

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

**A SZEM ELÜLSŐ SZEGMENTUMÁNAK KORSZERŰ
DIAGNOSZTIKÁJA**

Dr. Szalai Eszter

Témavezető: Dr. Módis László



DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2012

A SZEM ELÜLSŐ SZEGMENTUMÁNAK KORSZERŰ DIAGNOSZTIKÁJA

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Szalai Eszter, általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája
(Klinikai vizsgálatok programja) keretében

Témavezető: Dr. Módis László, Ph.D.

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Nemes Zoltán, az MTA doktora
tagok: Dr. Dezső Balázs, Ph.D.
Dr. Végh Mihály, Ph.D.

A doktori szigorlat időpontja: 2012. április 12.

Az értekezés bírálói:

Dr. Mészár Zoltán, Ph.D.
Dr. Resch Miklós, Ph.D.

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Nemes Zoltán, az MTA doktora

bírálók: Dr. Mészár Zoltán, Ph.D.
Dr. Resch Miklós, Ph.D.

tagok: Dr. Dezső Balázs, Ph.D.
Dr. Végh Mihály, Ph.D.

Az értekezés védésének időpontja: 2012. április 12.

BEVEZETÉS ÉS ELMÉLETI HÁTTÉR

A szem elülső szegmentumának megfigyelése az általános szemészeti kivizsgálás elengedhetetlen része, amely tradicionálisan réslámpával történik. Ezen módszerrel azonban az itt helyet foglaló struktúrák objektív és számszerűsíthető jellemzése akadályokba ütközik. A napjainkban egyre inkább elterjedő modern képalkotó rendszerek ezen korlátokon túljutva kvalitatív és kvantitatív elemzéseket nyújtanak a szaruhártyáról, az elülső csarnokról, a csarnokzugról, az irisről, az iridocorneális szögről és a szemlencséről.

A szem optikai rendszerének legfontosabb alkotói a szaruhártya és a szemlencse, amelyek a külvilág képét a retinára vetítik. A cornea elülső felszíne rendelkezik a legnagyobb törőerővel főként a levegő és a szaruhártyafelszín refraktív indexe közötti különbség miatt. A cornea öt rétege közül legbelül az egy sorban fekvő hatszögletű endothelsejtek helyezkednek el, amelyek barriert képeznek a stroma és a csarnokvíz között, másrészt aktív pumpamechanizmussal dehidrált állapotban tartják a szaruhártyát, lehetővé téve annak transzparenciáját.

Az endotheliális sejtsűrűség fontos markere a cornea egészségi állapotának, mivel számos betegség, trauma, illetve kémiai anyag vezethet a sejtszám csökkenéséhez. A *spekulár mikroszkópia* lehetőséget nyújt a szaruhártya endotheliumának in vivo strukturális és funkcionális, non-invazív vizsgálatára. A fény a különböző törésmutatójú határfelületeken visszaverődhet, másik része behatolhat az új közegbe. A spekulár mikroszkópiában elsődleges szerepe a szabályos visszaverődésnek van, amikor a beesési szög egyenlő a visszaverődési szöggel (tükörreflex). Az endotheliális sejtrétegről visszaverődő megfelelő szélességű fénysugarat felfogva az endothelsejtek megjeleníthetők. Ez az alapja a szaruhártya endothel képalkotásának. Két típusa létezik a spekulár mikroszkópoknak, a kontakt, illetve a non-kontakt készülék.

A cornea vastagságának meghatározására számos technika áll rendelkezésre, mint az ultrahangos és optikai pachymetria, elülső szegmentum optikai koherencia tomográfia (OCT), scanning-slit (pásztázó-réslámpa) topográfia, parciális koherencia interferometria (PCI), konfokális mikroszkópia, Scheimpflug-képalkotás és nem utolsó sorban a spekulár mikroszkópia. Ezen diagnosztikai eljárások közül a szemészeti gyakorlatban hagyományosan az ultrahangos pachymetria terjedt el, bár az utóbbi időkben a non-kontakt technikák térhódítása figyelhető meg. Az *ultrahangos* pachymetria elvi alapja az, hogy a vizsgálófej által kibocsátott ultrahangnyaláb a szaruhártya eltérő akusztikai keménységű elülső és hátsó felületéről késéssel reflektálódik. A hátsó visszaverődési pont a Descemet-membrán és az elülső csarnok között található. Akut és krónikus kórfolyamatok képesek befolyásolni a szaruhártya vastagságát, amelyek közül a corneális ectasiák, a glaucoma, illetve a diabetes mellitus kiemelt jelentőséggel bír. Ezen paraméter ugyanakkor felvilágosítást ad a cornea állapotáról gyógyszeres kezelések kapcsán, illetve szemészeti műtétek után. Továbbá a pachymetria a refraktív sebészeti beavatkozások előtt a műtési alkalmasság elbírálásában, illetve a posztoperatív időszakban kialakuló ectasiák kockázatának felmérésében bír kulcsfontosságú szereppel.

A keratoconus a szaruhártya nem gyulladásos, progresszív megbetegedése, amely a cornea centrális részének elvékonyodásával és kiboltosulásával, a normális szférikus alak kúpos deformitásával jár, a következményes látásélesség-csökkenés háttérében myopia és astigmatizmus áll. Kialakulásában a szaruhártya strukturális és szerkezeti eltérése játszik szerepet. A keratoconus diagnosztikai eszköztára napjainkban gyorsan fejlődik a 3 dimenziós képalkotó berendezések bevezetésével. A hagyományosan elfogadott vizsgálóeljárások mellett - réslámpa, keratometria, videokeratoszkópia - egyre elterjedtebben alkalmazzák a betegség szűrésére és követésére a pásztázó réslámpát, a Scheimpflug-rendszereket, illetve az elülső szegmentum OCT készüléket.

A keratometria jelentős szerepet tölt be többek között a kontaktlencse-illesztés során, a műlencsetervezés folyamatában, a keratoconus diagnosztikájában, illetve refraktív műtéti beavatkozások kapcsán. A hagyományos *keratométerek* a szaruhártya görbületi sugarát a kibocsátott fény elülső corneafelszínről történő visszaverődése által mérik a 2 fő tengelyben, a szaruhártya középső 3 mm-es területében. A keratométerek az első Purkinje-képet használják fel a képalkotáshoz, amely a beeső fény visszaverődése a szaruhártya elülső felszínéről. Így az objektum mérete (amelyet a készülék a szemfelszínre vetít), a Purkinje-kép mérete, valamint a Purkinje-kép és az objektum közötti távolság segítségével az adott felszín görbületi sugara kiszámítható, abból pedig a különböző törőközegek refraktív indexének ismeretében megkapjuk a szaruhártya elülső felszínének törőerejét. A keratométerek tehát görbületi sugarat mérnek, amely paramétert konverziós faktor (standardizált keratometriás refraktív index=1,3375) segítségével alakítják át törőerő értéké. A *cornea topográfok* 25, illetve 31 koncentrikus Placido-gyűrűt vetítenek a szemfelszínre, a visszavert képet felfogják, digitalizálják és elemzik. A videokeratoszkópok tulajdonképpen a visszaverődés szögét mérik, és ennek első derivátumaként jelzik ki a görbületet. 6400-7936 mérési pont segítségével következtetnek a szaruhártya görbületére és alakjára, méréseik alapján pedig színekódolt térképeket állítanak elő. A szaruhártya görbületének meghatározása a hagyományos keratometrián és cornea topográfián kívül a klinikai gyakorlatban egyre inkább teret hódító 3 dimenziós tomográfokkal is lehetővé vált. Ezen elülső szegmentum analízáló készülékek a konvencionális keratométerekkel és topográfokkal szemben szinte a teljes elülső és hátulsó szaruhártyafelszínről képesek információt szolgáltatni.

