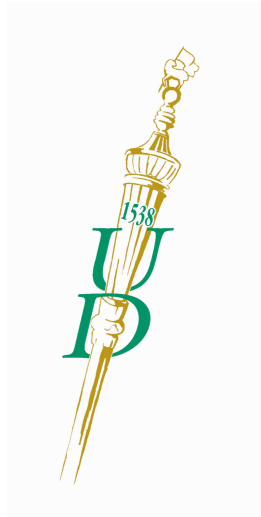


Egyetemi Doktori (PhD) értekezés

Eredményeink az ectatikus corneabetegségeken és a refraktív sebészetben használt modern diagnosztikus és terápiás módszerekkel.

Dr. Hassan Ziad

Témavezető: Dr. Németh Gábor



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2013

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke.....	2
Bevezetés és irodalmi áttekintés	3
Célkitűzések	15
Betegek és módszerek	16
A corneatopographicus indexek változása collagen cross-linking hatására ...	23
Intra- és postoperatív változások követése collagen cross-linking során.....	31
Pellucid marginalis degeneratio kezelése collagen cross-linking-el.....	36
A könnyi ozmolaritásának vizsgálata LASIK műtét előtt és azt követően.....	42
Az új eredmények összefoglalása	49
Irodalomjegyzék	51
Hivatkozott közlemények jegyzéke	51
Saját közlemények jegyzéke	60
Tárgyszavak	64
Köszönetnyilvánítás.....	65
Függelék.....	66

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACP:	átlagos corneális törőerő (Average Corneal Power)
BCDVA:	legjobban korrigált távoli látásélesség (Best Corrected Distance Visual Acuity)
BUT:	könnyfilm felszakadási idő (Break-Up Time)
CEI:	a cornea excentricitási indexe (Corneal Eccentricity Index)
CXL:	collagen cross-linking
CYL:	cylinder érték
IAI:	szabálytalan astigmatizmus index (Irregular Astigmatism Index)
LASIK:	laser in situ keratomileusis
LIPCOF:	szemhéjjal párhuzamos kötőhártya redők (Lid Paralel Conjunctival Folds)
OCT:	optikai coherentia tomograph
OSDI:	a szemfelszíni betegséget jellemző index (Ocular Surface Disease Index)
PMD:	pellucid marginalis degeneratio
PRK:	photorefraktív keratectomia
SAI:	felszíni aszimmetria index (Surface Asymmetry Index)
SRI:	felszíni szabályossági index (Surface Regularity Index)
UCDVA:	korrekció nélküli távoli látásélesség (Uncorrected Distance Visual Acuity)
UV-A:	ultraibolya-A

BEVEZETÉS ÉS IRODALMI ÁTTEKINTÉS

I. A corneális ectasiák

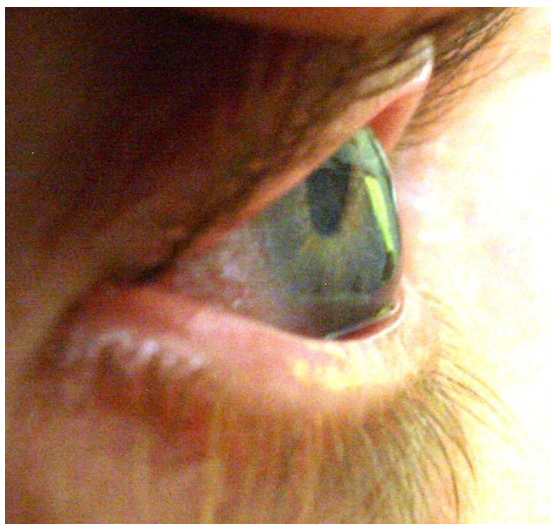
A corneális ectasia (keratectasia) a szaruhártya szöveteinek nem gyulladásos, öröklődő, progresszív elvékonyodását jelenti. Többféle formája ismert, a leggyakoribb corneális ectasia a keratoconus. Ritkább típusok a keratoglobus, a pellucid marginalis degeneratio és a Terrien féle marginalis degeneratio. Ismert refraktív sebészeti beavatkozások, jellemzően, a laser in situ keratomileusis (LASIK) után kialakuló iatrogen keratectasia is.

A keratoconus

A keratoconus a szaruhártya elvékonyodásával és kiboltosulásával járó megbetegedés, amely többségében fiatal felnőtt korban alakul ki. Progresszív, nem gyulladásos, veleszületett corneabetegség, a leggyakoribb keratectasia, mely általában kétoldali megjelenést mutat és a cornea paracentrális részét érinti. Az előrehaladott keratoconus kialakulását a szaruhártya rétegeinek a periféria irányában történő, egymáson való elcsúszása és a collagen rostok irányának megváltozása magyarázza, mely folyamat során a paracentrális terület elvékonyodik, majd kiboltosul (1. kép). Ezen rétegek elmozdulását az interlamelláris kötések megnövekedett enzimatis degradációja, illetve a megnövekedett oxidatív stressz teszi lehetővé.¹ A cornea megnyúlása miatt fokozott stressz éri a corneát, az esetek mintegy felében centrálisan vertikális irányú vonalak, Vogt-striák jelennek meg.

A betegség pontos pathomechanizmusa nem tisztázott, kiváltó okként szerepelhet a megnövekedett proteináz enzimaktivitás, egy antioxidáns enzim defektusa, de a szemdörzsölés etiológiai szerepére is rámutattak.² Az ösztrogén szerepét is feltételezik a keratoconust provokáló folyamatok elősegítésében, különösen a refraktív beavatkozások, a LASIK és a photorefraktív keratectomia (PRK) során biomechanikailag meggyengített corneák esetén.¹

A leggyakoribb a 14 éves életkor feletti előfordulás, rendszerint 16 éves kor körül. A lakossági előfordulása átlagosan 2000-ből 1 eset. A kórkép az esetek 85%-ában kétoldali megjelenést mutat. Osztályozás szerint lehet kúpos, ovális és glóbusz; a leggyakoribb a kúpos megjelenési forma. A progresszív irreguláris astigmatismus a betegség főjele. A keratoconus tünetei a homályos látás, a szem gyors elfáradása, gyakori fejfájás, a fényforrások kiszélesedése, a myopizálódás és esetlegesen a photophobia. A panaszok távolra és közelre nézéskor is jelen vannak, de leggyakrabban olvasás, tévénézés közben feltűnőek. Gyakori tünet az apikális területen észlelhető vas lerakódása (Fleischer-gyűrű), és az előrehaladott esetben, lefelé tekintéskor kidomborodó alsó szemhéj (Munson jel) is. Akut keratoconus esetén heveny gyulladásos tünetek és fájdalom mellett a cornea oedemássá válik, ez a folyamat hegképződéssel gyógyul.



1. kép: A keratoconus jellegzetes képe: a cornea csúcsos előboltosulása makroszkópos felvételen is jól látható.

A pellucid marginalis degeneratio

A keratectasiák egyik ritkább típusa a pellucid marginalis degeneratio. Ez az elváltozás is a cornea alsó területét érinti, hasonlóan a keratoconushoz. Progresszív, nem gyulladásos eredetű kórkép. A cornea ereződés nélküli vékonyodása a 4-8 óra közötti területet érinti, típusosan a limbustól 1-3 mm-re. Szövettanilag a keratoconus variánsának felel meg, azonban a körülírt corneális vékonyodás a keratoconusnál tapasztaltnál képest jelentősen perifériásabban kezdődik.³

A corneális ectasiák diagnosztikája

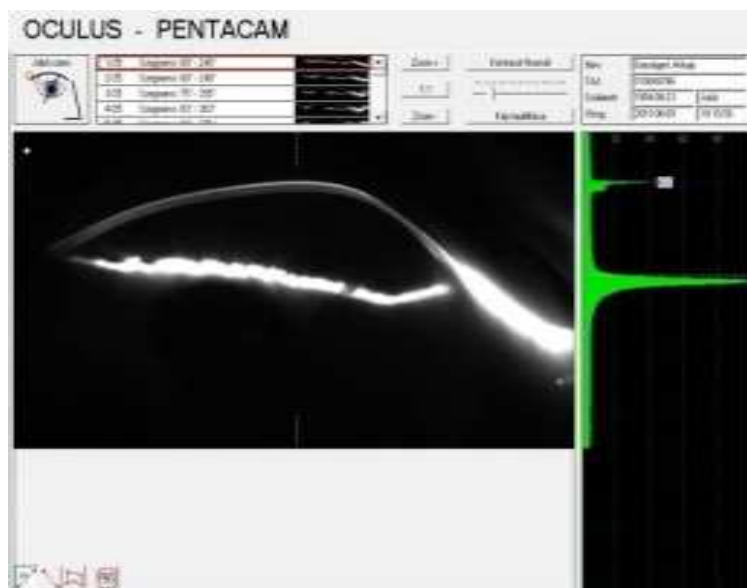
A rohamosan fejlődő technológiának köszönhetően egyre több modern szemészeti diagnosztikai eszköz kerül forgalomba. A régi, hagyományos készülékekkel és a pontos képalkotó diagnosztikai eszközök hiányában a

keratectasiákat csak késői stádiumban vettük észre. A technika fejlődésével újabb és újabb vizsgáló eljárások jelennek meg, amelyek többnyire non-kontakt módon működnek. Az ultrahang biomikroszkóp, a cornea topograph, a refraktokeratometer, az elülső szegmentum optikai coherentia tomograph, a cornea biomechanikáját vizsgáló műszerek és a hullámfront aberrometerek segítségével a keratectasiák ma már a korai szakban is felismerhetőkké váltak, így jóval korábbi stádiumban nyílhat lehetőség kezelésükre is.

Scheiner 1619-ben elsőként próbálta meghatározni a cornea görbületi sugarát. A szaruhártyáról visszaverődő képek méretét hasonlította össze ismert görbületi sugarú üveggolyókról visszaverődő képek méretével. Ramsden készítette az első valódi keratometert 1769-ben, majd ezt a XIX. század közepén egymástól függetlenül von Helmholtz és Emil Javal tökéletesítette és állította elő a ma is ismert formájában. Henry Good - aki az első keratoscopot készítette - 1847-ben közölte astigmatiás szemekről tett megfigyeléseit. Antonio Placido mutatta be 1880-ban a photokeratoscopot, amely a corneára vetíthető koncentrikus fekete és fehér gyűrűket alkalmazott. A centrális cornea vastagságnak optikai módszeren alapuló mérését Blix közölte először 1880-ban, majd ezt Mishima, Hedbys és Ehlers módosította, kialakítva a jelenleg ismert, réslámpára szerelhető pachymetereket.^{4,5} Ultrahangos pachymetriáról elsőként Kremer számolt be 1985-ben.⁶ Az első non-kontakt, háromdimenziós képalkotásra képes készülék az Orbscan volt, amelyet a kilencvenes évek végén fejlesztettek ki. Egyszerre volt képes meghatározni a szaruhártya térképszerű törőerejét és vastagságát.⁷⁻¹⁰ Az Orbscan résfényt vetít a szem felszínére egy videokamera segítségével. A résfény 40 alkalommal pásztázza végig a corneát és a teljes elülső szegmentumot. Egy résfény szeletből három

dimenzióban, 240 mérési pontot közvetít a kamera és a számítógép felé, ebből készül el az elülső szegmentum háromdimenziós topogramja.

Később jelent meg a szintén háromdimenziós képalkotást használó, elülső szegmentum vizsgálatára alkalmas újabb készülék, a Pentacam (Oculus, Wetzlar, Németország), majd ennek nagy felbontású változata, a Pentacam HR, amelyek optikai elven működő Scheimpflug képalkotó elemzés lehetőségét nyújtják, non-kontakt módon.^{11,12} A készülék képes tangenciális és sagittális síkban cornea topographiát végezni annak elülső és hátsó felszínén, emellett méri a cornea vastagságát, az elülső csarnok jellemzőit és a szemlencse denzitását. A Pentacammal jól látható az ectatikus és elvékonyodott cornea keratoconus esetén (2. kép).



2. kép: Keratoconusos corneáról készült Scheimpflug kép Pentacam HR készülékkel.

A corneális ectasiák kezelése

Az astigmatismus kezelésének, a corneális ectasiák, így a keratoconus és a pellucid marginalis degeneratio kezelésének számos módja ismeretes. Korai keratoconusban a látáskorrekcióhoz megfelel a szemüveg viselése. Később a nagyfokú astigmatismus miatt már csak kontaktlencsével korrigálható a fénytörési hiba. A kontaktlencse elfedi a cornea szabálytalanságát, és a szemen refrakciós felületként működik. Ha már a keratoconusos szem nem viseli el tovább a kontaktlencsét, a cornea tiszta és megfelelő vastagságú, akkor javasolható intracorneális gyűrű implantációja. Ezzel az invazív beavatkozással megállítható a progresszió, csökken az astigmatismus és javítható a látás.¹³ Ha nem tiszta a cornea állománya, nem kellő a vastagsága, rossz a visus a hegek és repedések miatt, akkor javasoljuk a perforáló vagy lamelláris keratoplastica elvégzését.¹⁴ A progrediáló pellucid marginalis degeneratio kezelése hasonló, de a mai napig nem kellően körülírt.

A cornea collagen cross-linking kezelése

A collagen cross-linking (CXL) riboflavin és ultraibolya-A fény (UV-A) kombinációja, jelenleg az egyik legújabb non-invazív eljárás.¹⁵⁻¹⁷ A kezelés elsődleges célja a keratoconus progressziójának lassítása illetve megállítása, valamint a látásélesség esetleges javítása. A kezelés képes meghosszabbítani a kontaktlencse hordási idejét is, ezzel elkerülhetővé válhat a keratoplastica műtét is.

Régóta ismert a természetes ultraibolya fénynek az életkor előrehaladtával előforduló azon hatása, hogy fotokémiaileg megváltoztatja a collagen szerkezetét,

illetve annak rostképző tulajdonságát. Keratoconus kezelésében a CXL technikát Wollensak írta le 2003-ban.¹⁷ Ő az UV-B és UV-C fényhez képest kevésbé ártalmas, és a mélyebb rétegekbe nem penetráló UV-A fényt használta riboflavinnal vagyis B₂ vitaminnal kombinálva. A riboflavin egy fotoszenzitizátor, segítségével az UV-A abszorpció 32%-ról 95%-ra nő. A molekula UV fény hatására aktiválódik, amely reaktív oxigéngyökök képződését eredményezi. Ezek kovalens keresztkötések létrehozására készítetik a collagen rostokat, megnövelve ezzel a cornea szilárdságát, és ellenállóbbá téve azt a collagenáz enzimmel szemben. A corneális elaszticitást jellemző, azzal fordítottan arányos Young modulus CXL után 300%-ra növekszik.^{18,19} A kezeléssel a kezdeti stádiumban lévő keratoconus progressziója lelassulhat.

A kezeléssel a stroma struktúrájának egyéb változásai is végbemennek: a keresztkötések során megváltozik a fibrillogenezis. A riboflavin a fibrillogenezis inicializálásáért felelős régióhoz közel kötődve a collagen molekulában, megváltoztatja e folyamat kinetikáját. Ennek következtében rövidebb, de nagyobb átmérőjű rostok képződnek.²⁰ A kialakuló hidroxilgyökök a collagen lánc degradációjára is képesek. Ezen kívül az irradiációnak citotoxikus hatása is van, a keratocyták dóziszfüggő, átmeneti apoptózisa következik be a kezelt területen, amelyet a sejtek repopularizációja követ.¹⁸ További biofizikai tulajdonságokban is változást mutat a szaruhártya CXL kezelés után. Hidrálódási képessége csökken, így kevésbé duzzadnak meg a sejtek, és kisebb mértékben vastagodik meg a cornea, így megtartva átlátszóságát. Ezen kívül nagyobb lesz a hőstabilitása is, vagyis magasabb hőmérsékleten zsugorodik a cornea állománya.²¹ Az említett szöveti elváltozások csak az elülső stroma rétegeire érvényesek.

