos amerikai légitámadást, a kórház a Harz hegységben, Clausthal-Zellerfelden telepedett le. A kórházzal együtt közel 2 év múlva, 1946. október 9-én jött haza. Ez a két esztendő azonban ma már szinte elképzelhetetlen belgyógyászati és sebészeti gyakorlatot eredményezett, továbbá folyékony német nyelvtudást is. Hazatérte után két héttel már újra az egyetemen volt. Az óriás gyakorlat mellől még teljesen hiányzott az elméleti tudás, ezt pedig meg kellett szerezni, hogy valódi sebész lehessen. Minden más szakmát elképzelhetetlennek tartott. 1949 elejére sajnálatosan családja olyan anyagi csődbe jutott, hogy már nem jutott pénz a kollégiumi szállásra és a menzára sem. Ekkor értesült róla, hogy a Szemklinikára egy

medikust keresnek, amihez kosztot és lakást adnának. Másnap már jelentkezett is *Kettesy professzornál*. A professzor végignézett az ágrólszakadt medikuson, aki nagyapjától örökölt egyetlen ruhájában jelent meg, és megkérdezte: „Tudsz valami nyelvet?” „Igen, jól beszélek németül.” „Akkor holnap gyere.” Másnap, 1949. április 1-jén aztán beköltözött a Szemklinikára egy kofferben elférő teljes vagyonával és azzal az elhatározással, hogy mihelyt befejezi az egyetemet, azonnal megy sebésznek. Bár kényszerű döntés volt, végül nemcsak hivatásra, hanem „otthonra” is talált a Szemklinikán, 40 évig klinikai szolgálati lakásban lakott.

A szemészetet, a Szemklinikát és professzorát kezdte napról napra jobban megszeretni, és 1949 őszén medikusként, féléves szemészeti gyakorlattal a háta mögött, mint a klinika rangban 4. embere, osztályvezető lett a férfiosztályon. A sebészetről ekkor tett le végleg. A feladatokhoz fel kellett nőni, két hónap alatt megtanulta a Fuchs-féle tankönyvet és mindennek utánanézett a *Kurzes Handbuch*-ban. Két hónapig volt egyfolytában ügyeletes (akkor még ügyeleti díj nem

volt). Már szigorló korában is sok műtétet végzett, doktorrá avatása napján pedig megcsinálhatta élete első intracapsularis hályogműtétjét.

1953 szeptemberében *Gát László* és *Pirityi Károly* távozott a klinikáról. Ekkor lett a még szakvizsga előtt álló *Alberth Béla Kettesy professzor* helyettese, a második ember a klinikán. A munka mennyisége csak nőtt, részt kellett vállalnia a klinika adminisztrációjában, felkészülni és készen állni az egyetemi előadások megtartására, helyettesítenie *Kettesyt* a magánrendelőben és gyakran az egyetemi tanácsuléseken. *Kettesy professzor* fel is terjesztette adjunktusi kinevezésre, de a rektor elutasította, majd személyesen ezt mondta: „*Aladár bácsi*, legalább azt várd meg, amíg leszakvizsgázik”. Megvárta, és utána rögtön kinevezettette. 1954-ben kezdetét vette szemészeti pályafutásának egyik legfontosabb része, elvégezte első keratoplasztikáját. *Kettesy professzorral* együtt 1956-ban vett részt az első keratoplasztika szimpóziumon, és megte-remtődtek az első nemzetközi kapcsolatok. 1958-ban már készen állt 450 gépelt oldalnyi kandidátusi értekezése, amely nagy egyetemi vi-

2. ábra: Alberth professzor vadászaton



3. ábra: Alberth professzor 70. születésnapján tanítványai körében (balról: Süveges, Zajác, Berta, Alberth, Kolozsvári, Hatvani)



hart kavart. Az egyetemi pártbizottság néhány vezérégyénisége ugyanis hajszát indított ellene. „Reakciós alak”-nak tartották és nem akartak „marsallbotot” adni a kezébe. A disszertáció körüli csata 4 évig tartott. A védelem csak 1962-ben következett be, miközben a munka, mint monográfia 1961-ben „Keratoplastik” címmel megjelent Nyugat-Németországban, és nagy sikert aratott.