A *Pentacam HR* (Pentacam High Resolution) a Scheimpflug-törvény felhasználásával alkot képet, amely szerint a tárgy síkja, a film síkja és az objektív síkja szöget zár be egymással (tehát nem párhuzamosak), így azok egy közös egyenesben metszik egymást. Ennek az elrendezésnek az eredményeképpen keletkezik éles rétegfelvétel (tomogram) a teljes

elülső szegmentumról, a cornea elülső felszínétől a lencse hátulsó felszínéig. 475 nm monokromatikus (UV-mentes) kék fény segítségével a nagy felbontású kamera 25, 50 vagy 100 ilyen, úgynevezett Scheimpflug-képet rögzít 2 másodperc alatt azáltal, hogy 360°-os szögben körbefordul a szem optikai tengelye körül. Több mint 138 000 valódi elevációs pont mérését követően a berendezés szoftvere segítségével elkészíti az elülső és hátulsó szaruhártyafelszín axiális és tangenciális görbületi, valamint elevációs térképét, megméri a teljes cornea vastagságát, megjeleníti az elülső szegmentum 3 dimenziós, forgatható modelljét, valamint adatokat szolgáltat az elülső csarnokról, illetve speciális képelemző programokkal rendelkezik.

A legújabb elven működő, úgynevezett *hangolható lézer Fourier domain elülső szegmentum OCT* az alacsony koherencia interferometria fizikai jelenségét alkalmazza. A berendezés a minta karról és a mozdulatlan referencia karról visszavert fény kombinációját fogja fel, s interferencia spektrumot érzékel, majd Fourier transzformáció alkalmazásával állítja elő az axiális felvételt. Ez a műszer 1310 nm hullámhosszú fényforrást használ, amellyel 10 μm -es axiális és 30 μm -es transzverzális felbontást biztosít, s másodpercenként 30 000 axiális scan-t (A-scan) képes létrehozni. Az A-scaneket laterálisan sorba rakva rétegfelvétel (B-scan) keletkezik, a C-scan esetében pedig a rétegfelvétel síkja merőleges lesz a mélység irányára (tehát párhuzamos a szemfelszínnel). A beépített szoftver számos különböző szaruhártya térképet készít (axiális, tangenciális és refraktív törőerő, pachymetriás, elevációs térképek), valamint kvantitatív és kvalitatív elülső szegmentum elemzéseket biztosít.

CÉLKITŰZÉS

A diagnosztikai módszerek és eszköztár napjainkban megfigyelhető intenzív fejlődése mellett az alkalmazott technológia mélyreható elméleti és tapasztalati úton szerzett ismerete elengedhetetlen a megfigyelt adatok megértésében és interpretálásában. A tanulmány sorozat célja volt a legkorszerűbb elülső szegmentum képalkotó eljárások megbízhatóságának és a klinikai gyakorlatban való alkalmazhatóságának vizsgálata egészséges, illetve keratoconusban szenvedő populáción, valamint összehasonlítása a megfelelő referencia eljárásokkal.

1. A hagyományosan alkalmazott kontakt spekulár mikroszkóppal végzett endotheliális sejtszám és morfológiai mérések összehasonlítása a legújabb fejlesztésű non-kontakt spekulár mikroszkóp eredményeivel, továbbá a szaruhártya vastagságmérése kiegészítve ultrahangos pachymetriával egészséges egyéneknél. További célunk volt a két típusú endothel mikroszkóp vizsgálófüggőségének és megbízhatóságának vizsgálata.

2. A nagy felbontású Pentacam megbízhatóságának és ismételhetőségének tesztelése a normális szaruhártya törőerejének vizsgálatában, amennyiben a méréseket két független vizsgáló egyaránt végrehajtotta, s azok összevetése hagyományos automata keratométerrel, illetve cornea topográffal történő vizsgálatok eredményeivel.

3. A szem elülső szegmentumának elemzése a legújabb hangolható lézer Fourier domain elülső szegmentum optikai koherencia tomográffal és magas felbontású Scheimpflug-kamerával keratoconusban és egészséges egyéneknél, a két tomográf eredményeinek összehasonlítása, valamint a készülékek megbízhatóságának és ismételhetőségének vizsgálata.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Az értekezés alapjául szolgáló vizsgálatsorozatunkat a Helsinki Deklarációnak és a helyi etikai bizottság által elfogadott szabályrendszernek megfelelően végeztük. Minden vizsgálat a bevont személyek tájékozott beleegyezése mellett történt.

1. A non-kontakt spekulár mikroszkópia szerepe a cornea vastagságának és endotheliumának vizsgálatában

Beteganyag. Vizsgálatainkat 41 egészséges személy (29 nő, 12 férfi) jobb szemén végeztük, akik átlagéletkora 45 ± 24 év volt (19 és 85 év között). A vizsgált egyének kórtörténetében nem szerepelt szemészeti betegség, szemet ért trauma, illetve intraocularis műtét. Kontaktlencsét viselők és súlyos fénytörési hibával rendelkezők (> 3 D szférikus és astigmias hiba) nem vettek részt a kísérletben. Az egyes műszereket minden személynél ugyanolyan sorrendben használtuk. Elsőként a legújabb fejlesztésű non-kontakt spekulár mikroszkóppal (EM-3000; Tomey, Tennenlohe, Németország) vizsgáltuk a szaruhártya vastagságát, illetve endothelsejtjeinek számát és morfológiáját, ezt követte a cornea kontakt endothel mikroszkópos (EM-1000; Tomey) mérése. Minden vizsgálatot 2 független vizsgáló hajtott végre. Utoljára került sor a ultrahangos pachyméterrel (AL-2000; Tomey) történő vizsgálatra. A cornea vastagságának diurnális változása miatt a vizsgálatokat minden nap a délutáni órákban végeztük.

Alkalmazott vizsgálatok. A mérésorozatot a non-kontakt endothel mikroszkópiával kezdtük. A vizsgálati személy állának és homlokának megfelelő pozicionálása után az első vizsgáló megkezdte a mérésorozatot. Miután a készülék érintőképernyőjén megjelent a

vizsgált szem, a célkeresztet a pupilla területére illesztettük, s a gép automatikusan elkészítette az endothelfotókat. Kísérletünkben a többi vizsgálóeljárással való összehasonlíthatóság miatt csak a szaruhártya centrális részét elemeztük. Miután az első vizsgáló elkészítette a felvételeket, megkértük a páciens, hogy vegye ki a fejét az álltartóból, pislogjon néhányat, majd újra rögzítse állát és homlokát az előbb leírt módon, s a második vizsgáló is lefényképezte a szaruhártyát. A készülék automatikusan kiválasztotta a legjobb minőségű felvételt és saját software-e segítségével elemezte azt. A legfontosabb paraméterek, amelyeket a mikroszkóp meghatároz: az endothelsejtek sűrűsége (ECD; endothelial cell density), átlagos sejterület (AVG; average cell size), variációs koefficiens (CV; coefficient of variation of cell area), a legkisebb, illetve legnagyobb sejt mérete. A készülék alkalmas továbbá a szaruhártya vastagságának meghatározására is.