A CXL kezelés közben és azután változik a cornea vastagsága is,²²⁻²⁵ ezért 400 µm alatti kiindulási corneális vastagság alatt a riboflavin védő hatása nem

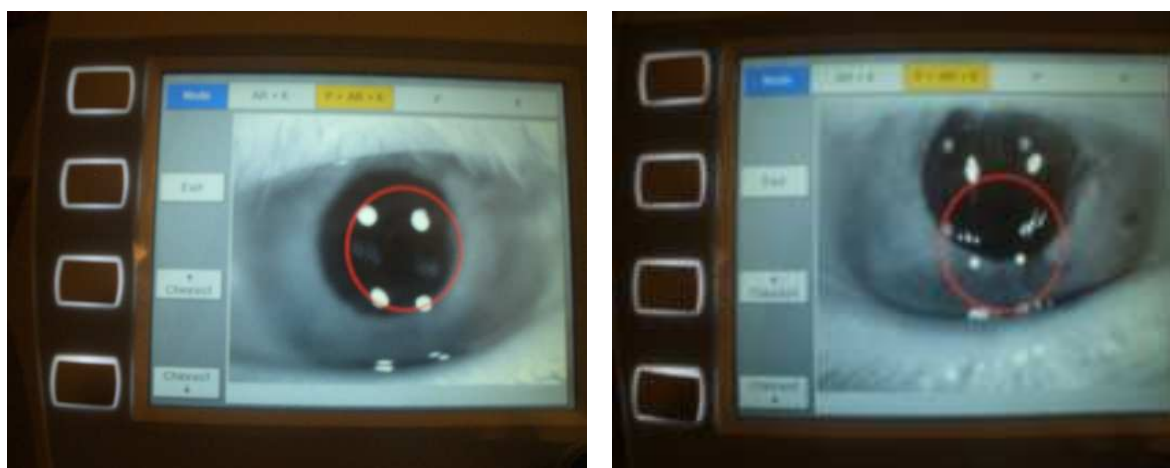
érvényesül kellően. Megfelelő corneális vastagság mellett a hátsó stroma nem érintett. A kezelt és kezeletlen szövetállomány demarkációs vonallal különül el egymástól, amely réslámpás vizsgálattal látható a kezelést követő 2 hét elteltével.²⁶ Spoerl és Wollensak kísérlete, melyben a cornea hő hatására történő zsugorodását vizsgálta a kezelt és kezeletlen szaruhártyarétegben, jól demonstrálja, hogy a cross-linking a corneális endotheliumra nézve biztonságos, és a pozitív hatás a cornea elülső görbületén érvényesül.²⁷ A korábbi adatok szerint az UV-A fény 65%-a az elülső stroma 200 µm vastagságú rétegén belül elnyelődik, és csak 25-30%-a jut el a következő 200 µm vastagságig. A maximális cross-linking hatás 300 µm mélységig érvényes.²⁸

Tehát az UV-A fény hatására a riboflavin aktiválódása során oxigén gyökök szabadulnak fel, amelyek kovalens kötések hoznak létre a gyenge keratoconusos collagen rostok között. Így a szaruhártya állománya, szerkezete megerősödik, ezáltal a cornea ellenállóbbá válik, a cornea görbülete és egyúttal a visus stabilizálódhat.

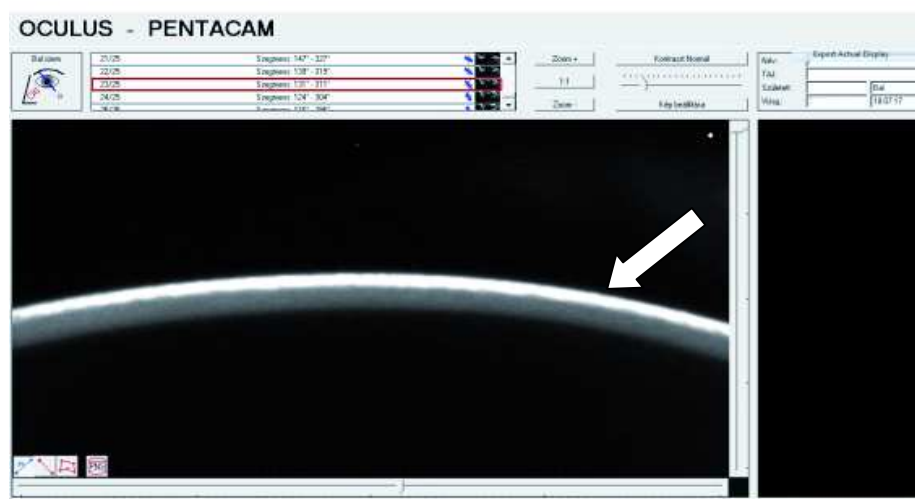
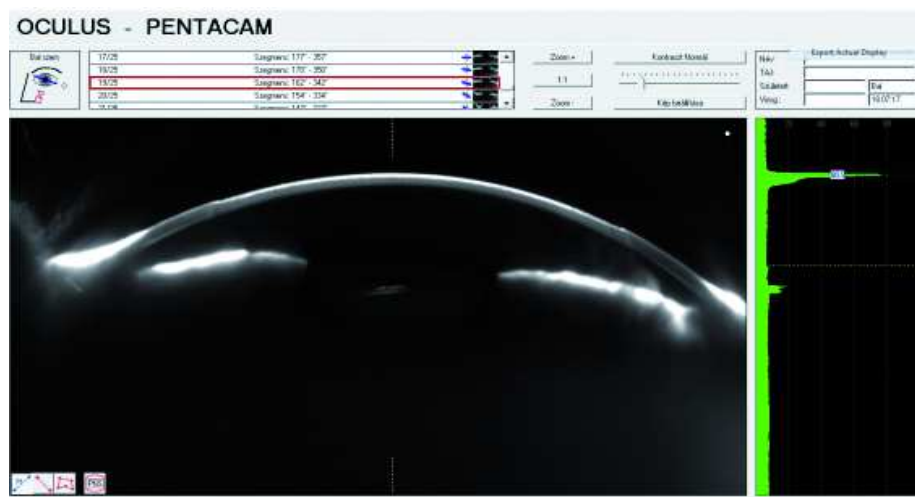
A collagen cross-linking kezelés technikája

Először helyi, felszíni érzéstelenítést végzünk szemcseppel (Humacain 1%, oxybuprocainium chloratum, TEVA Gyógyszergyár Zrt.), valamint nyugtató, feszültségoldó tablettát adunk a beteg kérésére. Ezt követően, a corneális epitheliumot 7-8 mm-es zónában spatulával eltávolítjuk. 5 perccel a kezelés előtt Riboflavin oldatot (0,1% riboflavin-5-phosphat, 20% dextran, Single use isotonic eye drops, MedioCross; Peschke Meditrade GmbH, Huenenberg, Svájc) cseppentünk a cornea felszínére. Ezután kezdjük az UV-A besugárzást 3 mW/cm² energiával, a cornea centrumára illetve a paracentrális zónára fókuszálva (3. kép). A 30 perces

besugárzási időtartam alatt a Riboflavin oldat cseppentését 2 perces időközönként megismételjük. A teljes kezelés átlagosan 50 percet vesz igénybe. A kezelés közben készült saját felvételen igen jól látható a riboflavin penetrációja a stroma rétegeibe, ami egy Pentacam HR készülékkel készült képen hyperreflektív sávként ábrázolódik (4. kép).



3. kép: A corneális collagen cross-linking kezelés centrálisan vagy paracentrálisan is végezhető.



4. kép: A collagen cross-linking kezelés közben készült saját Pentacam HR felvétel. Jól látható a Riboflavin oldat penetrációjának megfelelő hyperreflektív sáv a Scheimpflug felvételen (nyíl).

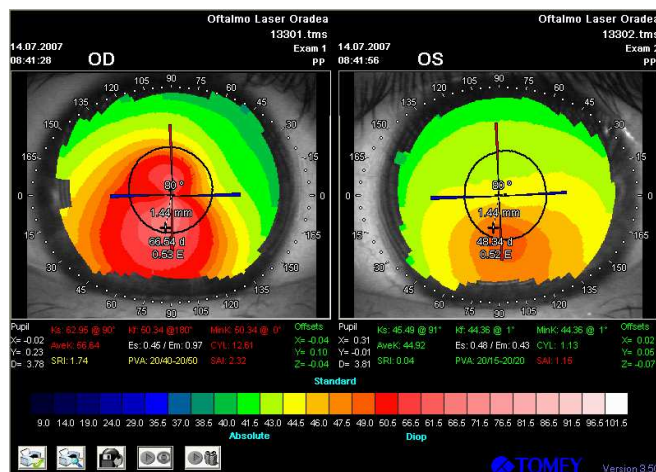
Ma már forgalomban van a hám eltávolítás nélküli, transepitheliális kezelési lehetőség, a hypotoniás „vastagító” oldat és keratoconus mellett iatrogen ectasia, valamint pellucid marginalis degeneratio kezelésére alkalmas speciális oldat is. Létezik gyorsított kezelés is, a „flash-linking”, aminek lényege, hogy a speciális fotoaktív cross-linking ágensekkel történő kezelést mindössze 30 másodperc UV-A

besugárzás követi. Hullám-elasztometriás méréseket végezve a hagyományos CXL kezelés hatékonyságával megegyező eredményekről számoltak be.²⁹

A collagen cross-linking indikációja lehet primer és secunder. Primer indikáció a 14-45 év közötti életkor, az egy éven belül megfigyelt progresszió, a 400 μm feletti cornea vastagság és a tiszta cornea. Primer indikáció, ha a kontaktlencsét már nem tudja hordani a beteg és ha igazoltan romlik a látásélesség. Secunder indikáció a 25-35 év közötti életkor, az 53-55 D alatti átlagos keratometriai adat, Vogt-stria jelenléte és a 4,0 D alatti anisometropia. Kontraindikált a kezelés, ha a cornea centrális vastagsága 400 μm alatt van, ha centrális corneális homály jelent meg, vagy ha egy éven belül nincs igazolt progresszió.

A kezelés előtt családi anamnézist veszünk fel, meghatározzuk a korrigálatlan és a szemüveggel korrigálható látásélességet. Ezután refrakto-keratometriás vizsgálat, réslámpás- és pachymetriás vizsgálat, cornea topographia (5. kép), fundus vizsgálat, szemnyomás mérés és a szemszárazság megítélése következik. A corneális endothelium sejtsűrűségét specular mikroszkóppal határozzuk meg.

A kezelés után védő kötést vagy lágy kontaktlencsét illesztünk a szemre. Az otthoni kezelés antibiotikumos szemcseppel történik, 5 napig, naponta ötször cseppentve, majd non-steroid gyulladáscsökkentő szemcseppet kap a kezelt beteg, napi ötször cseppentve, további 3 hónapig. Működny kezelést száraz szem panaszok esetén javasolunk.



5. kép: Előrehaladott keratoconusos corneára jellemző topographiás mintázat a jobb szemben. A bal szemben kezdeti stádiumban lévő keratoconus képe látható.

II. A könny-ozmolaritás

A száraz szem betegség kialakulásában igen fontos tényező a könny emelkedett ozmolaritása és a könnyfilm instabilitása. A könnyfilm hyperozmolaritása a corneális epithel sejtekben gyulladásos folyamatokhoz vezet, továbbá a conjunctivális kehelysejtek száma is csökken a keratoconjunctivitis sicca pácienseken.³⁰⁻³⁴ A refraktív műtétre váró betegek esetén a száraz szem probléma kiemelt jelentőségű. A laser in situ keratomileusis beavatkozás során történő lebenykészítés miatt a szaruhártya intakt beidegzése sérül, amellyel károsodik a normális könnytermelésért felelős szemfelszíni funkcionális egység.

Korábban a könny ozmolaritását csak laboratóriumi módszerekkel volt lehetőség meghatározni, ma már egy műszer, a TearLab ozmométer segítségével gyorsan elvégezhető a mérés. A készülék egyszerűen kezelhető, gyorsan és kíméletesen méri a könny ozmolaritását.

CÉLKITŰZÉSEK

1. *A collagen cross-linking kezelés hatásának vizsgálata:*

- a. keratoconusban, a cornea topographicus indexeinek változásán keresztül
- b. keratoconusban, az intra- és postoperatív corneális vastagság változásán keresztül
- c. egy ritkább corneális ectasia, a pellucid marginalis degeneratio esetén

2. *A könny ozmolaritásának vizsgálata egy új diagnosztikus eszközzel LASIK műtét előtt és után*

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Az Orbi-Dent Egészség- és Lézer Centrumban prospektív tanulmányokat végeztünk a collagen cross-linking kezelés hatásának követése során és a könnyozmolaritás méréseknél is. Tanulmányainkat a Helsinki Deklaráció és a helyi, klinikai etikai bizottság normáinak megfelelően végeztük. A műtétek, illetve a műszeres vizsgálatok előtt teljes körű szemészeti kivizsgálás és betegtájékoztató történt.

A tanulmányainkban használt szemészeti diagnosztikus eszközök:

1. A corneatopograph

A látásélesség meghatározás, réslámpás vizsgálat, szaruhártya vastagság és szemnyomás mérésén kívül corneatopograph-al (TMS-4; Tomey, Erlangen, Németország) vizsgáltuk a következő numerikus adatokat, melyekhez matematikai módszerrel, a készülék által végzett Klyce-analízis segítségével jutottunk. Követtük az SK1 (szimulált keratometria dioptria értéke a lapos tengelyben), az SK2 (szimulált keratometria dioptria értéke a meredek tengelyben) és a CYL (cylinder érték) értékeket CXL kezelés után. Vizsgáltuk a felszíni aszimmetria index (Surface Asymmetry Index, SAI), a szabálytalan astigmatizmus index (Irregular Astigmatism Index, IAI), a felszíni szabályossági index (Surface Regularity Index, SRI), a pupilla területében mérhető átlagos corneális törőerő (Average Corneal Power, ACP) és a

cornea excentricitási index (Corneal Eccentricity Index, CEI) változását is a kezelések után.

A „Klyce Cornea Statisztika” alkalmazást a Tomey Corporation számára fejlesztette ki Stephen D. Klyce a Louisiana Egyetemen. Az általa alkalmazott térképeken zöld színnel ábrázolta a normális, pirossal az abnormális szemfelszínt. A köztes állapotot sárga színnel jelenítette meg. A SAI-t úgy kapjuk meg, hogy megmérjük minden egyes körön az egymáshoz képest 180 fokos szögben lévő törőértékek különbségeit az egész szaruhártya felszínén. Normálisnál magasabb SAI értékeket eredményez a keratoconus, a perforáló keratoplastica, és a myopia excentrikusan végzett refraktív műtéte. Megfelelő látáskorrekciót szemüveggel nem lehet elérni, ha a SAI értéke magas. A felszíni szabályossági index a szaruhártya centrális törőerejében lévő változásokat mutatja, és befolyásolja a látásélességet. Magas SRI érték esetén a szaruhártya felszíne szabálytalan alakú a pupilla területében, ezért nehéz, illetve lehetetlen korrigálni szemüveggel a látást. Magas SRI értékeket lehet mérni a száraz szemű betegeknél, kontaktlencse-viselőknél, trauma okozta corneális hegesedés illetve perforáló keratoplastica után.