Valószínűleg e könyv sikere nagy szerepet játszott abban, hogy 1961-ben *Günther* professzor 1 hónapos szabadsága idejére meghívta a greifswaldi Szemklinikára, ahol a fiatal szakorvos megismerkedhetett az igazgatói szerepkörrel. A hosszú munkaórák és az utolsó 4 év létbizonytalansága után szintén egy új, meghatározó korszak kezdődött életében, amikor *Schitzler* professzort kérésére egy ízben elkísérte vadászni a Hortobágyra. Harmincöt év alatt szerzett vadászati élményeit, tapasztalatait a „Fehérben és Zöldben” című könyvben írta meg, amely 1996-ban jelent meg.

A hatalmas beteganyagon végzett sikeres keratoplastikákról 1968-ban újabb monográfia jelent meg „Surgical treatment of caustic in-

juries of the eye” címmel, amelyet 1971-ben németül is kiadtak „Chirurgische Behandlung der Ätzerletzungen des Auges” címmel. E monográfiáért kapta meg aztán 1973-ban Európa legrangosabb szemészeti díját, a Graefe-díjat. 1969-ben intézetvezető professzorrá nevezték ki, amely posztot 1994-ig töltött be.

Alberth szinte minden évben részt vett a DOG (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft) kongresszusán, gyakran az osztrák szeméskongresszuson és az akkori NDK szemészeti rendezvényein. Szinte mindig néhány orvosával utazott, akik ugyancsak tartottak előadásokat.

Intézetvezetői tevékenysége alatt 8 kandidátusi (*Zajác, Süveges, Hatvani, Kolozsvári, Török, Berta, Balázs, Kelenhegyi*) és 2 doktori (*Süveges, Berta*) értekezés született. Ő maga doktori értekezését 1976-ban védte meg. Címe: A totális leucoma műtéti kezelése.

Tudományos munkáinak száma 120, illetve 139 különlenyomat a két nyelven megjelent dolgozatokkal.

Saját vezérfonalaként a Blaskovics-iskolát említi, hiszen elmondása szerint mestere, *Kettesy* professzor is

annak szellemében tevékenykedett. Hazánkban a következő műtéteket végezte elsőként és közölte a magyar irodalomban: üvegtest-transzplantáció, terápiás keratoplastika, ductus Stenonianus transzplantáció a xerophthalmus gyógyítására, extracornealis keratoplastika, modern keratoprotézis-műtét, cyclectomia, vitrectomia, Malbran-műtét. Eredményes műtéteket végzett a posztoperatív asztigmia ellen, valamint számos egyéb újítás kötődik a nevéhez. *Alberth* professzor 1990-ben a DOG tiszteletbeli tagja lett. 1993-ban az egyetem a Kettesy-emlékérem első példányával tüntette ki. Élete munkáját a minisztérium Batthyány-Strattmann-díjjal, Debrecen város pedig a Hatvani-díjjal ismerte el.

A vadászaton kívül a tánc volt még nagy szenvedélye, ami meglepőnek tűnhet, mert egyiknél a civilizációtól eltávolodás, türelmes várakozás és nyugalom dominál, míg a másik ennek szöges ellentéte. Az elmondásokból kiderül, hogy mindig is a sokszínűségre, változatosságra törekedett. Talán ezért a szemészetben találta meg végül számításait, és miután belekóstolt, már szóba sem jött a szakváltás. Hisz nem sok olyan orvosi szakág van, amiben ilyen széles palettán kibontakozhat az ember, hiszen bár legtöbbször egyetértenek abban, hogy a műtétek széles palettája – amelyek néha a plasztikai sebészet, idegsebészet, fül-orr-gégészet határait feszegetik – a szakma legizgalmasabb része, azonban beállítottságtól függően akár a kutatásban, ambuláns ellátásban, optikában, kontaktológiában vagy például a refraktív sebészetben is kiteljesedhet az ember.