A kontakt spekulár mikroszkópia során szükség volt a szaruhártya helyi érzéstelenítésére, amelyet tetracain hydrochlorid szemcseppel végeztünk. A készülék mérőfejét minden vizsgálat után gondosan fertőtlenítettük. Az első vizsgáló látótérbe hozta az endotheliumot, élesre állította, és 3-5 felvételt készített róla, amelyet a mikroszkóphoz csatlakoztatott számítógép merevlemezén tárolt el a későbbi elemzés céljából. A következő kísérlet előtt a páciens pislogott néhányat, majd az előbbivel azonos módon a másik vizsgáló is felvételeket készített a cornea endotheliális rétegéről. A képek értékelése során mindkét vizsgáló a saját maga által készített fényképeket elemezte a csatlakoztatott komputerre installált képanalizáló program (EM-1100, 1.2.2. verzió, Tomey) segítségével. A vizsgálandó területet úgy állítottuk be, hogy az lehetőség szerint ugyanannyi sejtet tartalmazzon, mint amennyi a non-kontakt eszközzel megszámlálásra került. A program által mért paraméterek: az endothel sejtek sűrűsége, átlagos sejterület, variációs koefficiens. A szaruhártya vastagsága a monitoron megjelenő FOCUS értéke.

Utolsó mérésenként az ultrahangos cornea vastagság-meghatározás következett, amelyet csak az első vizsgáló hajtott végre. Kontakt módszerről lévén szó, a korábbi érzéstelenítés hatása alatt történt a mérés. A páciens egyenesen előre tekintett és egy meghatározott pontra fixált, mialatt az első vizsgáló az ultrahangos mérőfejet a corneára merőlegesen tartva, óvatosan annak centrális részéhez érintette, s három pachymetriás vizsgálatot végzett. Minden egyes vizsgálóeszközzel a vizsgálok 3-3 mérést hajtottak végre, s ezek átlagát alkalmaztuk a statisztikai elemzésben.

A spekulár mikroszkópok nagyítás alatt vizsgálják az endothelium sejtjeit. A nagyítás változik a cornea vastagságával, amennyiben vékonyabb szaruhártyák vizsgálata esetén kisebb nagyítás várható, mivel a fény által megtett út rövidebb. Ezáltal azonban a mért endotheliális sejtszám magasabb lesz a valódinál. A non-kontakt készülék esetében a nagyítás a corneavastagság mellett a szaruhártya görbületétől is függ. Mindezek miatt a mért sejtsűrűség korrigálására volt szükség, amely a non-kontakt spekulár mikroszkóp esetén Isager és mtsai. által korábban leírt módon, a kontakt készüléknél pedig a gyártó által megadott képlet szerint történt: $ECD \text{ (korr.)} = ECC \times (F / 10,566)^2$, ahol ECD korr. = korrigált endotheliális sejtszám, F = szaruhártya vastagságtól függő faktor, ECC = mért endothel sejtszám, 10,566 = a gyártó által megadott konverziós érték.

A non-kontakt spekulár mikroszkóp által talált endothel sejtsűrűség korrigálásához szükséges görbületi sugarat automata keratometriás vizsgálattal (KR-8100; Topcon, Tokyo, Japán) határoztuk meg minden vizsgált személy esetében.

2. A szaruhártya törőerejének vizsgálata Scheimpflug-kamerával, automata keratometréval és cornea topográffal

Beteganyag. 46 egészséges személy jobb szemét vontuk be a tanulmányba (30 nő, 16 férfi, átlagéletkoruk $50,5 \pm 18$ év). A páciensek kórelőzményében nem szerepelt korábbi vagy a

vizsgálat idején fennálló szemészeti kórkép, sem a szemészeti státuszukat befolyásoló szisztémás megbetegedés. Kontaktlencse-viselőket és nagyobb fénytörési hibával rendelkező személyeket (≥ 4 D szférikus hiba, illetve > 3 D astigmatizmus) kizártuk a tanulmányból.

Alkalmazott vizsgálatok. Elsőként a Pentacam HR-rel (Pentacam HR; Oculus, Wetzlar, Németország) határoztuk meg a szaruhártya törőerejét, amely vizsgálathoz az egyént megkértük, hogy rögzítse megfelelően fejét az álltartóban és tekintsen egyenesen előre a fixációs pontra. A kamera automatikusan elkészítette a képeket az elülső szegmentumról. Az axiális képek elemzésével a vízszintes (K1) és függőleges (K2) tengelyben mért keratometriás értékeket rögzítettük a cornea centrális 3 mm átmérőjű területében. A Scheimpflug-kamerás vizsgálat után a törőerőt automata kerato-refraktométerrel (KR-8100; Topcon, Tokyo, Japán) határoztuk meg, ugyancsak a cornea középső 3 mm-es zónájában mértük a K1 és K2 értékeket. Végül a cornea topográfia következett (TMS-4; Tomey, Erlangen, Németország), amelynek során a szimulált keratometriás értékeket (SIM K1 és SIM K2) az előzőekhez hasonlóan a centrális 3 mm-es szaruhártya területen elemeztük. Mindkét vizsgáló minden egyes vizsgálati személyen 3-3 ismételt mérést hajtott végre a fenti sorrendet figyelembe véve.

3. A hangolható lézer Fourier domain elülső szegmentum optikai koherencia tomográfia és a Scheimpflug-képalkotás megbízhatósága és ismételhetősége keratoconusban

Beteganyag. Az elülső szegmentum analíziseket az új fejlesztésű Fourier domain OCT-vel (CASIA SS-1000; Tomey, Erlangen, Németország) és a forgó Scheimpflug-kamerával (Pentacam HR; Oculus) végeztük. 57 személy (32 nő, 25 férfi, átlagéletkoruk 34 ± 14 év) egészséges jobb szemét vontuk be, valamint 56 keratoconusos beteg (18 nő, 38 férfi, átlagéletkoruk 32 ± 10 év) 84 szemét vizsgáltuk. Az egészséges egyének kórelőzményében nem szerepelt korábbi vagy a vizsgálat idején fennálló szemészeti kórkép,

sem a szemészeti státuszukat befolyásoló szisztémás megbetegedés. Kontaktlencse-viselőket és nagyobb fénytörési hibával rendelkező személyeket (≥ 4 D szférikus hiba, illetve > 3 D astigmatizmus) kizártuk a kontroll csoportból. A keratoconus betegséget annak jellegzetes topográfiai mintázata alapján diagnosztizáltuk (keratometriás érték a meredek tengelyben > 48 D; kúpos, ovális vagy glóbusz), valamint a réslámpás jelek megfigyelésével (stroma elvékonyodása, Fleischer-gyűrű és Vogt-striák).

Alkalmazott vizsgálatok. Az elülső szegmentum OCT-vel a méréseket 3D módban folytattuk és két scan típust választottunk, minden esetben a cornea vertexét középpontnak tekintve. A 2 dimenziós scan megtekintéséhez (centrális corneális vastagság és elülső csarnok mélység méréshez) az „anterior segment” üzemmódot vettük igénybe, amely során a méréseket manuálisan végeztük. A különböző térképek vizsgálatához pedig a „corneal map” scan típust választottuk, amely során a gép automatikusan elkészítette és elemezte a felvételeket. Ahogyan azt korábbi szerzők javasolták, refraktív korrekciót végeztünk a gép beépített szoftvere segítségével minden egyes „anterior segment” felvétel elemzése előtt. A vizsgálati személy állának és homlokának megfelelő pozicionálása után az egyént megkértük, hogy pislogjon néhányat, majd tekintszen egyenesen előre. A megfelelő üzemmód kiválasztását követően a célkeresztet a cornea vertexére illesztve a tomográf automata fókuszt technológiával elkészítette a felvételeket.