Az ACP általában egyenlő a keratometria során mért szférikus törőerővel, kivéve az excentrikus refraktív műtéti beavatkozásokat. A pozitív CEI érték a gömbi felületnél meredekebb felületet jelent, a nulla gömböt (normálisan a $CEI=0$), a negatív érték pedig a gömbnél laposabb felszínt jelez. Negatív értékeket gyakran látunk kontaktlencse viselőknél és a myopia refraktív sebészeti korrekciója után. Az IAI az egész cornea felületére vonatkozólag minden meridián mentén a körök közötti törőerő változások területre vonatkoztatott átlagának összege. Az IAI a corneán lévő helyi szabálytalan astigmatizmus növekedésével nő. Az IAI index magas a szaruhártya transzplantációja utáni korai postoperatív szakban.

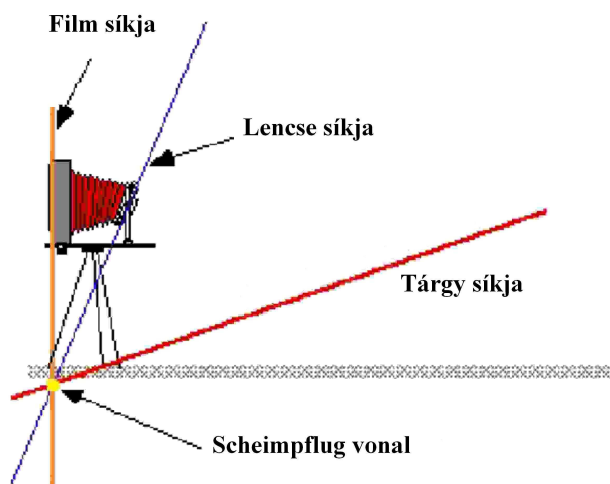
2. A Pentacam

A készülék a Scheimpflug képalkotás elvét használja az elülső szegmentumról készített felvételekhez. A hagyományos fotózásban a tárgy, a fényképező lencséje és a film síkja egymással párhuzamos, a Scheimpflug kamera esetében azonban ezen síkok szöget zárnak be egymással és így egy pontban metszik egymást (6. kép), ezért jelentősen javul a kapott kép mélységélessége.

A Pentacam egy vizsgálófejből, egy számítógépből, illetve a képek elemzését végző szoftverből áll (7. kép). A vizsgálófej egy fekete lap mögött helyezkedik el, amin két nyílás található (8. kép). A középső keskeny résbe tekint a beteg, ahol a fixációt egy fényes pont is segíti, a szélső nagyobb nyílás mögött található a Scheimpflug kamera. A képernyőn joystick segítségével a közép vonalakhoz állítva a cornea csúcsát és a pupilla közepét, automata módon indul el a felvétel készítése. Rosszul kooperáló, szemüket nehezen nyitó betegeknél egyetlen Scheimpflug kép is készíthető. Készíthetők növelt dinamikájú, így jobb minőségű Scheimpflug képek is, 5, 10 illetve 15 kép, 0,1, 0,2 illetve 0,3 másodperc alatt. Ilyenkor a kamera fix állású, de felvétel előtt a kamera helyzetét a vizsgáló jelöli ki. Leggyakoribb azonban a három dimenziós felvétel. A vizsgálat alatt a kamera körbefordul és 15, 25 illetve 50 képet készít 1-2 másodperc alatt. A Scheimpflug képeken a szoftver az optikailag különböző közegek határára pontsorozatot illeszt és ilyen módon 25000 pontból készíti el az elülső szegmentum három dimenziós, forgatható képét és topogramjait (9. kép). A szoftver segítségével megjeleníthető a szaruhártya vastagsága annak teljes felületén, az elülső és hátulsó felszínének sagittális, tangenciális és elevációs térképe. Továbbá a szoftver segítségével a képeken is végezhetünk méréseket,

valamint leolvashatjuk a szemlencse denzitásának mértékét is egy 0-100-ig terjedő skálán.

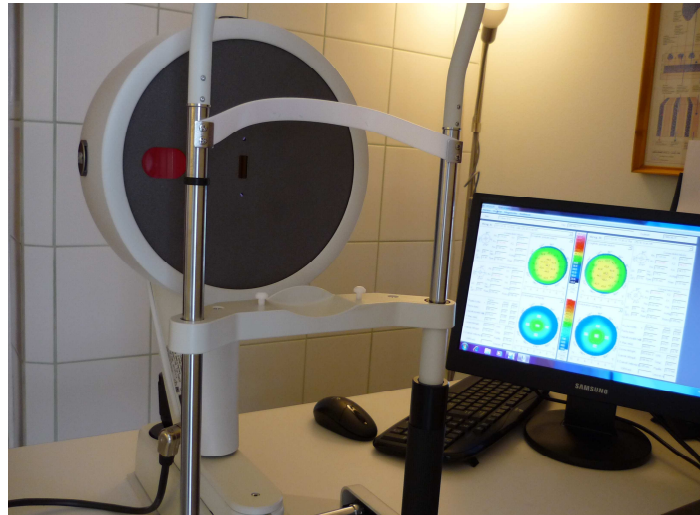
Scheimpflug törvénye



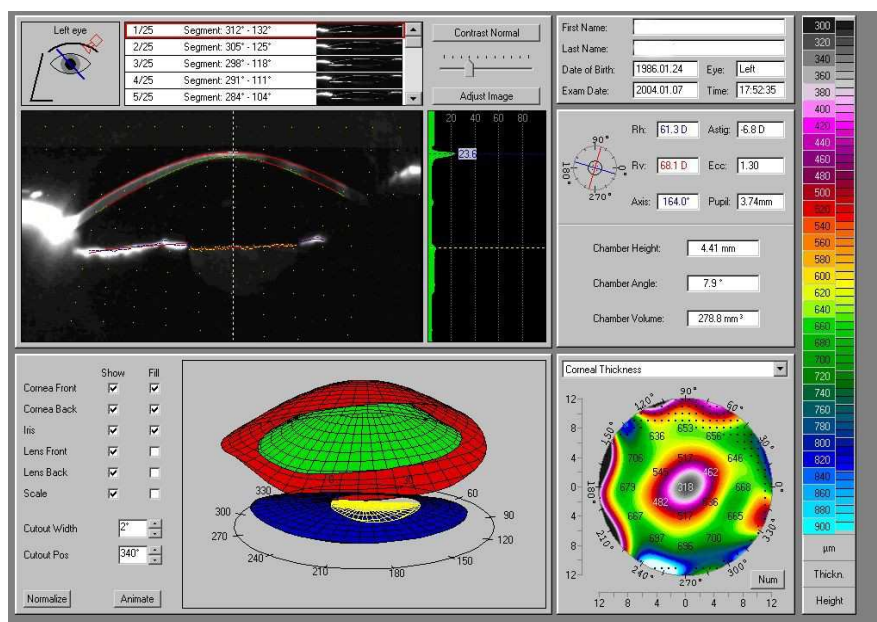
6. kép: A Scheimpflug képalkotás vázlata: a tárgy, a fényképező lencséje és a film síkja egymással szöget zárnak be és egy pontban metszik egymást, így a kép mélységélessége jelentősen megnő.



7. kép: A Pentacam készülék és a hozzákapcsolt számítógép.



8. kép: A Pentacam készülék vizsgáló feje a páciens szemszögéből.



9. kép: Az elkészült Scheimpflug képeken a szoftver az optikailag különböző közegek határára pontsorozatot illeszt (balra fent) és ilyen módon 25000 pontból készíti el az elülső szegmentum három dimenziós, forgatható képét (balra lent) és megjeleníti a cornea topographia és a corneális vastagság (jobb alul) színes topogramjait.

3. A TearLab készülék

A TearLab (TearLab Corporation, San Diego, USA) egy egyszerűhasználatos tesztlap segítségével, 50 nanoliter könnyből elemzi annak ozmolaritását. A műszer elektromos impedanciát mér, és a lab-on-a-chip alkalmazások közé tartozik. Ezek bioszenzorokat tartalmazó mikrofluidikai elemeknek, tulajdonképpen egy chipen integrált komplett mikroanalitikai rendszereknek tekinthetők.

A könnymintavétel az alsó könnymeniscusból történik, a laterális canthus mellől, kihasználva a kapilláris hatást (10. kép). A mintavevő lapra szerelt chip önmagában el is végzi az elemzést. A műszer asztali része (11. kép) a lapocska által generált elektromos jelet konvertálja egy számadattá. Ez az ozmolaritásérték jelenik meg a műszer képernyőjén. A hyperozmolaritási határértéket a gyártó cég 316 milliosmol/literben állapította meg.



10. és 11 kép: Könnymintavétel az alsó könnymeniscusból, a laterális canthus mellől. A TearLab készülék mintavevő lapja a kapilláris hatást kihasználva 50 nanoliter könnyet vesz. Mellette: a TearLab készülék a vizsgáló fejekkel.

Statisztikai analízis

A statisztikai analízist az SPSS (13.0 verzió) és a MedCalc (10.2.0 verzió) szoftverekkel végeztük. A leíró statisztika során a kapott eredményeket az átlaggal és a standard deviációval jellemeztük (átlag $\pm$ SD), a könnyozmolaritás méréseknél meghatároztuk az átlag 95%-os fiducia intervallumát is (95% CI). Két változó közötti összehasonlítás Mann-Whitney- illetve Wilcoxon-teszttel történt párosítatlan illetve párosított adatcsoportok esetén és a $p \leq 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak. A vizsgálatok során kapott adatok közötti korrelációt Spearman-féle korrelációs próbával elemeztük.

I. a.

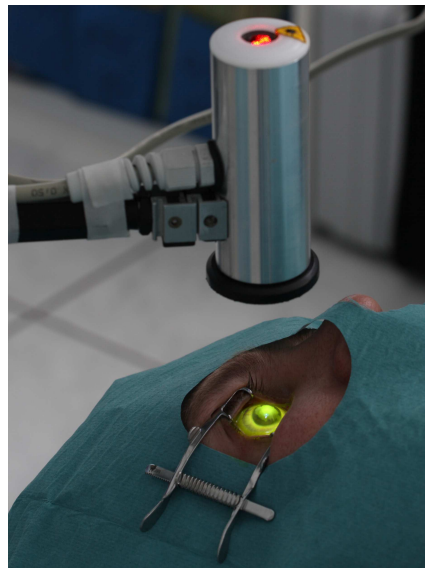
A CORNEATOPOGRAPHIKUS INDEXEK VÁLTOZÁSA COLLAGEN CROSS-LINKING HATÁSÁRA KERATOCONUS ESETÉN

Betegek és módszer

25 páciens (14 nő és 11 férfi; átlagéletkor: 29,36 év, 16 és 42 év között) 38 szemét kezeltük CXL technikával. A követési idő 36 hónap volt. A helyi érzéstelenítést követően a centrális illetve paracentrális 7-8 mm-es hámréteg eltávolítása után riboflavin 0,1%-os oldatát (20%-os dextrán oldatban) cseppentettük a deepithelizált cornea felszínére a besugárzás előtt 15 perccel úgy, hogy az teljesen fedje a szaruhártyát. A cseppentést 2 perces időközönként megismételtük; ekkor fiziológiás sóoldattal is nedvesítettük a cornea felszínét. Eközben 370 nm hullámhosszúságú, 3 mW/cm² (=5,4 J/cm²) energiadózisú UV-A fényt sugaraztunk 30 percen keresztül. Az UV lámpa 4-5 cm-re volt a cornea csúcsától. Kezelés után minden beteg antibiotikus szemcseppet és terápiás kontaktlencsét, vagy óraüveggötést kapott a cornea visszahamosodásáig, majd non-steroid gyulladásgátló cseppeket rendeltünk el minimum egy hónapig. A terápiás kontaktlencse öt nap után került eltávolításra. A CXL kezeléseket In-Pro CCL-Lix (Norderstadt, Németország) készülékkel végeztük (12. kép).

A beavatkozást (13. kép) a következő feltételekkel végeztük el: pachymetriás vizsgálattal (Pentacam HR, Oculus Park 1) megállapított 400 mikrométernél vastagabb cornea; a beteg elmúlt 14 éves és nem idősebb 45 évesnél; az elmúlt 6-12 hónapban jelentős visus rosszabbodást tapasztaltunk vagy a topographiával mért keratometriai érték több, mint 1,0 D-át romlott 6 hónap vagy több, mint 2,0 D-át

12 hónap alatt. Feltétel volt az átlátszó cornea, és a Vogt-stria illetve elülső stromális hegesedés hiánya.



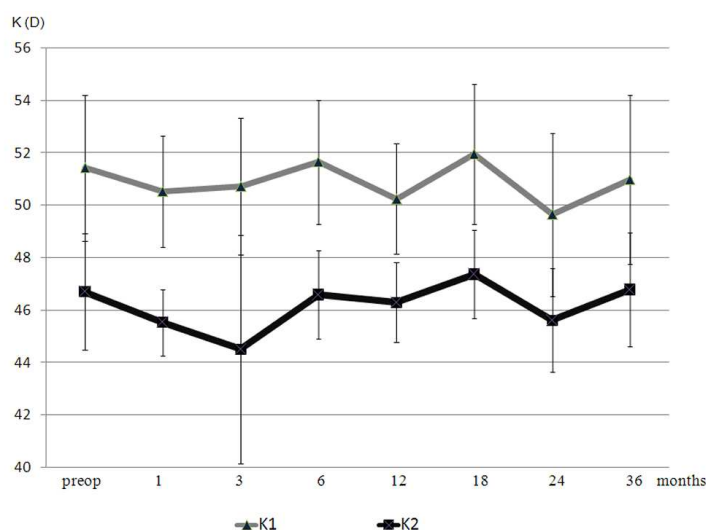
12. és 13. kép: Balra: a collagen cross-linking kezeléséhez általunk alkalmazott készülék. Mellette: a collagen cross-linking kezelés közben készített felvétel. A szemhéjak speculummal feltárt állapotban, a szemfelszínt riboflavin oldat fedi, az UV-A lámpa a szemtől 4-5 cm-re állítva.

A látásélesség meghatározás, réslámpás szemvizsgálat, szaruhártya vastagság és szemnyomás mérésen kívül corneatopograph-al (TMS-4; Tomey, Erlangen, Németország) vizsgáltuk a következő numerikus adatokat, melyekhez matematikai módszerrel, a készülék által végzett Klyce-analízis segítségével jutottunk. Követtük az SK1, az SK2, a CYL (cylinder érték), a felszíni aszimmetria index, a szabálytalan astigmatizmus index, a felszíni szabályossági index, a pupilla területében mért átlagos corneális törőerő és a cornea excentricitási index változásait.

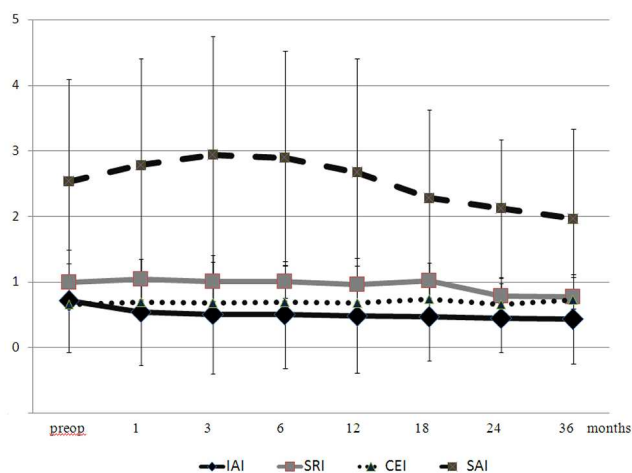
A corneatopographiás mérést részletes szemészeti vizsgálat után végeztük el a műtét előtt és a postoperatív 1., 3., 6.,12.,18.,24., illetve 36. hónapban.

