MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Új lehetőségek a szaruhártya betegségek diagnosztikájában és sebészi kezelésében

Dr. Módis László

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum,

Szemészeti Klinika



Debrecen, 2010

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék	1
Bevezetés	5
Rövid anatómiai és fiziológiai áttekintés	5
A szaruhártya korszerű vizsgálatának lehetőségei	8
A keratometriától a háromdimenziós cornea topográfiáig	10
A szaruhártya vastagság mérése	12
Spekulár mikroszkópia	13
A conjunctivális impressziós citológia (CIC)	14
A korszerű transzplantációs módszerek a szemfelszín és corneális folyamatok kezelés	sében 15
Az amnion membrán transzplantáció (AMT)	15
HLA tipizálás, mint a graft túlélés lehetőségének eszköze	15
Hátsó lamelláris keratoplasztika	16
Célkitűzések	18
Betegek és módszerek	20
A szaruhártya törőerejének meghatározására szolgáló műszer	20
Cornea topográfia	20
A szaruhártya törőerejének és vastagságának meghatározására szolgáló műszerek	21
Pásztázó réslámpás, Orbscan cornea topográfia	21
Scheimpflug-elven működő cornea topográfia	23
A szaruhártya vastagságának meghatározására szolgáló műszerek	25
Ultrahang A-scan	25
Anterior Chamber Master (ACMaster)	25
A corneális endothelium és a szaruhártya vastagságának meghatározására szolgáló műszerek	26

Non-kontakt spekulár (endothel) mikroszkópia	
Kontakt spekulár mikroszkópia	
Az endotheliális sejtsűrűség korrigálása	
A vizsgálatokban résztvevők beválogatásának és vizsgálatának általános szemp	ontjai 28
Az egyes vizsgálatokban részt vevő egyének és vizsgálati stratégiák	
Háromdimenziós Orbscan topográfia	
Normális szemek szaruhártya vastagsága különböző műszerekkel mérve	
Egészséges szemek szaruhártya vastagsága PCI technikával vizsgálva	
Scheimpflug topográfia és pachymetria	
Cornea topográfia és pachymetria keratoglobus esetében	
Szaruhártya vastagság keratoplasztika után	
A corneális endothelium vizsgálata egészségesekben és keratoplasztika után.	
A corneális endothelium vizsgálata diabetes mellitusban	
Cornea konzerváló folyadékok összehasonlító vizsgálata	
A cornea konzerválás módszertana	
Mikrokeratom vizsgálata	
Conjunctivális impressziós citológia a száraz szem diagnosztikájában	
Amnion membrán transzplantációval kezelt esetek	
HLA tipizált corneák beültetése	
Endotheliális keratoplasztika	
Statisztika	
Eredmények	
A cornea összterületének törőereje és elevációja Orbscan topográfiával mérve	
A szaruhártya vastagsága Orbscan topográffal meghatározva	
A szaruhártya vastagság meghatározása Orbscan topográffal és hagyományos n	nűszerekkel 46
A szaruhártya vastagsága PCI technikával és ultrahanggal vizsgálva	

A cornea összterületének törőereje, elevációja és vastagsága Scheimpflug t	opográfiával 48
A szaruhártya vastagsága Scheimpflug topográffal és ultrahanggal mérve	
Cornea topográfia és pachymetria keratoglobus esetében	
A szaruhártya vastagság keratoplasztika után	
A normális corneális endothelium	
A corneális endothelium szaruhártya-átültetés után	
A corneális endothelium diabetes mellitusban	
Cornea konzerváló folyadékok összehasonlító vizsgálata	
A cornea konzerválás módszertana	60
Eredmények mikrokeratommal	63
Conjunctivális impressziós citológia a száraz szem diagnosztikájában	67
Amnion membrán transzplantációval kezelt esetek	69
Eredmények HLA tipizált corneák beültetése után	71
Eredmények endotheliális keratoplasztika után	73
Megbeszélés	75
Az Orbscan cornea topográfia	75
A normális szaruhártya vastagsága	77
A gyakorlatban használt pachymeterek összehasonlítása	79
Scheimpflug-elven működő cornea topográf és pachymeter	
A szaruhártya vastagsága kóros körülmények között	
A keratoglobus, mint ritka cornea ectasia	
A cornea vastagsága keratoplasztika után	
A normális corneális endothelium vizsgálata	90
A corneális endothelium vizsgálata perforáló keratoplasztika után	
A corneális endothelium vizsgálata diabetes mellitusban	96
Cornea konzerválás és a Debreceni Szembank	
Mikrokeratomok a szaruhártya sebészetben	

Conjunctivális impressziós citológia a száraz szem diagnosztikájában	
Amnion membrán transzplantáció a szaruhártya betegségek kezelésében	
Keratoplasztika és HLA tipizálás	
Az endotheliális keratoplasztika	
Új eredmények összefoglalása	
Nemzetközi vonatkozású új eredmények	
Hazai vonatkozású új eredmények	
Az eredmények gyakorlati hasznosítása	
Irodalomjegyzék	
Köszönetnyilvánítás	
Publikációk	153

Bevezetés

Rövid anatómiai és fiziológiai áttekintés

A szaruhártya a szemgolyó rostos burkának elülső, külvilág felé eső része, amely óraüvegszerűen illeszkedik a sclerához. Átmérője egészséges felnőtt emberben horizontálisan átlagosan 11-12 mm, vertikálisan 10-11 mm. Görbületi sugara 7,6-7,8 mm, amely 42-44 dioptria (D) törőerőnek felel meg. Vastagsága centrálisan 540 μm, amely a limbus felé vastagodva eléri a 670-680 μm-t. Születés után a cornea fejlődése még nem fejeződik be, jellemzőit, méreteit 1 és 2 éves kor között éri el.¹

A normális humán szaruhártya öt rétegből áll, amelyek a következők: epithelium corneae, membrana limitans anterior (Bowman), substantia propria corneae (stroma corneae), membrana limitans posterior (Descemet) és endothelium corneae.

Az epithelium 6-8 soros el nem szarusodó laphám, amelynek átlagos vastagsága 50 μm. A legalsó sejtréteg a bazális sejtekből áll, amelyek henger alakúak, a felszín felé haladva fokozatosan ellapulnak. A középső hámrétegekben a szárnyas sejtek, majd a felszínen a superficiális sejtek foglalnak helyet. Az utóbbiak microvillusaihoz kapcsolódik a könnyfilm. A Bowman membrán 8-15 μm vastagságú. Kollagénrost (IV-es típus) és glycosaminoglycan (GAG) alkotja, de az itt lévő rostok vékonyabbak és rövidebbek a stroma rostjainál. Többek között a Bowman membrán biztosítja a cornea szilárdságát és szerepe van a cornea védekező és hegesedési folyamataiban is.²⁻⁴

A stroma alkotja az egész cornea vastagságának 90%-át. Kollagénrostok és GAG-ok (chondroitinszulfát, chondroitin, keratánszulfát) képezik a cornea lamellák strukturális alapját. Ezek az óriásmolekulák kifejezett vízkötő képességgel rendelkeznek, duzzadásra hajlamosak.

A GAG-ok proteoglycanokon keresztül kapcsolódnak a kollagénrostokhoz, amelyek rendkívül rendezett módon 2 µm vastagságú lamellákba rendeződnek, biztosítva a szaruhártya transzparenciáját. A lamellák közé módosult fibrocyták, keratocyták vannak beágyazva.

A 10 μ m vastagságú Descemet membrán elülső csíkozott és hátulsó csíkozatlan zónából áll, utóbbi az endothelsejtek bazális membránjának tekinthető.⁵

Az endothelium 4 μm vastagságú, egyrétegű, lapos, hatszög alakú sejtek alkotják, amelyek zonula occludensszel kapcsolódnak egymáshoz (1. ábra). Egy felnőtt ember corneája átlagosan 2700-3200 endothelsejtet tartalmaz mm²-enként.⁶⁻⁸

Számuk az életkor előrehaladtával fokozatosan csökken, évente átlagosan 0,5%-kal.⁹ A sejtek osztódásra nem képesek, az elpusztult sejtek helyét a környező sejtek megnyúlása pótolja (1. ábra). Ezen sejtek kettős feladatot látnak el, egyrészt barriert képeznek a stroma és a csarnokvíz között (csarnokvíz-cornea gát), másrészt aktív pumpamechanizmussal dehidrált állapotban tartják a szaruhártyát, lehetővé téve annak transzparenciáját.¹⁰

Amennyiben az endothelsejtek száma egy kritikus érték alá csökken, a szaruhártya integritása sérül, reverzibilisen, majd irreverzibilisen ödémássá válik, elveszti átlátszóságát és következményes látásromlás alakul ki.⁸⁻¹²



1. ábra. A corneális endothelium normális és kóros viszonyok között. Az egészséges endothelsejtek barriert képeznek az elülső csarnok és a stroma között, aktív pumpamechanizmussal állandóan dehidráltan tartják a corneát (a). A sejtek pusztulásával ez az egyensúly felborul, a stroma ödémás lesz, a keratocyták száma csökken (b).