Pentacam HR esetében a 25 scan üzemmódot alkalmaztuk, s a forgó Scheimpflug-kamera ugyancsak automatikusan leképezte és analizálta az elülső szegmentumot. A vizsgálat az előzőekben ismertetett módon történt. Ezen berendezés automatikusan elvégezte az elülső és hátsó corneális felszín adatainak korrekcióját az optikai és geometriai torzításokra.

Az összehasonlító vizsgálatokat először az elülső szegmentum OCT-vel, majd a Pentacam HR-rel végeztük, rögzítettünk 3-3 egymás után következő elülső szegmentum felvételt (azaz 3 „anterior segment” scan, 3 „corneal map” scan és 3 Scheimpflug-felvétel), s a

mérések átlagát vetettük statisztikai elemzés alá. Az egyes vizsgálatok között néhány másodperces szünetet tartottunk. A vízszintes (K1) és függőleges (K2) tengelyben mért axiális keratometriás, valamint astigmatizmus értékeket hasonlítottuk össze a szaruhártya centrális 3 mm átmérőjű zónájában. A törőerő kiszámítása során mindkét készülék ugyanazon keratometriás refraktív indexet (1,3375) alkalmazza a totál corneális törőerőre, amely csak az elülső felszíni méréseken alapul. A szaruhártya vastagságának mérése az apexre, a térkép centrumára és a legvékonyabb pontra terjedt ki. Az elülső csarnok mélység (ACD; anterior chamber depth) meghatározása során a belső csarnok mélység mérése történt, amely a cornea hátulsó felszíne és a lencse elülső felszíne közötti távolságnak felel meg.

Statisztikai elemzés

A statisztikai analízist SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) és MedCalc 10.2.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) programokkal végeztük. Kolmogorov-Smirnov teszt segítségével hajtottuk végre az adatok normalitás vizsgálatát, amennyiben azok normál eloszlásúnak bizonyultak, t-próbával, amennyiben nem követték a normális eloszlást, nem-paraméteres módszerrel hasonlítottuk össze páronként. Ismételt mérések varianciaanalízis (ANOVA; Analysis of variance) módszerrel történt a 3 berendezés által meghatározott értékek összevetése. Az egyes módszerek között az egyezőséget Bland-Altman modellel, valamint a 95%-os egyezési határ (LoA; Limits of agreement) alsó és felső értékével ábrázoltuk. Az ismételhetőség jellemzésére az alanyokon belüli szórást (s_w ; within-subject standard deviation), valamint az ismételhetőségi együtthatót (a következő képlet segítségével: $\sqrt{2 \times 1,96s_w}$) számítottuk ki. A vizsgálon belüli és vizsgálók közötti megbízhatóságra a Spearman-teszt eredményéből, illetve az összetartozási együttható (ICC; intraclass correlation coefficient) értékéből következtettünk. Ezen együttható 95%-os konfidencia intervallumát

(95% CI) szintén kiszámoltuk. Statisztikailag szignifikánsnak tekintettük az eredményt, amennyiben a p érték kisebb volt, mint 0,05.

EREDMÉNYEK

1. A non-kontakt spekulár mikroszkópia szerepe a cornea vastagságának és endotheliumának vizsgálatában

Endotheliális sejtsűrűség. Mind a nyers, mind a korrigált sejtsűrűség szignifikánsan magasabbnak adódott a non-kontakt eszközzel ($p < 0,0001$) mindkét vizsgáló esetében. A nyers és a korrigált sejtsűrűség közötti különbséget $+10$ sejt/ mm^2 -nek számoltunk a non-kontakt, -63 sejt/ mm^2 -nek a kontakt mikroszkópia esetén. Az átlagos korrigált sejtszámbeli különbség a két mikroszkóp között 452 ± 196 sejt/ mm^2 és 452 ± 215 sejt/ mm^2 volt (95% LoA: $+67$ és $+836$ sejt/ mm^2 között, valamint $+30$ és $+873$ sejt/ mm^2 között). Szignifikáns ($p < 0,0001$) korrelációt találtunk az endothel mikroszkópok között a sejtszám eredményeikben (1. vizsgáló: $r = 0,773$; 2. vizsgáló: $r = 0,635$).

Átlagos sejterület és variációs koefficiens. Mind az átlagos sejterület, mind a variációs koefficiens értékeiben statisztikailag szignifikáns különbséget figyeltünk meg a két típusú spekulár mikroszkóp között ($p < 0,0001$). Mindkét vizsgáló magasabb eredményeket kapott a fenti morfológiai paramétereket illetően, amennyiben a kontakt eszközzel végezte a kísérletet. Az átlagos sejterület értékeiben az átlagos különbség a két műszer között 58 ± 30 μm^2 és 60 ± 34 μm^2 volt (95% LoA: -1 és $+118$ μm^2 között, valamint -7 és $+126$ μm^2 között). A sejterület variációs koefficiense tekintetében az eltérés a két spekulár mikroszkóp között 12 ± 9 és 13 ± 11 volt (95% LoA: -5 és $+29$ között, valamint -8 és $+34$ között). A Spearman-teszt statisztikailag szignifikáns ($p < 0,0001$) korrelációt állapított meg a két endotheliális mikroszkóp között az átlagos sejterület mérésében (1. vizsgáló: $r = 0,718$; 2. vizsgáló: $r = 0,640$). A teszt nem talált összefüggést a variációs koefficiens eredményeiben a két

berendezés között (1. vizsgáló: $r=0,247$, $p=0,120$; 2. vizsgáló: $r=0,141$, $p=0,379$) egyik vizsgáló esetében sem.

Centrális szaruhártya vastagság. Alacsonyabb szaruhártya vastagságértékeket találtunk az ultrahangos eszközzel, mint a non-kontakt ($p<0,0001$) és a kontakt spekulár mikroszkóppal ($p=0,170$). A centrális corneát legvastagabbnak a non-kontakt eszközzel mérték a vizsgálók. A varianciaanalízis a 3 pachymetriás mérőműszer eredményei között szignifikáns különbséget állapított meg ($p=0,01$). A két endothel mikroszkóp között viszont nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget (1. vizsgáló: $p=0,190$; 2. vizsgáló: $p=0,380$) azok pachymetriás értékeit összevetve. Szignifikáns korrelációt ($p<0,0001$) figyeltünk meg mind a kontakt és non-kontakt spekulár mikroszkópok között azok pachymetriás eredményeit összehasonlítva ($r=0,739$), mind a non-kontakt mikroszkóp és az ultrahangos pachyméter között ($r=0,912$), mind pedig a kontakt spekulár mikroszkóp és az ultrahangos eszköz között ($r=0,715$). Kitűnő megbízhatóságról tájékoztat a magas összetartozási együttható ($ICC>0,90$), amelyet a vizsgálók által mért cornea vastagságértékek összevetésekor kaptunk.