Eredmények

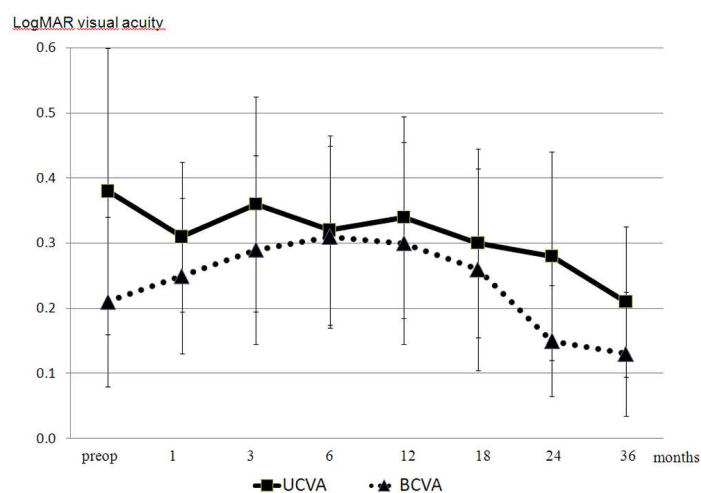
A CXL kezelés utáni 36 hónapon át a visusérték stabilan maradt, mind a korrekció nélküli, mind a korrigált visus tekintetében. A keratometriás értékek, valamint a SAI, az SRI, az ACP, a CEI és az IAI indexek változása sem volt statisztikailag szignifikáns a műtét előtti értékekhez képest. Szemnyomás változást sem tapasztaltunk ($p=0,79$). Az összes cornea tiszta maradt, a pachymetriás értékek sem változtak szignifikánsan ($p=0,78$) a követési idő alatt. A postoperatív időszakban regisztrált eredményeket táblázatban foglaltuk össze (1. táblázat). Az egyes indexek postoperatív időben megfigyelt változása az 1-3. grafikonon látható.



1. grafikon: A szimulált keratometriai értékekben nem tapasztaltunk szignifikáns változást collagen cross-linking után 36 hónapon át. K1: szimulált keratometria érték a lapos tengelyben, K2: szimulált keratometria érték a meredek tengelyben.



2. grafikon: A topographiás indexekben nem tapasztaltunk szignifikáns változást collagen cross-linking után 36 hónapon át. IAI: szabálytalan astigmatizmus index (irregular astigmatism index), SRI: felszíni szabályossági index (surface regularity index), CEI: cornea excentricitási index (corneal eccentricity index), SAI: felszíni aszimetria index (surface asymmetry index).



3. grafikon: A visusértékekben nem tapasztaltunk szignifikáns változást collagen cross-linking után 36 hónapon át. UCDVA: korrekció nélküli távoli visus logMAR értékben, BCDVA: legjobban korrigált távoli visus logMAR értékben.

CXL		CXL kezelés után						
	kezelés előtt	1 hónap	3 hónap	6 hónap	12 hónap	18 hónap	24 hónap	36 hónap
UCDVA	0,38±0,27	0,31±0,23 p=0,31	0,36±0,33 p=0,08	0,31±0,29 p=0,03	0,34±0,31 p=0,08	0,3±0,29 p=0,43	0,28±0,32 p=0,82	0,21±0,18 p=0,32
BCDVA	0,21±0,17	0,25±0,24 p=0,51	0,29±0,29 p=0,43	0,31±0,28 p=0,09	0,3±0,29 p=0,24	0,26±0,28 p=0,33	0,14±0,15 p=0,23	0,12±0,11 p=0,08
K1 (D)	51,43±5,60	50,55±4,24 p=0,60	50,74±5,21 p=0,84	51,65±4,71 p=0,77	50,26±4,20 p=0,73	51,96±5,35 p=0,89	49,65±6,20 p=0,74	50,98±6,43 p=0,82
K2 (D)	46,71±4,44	45,54±2,54 p=0,29	44,51±8,71 p=0,52	46,60±3,38 p=0,95	46,29±3,03 p=0,78	47,38±3,37 p=0,63	45,62±3,95 p=0,54	46,79±4,32 p=0,82
CYL (D)	4,73±2,71	5,0±2,74 p=0,46	4,79±2,68 p=0,42	5,05±2,68 p=0,68	3,95±2,20 p=0,29	4,66±2,45 p=0,98	3,68±2,95 p=0,54	4,18±2,27 p=0,73
SAI	2,52±1,64	2,78±1,62 p=0,22	2,93±1,80 p=0,23	2,89±1,63 p=0,51	2,67±1,74 p=0,54	2,28±1,34 p=0,58	2,12±1,04 p=0,38	1,96±1,37 p=0,93
SRI	0,99±0,58	1,04±0,60 p=0,56	1,00±0,58 p=0,46	1,003±0,49 p=0,89	0,96±0,56 p=0,53	1,016±0,54 p=0,54	0,78±0,55 p=0,74	0,77±0,58 p=0,73
ACP (D)	47,96±3,46	47,42±3,10 p=0,50	47,88±3,67 p=0,81	48,22±3,35 p=0,98	47,37±3,02 p=0,59	48,78±3,76 p=0,68	47,17±4,26 p=0,64	47,85±4,32 p=0,73
CEI	0,66±0,22	0,69±0,21 p=0,67	0,67±0,24 p=0,80	0,69±0,18 p=0,84	0,67±0,20 p=0,98	0,73±0,21 p=0,63	0,65±0,32 p=0,93	0,72±0,19 p=0,99
IAI	0,70±0,11	0,53±0,12 p=0,11	0,50±0,11 p=0,67	0,49±0,088 p=0,65	0,48±0,09 p=0,64	0,45±0,12 p=0,98	0,46±0,10 p=0,73	0,43±0,08 p=0,82

1. táblázat: A topographiás indexek alakulása collagen cross-linking kezelés után. Az adatok átlag±szórás formában értendők. A p értékek a preoperatív és az egyes postoperatív értékek közti szignifikanciaszintet jellemzik.

UCDVA: korrekció nélküli távoli visus logMAR értékben, BCDVA: legjobban korrigált távoli visus logMAR értékben, K1: szimulált keratometria érték a lapos tengelyben, K2: szimulált keratometria érték a meredek tengelyben, CYL: a cylinder értéke, SAI: felszíni aszimmetria index (surface asymmetry index), SRI: felszíni szabályossági index (surface regularity index), ACP: átlagos corneális törőerő a pupilla területében (average corneal power), CEI: cornea excentricitási index (corneal eccentricity index), IAI: szabálytalan astigmatizmus index (irregular astigmatism index).

Megbeszélés

Az 1970-es évek végén a refraktív sebészet megjelenésével felgyorsult a corneális topographia fejlődése, mivel azon elváltozásoknak keresték az okát, amelyek szerepet játszhattak az irreguláris astigmatizmus kialakulásában. Az első ilyen topograph-al kapott index, mely ezt mérte, az SRI volt. Ezt az értéket viszonyították a látásélességhez egészséges szemű egyéneknél, keratoconusos betegeknél, valamint szaruhártya átültetetteknél.

A keratoconus prognózisa függ a betegség megjelenésének idejétől, azaz ha már gyermekkorban kialakul, gyorsabb progresszió, és rosszabb prognózis jellemző, mint a felnőttkori esetekben. Általánosságban elmondható, hogy 10 év után lassul, illetve megáll a progresszió, de a súlyos elváltozások megmaradnak. Ezt a progressziót hivatott a collagen cross-linking befolyásolni. A korábbi vizsgálatokkal egybehangzóan nagyon biztatóak az eredmények, bár hosszabb távú vizsgálatok, és nagyobb beteganyag bevonása vált szükségessé.³⁵ A collagen cross-linking ma már az első választandó eljárás lehet a keratoconus terápiájában, mellyel megfordítható, de legalábbis megállítható a progresszió.

Az intracorneális gyűrű terápiás hatását vizsgálva arra is fény derült, hogy hatékonyságát jelentősen növeli annak CXL kezeléssel való kombinációja.³⁶ A CXL alkalmazható corneális fekélyek kezelésében, különösen a rheumatoid arthritis esetén előforduló perifériás szaruhártya-beolvadás, a Mooren fekély, herpes indukálta vagy alkáli fémek hatására kialakuló fekélyek esetén, valamint a bullosus keratopathia kezelésében is.^{37,38} Emellett excimer lézeres eljárások után kialakult keratectasia megelőzésében, kezelésében is megmutatkozhat a CXL kezelés jövőbeni jelentősége.

A corneális endothelium citotoxikus szintje $0,36 \text{ mW/cm}^2$, ami a standard 3 mW/cm^2 dózist alkalmazva csak $400 \text{ }\mu\text{m}$ vagy annál vékonyabb cornea esetén lenne elérhető. A minimum $400 \text{ }\mu\text{m}$ -es corneális vastagság mellett legalább $400\text{-}800$ endothelsejt/ mm^2 szükséges a cornea átlátszóságának megtartásához. Súlyos, előrehaladott keratoconus esetén, amikor a corneális törőerő több, mint $62,0 \text{ D}$, különös odafigyelés szükséges, hiszen ilyenkor a cornea jelentősen vékonyodhat. Ezen feltételek mellett, csak a $400 \text{ }\mu\text{m}$ -nél vastagabb corneát kezelve, a beavatkozás során az endothelium sejtsűrűsége nem változik.³⁹ Kifejezett keratoconus, illetve corneafekélyek esetén a szaruhártya vastagsága $400 \text{ }\mu\text{m}$ alatti is lehet, ilyenkor alternatív kezelési eljárások (hypotoniás előkezelés), vagy csökkentett dózisú CXL alkalmazható: $350 \text{ }\mu\text{m}$ vastagságú cornea esetén $2 \text{ mW/cm}^2 = 3,6 \text{ J/cm}^2$ dózist alkalmazunk. Ez egyben azt a minimális dózist is jelenti, amivel még eredmény érhető el.

Kezelés után corneális oedema vagy corneális homály (haze) léphet fel, amely kezelés nélkül is megszűnhet. Gyakrabban fordul elő olyan szaruhártyán, ahol retikuláris hyporeflektív mikrostria látható Vogt-striával, vagy anélkül. Előfordulhat továbbá a szemnyomás minimális mértékű túlbecslése is a kezelés után.⁴⁰

CXL után 6 hónappal a stromális keratocyták repopulációját, a stromális rostok sűrűségének növekedését figyelték meg konfokális mikroszkóppal, miközben a corneális endothelium sejtek nem károsodtak. Ezen változások specifikusak voltak a különböző típusú CXL kezelések után.^{41,42}

Wollensak kezdeti eredményeiben a progresszió 100% -os megállását és 70% -ban a keratometriás értékek (átlagosan $2,01 \text{ D}$ csökkenés), illetve a fénytörési hiba javulását (átlagosan $1,14 \text{ D}$ csökkenés) is leírta az első 6 hónapban, míg az endothelsejt sűrűségben és szemnyomásértékben nem történt jelentős változás.³⁹ A

3-5 éves, hosszútávú drezdai vizsgálatok 2,87 D csökkenést mutattak és 1,4 Snellen vonallal javult a legjobban korrigált visusérték.⁴³ Caporossi és munkatársai a Sienai Egyetemen a keratometriás értékek 2,1 D növekedését, a szimmetria közel 70 %-os növekedését és a coma aberráció csökkenését tapasztalták, miközben a nem korrigált látásélesség átlagosan 3,6 Snellen vonallal, a legjobban korrigált látásélesség pedig átlagosan 1,66 vonallal nőtt.³⁵

A corneatopograph numerikus adataiban és a visusértékekben az általunk 36 hónapon át követett pácienseknél statisztikailag jelentős változást nem találtunk, amiből az egyébként progresszív corneális kórkép mérhető romlásának megállására és a collagen cross-linking terápia hatékonyságára következtetünk. Saját adataink, melyek 36 hónap alatt nem mutattak ki szignifikáns változást (javulást sem) a collagen cross-linking kezelés után, az irodalmi adatok egy részével nem egyezik meg. Több szerző javulást is leír egyes paramétereket tekintve az előbbi felsorolás szerint,^{35,39,43} melynek feltételezhető oka abban van, hogy különböző stádiumú illetve súlyosságú fokú keratoconusban elemezték az adatok változását a saját betegcsoportunkhoz képest.

I.b

INTRA- ÉS POSTOPERATIV VÁLTOZÁSOK KÖVETÉSE COLLAGEN CROSS-LINKING TERÁPIA SORÁN

Betegek és módszer

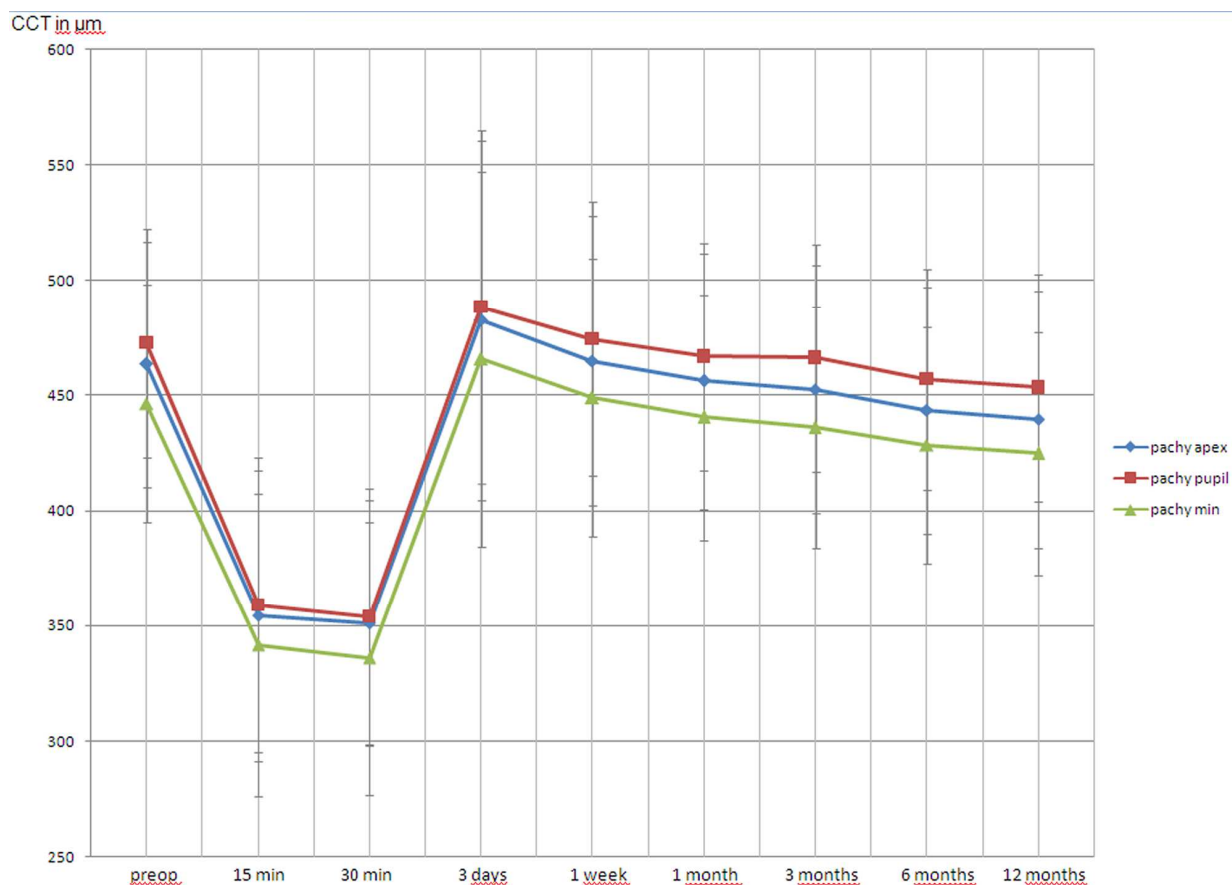
41 beteg 41, keratoconusos szemén (életkor $27,97 \pm 6,97$ év, 18,0-44,06 év között) végeztük ezirányú vizsgálatainkat. Minden esetben a korábban már részletezett technikájú CXL kezelés előtt Pentacam HR vizsgálatot végeztünk, és az apikális, a centrális és a legvékonyabb corneális vastagság értékeit is rögzítettük.