A normális cornea nem tartalmaz ereket. Anyagcseréje a limbus körüli conjunctivális érrendszer széli hurokhálózatán és a ciliaris érrendszer sclerális erein, valamint a csarnokvíz felől diffúzió útján zajlik. A cornea hámja az oxigént a levegőből nyeli el. Érző idegei a n. trigeminus I. ágából erednek. Az idegek velőshüvely nélküliek, szabadon végződnek az epithelium sejtjei között.¹³

Ez a viszonylag egyszerű felépítésű, de ugyanakkor szuperorganizált szöveti szerkezet teszi lehetővé a szaruhártya görbületi sugarának, állandó dehidráltságának, ezáltal transzparenciájának fenntartását.

A szaruhártya korszerű vizsgálatának lehetőségei

A cornea fent leírt rétegeinek és jellemzett tulajdonságainak megítélésére az elmúlt száz évben a klinikai gyakorlatban a hagyományos keratometria (Javal) és réslámpás vizsgálat állt rendelkezésre. Az utóbbi évtizedek vívmánya volt az ultrahangos szaruhártya vastagság mérés (pachymetria), az endothel vagy spekulár mikroszkóp és a számítógépes cornea topográfia megjelenése.

A digitális technika ugrásszerű fejlődése, mint a képrögzítő és digitalizáló eljárások elterjedése, a kamerák érzékenységének, felbontásának növekedése, a nagy teljesítményű számítógépek térhódítása, a lézer technika megjelenése az elmúlt években szinte forradalmasította az elülső szegment diagnosztikát és a műtéti lehetőségeit.

A cornea anatómiai és fiziológiai tulajdonságainak feltérképezésére speciális eszközök jelentek meg. A szaruhártya törőerejének mérése immár nemcsak az elülső, hanem a hátsó felszínen is lehetséges, a görbület mellett az alakja is jobban vizsgálható az elevációs topogramok segítségével. Továbbá ezen készülékkel egyidejű pachymetriai vizsgálatokra is lehetőség nyílik, mindez a cornea érintése nélkül, egészen a limbusig kiterjesztve. Ezek az úgynevezett háromdimenziós (3D) topográfok a bulbus egész elülső szegmentumát is képesek feltérképezni és sokszor a szemlencse denzitását is mérik. Az endotheliális morfológia megítélésére szintén non-kontakt elven működő spekulár mikroszkópok kerültek kifejlesztésre, amelyekkel sokkal gyorsabb a vizsgálat és a fertőzések átvitelének esélye is lényegesen csökken. Végül, de nem utolsó sorban ezek a műszerek szintén alkalmasak a cornea vastagságának a mérésére.¹⁴⁻¹⁶

A szaruhártya mindezen tulajdonságainak ismerete a mindennapi szemészeti gyakorlatban egyre fontosabb tényezővé válik. A törőerő és a vastagság meghatározása nélkülözhetetlen az ectatikus kórképek diagnosztikájában, követésében, a kontaktlencse illesztésben, illetve a

8

lencseviselés komplikációinak felismerésében, a cornea különböző műtéteinek (refraktív sebészeti eljárások, szaruhártya-átültetés) tervezésében, követésében.¹⁷⁻²⁶ Továbbá a pachymetriai adatok ismerete segítséget nyújthat a száraz szem, a diabeteses keratopathia felismerésében, illetve újabban része a glaucoma korszerű diagnosztikájának is.²⁷⁻³³

A korszerű képalkotó diagnosztika mellett elterjedőben vannak olyan szemi-invazív technikák, mint az impressziós citológia, amelyek egyre jelentősebb szereppel bírnak a már említett száraz szem felismerésében.³⁴⁻³⁵ Ennek a módszernek a nagy előnye, hogy a lenyomatok nemcsak a gyakorló klinikusok számára nyújtanak többletinformációt, hanem a mintákat immuncitokémiai, genetikai analízisnek is alá lehet vetni és ennek segítségével újabb diagnosztikus és kutatási távlatok nyílnak meg.

A diagnosztikus műszerezettség fejlődésével párhuzamosan, hasonló okokból, a műtéti technikák is fejlődtek. A refraktív és transzplantációs sebészi beavatkozásokhoz nagy precizitású mikrokeratomok és lézerek jelentek meg. Ezek jóvoltából a korábbi hagyományosnak mondható, perforáló keratoplasztika (teljes vastagságú cornea átültetés) mellett olyan új eljárások kerültek kifejlesztésre, amelyek csak a szaruhártya kóros rétegének átültetésével járnak.³⁶⁻³⁷ A magas rizikócsoportba tartozó átültetések esetén pedig a molekuláris diagnosztika térhódításával lehetőség nyílt a graft élettartamának növelésére. A szemfelszíni betegségek kezelésének új formájában széles körben elterjedt az amnion membrán transzplantáció.³⁸⁻⁴¹

A korszerű műszerekkel történő vizsgálatok, mérések, sebészeti beavatkozások előtt szükségesnek látszik természetesen a készülékek, műszerek megismerésén kívül a velük való mérések pontosságának, reprodukálhatóságának, megbízhatóságának tesztelése. Szintén velük szemben támasztott igény, hogy összevessük a mért adatokat a hagyományos, konvencionális gépekkel nyert számadatokkal mind egészséges, mind patológiás corneák esetében.

9

Az alábbiakban áttekintjük a korszerű corneális diagnosztikához szükséges eszközöket, műszereket és módszereket.

A keratometriától a háromdimenziós cornea topográfiáig

A szaruhártya legfontosabb paramétereinek meghatározására - mint a törőerő és a vastagság több száz éve folynak kísérletek. Christopher Scheiner 1619-ben elsőként próbálta meghatározni a cornea görbületi sugarát, a szaruhártyáról visszaverődő képek méretét hasonlította össze ismert görbületi sugarú üveggolyókról visszaverődő képek méretével. Az első valódi keratométert Ramsden készítette 1769-ben, majd ezt a XIX. század közepén egymástól függetlenül von Helmholtz és Emil Javal tökéletesítette és állította elő ma is ismert formájában. Henry Good, akinek a nevéhez fűződik az első keratoscop, 1847-ben közölte asztigmiás szemekről tett megfigyeléseit. A XIX. század végén (1880) Antonio Placido mutatta be a photokeratoscopot, amely a corneára vetíthető koncentrikus fekete és fehér gyűrűkből állt, és a modern cornea topográfokban ma is használatos.

Korábbi vizsgálók a corneát szférikus centrális (optikai) és aszférikus perifériás részre osztották.⁴² A cornea topográf megjelenéséig ez a nézet tartotta, illetve még ma is tartja magát. Ennek a felosztásnak anatómiai és gyakorlati jelentősége van, főként a refraktív sebészeti eljárások elterjedése miatt.⁴³⁻⁴⁵ A centrális zóna - amely általában 4 mm átmérőjű - különféleképpen definiálható; a törőerő változása ezen a részen egyesek szerint 0,25 D, más szerzők szerint 1,0 D alatt van.⁴⁶⁻⁴⁷ Ez a terület úgy is meghatározható, hogy a görbületi sugár változása a 0,05 mm-t nem haladja meg. Ez a centrális (optikai) régió magában foglalja:

1. az anatómiai középpontot (a limbustól mért egyenlő távolság)

2. az optikai tengelyt (amely a cornea görbületének centrumát a szemlencse görbületének centrumával köti össze)

3. a pupilláris tengelyt (amely a cornea görbületének centrumát a pupilla centrumával köti össze)

4. a látás vonalát (amely a fixációs pontot a pupilla centrumával köti össze)

5. a visus tengelyét (amely a redukált szem csomópontját a retina foveola centralisával köti össze).

A szaruhártya elülső felszínéről cornea topográfiai vizsgálatokkal korábban bizonyítottuk, hogy a cornea elülső felszíne aszimmetrikusan aszférikus felszínként is felfogható, egyszerűsítve egy szferocilindrikus lencseként modellezhető.⁴⁸⁻⁵¹ A normálisan detektált ötféle topográfiai alakzat valószínűleg a normális szaruhártyafelszín különböző, egymásba alakuló formáit mutatja a szférikustól a tórikusig.