Vizsgálók közötti egyezés. Sem az endotheliális sejtsűrűségben, sem a morfológiai paraméterekben nem találtunk szignifikáns különbséget a 2 vizsgáló mérési eredményeiben ($p>0,05$). A szaruhártya vastagságát a különböző spekulár mikroszkópokkal mindkét vizsgáló hasonlóan találta, a t-próba elvégzése nem igazolt statisztikailag szignifikáns eltérést közöttük ($p=0,051$ a non-kontakt és $p=0,660$ a kontakt eszköz esetében). Habár az átlagos különbség a vizsgálók között a sejtsűrűségben a két mikroszkóppal mérve hasonló volt (9 ± 100 sejt/mm² és 9 ± 125 sejt/mm²), a kontakt eszköz eredményei tágabb egyezési határok között mozogtak (95% LoA: -254 és $+236$ sejt/mm² között), amely nagyobb variabilitást jelent a mérések között, mint a non-kontakt eszköz esetében (95% LoA: -205 és $+188$ sejt/mm² között). Hasonló tendenciát állapítottunk meg a sejterület és a variációs koefficiens

értékeiben is. Az endotheliális sejtsűrűség és az átlagos sejtméret meghatározásánál magas összetartozási együtthatót ($ICC > 0,94$) találtunk a non-kontakt mikroszkóppal, de a kontakt készülék esetében is jó egyezés igazolódott a 2 vizsgáló között ($ICC > 0,81$). Az ICC értéke a variációs koefficiens meghatározásakor 0,75 alatt maradt, ezen belül is erősebb korreláció igazolódott a non-kontakt mikroszkóp esetében ($ICC = 0,72$), mint a kontakt eszköznél ($ICC = 0,35$).

2. A szaruhártya törőerejének vizsgálata Scheimpflug-kamerával, automata kerato-refraktométerrel és cornea topográffal

Műszerek közötti különbség. A 2 vizsgáló által mért átlagos keratometriás érték Pentacam HR-rel $43,40 \pm 1,49$ D/ $43,34 \pm 1,40$ D, automata kerato-refraktométerrel $43,99 \pm 1,42$ D/ $43,98 \pm 1,44$ D, topográffal pedig $43,80 \pm 1,38$ D/ $43,83 \pm 1,36$ D volt. Szignifikánsan alacsonyabb K értékeket találtunk a Scheimpflug-eszközzel, mint a két konvencionális keratométerrel ($p < 0,0001$, ismételt mérések ANOVA). A Pentacam HR és a cornea topográf között kisebb különbséget találtunk mind a K1 (1. vizsgáló: $0,30 \pm 0,67$ D, $p = 0,004$; 2. vizsgáló: $0,33 \pm 0,68$ D, $p = 0,002$, post hoc Tukey teszt), mind a K2 értékében (1. vizsgáló: $0,51 \pm 0,75$ D; 2. vizsgáló: $0,67 \pm 0,73$ D, $p < 0,0001$) összehasonlítva a Pentacam HR és az automata keratométer közötti különbség mértékével (K1: $0,60 \pm 0,54$ D, 1. vizsgáló: $0,63 \pm 0,50$ D, 2. vizsgáló, $p < 0,0001$; K2: $0,60 \pm 0,58$ D, 1. vizsgáló: $0,66 \pm 0,69$ D, 2. vizsgáló, $p < 0,0001$).

Ismételhetőség. Egyik készülék esetében sem volt szignifikáns különbség a 3 egymást követő vizsgálat eredményeiben ($p > 0,05$). Az ugyanazon személyen történő ismételt mérések között legnagyobb variabilitást a Pentacammal találtunk, a legkisebbet pedig az automata keratométerrel, amelyre az s_w értékéből következtettünk. A számított ismételhetőségi együttható - a legnagyobb különbség, amely az ismételt mérések között várható - Pentacam esetén $0,79$ D/ $1,55$ D (K1) és $1,02$ D/ $2,06$ D (K2), a keratométer esetén $1,01$ D/ $0,28$ D (K1) és

0,73 D/0,54 D (K2), cornea topográf esetében pedig 1,25 D/1,08 D (K1) és 1,26 D/0,97 D (K2) volt.

Megbízhatóság. A vizsgálón belüli összetartozási együttható értéke alapján az automata keratométer mérései (0,97-0,99) megbízhatóbbak voltak, mint a Scheimpflug-kamera (0,80-0,97) és a topográf (0,91-0,95) eredményei. A páros t-próba nem mutatott szignifikáns eltérést a 2 vizsgáló mérései között egyik készülék esetében sem ($p=0,215-0,983$). A vizsgálók közötti ICC alapján megbízhatóbbnak találtuk az automata keratométer (0,99/0,97) és a topográf (0,98/0,97) méréseit a Pentacam HR (0,97/0,95) rendszerrel szemben, habár a Scheimpflug-kamera esetében is kitűnő korrelációt állapítottunk meg a 2 vizsgáló között.

3. A hangolható lézer Fourier domain elülső szegmentum optikai koherencia tomográfia és a Scheimpflug-képalkotás megbízhatósága és ismételhetősége keratoconusban

Beteg és kontroll csoport közötti különbség. A keratoconusos és kontroll csoport között minden egyes elülső szegmentum paraméterben statisztikailag szignifikáns különbséget figyeltünk meg mind a Fourier domain OCT-vel, mind a Pentacam HR-rel ($p<0,0001$, Mann-Whitney-teszt).

Műszerek közötti különbség. Az egészséges egyének csoportjában szignifikáns különbséget találtunk a két tomográf között a keratometriás értékek, a pachymetriás és ACD eredmények között ($p>0,05$, Wilcoxon-teszt). A keratoconusos betegek esetében az elülső felszíni astigmatizmus és a posterior K2 érték kivételével szintén minden elülső szegmentum paraméter kapcsán szignifikánsan különböző értéket mért az OCT és a Pentacam. A beteg csoportban továbbá a legtöbb paraméter tekintetében nagyobb különbséget és szélesebb egyezési határokat állapítottunk meg a két műszer között az egészségesekhez viszonyítva.

Ismételhetőség. A statisztikai elemzés nem talált szignifikáns eltérést sem az elülső szegmentum OCT ($p=0,062-0,70$, normál csoport; $p=0,113-0,979$; keratoconus, ismételt mérések ANOVA), sem a Pentacam HR ($p=0,06-0,815$, normál csoport; $p=0,207-0,783$; keratoconus) egymás után következő 3 mérése között egyik paraméterben sem. Az egészséges egyének körében az ismételt mérések közötti különbséget kisebbnek találtuk a Fourier domain OCT, mint a Scheimpflug-kamera esetében, ha a hátsó felszíni K1, K2 és astigmatizmus, valamint az apikális pachymetriás értékeket vizsgáltuk. Keratoconusban azonban minden egyes keratometriás és astigmatizmus érték, apikális vastagság és ACD értékek esetén kisebb eltérés volt az elülső szegmentum OCT méréseikor. Az ismételhetőség általánosságban mindkét berendezéssel jobbnak bizonyult egészségesekben minden keratometriás méréskor és a legvékonyabb, illetve centrális corneavastagság meghatározásakor, mint keratoconusban.

Megbízhatóság. Az egészséges csoportban a hátsó keratometria és astigmatizmus, ACD és apikális vastagság mérését Fourier domain OCT-vel megbízhatóbbnak találtuk, mint a Scheimpflug-rendszerrel. Keratoconusban megbízhatóság tekintetében az elülső szegmentum OCT szintén felülmúlta a Pentacam HR-t a keratometriás, astigmatizmus és apikális pachymetriás méréseit tekintve.

MEGBESZÉLÉS

1. A non-kontakt spekulár mikroszkópia szerepe a cornea vastagságának és endotheliumának vizsgálatában

Az endotheliális sejtsűrűség a szaruhártya egészségi állapotának fontos markere. A normális öregedés, különféle betegségek és traumák mind-mind endothelsejt pusztulással járnak. A kontakt spekulár mikroszkópia széles körben alkalmazott eljárás a corneális endothelium in vivo vizsgálatára, amely a szaruhártyafelszín bedomborításával jár. Ezzel szemben a non-kontakt spekulár mikroszkópia a szem érintése nélkül képes leképezni a cornea endotheliális sejtrétegét.