Abban az esetben, ha a kiindulási corneális vastagság $400 \mu\text{m}$ alatt volt, a corneát duzzasztó hypotoniás riboflavin oldatot használtunk egy órán át (Single use isotonic eye drops, MedioCross; Peschke Meditrade GmbH, Huenenberg, Svájc). Az isotoniás riboflavin oldattal végzett kezelés 15. és 30. percében a cornea leöblítése után újból corneális vastagságot mértünk Pentacam HR készülékkel. A CXL kezelés után 3 nappal, 1 héttel, majd 1, 3, 6 és 12 hónappal később a postoperativ vizsgálatokat újból Pentacam HR kép készítésével egészítettük ki.

Eredmények

A preoperativ adatokhoz képest a cornea vastagsága $108,95 \pm 48,6 \mu\text{m}$ -el csökkent az intraoperativ 15. percben és $112,35 \pm 47,3 \mu\text{m}$ -el az intraoperativ 30. percben ($p < 0,001$). A vastagság csökkenés mértéke nem korrelált a kiindulási corneális vastagsággal ($r = 0,16$; $p = 0,7$). 3 nappal a kezelés után már nem találtunk szignifikáns corneavastagság-eltérést a preoperativ adatokhoz képest ($p = 0,17$). A

további postoperatív vizsgálatokban a cornea vastagsága stabilan maradt és végig megegyezett a preoperatív értékekkel. Mért adatainkat részleteiben a 2. táblázat mutatja és a 4. grafikon szemlélteti.



4. grafikon: A collagen cross-linking kezelés alatt és a postoperatív szakban megfigyelt corneavastagság értékek a cornea csúcsán (apex), a pupilla centrumában (pupil) és a legvékonyabb corneális ponton (min).

		átlag	SD	95% CI	minimum	maximum
preoperativ	apex	463,61	53,45	446,51 - 480,70	299,33	564,67
	min	446,74	51,69	430,21 - 463,27	298,00	559,67
	pupil	472,83	49,57	456,98 - 488,69	321,33	569,33
15 perc	apex	354,66	63,08	334,48 - 374,83	199,67	468,33
	min	341,99	65,61	321,01 - 362,97	165,67	459,00
	pupil	359,13	64,10	338,63 - 379,63	192,00	481,67
30 perc	apex	351,25	53,27	334,21 - 368,29	233,67	458,00
	min	336,43	59,02	317,55 - 355,31	208,67	453,00
	pupil	354,16	55,58	336,38 - 371,93	240,00	464,00
3 nap	apex	484,53	78,13	459,20 - 509,86	275,67	666,33
	min	466,56	81,39	440,17 - 492,94	222,67	646,33
	pupil	490,33	76,60	465,50 - 515,16	295,33	667,67
1 hét	apex	467,45	62,92	447,05 - 487,85	298,33	592,00
	min	450,72	60,39	431,14 - 470,29	290,67	561,00
	pupil	476,83	59,36	457,58 - 496,07	322,00	593,67
1 hónap	apex	456,68	55,59	438,89 - 474,45	285,33	560,00
	min	441,00	53,34	423,94 - 458,06	276,67	540,00
	pupil	467,25	49,24	451,50 - 482,99	334,00	570,00
3 hónap	apex	453,78	53,84	434,37 - 473,19	291,33	567,00
	min	437,65	52,38	418,76 - 456,53	283,67	558,33
	pupil	467,24	49,30	449,46 - 485,01	327,67	573,33
6 hónap	apex	444,29	53,63	422,15 - 466,43	296,33	526,33
	min	429,39	51,36	408,18 - 450,59	293,00	506,00
	pupil	457,76	47,91	437,98 - 477,54	329,67	532,67
12 hónap	apex	441,02	55,77	412,34 - 469,69	294,00	523,00
	min	426,35	52,72	399,24 - 453,46	289,67	502,67
	pupil	454,59	49,26	429,26 - 479,91	329,33	531,00

2. táblázat: Corneavastagság adatok μm -ben a cornea csúcsán (apex), a legvékonyabb ponton (min) és a pupilláris centrumban (pupil) collagen cross-linking előtt, intraoperatíven és a postoperatív szakban. SD: standard szórás, 95% CI: az átlag 95%-os fiducia intervalluma.

Megbeszélés

A corneális endothelium védelme miatt minimálisan 400 μm szaruhártya vastagság ajánlott CXL kezelés előtt.⁴⁴ Ilyen corneális vastagság alatt hypotóniás oldattal történő előkezelés vagy transepithelialis CXL kezelés jöhet szóba.⁴⁵ Saját, ezirányú vizsgálatainkban 2 páciensünk kapott hypotóniás riboflavinos előkezelést 1 órán át, mely után a cornea vastagsága elérte a biztonsági zónát.

Korábban Greenstein és munkatársai⁴⁶ vizsgálták a cornea vastagságát Pentacam segítségével, isotóniás riboflavinnal végzett CXL esetén. Ők az első 1 hónapban 23-24,6 μm -el mértek kisebb értékeket a kiinduláshoz képest, ezután lassú növekedéssel csak a postoperatív első év végére érte el a cornea vastagsága a kiindulási értéket. Az irodalomban egységes az a megfigyelés, hogy a CXL műtét során csökken a cornea vastagsága.^{22-25,47}

Léteznek közlemények arról, hogy a corneavastagságban bekövetkező változás Pentacammal történő mérése csak műtermék CXL kezelés után,^{48,49} amit a postoperatív corneális haze-nek tulajdonítanak,^{23,24,50} bár ezen szerzők is az ultrahangos pachymetriával jól korreláló eredményeket közölnek.

Tanulmányunkban a de-epithelizatio után nem készítettünk Pentacam HR felvételeket. Mivel a normális epitheliális vastagság $53,4 \pm 4,6 \mu\text{m}$,⁵¹ illetve $43 \mu\text{m}$,⁵² a mért csökkenés mértékéből arra következtetünk, hogy tényleges és jelentős, stromális corneális vastagság csökkenés megy végbe az isotóniás riboflavin oldat használata mellett.

Vinciguerra és munkatársai⁵³ a pupilla centrumának megfelelően is jelentősen vékonyabb corneát írnak le 1 évvel a centrálisan végzett CXL kezelés után, azonban a legvékonyabb corneális területen nem írnak le jelentős eltérést. Saját vizsgálatunkban a kezelés utáni 3. napon már a kiindulási corneális vastagságot

mértük mindhárom elemzett ponton, és a vastagságadatok stabilan is maradtak az első postoperatív év végéig.

Csak kevés közlemény foglalkozik a corneális vastagság változásával CXL kezelés közben.^{52,54,55} Isotoniás riboflavin használata mellett Kymionis 75 µm-es átlagos corneavastagság csökkenést tapasztalt az epithelium eltávolítása után, ultrahangos méréssel.⁵⁶ Más szerzők szerint 50-65 µm-es átlagos corneális vékonyodás következik be 10 illetve 30 perccel az isotoniás riboflavin alkalmazása mellett.⁵⁴ Holopainen és munkatársai ultrahangos pachymetriával igazolták az 1 órás kezelés alatt megfigyelhető, átlagosan 87 µm-es corneális vastagság csökkenést.⁵⁵ Ez a munkacsoport azonban a kezelés után 1 hónappal is alacsonyabb vastagságértékeket ír le a preoperatívhoz képest, ellentétben a saját adatainkkal, melyek már a 3. napon elérik a kiindulási értéket.

Összefoglalva, jelentős corneális vastagság csökkenést figyeltünk meg CXL kezelés közben, isotoniás riboflavin oldatot használva. Az intraoperatíven megfigyelt jelentős corneális vastagság csökkenés miatt a corneális endothelium sérülhet, ezért olyan riboflavin oldatok kifejlesztése lenne mihamarabb szükséges, melyek mellett nem változik jelentősen a pachymetriai érték. Méréseink szerint a corneális vastagság már a kezelés utáni 3. napon visszatért a kiindulási szintre és stabilan maradt az első 1 postoperatív év végéig.

I. c.

**PELLUCID MARGINALIS DEGENERATIO KEZELÉSE COLLAGEN
CROSS-LINKING-EL**

Betegünk esetismertetése és a megbeszélés

Egy kétoldali, klinikailag és topographiailag előrehaladott pellucid marginalis degeneratio-ként (PMD) diagnosztizált esetet ismertetünk, akinél CXL kezelést választottunk az egyik szemén.

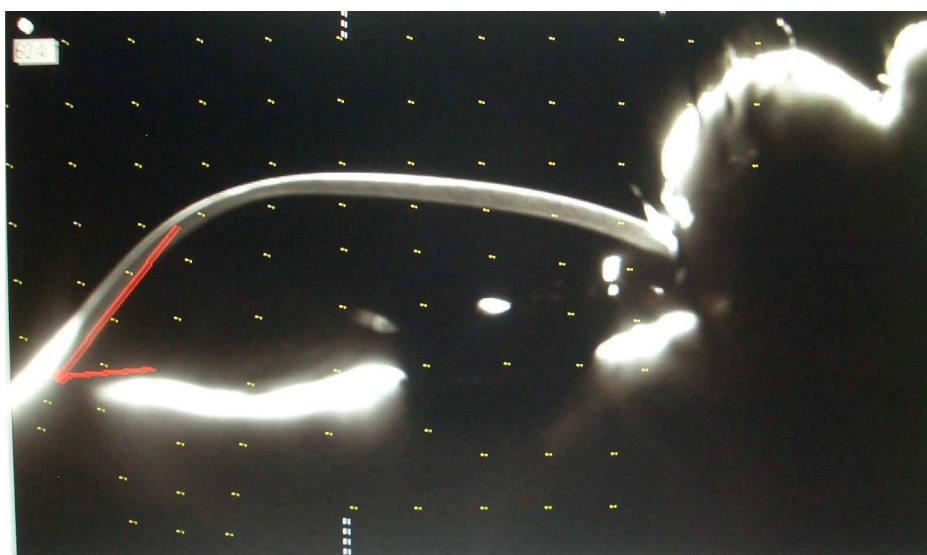
Egy 55 éves férfi jelentkezett szemészeti vizsgálatra progresszív, kétoldali, döntően a jobb szemet érintő látásromlással. Az ismert simplex glaucomás és jobb oldalon pseudophakiás páciensnél 9 éve diabetes mellitust is diagnosztizáltak. Rigid kontaktlencsét hordott a vizsgálat előtti időig, de már tovább azt nem tudta hordani.

A réslámpás vizsgálat, a Pentacam HR vizsgálat és a corneatopographos vizsgálat alapján kétoldali PMD igazolódott (14-16. képek). A Pentacam HR-el pachymetriás térképet is készítettünk a corneáról (17. kép), melyen a jobb oldalon alul igen jelentősen elvékonyodott cornea volt látható. A korrigált visus a jobb szemén, logMAR skálán +0,8, a bal szemén +0,1 volt. A topographiás kép jelentős corneális ectasiát igazolt a jobb szemén (18. kép).

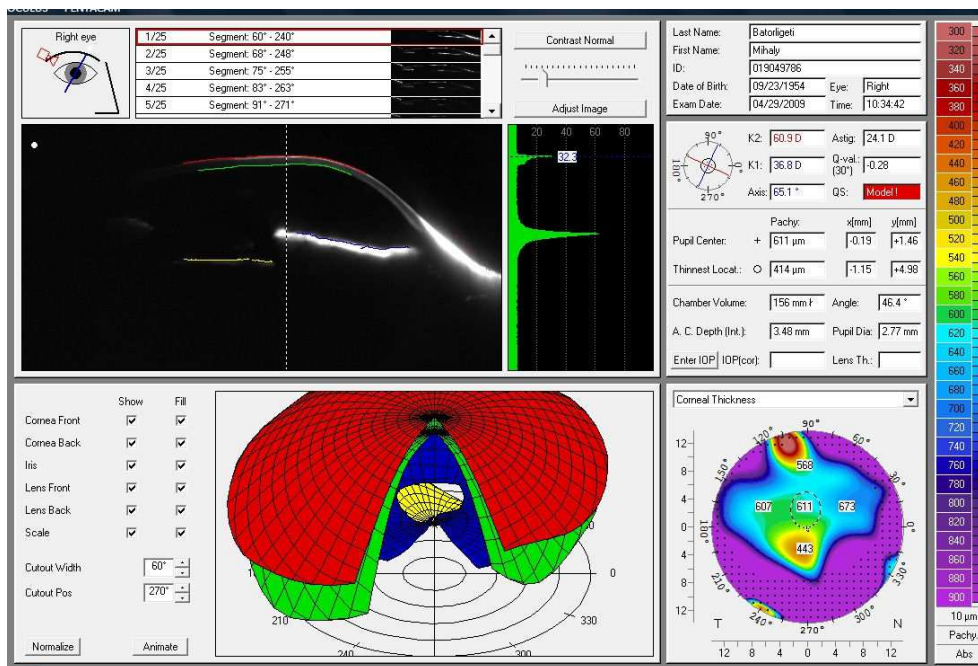
A jobb oldalon collagen cross-linking kezelés mellett döntöttünk. 8 hónapos postoperatív követési idő után a korrigált visus +0,25-re javult, az SK1 és SK2 értékek szintén javultak (19. kép). A cornea hátsó felszínén nem figyeltünk meg progresszív ectatikus jelet Pentacam HR-el (20. kép). A CXL kezelés után 8 hónappal a cornea centrális vastagsága minimális növekedést mutatott (520 μ m-ről 528 μ m-re).



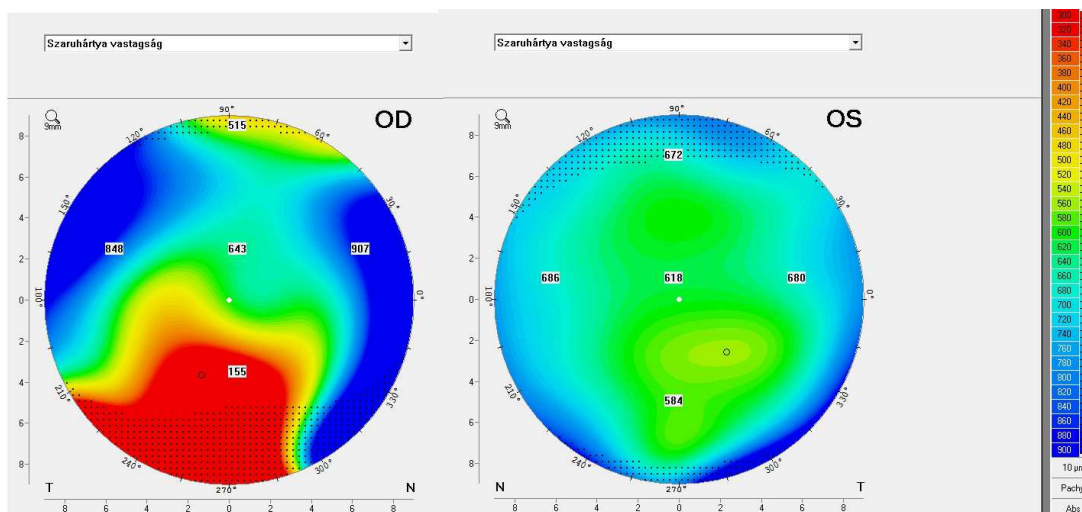
14. kép: A páciensünk jobb szeméről készült réslámpás képen alul megfigyelhető a cornea jelentős elvékonyodása.