A cornea topográfok azonban néhány évtizede hatalmas fejlődésen mentek át az úgynevezett háromdimenziós topográfok elterjedésével. Ezeknek a készülékeknek a közös jellemzője, hogy a valódi fénytörés elve alapján működnek, minden irányból digitális réslámpás fényképfelvétel-sorozatot készítenek a szem elülső szegmentumáról (Orbscan). Képesek a cornea valódi alakját, görbületét megjeleníteni, amit elevációs topogramnak nevezünk. Az így keletkezett topogramok függetlenek a vizsgáló tengelytől és az orientációtól. A Placido korong adatai tehát nem szükségesek a valódi 3D topográfiához, hiszen minden topogram a valódi elevációból számított.¹⁴⁻¹⁶ Ebből következően az eleváció és a görbületi sugár topogramjai különbözőek. Ez a különbség klinikailag szignifikáns, ami különösen igaz egyenetlen felszín, görbület esetén, mint nagyfokú asztigmia, keratoconus, különböző hegek, vagy a szaruhártya-átültetés utáni állapotok.

A 3D topográfok legújabb modellje a Pentacam. A készülék a Scheimpflug-elven működik. Míg a hagyományos fotózásban a tárgy, a fényképező lencséje és a film síkja egymással párhuzamos, a Scheimpflug kamera esetében ezek a síkok szöget zárnak be és egy pontban metszik egymást. Ha a film és a leképezni kívánt tárgy síkja 90 fokot zár be és ezt a lencse

11

síkja osztja ketté, 1:1 arányú leképezés érhető el. Ennek a szem fotózása során az lesz az előnye, hogy nagy látószögű, az optikai tengely mögötti képletekről is éles kép keletkezik. A készülék nemcsak cornea topográfia (tangenciális és szagittális), pachymetria, elülső csarnok adatok (mélység, szög, térfogat) és 3D elülső szegmentum modell meghatározására és előállítására képes, hanem a szemlencsét átvilágítva denzitometriai számításokat is végez. Ebből az öt funkcióból adódik a műszer neve is.

A szaruhártya vastagság mérése

A cornea vastagságának meghatározására számos technika áll rendelkezésre, mint az ultrahangos és optikai pachymetria, optikai koherencia tomográfia, a már említett Pentacam topográfia, interferometria, ultrahangos biomikroszkópia, konfokális mikroszkópia és nem utolsó sorban a spekulár mikroszkópia.^{10-16,52-59} Ezen mérőeljárások közül a szemészeti gyakorlatban leginkább az ultrahangos pachymetria terjedt el, amelynek hazai bevezetésében magunk is részt vettünk.^{60,61} Akut és krónikus kórfolyamatok képesek befolyásolni a szaruhártya vastagságát, amelyek közül a keratoconus, a glaucoma, illetve a diabetes mellitus kiemelt jelentőséggel bír.^{17,19-21,27-29,62,63} Ezen paraméter ugyanakkor felvilágosítást ad a cornea állapotáról számos gyógyszeres kezelés kapcsán, illetve refraktív és cataracta sebészeti beavatkozás után.^{11,12,22-26,64-66} Az ultrahangos pachymeter elvi alapja az, hogy a vizsgálófej által kibocsátott ultrahangnyaláb a szaruhártya eltérő akusztikai keménységű elülső és hátulsó felületéről késéssel reflektálódik.^{52,67}

Az optikai módszerek, főleg a parciális koherencia interferometria (PCI) technika jelentősen nagyobb felbontóképességgel rendelkezik, mint az irodalomban leggyakrabban használt szemészeti ultrahang.⁶⁸⁻⁷⁰

Korábban a Debreceni Szemklinika hazai vonatkozásban elsőként és a nemzetközi irodalomban is az elsők között számolt be mind a törőerő, mind a pachymetria modern vizsgálómódszereiről és eredményeiről.^{48-51,60,61,71,72}

Spekulár mikroszkópia

A spekulár mikroszkópia alkalmas a szaruhártya endotheliumának strukturális és funkcionális non-invazív vizsgálatára. A spekulár mikroszkópiát 1968-ban Maurice fejlesztette ki, a klinikai gyakorlatba Laing, valamint Bourne és Kaufman vezette be.⁷³⁻⁷⁵ A fény 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).⁷⁶ A levegő refraktív indexe 1,000, a könnyé 1,337, a corneáé 1,376, a csarnokvízé pedig 1,336.⁷⁶⁻⁷⁹ Ezen ismert törésmutatók segítségével kiszámolták, hogy a fény 0,022%-a az endothelium-csarnokvíz határfelületről verődik vissza.⁷⁶ Az endotheliális sejtrétegről visszaverődő megfelelő szélességű fénysugarat felfogva az endothelsejtek megjeleníthetőek.

Két típusa létezik a spekulár mikroszkópoknak, a kontakt, illetve a non-kontakt készülék. A kontakt endothel mikroszkóp mérőfeje a szaruhártya felszínét kissé benyomja, így a módszer elvégzése helyi érzéstelenítést tesz szükségessé. A non-kontakt eszköz automata fókusz technológiával rendelkezik, a szaruhártya érintésével nem jár. A szabályos fényvisszaverődés során nyert kép (spekulár terület) nagysága és alakja függ a visszaverő felület görbületétől. Sima felület esetén a leképzett terület és a kapott kép egyenlő nagyságú, míg gömbfelület esetén minden tengelyében kicsinyített kép keletkezik. A kontakt endothel mikroszkópok tehát a szaruhártya görbületét kiegyenesítve, mint sima felszínről alkotnak egyenlő nagyságú képet, míg a non-kontakt mikroszkópokkal kicsinyített spekulár területet nyerünk a visszaverődő fénynyaláb felfogásával és a képernyőn való megjelenítésével.⁸⁰

13

A cornea legbelső rétegét alkotó endothelsejtek vizsgálatára a kontakt és non-kontakt spekulár mikroszkópokon kívül a konfokális mikroszkópia is alkalmas.⁸¹ Az endotheliális sejtsűrűség fontos markere a cornea státuszának, számos betegség, trauma, illetve kémiai anyag vezethet a sejtszám csökkenéséhez. A sejtek átlagos mérete az egyik jelzője a sejtsűrűség csökkenésének.^{77,80} A variációs koefficiens (sejtterület standard deviációja/átlagos sejtterület) a sejtek méretbeli változatosságát írja le, amely paraméter hosszú ideig tartó kontaktlencse viselet, illetve diabetes mellitus esetén növekedett értéket mutat (polimegitizmus).^{20,21,80-83} Mivel a corneális endothelsejtek emberben nem osztódnak, az elpusztult sejtek helyét a szomszédos sejtek foglalják el alakjuk megváltoztatásával, felszínük megnövelésével.⁷⁻¹⁰ Ezáltal az individuális sejtek mérete növekszik, melyre a variációs koefficiens emelkedett értékéből következtethetünk.^{10,80} Az egészséges szaruhártya endothelsejtjeinek több mint 60%-a hatszögletű, ezen érték alatt pleomorfizmusról van szó.⁸⁰

A conjunctivális impressziós citológia (CIC)

A conjunctivális impressziós citológia (CIC) könnyen elvégezhető, jól dokumentálható és megbízható standardizált teszt, amely alkalmazásával a szem felszínéről kapunk fontos morfológiai információt. Segítségével tanulmányozható az epitheliális sejtek károsodása, a kehelysejtek mennyiségi és minőségi változása, és esetleges gyulladásos sejtek jelenléte is. Egbert számolt be elsőként erről a szemfelszíni sejtek nyerésére bevezetett egyszerű, ismételhető, non-invazív módszerről, amelynek több standardizált változata ismert, legelterjedtebb az 1983-ban Nelson által közölt séma.⁸⁴⁻⁸⁶

A CIC-et leggyakrabban a száraz szem kutatásában, újabban diagnosztikájában alkalmazzák. Használatos továbbá limbális őssejt elégtelenség, metapláziás és tumorózus kötőhártya folyamatok kimutatásában, refraktív sebészeti beavatkozások után a szemfelszíni folyamatok nyomon követésében, újabban glaucoma ellenes cseppek szemfelszínre gyakorolt hatásának elemzésében, immuncitológiával, PCR technikával kiegészítve különböző etiológiájú kötőhártya gyulladások elkülönítésében.⁸⁷⁻⁹³

A korszerű transzplantációs módszerek a szemfelszín és corneális folyamatok kezelésében

A szaruhártya-átültetésekhez elengedhetetlen a jól felszerelt, megfelelő minőségi követelmények ("quality control") között működő szembank. A Debreceni Egyetem Szemészeti Klinikáján 1994 óta működtetjük a Szembankot, amely csatlakozott az Európai Szembank Társasághoz és annak szigorú minőségi követelményei szerint tevékenykedik.^{94,95}

Az amnion membrán transzplantáció (AMT)

Az amnion membrán transzplantáció (AMT) 1940 óta – amikor Rötth András beszámolt alkalmazásának első eredményeiről – többszöri reneszánszát éli.⁹⁶ Az AMT legújabb megjelenését 1995-től számíthatjuk, amikor Kim és Tseng kísérletes anyagon bizonyította hatásosságát a szemfelszín károsodásaiban.⁹⁷ Ezután az AMT-t kiterjedten kezdték alkalmazni klinikai vonatkozásban is. Kísérletes vizsgálatok egyre jobban megvilágították hatásmechanizmusát, kiemelték mechanikai és reepithelizációt elősegítő effektusát.⁹⁷⁻⁹⁹ A klinikai közlések váltakozó sikerekről számoltak be és lassan alakult ki műtéti indikációs területe, amely sok vonatkozásban ma is vitatott.