Tanulmányunkban a spekulár mikroszkópok két típusának összehasonlítását végeztük az egészséges szaruhártya endotheliális sejtsűrűségének és sejtmorfológiájának jellemzésére. Mind a non-kontakt, mind a kontakt spekulár mikroszkóp a beépített szoftvere segítségével elemezte a felvételeket és a számoláshoz állandó nagyságú területet állítottunk be. Szignifikánsan magasabb endotheliális sejtszámmértékeket figyeltünk meg a non-kontakt műszerrel, a két mikroszkóp közötti különbség figyelemre méltó volt. Ezen eltérés oka a berendezések eltérő képalkotásában keresendő, valamint a két műszer különböző képelemző programjának köszönhető. Említettük, hogy a mikroszkópok fizikai törvényszerűségei befolyásolják a nagyítást, ezen megfigyelés jelentősége vizsgálatunkban csekélynek bizonyult. A non-kontakt készülék automata fókusz technológiával jeleníti meg az endothel sejtréteget anélkül, hogy a szaruhártya felszínét megváltoztatná, így az endotheliális képalkotást befolyásolja a szaruhártya görbülete. A kontakt mikroszkóp ezzel szemben bedomborítja a corneát, ezzel sima felszínt biztosítva, ahol a beesési szög megegyezik a visszaverődés szögével. A kontakt fej összenyomja, illetve eltávolítja a precorneális

könnyfilmet, ennél fogva a fénynek csupán a cornea rétegein kell keresztülhaladnia. A non-kontakt mikroszkóp esetében azonban két további törőközeggel is számolnunk kell, nevezetesen a levegővel és a könnyfilmmel, amelyek szintén befolyásolják a spekuláris képalkotást. A két endothel mikroszkóp közötti különbség másik oka az eltérő képelemző technikájuk. A két készülék szoftvere nem egyformán azonosította a sejthatárokat. A kontakt műszer több esetben tévesen érzékelte a sejtszéleket, amely hiba folytán nagyobb méretű, szabálytalan (sokszögletű) alakú sejtek kerültek felismerésre. Ezáltal tehát a kontakt spekulár mikroszkóppal nagyobb átlagos endotheliális sejtméretet (következésképpen alacsonyabb sejtszámot) és magasabb variációs koefficiens értékeket kaptunk. Ugyancsak a kontakt technikával nagyobb különbséget és variabilitást találtunk a két vizsgáló mérései között.

Az ultrahangos pachyméterrel szignifikánsan alacsonyabb corneális vastagságot mértünk, mint a non-kontakt spekulár mikroszkóppal, közöttük azonban az egyezési határ elfogadhatóan szűk volt. Legvastagabb értékeket a non-kontakt eszközzel figyeltünk meg. A két mikroszkóp eredménye összehasonlítható volt, bár közöttük az egyezési határt kétszer olyan szélesnek találtuk, mint a non-kontakt spekulár mikroszkóp és az ultrahang között. A mérési különbségek oka a már korábban részletezett fizikai törvényszerűségek mellett az lehet, hogy mind a kontakt mikroszkópos technika, mind az ultrahangos pachymetria a cornea érintésével járnak és a spekuláris hegyet (átmérője 3 mm), valamint az ultrahangos mérőfejet (átmérője 1,5 mm) nehéz a szaruhártya ugyanazon pontjára helyezni. Szignifikáns korrelációt találtunk a három műszer vastagság eredményei között azokat páronként összehasonlítva, s ugyancsak kiváló egyezést észleltünk a két vizsgáló mérései között mindkét spekulár mikroszkópot figyelembe véve.

Doughty és Zaman metaanalízise szerint $535 \pm 1,96$ szórás érték μm (473-597 μm) az átlagos cornea vastagság a kaukázusi populációban. Vizsgálatunk eredményével összhangban

Módis és mtsai., Nichols és mtsai., illetve Tam és mtsai. szintén az ultrahangos pachyméterrel végzett mérési adatokat találták alacsonyabbnak a spekulár mikroszkópokkal összehasonlítva.

Tapasztalatainkat összegezve elmondható, hogy az endotheliális sejtsűrűség és sejtmorfológia tekintetében szignifikáns különbséget és gyenge összefüggést találtunk a non-kontakt és a kontakt spekulár mikroszkópok, illetve azok automata képelemző programjai között. Ezért a két diagnosztikus berendezés egymással való helyettesítését a gyakorlatban nem javasoljuk, azaz egy adott beteg követésére célszerű mindig a korábbiakban alkalmazott műszert használni. A szaruhártya vastagságának mérésekor a non-kontakt mikroszkóp és az ultrahang között figyeltünk meg szignifikáns különbséget, valamint erős korreláció volt a három eszköz között. Így a tesztelt pachymétereket megbízhatónak találtuk, ám azok egymással való helyettesítését szintén nem tanácsoljuk.

2. A szaruhártya törőerejének vizsgálata Scheimpflug-kamerával, automata keratometrével és cornea topográffal

Jelen tanulmányban a magas felbontású Pentacam keratometriás adatait hasonlítottuk össze automata keratométer és cornea topográf mérési eredményeivel. Egészséges szaruhártyákban mindkét vizsgáló szignifikánsan alacsonyabb dioptriaértékeket figyelt meg a Scheimpflug-tomográffal, mint a két hagyományos eszközzel, habár a különbség csupán 0,3-0,7 D között ingadozott. Eredményeinkhez hasonlóan más szerzők is alacsonyabb K értéket mértek Pentacammal, mint cornea topográffal és automata keratometrével. Kawamorita és mtsai. a Pentacam és topográf eredményei között hozzánk hasonlóan szignifikáns különbséget észleltek ($K1: -0,44 \pm 0,37$ D; $K2: -0,26 \pm 0,41$ D, $p < 0,01$). Egy másik vizsgálat habár szinte elhanyagolható különbséget írt le a Pentacam és az automata keratométer K értékei között (átlagos K értékek között: $-0,046$ D), az eredmények jóval szélesebb egyezési határok között szóródtak (95% LoA: $-1,32$ D és $+1,23$ D között), mint esetünkben.

A fent leírt különbségek oka a készülékek eltérő képalkotási szabályaiban rejlik. A hagyományos keratométerek a szaruhártya görbületi sugarát mérik a 2 nevezetes tengelyben, a szaruhártya középső 3 mm-es területében, amely a corneális felszín 6%-ának felel meg. A videokeratoszkópok már a corneafelszín több mint 60%-át képesek feltérképezni, a hátsó felszínről azonban továbbra sem képesek adatot szolgáltatni. Mind a keratométerek, mind a topográfok tehát görbületi sugarat mérnek, amelyet a standardizált keratometriás refraktív index segítségével alakítanak át törőerő értékévé. A Scheimpflug-elven működő rendszerek ezzel szemben a szaruhártya valódi alakját és felszíni egyenetlenségeit detektálják azáltal, hogy a 360°-ban körbeforgó Scheimpflug-kamera 25, 50, vagy 100 rétegfelvételt készít az elülső szegmentumról. A készülék az elevációból származtatja a szaruhártya görbületi és a törőerő értékeit, ezen kívül az elülső és hátulsó felszín elevációs paraméterei alapján alkotja meg a teljes cornea vastagsági térképét. A szaruhártya görbülete és a színekódolt térképek nagyban függenek a mérés során alkalmazott referenciatengelytől. A Placido-elven működő topográfok a cornea vertexre merőleges tengelyt („vertex normal” vagy V K tengely) használják referenciaként, amikor a videokeratográf optikai tengelye merőleges a szaruhártya felszínére. A Pentacam kamerája az optikai tengely mentén forog, amely konfigurációban a cornea alakja teljesen szimmetrikus mind a hat meridiánban.