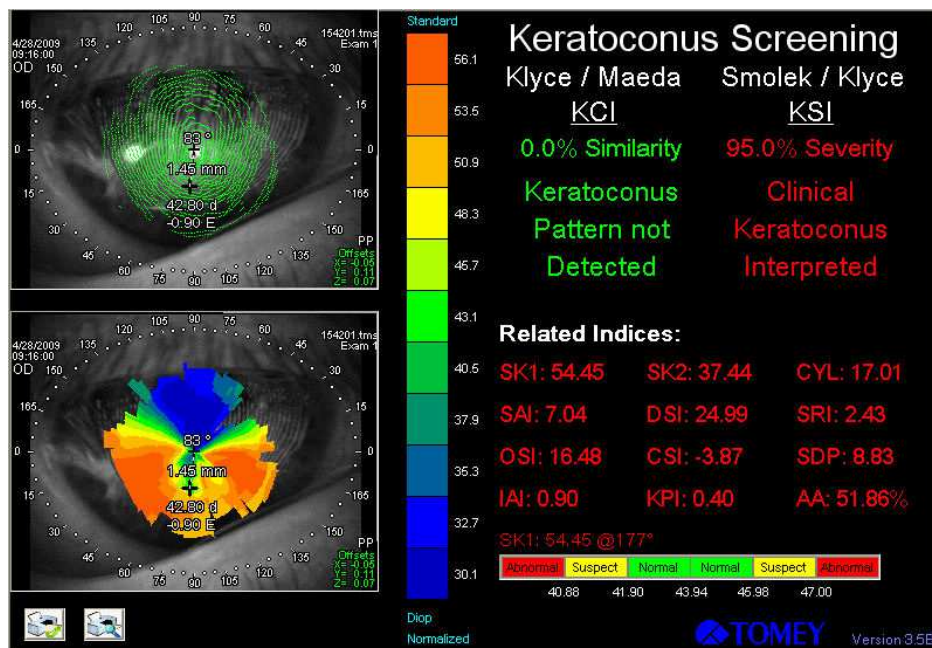
15. kép: A pellucid marginalis degeneratio-ra jellemző Scheimpflug kép (Pentacam HR készülékkel). A szabálytalan alakú, elvékonyodott cornea kontúrja jól követhető.



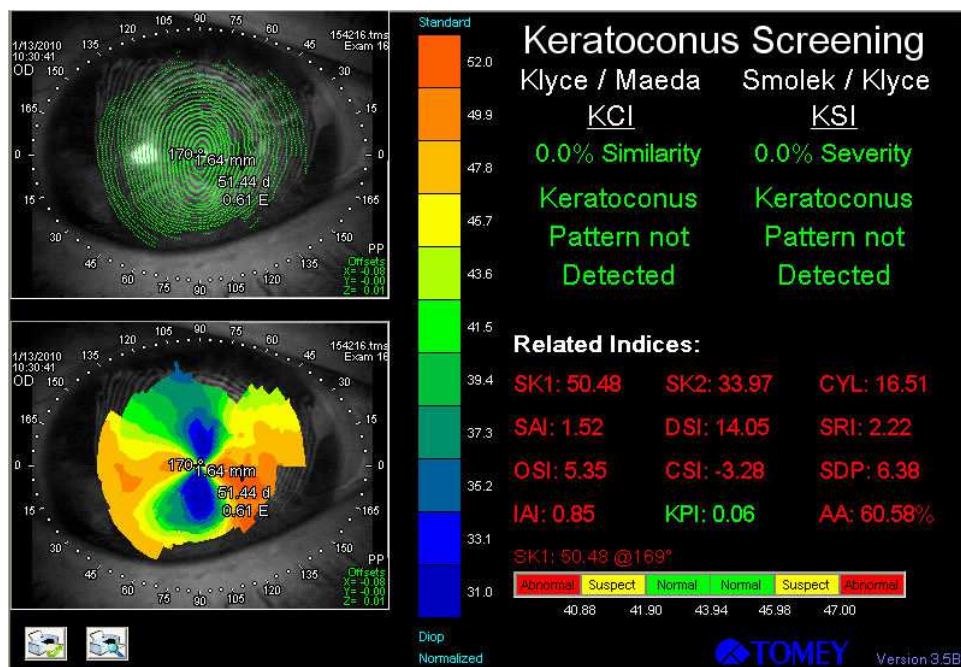
16. kép: A pellucid marginalis degeneratio-ról készített Pentacam HR felvételen elemezhető a corneális törőerő, a cornea vastagsága és a kiválasztható színes térképek adatai (jobb alul).



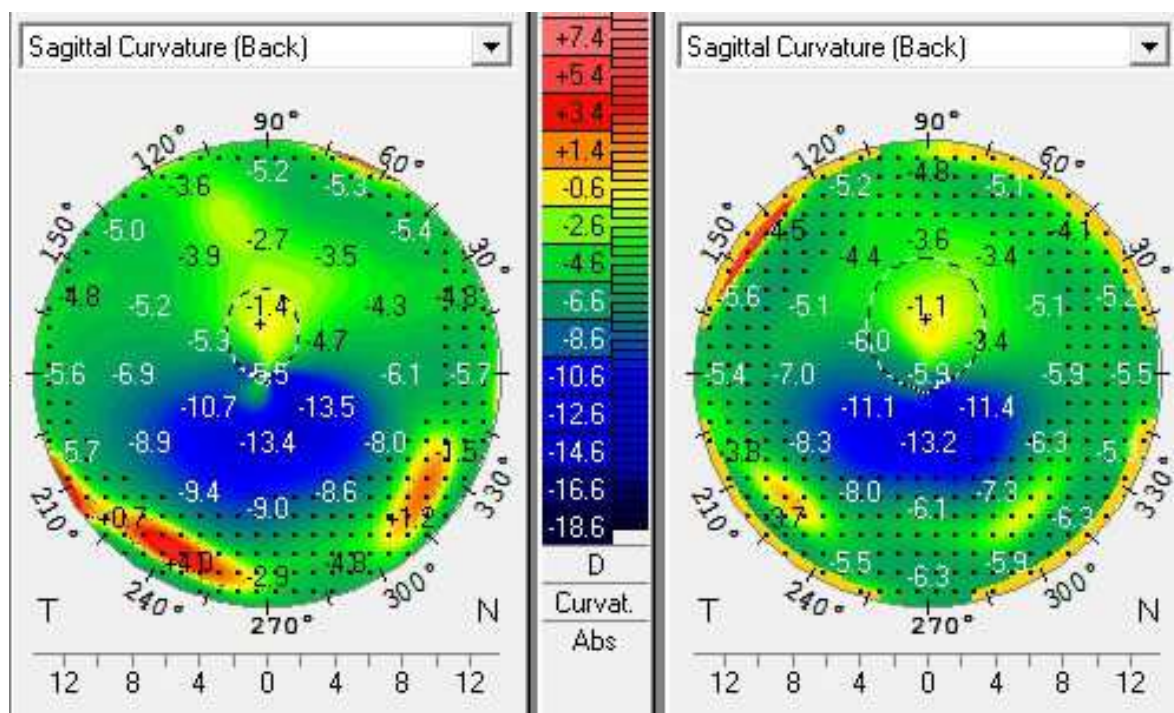
17. kép: Pentacam HR készülékkel készített pachymetriás térkép pellucid marginalis degeneratio esetén. A jobb szemén látható az alul jelentősen elvékonyodott cornea (vörös, harangszerű alak), a bal oldalon kezdődő corneális vékonyodás jelei láthatók.



18. kép: Jelentős különbség látható a szimulált keratometriai értékek tekintetében is corneális topographiás felvételen, pellucid marginalis degeneratio esetén.



19. kép: Corneális topographiás felvétel 8 hónappal a pellucid marginalis degeneratio cross-linking kezelése után: a cornea alsó része jelentősen laposodott.



20. kép: A cornea hátsó felszínén nem figyeltünk meg a postoperatív időben progresszív ectasiát Pentacam HR-el. Balra a collagen cross-linking előtti, jobbra az azt követő kép.

A PMD pathogenesis a többi corneális ectasiához hasonlóan nem ismert. A corneális topographia az alsó corneafél körülírt vékonyodását igazolja, ami a centrum felé terjed. Esetünkben a beteg mindkét corneája érintett volt. A PMD kezelése intrastromális gyűrű implantáció,⁵⁷ lamelláris, crescent lamelláris vagy perforáló keratoplastica lehet kontaktlencse viselése mellett.⁵⁸ Stojanovic már írt a topograph-vezérelt ablatio és CXL kombinációról PMD esetén, ami után a visus javult, a keratometriás értékek aszimetriája csökkent.⁵⁹ Spadea korábban közölte az általunk is végzett excentricus CXL kezelés lehetőségét.⁶⁰ Kymionis szimultán photorefraktív

keratectomiát és CXL kezelést végzett PMD esetén, jó eredményekkel.⁶¹ Esetünkben az excentrikus CXL kezelés önmagában megállította a progressziót és jelentősen javította a látásélességet.

Keratectasiákkal kapcsolatos vizsgálatainkat összegezve, tapasztalataink azt mutatják, hogy a CXL kezelés hatásos a keratoconus és a pellucid marginalis degeneratio kezelésében is. A beavatkozás segítségével az ectatikus betegségek progressziója corneatopograph-al kimutathatóan jelentősen lelassul, akár meg is állítható. Emellett corneális törőerő csökkenést és szubjektív/objektív látásjavulást is tapasztalunk. Kitolódhat a kontaktlencse viselésének ideje és elkerülhetővé válhat a műtéti kezelés. Szövődményt nem tapasztaltunk, a mélyebb részek nem károsodtak. A cornea vastagsága a kezelés alatt jelentősen változik ugyan, de a postoperatív 3. napon már megfelel a kiindulási értéknek és nem is változik tovább az első 1 postoperatív évben. A cornea elülső 200-250 µm-es részét erősítő módszer keratoconus kezelésén kívül alkalmazható corneafekélyek, bullosus keratopathia kezelésében, továbbá excimer lézeres eljárások utáni keratectasia kialakulásának megelőzésében. A kezelés technikailag egyszerű, de időigényes.

II.

A KÖNNY OZMOLARITÁSÁNAK VIZSGÁLATA LASIK MŰTÉT ELŐTT ÉS AZT KÖVETŐEN

Betegeink

E tanulmányunkban 15 LASIK kezelés előtt álló fiatal pácienset vizsgáltunk. A fénytörési hibán kívül egyéb szemészeti kórkép, száraz szem szindróma, sérülés vagy műtét, szisztémás betegség nem volt az anamnézisben. A beválogatott 15 páciens (5 férfit és 10 nőt) 30 szemét vizsgáltuk a TearLab ozmométerrel, átlagéletkoruk $30,55 \pm 11,79$ év volt (18 és 56 év között).

A LASIK műtéteket In-Pro Gauss típusú excimer lézer készülékkel (Norderstedt, Németország) és Zyoptix XP mikrokeratommal (Bausch & Lomb Inc., Németország) végeztük. A beavatkozást követően a páciensek mindkét szemébe műkönny használatát rendeltük el a műtét napján óránként, majd minimum 90 napig, naponta öt alkalommal. Ezenkívül dexamethasont és tobramycint tartalmazó szemcseppel kombinációs kezelést alkalmaztunk 1 hétig, naponta ötször.

Módszer

Az anamnézis felvétel után a szubjektív száraz szem tüneteket az OSDI (Ocular Surface Disease Index) kérdőív alapján pontoztuk. Ez a kérdőív az egyes száraz szem tünetek gyakoriságát elemzi.⁶² A látásélesség meghatározása után a könny ozmolaritás vizsgálata következett a TearLab készülékkel. A műszer kézi fejét érzéstelenítés nélkül az alsó könnymeniscus laterális részéhez érintettük. A készülék

50 nanoliter könnymintát vesz passzív kapilláriseffektus révén, majd kijelzi a mért értéket milliosmol/liter (mOsm/l) egységben. Kórosnak tekintettük az eredményt, amennyiben az elérte vagy meghaladta a gyártó által megadott 316 mOsm/l értéket.⁶³

Réslámpás vizsgálat során megfigyeltük a szemhéjszélel párhuzamos kötőhártyaredők (lid-parallel conjunctival folds, LIPCOF) állapotát, és 0-3-ig terjedő skálán értékeltük az alsó temporális conjunctivanegyedben megfigyelhető hiányukat, illetve jelenlétüket, Höh klasszifikációja szerint.⁶⁴ A LIPCOF pontértéke a könnymeniscus magassága és a külön számolható conjunctivális redők száma szerint történik, ahol a 0 azt jelenti, hogy nem figyelhető meg redő, a 3 pedig többszörös redő jelenlétét mutatja, amelyek magasabbak, mint a könnymeniscus. Tanulmányunkban az 1-es pontszám vagy afeletti LIPCOF értéket tekintettük patológiásnak. Szintén réslámpás vizsgálatral elemeztük a Meibom mirigyek, illetve a kivezető csövecskék állapotát, és az adatokat szintén numerikus skálán rögzítettük (egészséges szemhéj=0, Meibom mirigy dysfunctio=1). A klasszikus koppenhágai tesztek elvégzése meghatározott sorrendben történt. Elsőként a Schirmer I. tesztet végeztük el helyi érzéstelenítés nélkül, egy standard szűrőpapírcsíkot (Bausch & Lomb Inc., Berlin, Németország) az alsó áthajlás laterális részébe helyezve. 5 perc elteltével a 10 mm alatti elszíneződést értékeltük kórosnak. Ezt követte a könnyfilm felszakadási idejének (break-up time, BUT) meghatározása, utána a szemfelszín fluoreszceinnel történő megfestése, majd a szaruhártya festődésének megfigyelése. Patológiásnak tekintettük a 10 másodperc alatti könnyfilm-felszakadási időt, illetve a több mint 4 festődő pont megjelenését a corneán.