HLA tipizálás, mint a graft túlélés lehetőségének eszköze

Néhány éve ünnepelte a világ szemész társadalma az első sikeres humán szaruhártya-átültetés centenáriumát (Zirm, 1905), ám a keratoplasztikák műtéti kimenetelének sikerességében nagy változások nem történtek. A precíz műtéti technikák elsajátítása és a korszerű műszerek

használata mellett alkalmazott immunszuppresszív terápia ellenére is kialakuló fő problémát a transzplantátumok kilökődése okozza. A medicina más területein történő transzplantációk sikerességének pozitív változása mellett elgondolkodtató, hogy miért éppen a szaruhártya, amelyet immunológiai privilégium helyzetében lévő szövetnek tekintünk, túlélési görbéje nem változott jelentősen az elmúlt évszázad alatt. A transzplantátumok 10 éves túlélése átlagosan csak mintegy 60%-ra tehető.¹⁰⁰ Számos keratoplasztika regiszterben a műtéti indikáció tekintetében az ismételt átültetések az első vagy előkelő helyen szerepelnek.¹⁰¹⁻¹⁰³ Szerv- és szövetátültetések esetében általánosan ismert és elfogadott tény, hogy a donor és a recipiens HLA (Human Leukocyta-A) antigénjeinek egyezése elősegíti a transzplantátumok túlélését, a keratoplasztika esetében azonban az egyezés szükségessége még ma is vitatott. Azonos vagy közel azonos HLA típusú szaruhártya szövetek beültetése esetén a kilökődési reakciók száma sok esetben jelentősen csökkent, ám ellentmondásos eredmények is születtek. Ezen ellentmondás elsősorban az USA-ban és az Európában végzett műtétek eredményére vonatkozik, és a legfőbb oka a HLA tipizálási módszerek különbözőségében keresendő.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Újabban azt is kimutatták, hogy a HLA antigének egyezése nemcsak a magas, hanem a normál rizikójú prognosztikai csoportban is pozitív hatással van a beültetett transzplantátum életképességére.107-108

Hátsó lamelláris keratoplasztika

A lamelláris keratoplasztikák több évtizede terjedtek el szerte a világon, és ezen műtéti megoldások ma a technikai fejlődésnek köszönhetően másodvirágzásukat élik. Az elülső lamelláris átültetések között magyar úttörő személyiséget is találhatunk, mint pl. Alberth, aki munkatársaival együtt vegyi sérülések esetén alkalmazta sikerrel ezt a technikát.¹⁰⁹⁻¹¹⁰

A hátsó lamelláris formáról elsőként Tillet számolt be 1956-ban, de ezt követően a technika néhány évtizedre feledésbe merült.¹¹¹ A 90-es évek végén Melles és mtsai. kezdték el a hátsó

lamelláris keratoplasztikát rutinszerűen alkalmazni ("posterior lamellar keratoplasty", PLK).¹¹²⁻¹¹³ A műtét során 7,5 mm átmérőjű donor szövetet implantáltak 9 mm-es sclera seben keresztül. Röviddel ezt követően kevés módosítással az USA-ban is elterjedt a módszer ("deep lamellar endotehlial keratoplasty", DLEK).¹¹⁴ Majd Melles is módosította a technikát, 9 mm-es donorszövetet használt, amelyet összehajtva jutatott az elülső csarnokba 5 mm-es sclera seben keresztül.¹¹⁵ A sclera sebet ekkor már varratok nélkül zárták. Az USA-ban a módszert kis sebben történő mély hátsó lamelláris keratoplasztikának nevezték el ("small incision" DLEK).¹¹⁶ Az eddig ismertetett technikák a hátsó corneális lamella leválasztásához speciális műszereket kívántak, mint trepán, ollók és implantáló spatula. Majd 2003-tól terjedt el a "Descemetorhexis", amelynek során elégséges volt speciális horoggal és spatulával kizárólag a Descemet és endothelium rétegének a leválasztása és átültetése ("Descemet stripping endothelial keratoplasty", DSEK).¹¹⁷ Ha a donorszövet előkészítéséhez mikrokeratomot használunk, a módszert Descemet leválasztásos automatizált endotheliális keratoplasztikának nevezzük ("Descemet stripping automated endothelial keratoplasty", DSAEK).¹¹⁸⁻¹¹⁹ Az elmúlt években főként ez utóbbi módszer terjedt el és az egész világon rutin eljárássá vált. Legújabb formája, amikor kizárólag valóban csak a Descemet membrán és az endothelium kerül átültetésre ("Descemet membrane endothelial keratoplasty", DMEK).¹²⁰

Célkitűzések

Kutatásaink alapvető célja a cornea fiziológiájának, optikai tulajdonságainak, makroszkópos morfológiájának tanulmányozása, az újonnan feltárt összefüggések klinikai jelentőségének értékelése. A szemfelszín és szaruhártya betegségeinek korai diagnosztikája modern képalkotó eljárásokkal, valamint ezen kórképek korszerűbb sebészi ellátása, amelyek esetleg képesek a hagyományos technikák felváltására, gyorsabb sebgyógyulást és rövidebb rehabilitációs periódust biztosítva.

 A normális szaruhártya elülső és hátsó felszínének részletesebb vizsgálata, meghatározva a minimum, a maximum, az asztigmiás keratometria, az axiális és az átlagos törőerő értéket, valamint az elevációt és a vastagságot háromdimenziós cornea topográf segítségével. Adatbázis létrehozása az egészséges szaruhártya fontosabb numerikus paramétereiről, a topogramok szemikvantitatív elemzése, amelyek majd a cornea különböző betegségeivel, kóros állapotaival vethetők össze.

2. A szaruhártya vastagságának meghatározása normális corneákon, keratoglobusban és szaruhártya-átültetésen átesett szemeken különböző elveken működő pachymeterek segítségével, ezek közül a vastagság mérésére legalkalmasabb készülék kiválasztása. A műszerek pontosságának, reprodukálhatóságának, helyettesíthetőségének megítélése két független vizsgáló által.

3. A cornea törőerejének és vastagságának meghatározása Scheimpflug-elven műküdő cornea topográf segítségével, és a mért adatok összehasonlítása más készülékekkel nyert hasonló numerikus értékekkel, két egymástól független vizsgáló közreműködésével.

4. A normális szaruhártya belső felszínét borító egyrétegű endothelium corneae morfológiájának vizsgálata kontakt és non-kontakt spekulár mikroszkópokkal, továbbá az endothelium szerkezetének meghatározása keratoplasztikán átesett, valamint diabetes mellitusban szenvedő betegek szaruhártyájában. A különböző elven működő mikroszkópokkal kapott morfológiai struktúra pontos elemzésére ajánlások kidolgozása.

5. Experimentális körülmények között a refraktív és corneális sebészetben kiemelt szereppel bíró mikrokeratom tanulmányozása, meghatározva a penge által keltett lebeny pontos méretét, vastagságát, majd a szemfelszínre gyakorolt hatását elektronmikroszkóp segítségével. Ezáltal a műszer és az eljárás alkalmazhatóságának megítélése.

6. A szemfelszín száradásos kórképeinek (keratoconjunctivitis sicca, Sjögren-szindróma) diagnosztikája conjunctivális impressziós citológia módszerével. Összefüggések feltárása a citológia és a klasszikus koppenhágai kritériumok szerint végzett tesztek között, ami elősegítheti a betegség pontosabb, korai diagnózisát.

7. A cornea konzerválás módszertanának hazai kidolgozása. Két középtávú (Likorol és Optisol) és két középhosszútávú (IMDM, Iscove's Modified Dulbecco Medium és Inosol) cornea konzerváló folyadék összehasonlító vizsgálata.