Vizsgálatunk nem talált szignifikáns különbséget két független vizsgáló eredményei között egyik keratometriás berendezés tekintetében sem. A köztük lévő magas korreláció a műszerek nagyfokú megbízhatóságát jelzi. Habár mindhárom keratométer vizsgálatai megbízhatóak voltak, az automata keratométerrel folytatott ismételt mérések között találtuk a legszorosabb összefüggést. A berendezések ismételhetőségének vizsgálatakor az automata keratométer egymást követő vizsgálati eredményei tűntek a legkonzisztensebbnek (legkisebb variabilitás), a Pentacam HR és cornea topográf hasonló paramétereivel összevetve.

Összefoglalva, ebben a tanulmányban szignifikáns különbséget állapítottunk meg a Pentacam HR, egy automata kerato-refraktométer és egy cornea topográf keratometriás eredményei között. Mindhárom készülék méréseit megbízhatónak és jól ismételhetőnek találtuk, habár az automata keratometér mindkét fenti jellemző tekintetében jobbnak bizonyult a másik két műszerrel szemben, ezzel hangsúlyozva a hagyományos módszer „arany standard” jellegét a szaruhártya törőerejének meghatározásában. A Pentacam, az automata keratometér és a cornea topográf azonban a mindennapi klinikai gyakorlatban egymással nem helyettesíthető a méréseik között észlelt szignifikáns különbség miatt.

3. A hangolható lézer Fourier domain elülső szegmentum optikai koherencia tomográfia és a Scheimpflug-képalkotás megbízhatósága és ismételhetősége keratoconusban

A hangolható lézer OCT a Fourier domain tomográfok újabb fejlesztése, amely hullámhossz-hangolt lézer fényforrást használ. Ezen újítás számos előnnyel bír a time domain, illetve a spektrális domain OCT készülékekhez képest. A hangolható lézer OCT gyorsabb (a kép rögzítésének ideje 0,3 másodperc a „corneal map” üzemmódban és 0,2 – 4,8 másodperc az „anterior segment” üzemmódban), mint a korábbi fejlesztések ezzel csökkentve a páciens mozgásából adódó műtermékek zavaró hatását. Ez a berendezés nemcsak magas axiális és transzverzális képfelbontást engedélyez, de a szöveti penetrációja is rendkívül mély (6 mm-es mélységi és 16 x 16 mm horizontális és vertikális irányú felvételek). Nem elhanyagolandó továbbá, hogy az 1310 nm-es hullámhossznak, ezáltal a beeső fény nagyfokú vízben való abszorpciójának köszönhetően a vizsgálatok biztonságosabbak (a retinát a fény alig 6 %-a éri el), valamint mélyebb sclerális penetráció és az irido-corneális szög struktúráinak pontosabb leképezése valósulhat meg. Az optikai koherencia tomográfia magasabb felbontást (néhány mikron) képes elérni, mint a komputer tomográfia vagy a mágneses rezonancia képalkotás, s ebből kifolyólag emlegetik optikai biopszia néven.

Jelen tanulmányban szignifikáns különbséget állapítottunk meg minden elülső szegmentum paraméterben az egészséges és keratoconusos egyének között akár a Fourier domain OCT-vel, akár a Pentacam HR-rel vizsgáltunk. Ezen eredményünk összhangban van korábbi szerzők közleményeivel. Mindkét vizsgálati csoportban kisebb variabilitást találtunk 3 ismételt mérés között az elülső szegmentum OCT-vel, mint a Pentacam HR-rel, amennyiben a hátsó corneális felszín keratometriás és astigmatizmus értékeit, valamint az apikális vastagságértékeket határoztuk meg. Li és mtsai. eredményeinkhez hasonló alanyokon belüli szórás értékekről (sorrendben 6,9 μm és 5,5 μm), ismételhetőségről (13,6 μm és 10,8 μm) és ICC értékekről (0,96 és 0,98) tájékoztattak a szaruhártya vastagságának elülső szegmentum OCT-vel végrehajtott manuális mérése során egészséges egyéneken. A keratometriás és astigmatizmus értékek tekintetében mindkét tomográfal jobb ismételhetőséget igazoltunk egészséges szemeken, azonban ugyanezt a tendenciát nem figyeltük meg a pachymetriás eredményeinkben. Mivel a centrális szaruhártya vastagság és a csarnok mélység meghatározása manuálisan történt az OCT-vel és automatikusan a Pentacam eszközzel, ez az eltérés feltételezhetően befolyásolja a két berendezés ismételhetőségét. Továbbá a Fourier domain OCT-vel valójában hat kezdeti elülső szegmentum mérés történt minden kísérleti személyen, amelynek köszönhetően mind a vizsgáló, mind a páciensek némiképp fáradtabbak lehettek a Scheimpflug-kamerás felvételek alatt, amely ugyancsak rontja az utóbbi módszer ismételhetőségét. Egy másik összehasonlító tanulmányban a szerzők magasabb fokú ismételhetőséget találtak a szaruhártya központi vastagságát illetően Visante OCT készülékkel mind egészséges (ismételhetőségi együttható 4,63 és 7,68 μm között), mind keratoconusos személyek esetén (ismételhetőségi együttható 7,17 és 15,24 μm között), habár az ICC értékeik hasonlóan alakultak saját eredményeinkhez viszonyítva ($\text{ICC} > 0,9$ mindkét csoportban).

Jelen vizsgálatunkban a diagnosztikus berendezések működését befolyásoló mérési hiba mindkét komponensét figyelembe vettük. A szisztematikus hibát a gépek közötti átlagos

különbségként, a véletlen hibát az egyezési határ szélességeként értékeltük. Az elülső szegmentum OCT és a forgó Scheimpflug-kamera mérései közötti átlagos különbség általában nagyobb volt keratoconusos egyéneknél az egészséges csoporttal összevetve, s az egyezési határok is szélesebbnek bizonyultak a betegek esetében. Egy újabban megjelent közlemény, amely a hangolható lézer elülső szegmentum OCT készülékek egy prototípusát és egy Scheimpflug-kamerát vizsgálta, nagyobb különbséget talált a két gép között a centrális corneális vastagság eredményekben és kisebb eltérést az ACD értékekben egészséges egyének esetén, mint saját vizsgálatunk.

Eredményeink alapján a tesztelt diagnosztikus berendezések potenciális klinikai jelentőségét a keratoconus betegség felismerésében a következők adják: a teljes szaruhártya vastagságának mérése, valódi elevációs adatok és térképek mind az elülső, mind a hátsó corneális felszínről. Elemzésünk a keratometriás, pachymetriás és elülső csarnok mélységi adatok tekintetében statisztikailag szignifikáns különbséget tárt fel az elülső szegmentum OCT és a Pentacam HR között. Ezen eltérést a két módszer különböző optikai tulajdonságainak és számítási eljárásainak tulajdoníthatjuk, amelyeket az előzőekben már részleteztünk. Emellett azonban a Bland-Altman-féle elemzés megfelelő egyezőséget talált a két tomográf eredményei között. Mindkét diagnosztikus eszköz mind egészséges, mind keratoconusos szemeken megbízható elülső szegmentum méréseket produkált, s az ismételhetőségüket is hasonlóan találtuk.