Eredmények

A LASIK előtt az OSDI értéke $10,59 \pm 8,97$ volt, ami a 60. napra szignifikánsan javult ($p=0,001$). A könnyozmolaritás értéke a LASIK előtt $303,62 \pm 12,29$ mOsm/l volt (95% CI: 299,66-309,54 mOsm/l), a 60. napon pedig $303,58 \pm 20,14$ mOsm/l (295,08-312,09 mOsm/l) ($p=0,69$). A LIPCOF pontértéke $0,68 \pm 0,68$ volt a beavatkozás előtt, a 60. napon pedig $0,58 \pm 0,65$ ($p=0,25$). Meibom mirigy dysfunctio nem volt igazolható sem az első, sem a 30., sem a 60. napon ($p=0,40$; $p=0,25$; $p=0,52$; rendre). A Schirmer-teszt értéke a műtét előtt $25,55 \pm 8,06$ mm volt, a 60. postoperativ napon pedig $22,71 \pm 11,09$ mm ($p=0,36$). A könnyfilm felszakadási idő a beavakozás előtt $12,52 \pm 6,35$ secundum volt, a postoperativ 60. napon pedig $12,25 \pm 9,02$ secundum ($p=0,51$). A műtét előtt nem mutattunk ki jelentős corneális festődést. A műtét másnapján a hámhiány miatt még corneális festődés volt látható, azonban az ezutáni postoperativ időben nem volt festődés. Eredményeinket részleteiben a 3. táblázat mutatja.

	preoperativ	1 nap	postoperativ 30 nap	60 nap
OSDI	10,59±8,97 (7,99-13,20)	11,57±11,10 (6,88-16,25)	11,6±13,92 (7,21-15,99)	3,82±5,27 (1,59-6,04)
p		0,70	0,79	0,001
ozmolaritás (mOsm/l)	303,62±12,29 (300,13-307,11)	304,42±17,64 (297,30-311,55)	296,63±14,09 (292,19-301,08)	303,58±20,14 (295,08-312,09)
p		0,51	0,03	0,68
Schirmer- teszt (mm)	25,55±8,06 (23,16-27,95)	23,04±10,27 (18,71-27,38)	23,85±10,48 (20,45-27,24)	22,71±11,10 (17,66-27,77)
p		0,41	0,42	0,36
BUT (sec)	12,52±6,35 (10,72-14,32)	13,08±8,76 (9,54-16,62)	14,03±9,24 (11,07-16,98)	12,25±9,023 (8,44-16,06)
p		0,83	0,53	0,51
LIPCOF	0,68±0,68 (0,49-0,87)	0,69±0,47 (0,50-0,88)	0,63±0,77 (0,39-0,88)	0,58±0,65 (0,31-0,86)
p		0,21	0,85	0,25

3. táblázat: A száraz szemet jellemző paraméterek preoperativ értékei és laser in situ keratomileusis műtét utáni alakulásuk.

OSDI: szemfelszíni betegséget jellemző index (Ocular Surface Disease Index)

BUT: könnyfilm felszakadási idő (break-up time)

LIPCOF: szemhéjjal párhuzamos kötőhártya redők (Lid-parallel conjunctival folds)

Leíró statisztika: átlag±szórás és (az átlag 95% fiducia intervalluma)

p: a Wilcoxon-teszt eredménye (mindig a preoperativ értékhez képest)

Megbeszélés

A könnyfilm hyperozmolaritásnak kitüntetett szerepe van a szubjektív és objektív száraz szem panaszok kialakításában. A corneális epithelium hyperozmoláris stressze szemfelszíni gyulladásához és az epithelsejtek morfológiai elváltozásaihoz vezet.⁶⁵⁻⁶⁷

A száraz szem a népesség 5-30 %-át érintő kórkép, mely a refraktív műtétre váró páciensek közt is gyakori.⁶⁸⁻⁷⁰ A LASIK műtéten áteső, eleve száraz szemű betegek sokszor súlyos post-LASIK száraz szem tüneteket mutatnak és jóval gyakoribb közöttük a LASIK indukálta neurotrophicus epitheliopathia, mint a nem száraz szemű LASIK-el operált betegek esetén.⁷⁰ A LASIK után konfokális mikroszkóppal is kimutathatóan, jelentősen károsodik a corneális idegi innerváció.⁷¹ A hagyományos száraz szem tesztek (Schirmer teszt, BUT) nem mutatnak korrelációt a corneális idegek regenerációjával refraktív műtétek után, azonban jelentősebb összefüggést feltételeznek a könny ozmolaritása és ezen idegek regenerációja között.⁷¹

Tanulmányunkban a könny ozmolaritásának vizsgálatakor a Tomlinson és munkatársai által ajánlott, 27 év irodalmi adatainak metaanalíziséből származó határértéket vettük alapul.⁶³ A TearLab ozmométer bevezetése óta számos új eredmény látott napvilágot, amelyek tükrében több szerző a 308 mOsm/l feletti értéket javasolja a száraz szem betegség elkülönítésére.⁷²⁻⁷⁴ A TearLab hordozható, jól használható és non-invazív diagnosztikus műszer, gyorsan mér, de használata igen költséges. A készülékkel szerzett tapasztalatok a két szem között fennálló ozmolaritás különbség vizsgálatára is felhívják a figyelmet.⁷²

Az általunk is alkalmazott TearLab műszer tanulmányozása során, és más szerzők is a készülék klinikai gyakorlati alkalmazhatóságát hangsúlyozzák, és a mindennapi gyakorlatba való bevezetését javasolják a teszt kiváló hatékonysága miatt.

Tapasztalataink szerint a LIPCOF, a Schirmer- és a könnyfilm-felszakadási idő tesztek megfelelő diagnosztikus hatékonyságúnak bizonyultak a száraz szem diagnosztikájában LASIK műtét után is. Messmer és munkatársai nem találtak korrelációt a könny ozmolaritása és a klasszikus vizsgálatok eredménye között.⁷⁵

Fontos hangsúlyozni, hogy a TearLab rendszer a könny meniscus ozmolaritás viszonyairól ad tájékoztatást, és eredményéből a könnyfilm valódi ozmolaritására csupán csak következtetni tudunk. Ezért a készülékkel történő vizsgálat kimenetele önmagában nem, csak a száraz szem hagyományos diagnosztikus tesztjeivel együtt értékelhető. Mivel azonban a tünetek kialakulásában és a klinikai jelek progressziójában központi szerepe van a hyperozmolaritásnak, a teszt már a korai fázisban felhívhatja a figyelmet a száraz szem betegség lehetőségére. Versura és munkatársai a hagyományos tesztek mellett alkalmazták a TearLab készüléket ozmolaritás mérésekhez a száraz szem diagnosztikájában, és így is javasolják klinikai használatra.⁷⁶

A post-LASIK száraz szem a betegelégedettséget és a műtét kimenetelét jelentősen meghatározó tényező. Ezért a tervezett műtét előtt igen fontos a száraz szem felismerése, a műtét után pedig különösen fontos annak megfelelő kezelése.⁷⁷

Lee és munkatársai könny ozmolaritás mérést végeztek hagyományos tesztekkel LASIK és PRK kezelés előtt és utána 6 hónapig, és azt tapasztalták, hogy jobban csökken a könnytermelés LASIK műtét után, mint PRK után, és javasolják a könny pótlását minimum 6 hónapig a kezelés után.⁷⁸

Nem száraz szem betegeken végzett tanulmányunkban sem a LASIK kezelés előtt, sem a kezelés után nem figyeltük meg a száraz szemre jellemző kóros értékeket a szemfelszín vizsgálata során, a megfelelő műkönny adása mellett. A könny hyperozmolaritása a száraz szem betegség tüneteinek kialakulásában és a klinikai jelek progressziójában központi szerepet tölt be. A TearLab készülékkel történő ozmolaritás vizsgálatot érdemesnek tartjuk elvégezni a száraz szem hagyományos diagnosztikus tesztjeivel együtt. Eredményeink alapján nem találtunk szignifikáns korrelációt a könny ozmolaritása és a többi teszt eredménye között a páciensek ezen csoportjában. A LASIK kezelés tehát biztonságos a száraz szem kialakulásával kapcsolatban, megfelelő műkönny szemcsepp minimum 3 hónapig történő adása mellett.

ÖSSZEFOGLALÁS

A corneális ectasia a szaruhártya szöveteinek nem gyulladásos, öröklődő, progrediáló elvékonyodását jelenti. A leggyakoribb corneális ectasia a keratoconus, ritkább típus a pellucid marginalis degeneratio. A régi, hagyományos készülékekkel a keratectasiákat eddig csak késői stádiumban vettük észre. Egyre újabb vizsgáló eljárások jelennek meg, melyek segítségével a keratectasiák ma már a korai szakban is felismerhetőkké váltak, így korai stádiumban nyílhat lehetőség kezelésükre is.

A száraz szem betegség kialakulásában fontos tényező a könny emelkedett ozmolaritása és a könnyfilm instabilitása. A refraktív műtetre váró betegek esetén a száraz szem probléma kiemelt jelentőségű. A laser in situ keratomileusis beavatkozás során történő lebonyolítás miatt károsodik a normális könnytermelésért felelős szemfelszíni funkcionális egység. Korábban a könny ozmolaritását csak laboratóriumi módszerekkel volt lehetőség meghatározni, ma már egy műszer, a TearLab ozmométer segítségével gyorsan elvégezhető a mérés.

Célkitűzéseink voltak a collagen cross-linking kezelés hatásának vizsgálata keratoconusban és a pellucid marginalis degeneratio esetén. Másik célunk volt a könny ozmolaritásának vizsgálata egy új diagnosztikus eszközzel LASIK műtét előtt és után.

Új eredményeink:

1. Corneatopographiás indexek követésével igazoltuk, hogy a corneális cross-linking kezelés megállította a keratoconus mérhető progresszióját legalább 36 hónapon át, ezzel együtt a visusérték sem romlott tovább.
2. Isotoniás riboflavin oldat használata mellett igazoltuk a corneális vastagság jelentős intraoperatív csökkenését, mely a 3. postoperatív napon már nem volt mérhető és stabilan maradt a kezelés után legalább egy éven át.
3. Irodalmi ritkaságként beszámoltunk a pellucid marginalis degeneratio collagen cross-linking kezeléséről, Scheimpflug képalkotással végzett dokumentáció mellett. A kezelés hatékonynak bizonyult az ectatikus progresszió megállításában.
4. Bizonyítottuk, hogy száraz szem betegségben nem szenvedő betegeknél a LASIK műtéttel kapcsolatosan nem emelkedik jelentősen a könny ozmolaritása TearLab készülékkel mérve.

SUMMARY

Corneal ectasia is the non-inflammatory, heritable and progressing thinning of the corneal tissue. The most frequent corneal ectasia is keratoconus, a less frequent type is pellucid marginal degeneration. With the old and traditional equipments keratectasia could be diagnosed only in an advanced stage. New treatments have been gradually introduced, with which it is possible to diagnose these diseases in early stage thus early management can be achieved.

The increased osmolarity of the tear and tear film instability are regarded to play an important role in eye-dry syndrome development. In patients waiting for refractive surgery dry eye syndrome is of a high significance. Due to the flap created during laser in situ keratomileusis the intact innervation of the cornea is damaged which causes further injuries in the functional unit on the eye surface. Formerly, tear osmolarity could be assessed only by laboratory techniques; today however, the measurement can be easily conducted using a special device, the TearLab osmometer.

Our purposes were the investigation of the effect of collagen cross-linking in keratoconus and in pellucid marginal degeneration. Our second goal was to measure tear osmolarity using a new diagnostic device prior- and subsequent to LASIK surgery.

Our new results:

1. Corneal collagen cross-linking stopped keratoconus progression for at least 36 months which was proved by the monitoring of topographic indices. Moreover, postoperative visual acuity showed no further decrease.
2. A significant decrease in intraoperative central corneal thickness was observed when using isotonic riboflavin solution, which was not detectable 3 days after CXL treatment and remained stable for at least one year.
3. We reported a rare case of collagen cross-linking treatment in PMD, documented with Scheimpflug imaging and proved its efficiency in inhibiting ectatic progression.
4. We proved that tear osmolarity does not increase significantly after LASIK surgery in non-dry eye patients, measured by TearLab device.

IRODALOMJEGYZÉK

Hivatkozott közlemények jegyzéke:

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. Surv Ophthalmol 1998;42:297-319.
2. Karseras AG, Ruben M. Aetiology of keratoconus. Br J Ophthalmol 1976;60:522-555.
3. Krachmer JH. Pellucid marginal degeneration. Arch Ophthalmol 1978;96:1217-1221.
4. Eysteinnsson T, Jonasson F, Sasaki H, Arnarsson A, Sverrisson T, Sasaki K, Stefansson E, Reykjavik Eye Study Group: Central corneal thickness, radius of the corneal curvature and intraocular pressure in normal subjects using non-contact techniques. Acta Ophthalmol Scand 2002;80:11-15.
5. Marsich MW, Bullimore MA. The repeatability of corneal thickness measures. Cornea 2000; 19:792-795.
6. Kremer FB, Walton P, Gensheimer G. Determination of corneal thickness using ultrasonic pachometry. Ann Ophthalmol 1985;17:506-507.
7. Yaylali V, Kaufman SC, Thompson HW. Corneal thickness measurements with the Orbscan Topography System and ultrasonic pachymetry. J Cataract Refract Surg 1997;23:1345-1350.
8. Liu Z, Huang AJ, Pflugfelder SC. Evaluation of corneal thickness and topography in normal eyes using the Orbscan corneal topography system. Br J Ophthalmol 1999;83:774-778.
9. Módis L, Berta A, B Seitz. Az Orbscan cornea-topográf. Szemészet 2002;139:23-28.

10. Gonzalez-Meijome JM, Cervino A, Yebra-Pimentel E, Parafita MA. Central and peripheral corneal thickness measurement with Orbscan II and topographical ultrasound pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:125-132.
11. Rüfer F, Schröder A, Arvani MK, Erb C. Central and peripheral corneal pachymetry-standard evaluation with the Pentacam system. *Klin Monbl Augenheilkd* 2005;222:117-122.
12. O'Donnell C, Maldonado-Codina C. Agreement and repeatability of central thickness measurement in normal corneas using ultrasound pachymetry and the OCULUS Pentacam. *Cornea* 2005;24:920-924.
13. Colin J, Malet FJ. Intacs for the correction of keratoconus: Two-year follow-up. *J Cataract Refractive Surg* 2007;33:69-74.
14. Brierly SC, Izquierdo L Jr, Mannis MJ. Penetrating keratoplasty for keratoconus. *Cornea* 2000;9:329-332.
15. Wollensak G, Wilsch M, Spoerl E, Seiler T. Collagen Fiber Diameter in the Rabbit Cornea After Collagen Crosslinking by Riboflavin/UVA. *Cornea* 2004;23:503-507.
16. Mencucci R, Mazzotta C, Rossi F, Ponchietti C, Pini R, Baiocchi S, Caporossi A, Menchini U. Riboflavin and ultraviolet A collagen crosslinking: In vivo thermographic analysis of the corneal surface. *J Cataract Refractive Surg* 2007;33:1005-1008.
17. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A -induced crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135:620-627.
18. Spörl E, Raiskup-Wolf F, Pillunat LE. Biophysical principles of collagen cross-linking. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2008;225:131-137.
19. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced collagen cross linking. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:1780-1785.

20. Menter JM, Patta AM, Sayre RM, Dowdy J, Willis I. Effect of UV irradiation on type I collagen fibril formation in neutral collagen solutions. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001;17:114-120.
21. Wollensak G, Aurich H, Pham DT, Wirbelauer C. Hydration behavior of porcine cornea crosslinked with riboflavin and ultraviolet A. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:516-521.
22. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen; preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:837-845.
23. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet A corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena Eye Cross Study. *Am J Ophthalmol* 2010;149:585-593.
24. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: longterm results. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:796-801.
25. Grewal DS, Brar GS, Jain R, Sood V, Singla M, Grewal SP. Corneal collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus; one-year analysis using Scheimpflug imaging. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:425-432.
26. Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea* 2006;25:1057-1059.
27. Spoerl E, Wollensak G, Dittert DD, Seiler T. Thermomechanical Behavior of collagen-cross-linked porcine cornea. *Ophtalmologica* 2004;218:136-140.