8. A szemfelszín és szaruhártya betegségek korszerű transzplantációs technikákkal történő ellátása, úgymint amnion membrán transzplantáció, HLA tipizált corneák beültetése, hátsó lamelláris keratoplaszika Descemet leválasztásos formája, illetve ezek a szemfelszínre, a graft túlélésre, a cornea vastagságára, az endotheliumra kifejtett hatásának vizsgálata.

Betegek és módszerek

Tanulmányainkat a Helsinki Deklaráció és a helyi, klinikai etikai bizottság normáinak és előírásainak megfelelően végeztük. A műszeres vizsgálatok, illetve a műtétek előtt teljes körű szemészeti kivizsgálás történt. A tanulmányokban használt műszerek és a vizsgáló eljárások a következők voltak.

A szaruhártya törőerejének meghatározására szolgáló műszer

Cornea topográfia

Cornea topográfiás (TMS 4, Tomey, Tennenlohe, Németország) vizsgálat során a szaruhártya elülső felszínének görbületi sugarát és az ebből számított törőerőt határozzuk meg a cornea mintegy 10 000 pontjában a szaruhártya csaknem egész felszínén, limbustól limbusig. A topográf koncentrikus gyűrűket (Placido korong) vetít a corneára, amelyek a beépített videokamera segítségével folyamatosan, minden időpillanatban megjelennek a topográf képernyőjén (2. ábra). A beteg pozícionálása hasonló a réslámpáéhoz, áll- és homloktartó rögzíti a fejet. A legalkalmasabb pillanatban – amikor a szemrés megfelelően tág, szabályosak és élesek a körök a corneán, megfelelő idő telt el a pislogás után – kimerevíthető a kép.^{121,122} Ennek alapján a külön erre a célra kifejlesztett számítógépes program minden kör határára pontsorozatot illeszt, és minden pontban meghatározza a szaruhártya törőerejét. A színek értelmezésében egy a képernyőn is megjelenő skála segít. Minden törőerő tartományhoz hozzárendelhető egy színárnyalat, így a szaruhártyafelszín eltérő törőerejű területeit színkódos térképként, topogramként jeleníti meg. A különböző pontokon mért adatok alapján különféle numerikus mutatókat is kalkulál a gép, amelynek értékei az adott topogramra jellemzőek, és

szintén megjeleníthetők a számítógép monitorán (2. ábra). Mind a kép, mind a hozzá tartozó adatok digitális formában tárolhatók, és bármikor elérhetőek a számítógép adatbázisából.



2. ábra. Cornea topográfia során Placido korong koncentrikus gyűrűi vetülnek a cornea felszínére (a), majd ebből készül el a színes topogram (b).

A szaruhártya törőerejének és vastagságának meghatározására szolgáló műszerek

Pásztázó réslámpás, Orbscan cornea topográfia

A vizsgálat megkezdése előtt a betegek rögzítették az állukat és a homlokukat a készülék áll-, illetve homloktámaszában, és egyenesen előre, egy lézerfixációs pontra tekintettek. Csakúgy, mint a topográf esetében, a méréshez nem volt szükség a cornea érintésére. Miután a készülékhez kapcsolt PC képernyőjén megjelent a vizsgált szem, a célkeresztet a pupilla közepére illesztettük, és a fókuszálás után a gép automatikusan elkezdte a szem pásztázását. Az Orbscan topográf (Orbtek Inc., Salt Lake City, Utah, USA) kalibrált szélességű és intenzitású résfényt vetít a szem felszínére egy videókamera segítségével (3. ábra). A résfény 40 alkalommal pásztázza nemcsak a corneát, hanem jellegéből adódóan az elülső csarnokot is, limbustól limbusig (hússzor balról jobbra, hússzor visszafelé) a 3 másodperces vizsgálati idő alatt (innen az angolszász elnevezés: "scanning-slit topography"). Egy résfény szeletből x, y és z irányban (tehát három dimenzióban) 240 pontot közvetít a kamera a vele összekötött számítógép felé, összesen tehát közel 10 000 pontot. Ebből készül el a speciális programmal a szaruhártya (és az elülső csarnok) háromdimenziós valódi topogramja (3. ábra).



3. ábra. Orbscan esetében kalibrált szélességű és intenzitású résfény vetül a szemfelszínre (a) és ebből készül el a háromdimenziós topogram, jelen esetben az elülső eleváció (b).

A készülék többek között az alábbi topogramok megjelenítésére képes:

Eleváció: a cornea ideális gömbfelszíntől való eltérését adja meg mm-ben. A szaruhártya alakjáról nyújt információt. Elülső és hátsó felszínt jellemző formája van. E két topogram különbségéből származik a cornea teljes vastagságára vonatkozó vastagsági térkép.

Átlagos törőerő: A szaruhártya valódi átlagos görbületét adja meg dioptriában. A különböző közegek határán a valóságos törésmutató adataival számol (levegő, n=1; cornea, n=1,376; csarnokvíz, n=1,336; ezért az elülső felszínen delta n=0,376, a hátsó felszínen delta n=0,04), ellentétben a konvencionális keratometriás értékkel (delta n=0,3376). Az Orbscan a valódi

topográfiai viszonyokat jellemzi, a könnyfilm stabilitása, vastagsága, zavarai nem befolyásolják. Leggyakrabban a cornea görbületi anomáliáinál nyújt segítséget, így keratoconusban és cornea transzplantáció után.

Axiális törőerő: A különböző görbületi sugarakhoz tartozó törőerőt jeleníti meg dioptriában, hasonló a hagyományos topográfok színes térképeihez. Ennek pontosabb formája a tangenciális törőerő térképe. Mindkettő asztigmatizmus esetében használatos, elülső, hátulsó és totális formái vannak.

A géptől kérhetjük a hagyományos keratometriás színes térképet is, de a fentiekből következően pontosabbak és fontosabbak az elülső és a hátsó felszínt jellemző topogramok. Lehívható továbbá a szaruhártya vastagságnak megfelelő térkép is.

Scheimpflug-elven működő cornea topográfia

A Pentacam (Oculus, Wetzlar, Németország) egy vizsgálófejből és egy hozzá gyors adatátvitelt lehetővé tevő USB porttal kapcsolt PC-ből, illetve a képek elemzését végző szoftverből áll. A vizsgálófej egy fekete lap mögött helyezkedik el, amelyen két nyílás található. A középső keskeny résbe tekint a beteg, ahol a fixációt lézerfény is segíti, a szélső nagyobb nyílás mögött pedig a szem körül körbeforduló Scheimpflug kamera található (4. ábra). A PC képernyőjén joystick segítségével - a középvonalakhoz állítva a cornea csúcsát és a pupilla közepét - elindítható a felvétel. Ha az említett beállítás nagyon pontos, a gép magától készíti el a mérést. A felvétel megkezdése előtt többféle vizsgálati stratégia választható. Rosszul kooperáló, szeműket nehezen nyitó betegeknél egyetlen Scheimpflug kép is rögzíthető. Készíthetőek növelt dinamikájú (jobb minőségű) Scheimpflug felvételek is, 5, 10 illetve 15 kép, 0,1, 0,2 illetve 0,3 másodperc alatt. Ilyenkor a kamera fix állású, de mérés előtt a kamera helyzetét a vizsgáló jelöli ki. Leggyakoribb azonban a háromdimenziós felvétel. Ilyenkor a kamera körbefordul és szintén a vizsgáló által meghatározhatóan 15, 25 illetve 50

képet készít 1, 1 illetve 2 másodperc alatt. A Pentacam HR ("high resolution") Scheimpflug kamerája megnövelt, 1,45 Megapixeles felbontású. Majd az elkészült képeken a szoftver az optikailag különböző közegek határára pontsorozatot illeszt, és ilyen módon 138 000 pontból készíti el az elülső szegmentum 3D forgatható képét (a korábbi 25 000 helyett). Ezenkívül a szoftver segítségével megjeleníthető a teljes szaruhártya vastagsági, elülső és hátulsó felszínének szagittális és tangenciális, valamint elevációs térképe (4. ábra). Továbbá a program segítségével magukon a képeken is végezhetünk manuális méréseket (hasonlóan, mint az ultrahangos képeken, távolság meghatározás esetén), valamint leolvashatjuk a szemlencse denzitásának mértékét is egy 0-100-ig terjedő skálán. Jelen tanulmányokhoz a Pentacam HR változatát használtuk 25 felvételt készítve, a mérésekhez automata üzemmódot alkalmazva.



4. ábra. A Pentacam HR készülék vizsgálófeje, a beteg a középső keskeny résbe tekint, a felső nyílás mögött pedig Scheimpflug kamera található (a). Ennek szem körül körbefordulása után az elülső szegmentumot jellemző adatok halmazát kapjuk meg (b).