1995-ös nyugdíjazása után sem távolodott el a szemészettől, illetve a Szemklinikától, professzor emeritusként naponta bejárt, előadásokat tartott, vizsgáztatott, könyveket írt. Aki ismerte, tudta, hogy a klinikán bentlakó professzor nem veszi zokon, ha este vagy hétvégén keresik, és szabad zavarni. Rendszeresen követte a hazai és külföldi szakirodalmat, de immár elsősor-

ban nem saját okulására, hanem a klinika fiatal orvosainak keresett azok klinikai és kutatási témáiban megjelent közleményeket. Máig hálással emlékeznek vissza munkatársai a lefénymásolt és számukra odakészített „kincsekre”.

Több mint tíz évig tartó gyógyíthatatlan betegségét, amely során a lelki teher mellett szinte folyamatos testi fájdalom is gyötörte, halatlan türelemmel viselte. Betegsége alkalmat adott rá, hogy életében még egyszer, utoljára bizo-

nyítsa kivételes türelmét, bölcsességét és emberi tartását. 2006. július 22-én, a Debreceni Szemklinikán érte a halál. A város legnagyobb polgárai között, díszsírhe-lyen nyugszik a Debreceni Köztemetőben.

IRODALOM

1. Alberth B, Zajácz M. A Debreceni Szemklinikai története. Debrecen: Alföldi Nyomda; 1996. p. 39–50.
2. Nyirkos T, Ungvári J, editors. Nyirkos T. Pedagógusok arcképcsarnoka. Debrecen: Karácsony Sándor Pedagógiai Egyesület; 2010. p. 17–20.
3. Zajácz M. Ophthalmology in Hungary. Debrecen: Alföldi Nyomda; 1997. p. 89–95.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Balla Szabolcs, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
E-mail: szabb12@gmail.com

Március 15-i pályázat

A Magyar Szemorvostársaság március 15-e alkalmából minden évben pályázatot hirdet 35 évnél fiatalabb szemész orvosok részére. 2017-ben négy téma kerül meghirdetésre. A pályázat maximális terjedelme 10 szabvány oldal, a szöveg a Szemészet újságban elvárt formátumot kell, hogy kövesse (lásd Tájékoztató a szerzőknek, Szemészet 2016.153.3.151–152).

A pályázat jelíges, az A/4 méretű borítékon a feladónál a jelíget kérjük feltüntetni, valamint azt, hogy „Március 15-i pályázat”. A pályázat mellé lezárt borítékba kérjük beletenni a pályázó nevét, munkahelyét, e-mail címét, valamint telefonszámát, a lezárt borítékon szintén kérjük feltüntetni a jelíget. A pályamunkákat *dr. Resch Miklós*, a Magyar Szemorvostársaság főtítkára nevére, Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinika 1085 Budapest Mária u. 39. címre kérjük elküldeni.

Beküldési határidő: 2017. április 28.

Díjazás: az első két témában I., II. és III. díj kerül kiadásra (a kiadható teljes díjkeret témánként: 150 000 Ft. Kazuisztika témában a kiadható teljes díjkeret: 100 000 Ft.)
A szemorvostörténet témakörben a teljes díjkeret: 80 000 Ft.
A jelíges pályázatokat kérjük a Magyar Szemorvostársaság főtítkárának elküldeni:
Dr. Resch Miklós Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinika, 1085 Budapest, Mária u. 39.
A pályázatok elbírálását a Magyar Szemorvostársaság által felkért zsűri végzi, a díjak átadása a Magyar Szemorvostársaság 2017. évi szegedi Kongresszusán történik.

A 2017 évre meghirdetett témák:

1. *Új módszerek a szemészetben: Műtéti eljárások, diagnosztikai módszerek*
2. *Szemészeti traumatológia*
3. *Kazuisztika* (elsősorban, de nem kizárólagosan, gyermekszemészeti esetek és azok ellátása)
4. *Orvostörténet* (ajánlott témák: 90 éve született Imre György, 90 éve született Brooser Gábor, 90 éve halt meg Hoor Károly a Szigony u-i Szemklinikai igazgatója)

Prof. Dr. Facskó Andrea, MSZT elnök sk.

Dr. Resch Miklós MSZT főtítkárá sk.