28. Schilde T, Kohlhaas M, Spoerl E, Pillunat LE. Enzymatic evidence of the depth dependence of stiffening on riboflavin/UVA treated corneas. *Ophtalmologe* 2008;105:165-169.
29. Rocha KM, Ramos-Esteban JC, Quian Y, Herkar S, Krueger RR. Comparative study of riboflavin-UVA cross-linking and „flash-linking” using surface wave elastometry. *J Refract Surg* 2008;24:S748-751.
30. Gilbard JP, Dartt DA. Changes in rabbit lacrimal gland fluid osmolarity with flow rate. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;23:804-806.
31. Gilbard JP, Rossi SR, Gray KL. A new rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28:225-228.
32. Módis L , Fodor M , Berta A. A conjunctivalis impressziós citológia szerepe a száraz szem diagnózisában. *Szemészet* 2007;144:171-175.
33. Nelson JD, Wright JC. Conjunctival goblet cell densities in ocular surface disease. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1049-1051.
34. Ralph RA. Conjunctival goblet cell density in normal subjects and in dry eye syndromes. *Invest Ophthalmol* 1975;14:299-302.
35. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg* 2007;32:837-845.
36. Chan CCK, Charma M, Wachler BS. Effect of inferior-segment Intacs with and without C3R on keratoconus. *J Refract Surg* 2007;33:75-80.
37. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Current Eye Research* 2004;29:35-40.

38. Wollensak G, Aurich H, Wirbelauder C, Pham DT. Potential use of riboflavin/UVA cross-linking in bullous kerathopathy. *Ophtalmic Res* 2008;41:114-117.
39. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:786-1790.
40. Romppainen T, Bachmann LM, Kauffmann C, Kniestedt C, Mrochen M, Thiel MA. Effect of riboflavin-UV-A-induced collagen cross-linking on intraocular pressure measurement. *Invest Ophtalmol Vis Sci* 2007;48:5494-5498.
41. Mazzotta C, Balestrazzi A, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi T, Tommasi C, Caporossi A. Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. *Cornea* 2007;26:390-397.
42. Touboul D, Efron N, Smadja D, Praud D, Malet F, Colin J. Corneal Confocal Microscopy Following Conventional, Transepithelial, and Accelerated Corneal Collagen Cross-linking Procedures for Keratoconus. *J Refract Surg* 2012;28:769-776.
43. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:356-360.
44. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin crosslinking of the cornea. *Cornea* 2007;26:385-389.
45. Kymionis GD, Diakonis VF, Coskunseven E, Jankov M, Yoo SH, Pallikaris IG. Customized pachymetric guided epithelial debridement for corneal collagen cross linking. *BMC Ophthalmol* 2009 Aug 28;9:10. doi: 10.1186/1471-2415-9-10.
46. Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, Hersh PS. Corneal thickness changes after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year result. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:691-700.

47. Koller T, Iseli HP, Hafezi F, Vinciguerra P, Seiler T. Scheimpflug imaging of corneas after collagen cross-linking. *Cornea* 2009;28:510-515.
48. de Sanctis U, Missolungi A, Mutani B, Richiardi L, Grignolo FM. Reproducibility and repeatability of central corneal thickness measurement in keratoconus using the rotating Scheimpflug camera and ultrasound pachymetry. *Am J Ophthalmol* 2007;144:712-718.
49. Grewal DS, Brar GS, Grewal SPS. Assessment of central corneal thickness in normal, keratoconus, and post-laser in situ keratomileusis eyes using Scheimpflug imaging, spectral domain optical coherence tomography, and ultrasound pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:954-964.
50. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi O, Bovone C, Sparano MC, Balestrazzi A, Caporossi A. Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. *Am J Ophthalmol* 2008;146:527-533.
51. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, Silverman RH, Coleman DJ. Epithelial thickness in the normal cornea: three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg* 2008;24:571-581.
52. Kymionis GD, Kounis GA, Portaliou DM, Grentzelos MA, Karavitaki AE, Coskunseven E, Jankov MR, Pallikaris IG. Intraoperative pachymetric measurements during corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet A irradiation. *Ophthalmology* 2009;116:2336-2339.
53. Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, Rosetta P, Vinciguerra R, Seiler T, Epstein D. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology* 2009;116:369-378.

54. Kaya V, Utine CA, Ylmaz OF. Intraoperative corneal thickness measurements during corneal cross-linking with hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. *Cornea* 2012;31:486-490.
55. Holopainen JM, Krootila K. Transient corneal thinning in eyes undergoing corneal cross-linking. *Am J Ophthalmol* 2011;152:533-536.
56. Kymionis GD, Kounis GA, Portaliou DM, Grentzelos MA, Karavitaki AE, Coskunseven E, Jankov MR, Pallikaris IG. Intraoperative pachymetric measurements during corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet A irradiation. *Ophthalmology* 2009;116:2336-2339.
57. Ertan A, Bahadit M. Intrastromal ring segment insertion using a femtosecond laser to correct pellucid marginal corneal degeneration. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:1710-1716.
58. Forooghian F, Assaad D, Dixon WS. Successful conservative treatment of hydrops with perforation in pellucid marginal degeneration. *Can J Ophthalmol* 2006;41:74-77.
59. Stojanovic A, Zhang J, Chen X, Nitter TA, Chen S, Wang Q. Topography-guided transepithelial surface ablation followed by corneal collagen cross-linking performed in a single combined procedure for the treatment of keratoconus and pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg* 2010;26:145-152.
60. Spadea L. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg* 2010;26:375-377.
61. Kymionis GD, Karavitaki AE, Kounis GA, Portaliou DM, Yoo SH, Pallikaris IG. Management of pellucid marginal corneal degeneration with simultaneous customized photorefractive keratectomy and collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:1298-1301.

62. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-621.
63. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309-4315.
64. Höh H, Schirra F, Kienecker C, Ruprecht KW. Lid-parallel conjunctival folds are a sure diagnostic sign of dry eye. *Ophthalmologe* 1995;92:802-808.
65. Gilbard JP, Rossi SR, Gray KL. A new rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28:225-228.
66. Gilbard JP, Carter JB, Sang DN, Refojo MF, Hanninen LA, Kenyon KR. Morphologic effect of hyperosmolarity on rabbit corneal epithelium. *Ophthalmology* 1984;91:1205-1212.
67. Lemp MA, Baudouin C, Baum J et al. The definition and classification of dry eye disease: Report of the definition and classification subcommittee of the international Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:75-92.
68. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114-1119.
69. Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Results of a population-based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye. *Cornea* 1999;18:408-411.
70. Toda I, Asano-Kato N, Hori-Komai Y, Tsubota K. Laser-assisted in situ keratomileusis for patients with dry eye. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1024-1028.

71. Lee SJ, Kim JK, Seo KY, Kim EK, Lee HK. Comparison of corneal nerve regeneration and sensitivity between LASIK and laser epithelial keratomileusis (LASEK). *Am J Ophthalmol* 2006;141:1009-1015.
72. Eldridge DC, Sullivan BD, Berg MD, Lemp MA, Durrie DS. Longitudinal Variability of Tear Film Osmolarity in Normal and Dry Eye Patients. ARVO Abstract 3379/D965, 2010.
73. Foulks GN, Lemp MA, Berg M, Bhola R, Sullivan BD. TearLab™ Osmolarity as a biomarker for disease severity in mild to moderate dry eye disease. AAO Abstract PO382, 2009.
74. Sullivan BD, Eldridge DC, Berg M, Kosheleff V, Porreco A, Truitt J, Lemp MA. Diagnostic performance of osmolarity combined with subset markers of dry eye disease in an unstratified patient population. ARVO Abstract 3380/D966, 2010.
75. Messmer EM, Bulgen M, Kampik A. Hyperosmolarity of the tear film in dry eye syndrome. *Dev Ophthalmol* 2010;45:129-138.
76. Versura P, Profasio V, Campos EC. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dryeye diseases *Curr eye Res* 2010;35:553-564.
77. Ambrósio R Jr, Tervo T, Wilson SE. LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment. *J Refract Surg* 2008;24:396-407.
78. Lee JB, Ryu Ch Kim J, Kim EK, Kim HB. Comparison of tear secretion and tear film instability after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:1326-1331.

Iktatószám: DEENKÉTK/295/2013.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

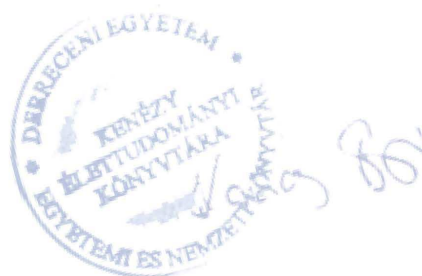
Jelölt: Hassan, Ziad

Neptun kód: EYENXS

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

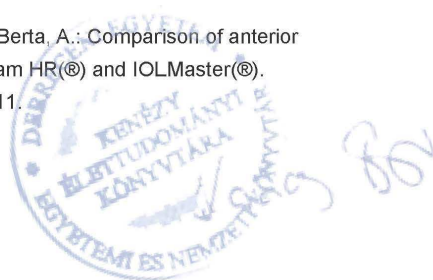
A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Hassan, Z.**, Módis, L., Szalai, E., Berta, A., Németh, G.: Intra- and postoperative corneal thickness changing after collagen cross-linking therapy.
Eur. J. Ophthalmol. "accepted by publisher", 2013.
IF:0.912 (2012)
2. **Hassan, Z.**, Németh, G., Módis, L., Szalai, E., Berta, A.: Collagen cross-linking in the treatment of pellucid marginal degeneration.
Indian J. Ophthalmol. Epub ahead of print (2013)
IF:0.797 (2012)
3. **Hassan, Z.**, Szalai, E., Módis, L., Berta, A., Németh, G.: Assessment of corneal topography indices after collagen crosslinking for keratoconus.
Eur. J. Ophthalmol. 23 (5), 635-640, 2013
DOI: <http://dx.doi.org/10.5301/ejo.5000249>
IF:0.912 (2012)
4. **Hassan, Z.**, Szalai, E., Berta, A., Módis, L., Németh, G.: Assessment of tear osmolarity and other dry eye parameters in post-LASIK eyes.
Cornea. 32 (7), e142-145, 2013
IF:1.746 (2012)



További Közlemények

5. Németh, G., **Hassan, Z.**, Szalai, E., Berta, A., Módis, L.: Scheimpflug imaging in anterior megalophthalmos.
Indian J. Ophthalmol. 61 (1), 32-35, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0301-4738.105052>
IF:0.797 (2012)
6. Németh, G., **Hassan, Z.**, Csutak, A., Szalai, E., Berta, A., Módis, L.: Repeatability of ocular biomechanical data measurements with a Scheimpflug-based noncontact device on normal corneas.
J. Refract. Surg. 29 (8), 558-563, 2013
IF:2.474 (2012)
7. Németh, G., **Hassan, Z.**, Szalai, E., Berta, A., Módis, L.: Anterior segment parameters measured with two optical devices compared to ultrasonic data.
Eur. J. Ophthalmol. 43 (3), 177-182, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5301/ejo.5000214>
IF:0.912 (2012)
8. Németh, G., **Hassan, Z.**, Szalai, E., Berta, A., Módis, L.: Analysis of Age-Dependence of the Anterior and Posterior Cornea With Scheimpflug Imaging.
J. Refractive Surg. 29 (5), 326-331, 2013
DOI: <http://dx.doi.org/10.3928/1081597X-20130301-01>
IF:2.474
9. 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. 38 (3), 485-494, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2011.10.027>
IF:2.527
10. Németh, G., **Hassan, Z.**, Módis, 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:1.042



11. Szalai, E., Berta, A., Németh, G., **Hassan, Z.**, Módis, L.: Anterior chamber depth measurements obtained with Pentacam HR(®) imaging system and conventional A-scan ultrasound.
Ophthalmic Surg. Lasers Imaging. 42 (3), 248-253, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3928/15428877-20110210-04>
IF:1.042

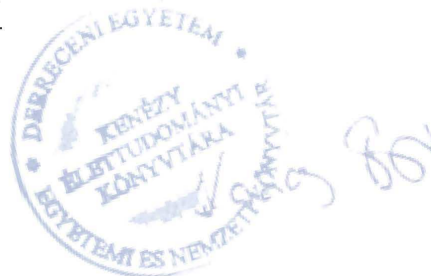
12. Németh, G., **Hassan, Z.**, Szalai, E., Berta, A., Módis, L.: Comparative analyses of white-to-white and angle-to-angle distance measurements with IOLMaster and Visante OCT.
J. Cataract. Refract. Surg. 36 (11), 1862-1866, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.05.017>
IF:2.942

13. Csutak, A., Silver, D.M., Tőzsér, J., Steiber, Z., Bagossi, P., **Hassan, Z.**, Berta, A.: Plasminogen activator inhibitor in human tears after laser refractive surgery.
J. Cataract. Refract. Surg. 34 (6), 897-901, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2008.02.024>
IF:2.508

14. Módis, L., Sohajda, Z., Komár, T., **Hassan, Z.**, Berta, A.: Die klinisch-pathologischen Merkmale des Keratoglobus.
Klinische Monatsblat. Augenheilkunde. 222 (6), 505-508, 2005.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-858171>
IF:0.412

15. Csutak, A., Silver, D.M., Tőzsér, J., **Hassan, Z.**, Berta, A.: Urokinase-Type Plasminogen Activator to Prevent Haze after Photorefractive Keratectomy, and Pregnancy as a Risk Factor for Haze in Rabbits.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45 (5), 1329-1333, 2004.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1167/iov.03-0881>
IF:3.577

16. Csutak, A., Tőzsér, J., Békési, L., **Hassan, Z.**, Berta, A., Silver, D.M.: Plasminogen activator activity in tears after excimer laser photorefractive keratectomy.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 41 (12), 3743-3747, 2000.
IF:4.373



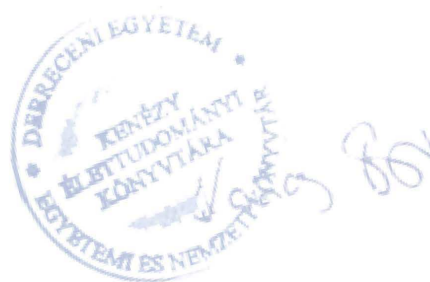
17. **Hassan, Z.**, Lampé, Z., Békési, L., Berta, A.: Excimer laser photorefractive keratectomy with different ablation zones.
Acta Chir. Hung. 36, 122-124, 1997.

Összesített impakt faktor: 29.447

Összesített impakt faktor: (értekezés alapjául szolgáló közlemények esetén): 4.367

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

Debrecen, 2013.09.06



TÁRGYSZAVAK

collagen cross-linking, corneális ectasia, cornea topographia, cornea vastagság, keratoconus, könny ozmolaritás, pellucid marginalis degeneratio, Pentacam, TearLab

KEYWORDS

collagen cross-linking, corneal ectasia, corneal topography, corneal thickness, keratoconus, pellucid marginal degeneration, Pentacam, tear osmolarity, TearLab

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Németh Gábornak, hogy munkámban mindvégig mellettem állt és az értekezés összeállításában is nélkülözhetetlen segítséget nyújtott.

Köszönöm Dr. Módis László Professzor Úrnak a témával kapcsolatos folyamatos irányítást, útmutatást és az ötleteket.

Köszönöm Dr. Szalai Eszternek a kutatómunkában való folyamatos közreműködését, részvételét, támogatását és a segítségét.

Köszönöm Dr. Berta András Professzor Úrnak, a Szemklinika Intézetvezetőjének, hogy lehetővé tette az DEOEC Szemklinika és az Orbident Kft. együttműködését mind gyakorlati, mind tudományos téren, kutatásaimban segítséget nyújtott, biztatott és végig lelkesített.

Köszönöm Nagy Enikőnek és munkatársaimnak, akik a betegvizsgálatokban, az adatgyűjtésben és azok feldolgozásában is nélkülözhetetlenek voltak.

FÜGGELÉK

Az értekezéshez alapjául szolgáló 4, angol nyelvű közlemény másolata.