A szaruhártya vastagságának meghatározására szolgáló műszerek

Ultrahang A-scan

Kontakt módszerről lévén szó, elsőként érzéstelenítő cseppentés történt (tetracain hydrochlorid, FoNo). A méréshez a páciens ülő helyzetben egyenesen előre tekintett és egy meghatározott pontra fixált, mialatt a vizsgáló az ultrahangos mérőfejet a corneára merőlegesen tartva, óvatosan annak centrális részéhez érintette. A mérés elve az, hogy a cornea elülső és hátulsó felszínén átjutó, majd visszaverődő ultrahangnyaláb az útkülönbségéből kalkulálja a pachymetriai adatokat (5. ábra). A vizsgálatainkban használt szemészeti ultrahang (AL-1000, AL-2000, Tomey) 10 MHz-es kézifejének axiális felbontása 200-300 µm.

Anterior Chamber Master (ACMaster)

Az ACMaster (Carl Zeiss Meditec, Jena, Németország) 850 nm-es hullámhosszú fény segítségével, tehát optikai módon mér, felhasználva a parciális koherencia interferometria (PCI) fizikai elvét. Non-kontakt módon képes mérni egy ultrahanghoz hasonló A-scan segítségével a cornea vastagságát, az elülső csarnok anatómiai mélységét és a szemlencse vastagságát 1 µm-es axiális felbontással (6. ábra). A PCI technika másik előnye, hogy a vizsgált szem alkalmazkodik a vizsgálat során (ultrahang esetén a beteg a másik szemével fixál és akkomodál), így a műszer minden esetben az optikai tengelyben mér.



5. ábra. Elülső szegmentum biometria 6. ábra. Bulbus biometria A-scan ultrahang cornea elülső és hátsó felszínét jelöli.



ACMasterrel. A nyíllal jelölt első két tüske a készülékkel. Az első két tüske a cornea elülső és hátsó felszínét jelöli.

A corneális endothelium és a szaruhártya vastagságának meghatározására szolgáló műszerek

Non-kontakt spekulár (endothel) mikroszkópia

A mérések előtt megkértük a pácienst, hogy rögzítse az állát és a homlokát a készülék áll-, illetve homloktámaszában és tekintsen egyenesen előre egy beépített lézeres fixációs pontra. Miután a készülék érintőképernyőjén megjelent a vizsgált szem, a célkeresztet a pupilla területére illesztettük, s a gép automatikusan elkészítette az endothel fotókat. Ezen legújabb fejlesztésű spekulár mikroszkóp a cornea centrális részén kívül 6 perifériás ponton is képes mérni, nevezetesen 2, 4, 6, 8, 10 és 12 óránál. Méréseink során a többi vizsgálóeljárással való összehasonlíthatóság miatt csak a szaruhártya központi részét tanulmányoztuk. A készülék automatikusan kiválasztja a legjobb minőségű felvételt és saját software-e segítségével elemzi azt. A legfontosabb paraméterek, amelyeket a mikroszkóp mér, illetve kalkulál: az endothelsejtek száma (sűrűsége), átlagos sejtterület, az átlagos sejtterület variációs koefficiense, valamint a hatszögletű sejtek aránya. A készülék alkalmas továbbá a szaruhártya vastagságának meghatározására is, amely a cornea elülső és hátulsó felszínén áthaladó,

megtörető, majd visszaverődő fény útkülönbségéből (fókusztávolság) alakul ki, és leolvasható a monitorról.

Kontakt spekulár mikroszkópia

A kontakt spekulár mikroszkópia során szükség volt a szaruhártya helyi érzéstelenítésére, melyet tetracain hydrochlorid szemcseppel (FoNo) végeztünk. A pácienst felkértük, hogy a non-kontakt eljárásnál említett módon pozícionálja fejét a támasztékban és fixáljon a beépített lézerfixációs pontra. Ekkor az endotheliumot élesre állítottuk, és a felvétel elkészítése után azt a mikroszkóphoz csatlakoztatott számítógép merevlemezén tároltuk el a későbbi értékelés céljából (7. ábra). A mérések, illetve a képelemzés a komputerre installált képanalizáló program (EM-1100, V 1.2.2., Tomey) segítségével történt. 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 endothelsejtek sűrűsége, átlagos sejtterület, illetve annak variációs koefficiense. A szaruhártya vastagságának mérése hasonlóan történt, mint a non-kontakt készülék esetén.



7. ábra. Normális szaruhártya endotheliumról készült felvétel, amelyen jól látszanak az egyrétegű hexagonális sejtek. A fókusz a cornea vastagságát jelenti.

Az endotheliális sejtsűrűség korrigálása

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 több lesz a valódinál. A non-kontakt készülék esetében a nagyítás a cornea vastagság mellett a szaruhártya görbületétől is függ, mert itt a fénysugarak elsőként a levegőn áthaladva érnek a cornea felszínéhez. Mindezek miatt a mért sejtsűrűség korrigálására volt szükség, amely a non-kontakt spekulár mikroszkóp esetén Isager és mtsai. által korábban leírt módon, a keratometriás értékek figyelembevételével,¹²³ a kontakt készüléknél pedig a gyártó által megadott képlet szerint történt:

Sejtsűrűség (korrigált)=sejtsűrűség (nyers) x (F/10,566),

ahol F=fókusztávolság (a cornea vastagsága),

10,566=gyári konverziós faktor.

A non-kontakt spekulár mikroszkóp által determinált endotheliális sejtsűrűség korrigálásához szükséges görbületi sugarat automata keratometriás vizsgálattal határoztuk meg minden vizsgált személy esetében.

A vizsgálatokban résztvevők beválogatásának és vizsgálatának általános szempontjai

A betegeket a különböző tanulmányokhoz prospektíven válogattuk, előzetesen felállítva a vizsgáló stratégiát, meghatározva a mérések sorrendjét. A kontrollok kiválasztása olyan egészséges egyének közül történt, akiknek sem szisztémás, sem szemészeti betegsége (műtéte) nem volt, továbbá kontaktlencsét sem viseltek. A mínusz és plusz 5,0 D feletti szférikus és asztigmiás fénytörési hibával rendelkezőket is kizártuk. A különböző készülékekkel legalább három mérést végeztünk.

Két vizsgáló esetén miután az első vizsgáló elkészítette a felvételeket, megkértük a pácienst, hogy vegye ki a fejét az álltartóból, pislogjon néhányat, majd újra rögzítse az állát és homlokát, és a második vizsgáló is lefényképezte a szaruhártyát.

Szaruhártya vastagság meghatározásakor az elv mindig az volt, hogy a legelterjedtebb, konvencionális ("gold standard") ultrahangos technikával vessük össze az eredményeket, ezért ez a készülék mindig szerepelt a különböző tanulmányokban. A pachymetriai méréseket a korai délutáni órákban végeztük, hogy elkerüljük az ébredés utáni corneális duzzanatot. Ha egy tanulmányban non-kontakt és kontakt műszerrel való mérés is szerepelt, természetszerűleg elsőként a non-kontakt eszközt használtuk.

Az egyes vizsgálatokban részt vevő egyének és vizsgálati stratégiák

Háromdimenziós Orbscan topográfia

Orbscan topográffal 44 egészséges személy 88 szemét vizsgáltuk (20 nő, 24 férfi, átlagéletkor 61,43±16,43 év). A vizsgálatba azért vontuk be mindkét szemet, hogy a jobb és bal corneák közötti különbözetet és a műszer megbízhatóságát is teszteljük. A statisztikai elemzést elsődlegesen a jobb szemek adataival végeztük el, de megadtuk a másik szem identikus paramétereit is.

A hagyományos keratometriával és topográfiával összehasonlításképpen a corneális felszín jellemzésére meghatároztuk a minimum (K1), maximum (K2) törőerő, az asztigmatizmus és az axiális törőerő értéket.

A cornea görbületét az átlagos törőerő, alakját a magaslati, elevációs topogram segítségével jellemeztük (Orbscan estében úgynevezett "best fit sphere"), a kurzorral kijelölve az elülső és hátulsó felszíni topogramon a centrális és a legmeredekebb pontot. Az átlagos törőerő

esetében a szférikus és a cilindrikus komponensek értékét is megadtuk mind az elülső, mind a hátsó felszínen a pontosabb leírás, jellemzés érdekében.