ÚJ EREDMÉNYEK ÉS KLINIKAI JELENTŐSÉGÜK

1. Az eredményeinkkel bizonyítottuk, hogy a tesztelt kontakt és non-kontakt spekulár mikroszkóp képelemző programja egészséges szaruhártyák vizsgálata során nem egyformán azonosította az endotheliális sejthatárokat. A kontakt berendezés több esetben tévesen érzékelte a sejtszéleket, amely hiba folytán nagyobb méretű, szabálytalan alakú sejtek kerültek felismerésre. Ezáltal tehát a kontakt spekulár mikroszkóppal nagyobb átlagos endotheliális sejtméretet, alacsonyabb sejtszámot és magasabb variációs koefficiens értékeket kaptunk. Ugyancsak a kontakt technikával nagyobb különbséget és variabilitást találtunk a két vizsgáló mérései között. A szaruhártya vastagság meghatározásakor a non-kontakt mikroszkóp és az ultrahang között figyeltünk meg szignifikáns különbséget, viszont kifejezett korreláció volt a három pachyméter között.

2. A Pentacam HR, az automata kerato-refraktométer, illetve a cornea topográf keratometriás méréseit egyaránt megbízhatónak és jól ismételhetőnek találtuk. A két független vizsgáló eredményei között, illetve ugyanazon egészséges személyen folytatott ismételt mérések között lévő nagyfokú korreláció alapján az automata keratométer mind a megbízhatóság, mind az ismételhetőség tekintetében kiválóbbnak bizonyult a másik két műszerrel szemben, igazolva a klasszikus módszer „gold standard” szerepét a szaruhártya törőerejének meghatározásában.

3. Mind a Fourier domain elülső szegmentum OCT, mind a forgó Scheimpflug-kamera segítségével nagy felbontással megjeleníthetők az elülső szegmentum képletei, s azokról automatikus elemzések állíthatók elő. Tanulmányaink szerint ezen tulajdonságok nem csak egészséges szaruhártyák kivizsgálásában mutatkoznak hasznosnak, de előnyeik keratoconusos szemek esetében még kifejezettebbé válnak. Mindkét képalkotó rendszer megbízható és jól ismételhető elülső szegmentum méréseket végzett mind egészséges, mind keratoconusos

személyekben, amely a két tomográfnek a keratoconus betegség szűrésében és követésében egyaránt jelentékeny szerepét hangsúlyozza.

Iktatószám: DEENKÉTK /316/2011.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

Jelölt: Szalai Eszter

Neptun kód: ECT51R

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Módis jr., L., **Szalai, E.**, Kolozsvári, B., Németh, G., Vajas, A., Berta, A.: Keratometry evaluations with the pentacam high resolution in comparison with the automated keratometry and conventional corneal topography.
Cornea. 31 (1), 36-41, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ICO.0b013e318204c666>
IF:1.762 (2010)
2. **Szalai, E.**, Németh, G., Berta, A., Módis jr., L.: Evaluation of the Corneal Endothelium Using Noncontact and Contact Specular Microscopy.
Cornea. 30 (5), 567-570, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ICO.0b013e3182000807>
IF:1.762 (2010)
3. **Szalai, E.**, Berta, A., Hassan, Z., Módis, L.: Reliability and repeatability of swept source Fourier domain optical coherence tomography and Scheimpflug imaging in keratoconus.
J. Cataract. Refract. Surg. "accepted by publisher", 2011.
IF:2.942 (2010)
4. **Szalai E.**, Berta A., jr. Módis L.: Új képkalkító módszer az elülső szegmentum vizsgálatában: Fourier domain OCT.
Szemészet 148, 85-92, 2011.
5. Módis, L., **Szalai, E.**, Németh, G., Berta, A.: Evaluation of a recently developed noncontact specular microscope in comparison with conventional pachymetry devices.
Eur. J. Ophthalmol. 20 (5), 831-838, 2010.
IF:0.98



6. Szalai E., Berta A., Németh G., Kolozsvári B., Vajas A., jr. Módis L.: A szaruhártya törőerejének vizsgálata Scheimpflug-kamerával, automata kerato-refraktométerrel és korneatopográfárral. *Szemészet* 147 (1), 3-8, 2010.

További Közlemények

7. Módis, L., Szalai, E.: Dry eye diagnosis and management. *Expert Rev. Ophthalmol.* 6 (1), 67-79, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1586/eop.10.89>
8. Módis, L., Szalai, E., Németh, G., Berta, A.: Reliability of the Corneal Thickness Measurements with the Pentacam HR Imaging System and Ultrasound Pachymetry. *Cornea.* 30 (5), 561-566, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ICO.0b013e318200096a>
IF:1.762 (2010)
9. Módis, L., Szalai, E., Facskó, A., Fodor, M., Komár, T., Berta, A.: Corneal transplantation in Hungary (1946-2009). *Clin. Exp. Ophthalmol.* 39 (6), 520-525, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-9071.2011.02500.x>.
IF:1.766 (2010)
10. Németh, G., Hassan, Z., Módis jr., L., Szalai, E., Katona, K., Berta, A.: Comparison of anterior chamber depth measurements conducted with Pentacam HR® and IOLMaster®. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging.* 42 (3), 144-147, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3928/15428877-20110210-03>
IF:0.715 (2010)
11. Szalai, E., Berta, A., Németh, G., Hassan, Z., Módis jr., L.: Anterior chamber depth measurements obtained with Pentacam HR® imaging system and conventional A-scan ultrasound. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging. Epub ahead of print* (2011), 6.p, 6.p.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3928/15428877-20110210-04>
IF:0.715 (2010)
12. Hassan Z., Simon L., Szalai E., Berta A., jr. Módis L.: LASIK- és PRK-kezelés eredményeinek összehasonlítása. *Szemészet* 147 (3-4), 149-155, 2010.

13. Hassan Z., Simon L., **Szalai E.**, Németh G., Berta A., jr. Módis L.: A collagen cross-linking hatása a keratoconus kezelésében..
Szemészet 147 (3-4), 143-149, 2010.
14. Módis L., **Szalai E.**, Szekanecz Z., Szűcs G., Szamosi S., Váncsa A., Berta A.: A könny ozmolaritásának vizsgálata Sjögren-szindrómában TearLab ozmométerrel.
Szemészet. 147 (3-4), 138-142, 2010.
15. Módis, L., **Szalai, E.**, Kertész, K., Kemény-Beke, Á., Kettesy, B., Berta, A.: Evaluation of the corneal endothelium in patients with diabetes mellitus type I and II.
Histol. Histopath. 25 (12), 1531-1537, 2010.
IF:2.502
16. Németh, G., Hassan, Z., **Szalai, E.**, Berta, A., Módis jr., L.: Comparative analyses of white-to-white and angle-to-angle distance measurements with IOLMaster and Visante OCT.
J. Cataract. Refract. Surg. 36 (11), 1862-1866, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.05.017>
IF:2.942
17. Módis L., Kettesy B., **Szalai E.**, Fodor M., Berta A.: Endothelialis keratoplasztikával szerzett tapasztalatok.
Szemészet. 146 (2), 35-41, 2009.

Összesített impakt faktor: 17.848

Összesített impakt faktor: (értekezés alapjául szolgáló közlemények esetén): 7.446

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudánymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2011.12.19