Az Orbscan topográfra jellemző színkódolt térképeket - eleváció, átlagos törőerő, vastagság - kerek, ovális, decentrált kerek és decentrált ovális csoportokba osztottuk. A színkódolt topogramokon a meleg színek a magasabb, a hideg színek az alacsonyabb törőerőt jelentik. Ha a legmelegebb szín legrövidebb átmérője a leghosszabb átmérő kétharmada vagy több, akkor kerek, ha kevesebb, akkor ovális alakzatról beszélünk. Ha ennek a formának legalább a fele a 3 mm-es centrális zónán kívül esik, akkor decentrált a topogram.¹²⁴

Végül a vastagságot határoztuk meg a centrumban és 45 fokonként, a középponttól 3 mm-re. Rögzítettük az átlagos és legvékonyabb pachymetriás értékeket is.

Normális szemek szaruhártya vastagsága különböző műszerekkel mérve

Ebben a vizsgálatsorozatban 34 normális egyén 34 cornea vastagságát mértük meg (kizárólag jobb szemeket). A tanulmányban 13 nő és 21 férfi szerepelt (átlagéletkor 58,23±14,61 év). A méréseket non-kontakt készülékekkel, mint Orbscan és spekulár mikroszkóp (SP-2000P, Topcon), valamint kontakt műszerekkel, mint ultrahang (AL-1000) és spekulár mikroszkóp (EM-1000) is elvégeztük.

Egészséges szemek szaruhártya vastagsága PCI technikával vizsgálva

Ebben az esetben 70 személy 136 corneáját vizsgáltuk (átlagéletkor 66,2±11,3 év, 34 nő, 36 férfi), az ACMaster-t hasonlítottuk össze ultrahangos technikával (AL-2000).

Scheimpflug topográfia és pachymetria

A vizsgálatsorozatba 46 egészséges egyént vontunk be, akiknek a jobb oldali szaruhártyáját tanulmányoztuk (30 nő, 16 férfi, átlagéletkor 50,5±18 év). Pachymetriai vizsgálatokhoz a

30

Pentacam HR után ultrahangos készüléket (AL-2000) használtunk. Mindkét méréssorozatot két egymástól független vizsgáló hajtotta végre. A keratometriai mérések során (19 egyén jobb szeme, átlagéletkor 60±16,8 év) elemeztük a vízszintes (K1) és a függőleges (K2) tengely törőerejét, az elülső és hátulsó corneális felszín elevációját, tangenciális és szagittális görbületét, majd az elülső csarnok mélységét és térfogatát.

Cornea topográfia és pachymetria keratoglobus esetében

Egy 11 esztendős arab származású fiúgyermeket kétoldali látásromlás miatt vizsgáltunk, akinek korábban más panasza nem volt. Látásélesség meghatározás, réslámpás vizsgálat után cornea topográfiát (EyeSys, Houston, Texas, USA) és ultrahangos pachymetriát (Paxial 6.1, Alcon, Fort Worth, Texas, USA) végeztünk a centrumban és a centrumhoz viszonyítva 3, 5, 7, 10 mm-es átmérőjű körökben 45 fokonkénti felosztásban is.

Szaruhártya vastagság keratoplasztika után

A centrális cornea vastagságot 46 esetben határoztuk meg perforáló keratoplasztika után (37 beteg, átlagéletkor 52±18 év). A vizsgálatokhoz spekulár mikroszkópokat (SP-2000P, EM-1000) és ultrahangos technikát (AL-1000) használtunk. Valamennyi szaruhártya sima, csillogó és átlátszó volt. A műtétet indokoló diagnózisok a következők voltak: keratoconus (n=28), Fuchs disztrófia (n=11), stroma disztrófia (n=3), erezetlen hegesedés perforáló sérülés után (n=2) és pseudophakiás bullosus keratopathia (n=2). A méréseket átlagosan 48 hónappal (medián 24 hónap; 1-től 360 hónapig) a műtétek után végeztük el.

A corneális endothelium vizsgálata egészségesekben és keratoplasztika után

Ebben a tanulmányban 50 szaruhártya-átültetésen átesett corneát vizsgáltunk (41 beteg, 25 nő, 16 férfi, átlagéletkor 53±17 év). Kontrollként 65 egészséges szaruhártya szolgált (39 személy, 19 nő, 20 férfi, átlagéletkor 71±12 év).

A mérésekhez non-kontakt (SP-2000P) és kontakt (EM-1000) spekulár mikroszkópot is alkalmaztunk. A műtétet indokoló diagnózisok a következők voltak: keratoconus (n=28), Fuchs disztrófia (n=14), stroma disztrófia (n=3), erezetlen hegesedés perforáló sérülés után (n=3) és pseudophakiás bullosus keratopathia (n=2). A vizsgálatokat átlagosan 3,6 évvel a műtétek után (medián 2 év; 1 hónaptól 30 évig) végeztük el.

A corneális endothelium vizsgálata diabetes mellitusban

A tanulmányban 21 I-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteg (9 nő, 12 férfi, átlagéletkor 40,97±15,46 év) 41 szemét és 30 II-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteg (20 nő, 10 férfi, átlagéletkor 64,36±10,47 év) 59 szemét vontuk be.

A betegség fennállásának ideje a fenti sorrend alapján 10,88±8,06 év, illetve 13,61±6,5 év volt.

Kizáró okként szerepelt egyéb szemészeti betegség, korábbi intraoculáris műtét, kontaktlencse viselés és a glaucoma valamennyi típusa.

Kontrollként életkor azonos személyeket vizsgáltunk. Az első csoportba tartozók (kontroll I) az I-es típusú diabetes mellitusos csoporthoz szolgáltak kontrollként, a második csoportba tartozók (kontroll II) pedig a betegség II-es típusához. Az előbbibe 22 személy (9 nő, 13 férfi, átlagéletkor 40,45±15,16 év) 40 szemét, utóbbiba 30 egyén (15 férfi és nő, átlagéletkor 62,69±13,38 év) 60 szemét osztottuk.

Réslámpás vizsgálat után rögzítettük a szemnyomást, tágított pupilla mellett a retinopathia stádiumát, kontakt spekulár mikroszkóppal (EM-1000) az endotheliális morfológia adatait,

valamint a szaruhártya vastagságát. A retinopathia állapotát egy korábbi tanulmány alapján négy stádiumba soroltuk:¹²⁵

0=nincs látható retinopathia, 1=enyhe non-proliferativ retinopathia, 2=közepesen súlyos nonproliferativ retinopathia, 3=súlyos non-proliferativ retinopathia, 4=proliferativ retinopathia.

Cornea konzerváló folyadékok összehasonlító vizsgálata

A két középtávú (Optisol GS, Bausch and Lomb, Rochester, New York, USA és Likorol DX, Chauvin-Opsia, Labege Cedex, Franciaország) és a két középhosszútávú (Inosol, Chauvin-Opsia és IMDM, Iscove's Modified Dulbecco Medium, Sigma, St. Louis, Missouri, USA) cornea konzerváló folyadékban 8-8, összességében 32 normális humán szaruhártyát konzerváltunk 28 napon keresztül.

A cornea donorok átlagéletkora 56 ± 12 év volt (a legidősebb donor 76 éves, a legfiatalabb 28 éves volt). A halál és az enucleatio között átlagosan 7±3 óra (legkevesebb 0,5 óra, legtöbb 10 óra) telt el. A középtávú médiumokat +4 °C-on hűtőszekrényben, a középhosszútávú oldatokat pedig +37 °C-on 5%-os telítettségű CO₂ termosztátban tároltuk.

Meghatároztuk az endotheliális sejtsűrűséget, morfológiát és a tápfolyadékok anyagcseréjének indirekt nyomon követéséhez a konzerváló médiumok átlagos glükóz- és laktátszintjét a konzerválás előtt, valamint a 7., 14., 21. és 28. napon.

Az endotheliumot fáziskontraszt inverz mikroszkópiával elemeztük, a sejtsűrűség vizsgálata során három különböző centrális látómező sejtszám átlagát figyelembe véve. A corneákat endotheliális oldallal felfelé steril Petri csészében helyeztük el, és 1 percig 0,4%-os vitális tripánkék festékkel festettük. A festéket 4 perces NaCl oldattal történő öblítéssel távolítottuk el. A konzerváló médiumok átlagos glükóz- és laktátszintjét enzimatikus módszer segítségével mértük. A 4 hetes periódus végén a corneákat középen kettévágtuk, felét fény-, felét elektronmikroszkópos feldolgozásnak vetettük alá.

Mindkét esetben konvencionális hisztológiai módszereket követtünk: fénymikroszkópos vizsgálat során formalinfixálás és paraffinbeágyazás, majd haematoxilin-eosin és PAS festés történt. Az elektronmikroszkópos mintákat 2,5%-os glutáraldehidben fixáltuk, majd 1%-os ozmiumtetroxidos utórögzítést követően Durcupan gyantába ágyaztuk.

A cornea konzerválás módszertana

A hazánkban is kötelezően bevezetett donorszűrés, az egészségügyi törvény transzplantációra vonatkozó rendelkezései miatt feltétlenül szükségesnek láttuk azon szempontok, irányelvek és módszerek kidolgozását, amelyek corneák konzerválását magas szinten és ellenőrizhető minőségben ("quality control") teszik lehetővé. Ennek kapcsán hazánkban kidolgoztuk a donorszelekció, a szaruhártya eltávolítás, a vérmintavétel, a szemrés ellátásának szempontjait. Meghatároztuk a szaruhártya vizsgálatának, preparálásának irányelveit, a tárolás, a mikrobiológiai tesztelés metodikáját, továbbá a szaruhártya továbbítás lehetőségeit a felhasználó sebészeti egység felé.

Mikrokeratom vizsgálata

Állatkísérletes modellként frissen eltávolított disznószemeket alkalmaztunk, amelyeket a felhasználásig +4 °C fokon tároltunk. A keratotomia elvégzése Flapmakerrel történt (IOLTech, Párizs, Franciaország).

Magát az egyszer használatos kést két hajlékony kábel kapcsolja össze a konzollal, amelyek az oszcillációs és axiális mozgást szolgálják. A mikrokeratom fej, amely a vákuum gyűrűt is tartalmazza, átlátszó, könnyítve a sebész munkáját. A vákuum gyűrű 10,5 mm, 8,5 mm és 8,0 mm átmérőjű lehet attól függően, hogy hyperopiás, myopiás vagy éppen szűk szemrésű páciens kezelését tervezzük. A keratom kés különböző mélységű lebeny (130, 160, 180 és 200 μm) készítésére is alkalmas. A kés vágás közben 12 500 oszcilláció/perc rátával dolgozik, a penge dőlésszöge 26°-os.

Keratotomia során a bulbusokat arteficiális sebészeti asztal (Mastel Precision Surgical Instruments, Rapid City, SD, USA) kerek foglalatában rögzítettük. A szemnyomást egységesen 20 Hgmm-re állítottuk be, amelyet Maklakov tonométerrel (Polytech, Rossdorf, Németország) ellenőriztünk.

Összesen 18 pengét teszteltünk 55 szemen. A 8,5 mm átmérőjű (lebenymélység 160 µm) mikrokeratom fej használata során 12 pengét, illetve a metszés eredményét tanulmányoztuk 47 szemen. A 8,0 mm átmérőjű (lebenymélység 180 µm) mikrokeratom fej használata során pedig 6 pengét és a vágás eredményét vizsgáltuk 18 szemen. Minden késsel 5 metszés végrehajtását terveztük, majd megfigyeltük a lebeny vastagságát, átmérőjét és a stroma ágy felszínét.

A lebeny vastagságának a méréséhez meghatároztuk a szaruhártya vastagságát a kezelés előtt és után (a kettő különbségéből adódott a lebeny vastagsága) a vágási zóna kezdeti, középső, majd végső részén, a cornea vízszintes tengelyében. A méréseket AL-1000 (Tomey) pachymeterrel végeztük.

A lebeny átmérőjének vizsgálatához planimetriát használtunk, a lebeny felhajtása után fényképet készítettünk a stroma ágyról, minden esetben azonos nagyítással (12,5x). Majd a képeket kivetítve logarléccel mértük meg a lebeny vízszintes és függőleges átmérőjét, és a nagyítás ismeretében számoltuk ki az eredeti méretet.

A kezelés és a mérések után a mintákat 24 óráig 10% pufferelt paraformaldehidben fixáltuk, majd 50-100% acetonban dehidráltuk és szárítottuk a kritikus pontig, és arannyal borítva pásztázó elektronmikroszkóp alatt tanulmányoztuk.

35
Conjunctivális impressziós citológia a száraz szem diagnosztikájában

Összesen 44 száraz szemű beteg 88 szemét vizsgáltuk (42 nő, 2 férfi). A tanulmányba olyan páciensek kerültek be, akik korábban a koppenhágai kritériumrendszer szerint bizonyítottan keratoconjunctivitis sicca-ban (KCS), továbbá immunológiai szakambulancia által nyilvántartottan legalább két éve primer Sjögren-szindrómában szenvedtek. Ennek megfelelően a betegeket két csoportba soroltuk:

Az egyes csoportba (1. csoport: KCS) tartozott annak a 25 páciensnek az 50 szeme (23 nő, 2 férfi; átlagéletkor 52±15,1 év), akiket a korábbi vizsgálatok (koppenhágai tesztek) alapján száraz szeműnek tartottunk, és szisztémás autoimmun betegség nem volt bizonyítható.

A kettes csoportba (2. csoport: pSS) került annak a 19 nőbetegnek a 38 szeme (átlagéletkor 54±10,3 év), akik igazoltan autoimmun betegségben, primer Sjögren-szindrómában szenvedtek.

Kontrollként (kontroll csoport) 16 egészséges egyén 32 szeme szolgált (15 nő, 1 férfi, átlagéletkor 59±12,1 év), akiknek sem szemészeti, sem szisztémás betegsége nem volt és a száraz szeműség diagnózisa kizárható volt.

Mind a betegeknél, mind az egészségeseknél az anamnézis felvétele után látásélesség meghatározást, réslámpás vizsgálatot, Schirmer I tesztet, könnyfilm-felszakadási időt (break up time, BUT), fluoreszceines cornea festést, majd conjunctivális impressziós citológiát végeztünk, a fenti sorrendben.

A conjunctivális impressziós citológia mintavételét 0,2 µm pórusnagyságú, négyzet alakú, 5x5 mm nagyságú cellulóz-acetát filterpapírral (Whatman, Tokyo, Japán), helyi érzéstelenítés után (tetracain hydrochlorid, FoNo) végeztük a bulbáris temporális (a későbbiekben temporális, illetve interpalpebrális) és bulbáris superior (a későbbiekben felső, illetve superior) conjunctiváról. Steril filterpapírt tompa végű csipesz segítségével (mintegy 3 mm-re a limbustól) 3-5 másodpercig a kötőhártya felszínéhez nyomtunk. A filterpapírokat jégecet,

37%-os formaldehid és 90%-os etilalkohol 1:1:20 keverékében 1-24 órán keresztül fixáltuk. Az ilyen módon előkészített mintákat PAS és Papanicolau szerint festettük, majd fénymikroszkóp alatt tanulmányoztuk. Meghatároztuk az epithelium sejtek méretét, a nucleus/cytoplasma arányát (N/C arány), a sejtmag morfológiáját és a kehelysejtek sűrűségét. A szöveti képet összességében - Nelson szerint - az alábbiak szerint értékeltük:⁸⁶

0 stádium: Az epithelsejtek kicsik és kerekek, eosinophilan festődő cytoplasmával. A sejtmagok nagyok, basophilak, az N/C-arány 1:2. Bőségesen található duzzadt, ovális kehelysejt, intenzív PAS-pozitív cytoplasmával.

1-es stádium: Az epithelium sejtek kissé nagyobbak és szögletesek, eosinophilan festődő cytoplasmával. A sejtmagok kicsik, az N/C-arány 1:3. Kevesebb a kehelysejt, de duzzadtak és oválisak, intenzív PAS-pozitív cytoplasmával.

2-es stádium: Az epithelsejtek nagyobbak, sokszögletűek és helyenként több magvúak, különbözőképpen festődő cytoplasmával. A sejtmagok kicsik, az N/C-arány 1:4-1:5. A kehelysejtek száma feltűnően csökkent, méretük kisebb, kevésbé intenzív PAS-pozitív cytoplasmával. A sejthatárok kevésbé körülírtak.

3-as stádium: Az epithelsejtek nagyok, sokszögletűek, basophilen festődő cytoplasmával. A sejtmagok kicsik, piknotikusak és néhány sejtben hiányoznak. Az N/C-arány > 1:6. A kehelysejtek teljesen hiányoznak.

A 0 és az 1-es stádium normális, a 2-es és 3-as stádium tekinthető patológiásnak.

Mivel az elvégzett tesztek mind számszerűsíthetők voltak, az adatokat statisztikai elemzésnek vetettük alá. A Schirmer tesztet 10 mm (5 perc után), a BUT-ot 10 mp felett tekintettük normálisnak. Ha a cornea fluoreszceinnel nem festődött, "0"-val, ha legalább 4 ponton festődött, "1"-gyel jelöltük a könnyebb statisztikai feldolgozás miatt.

Amnion membrán transzplantációval kezelt esetek

Az amnion membrán (AM) preparálása és tárolása a korábban ismertetett módon történt, mínusz 70 °C-on.¹²⁶ Az AM transzplantációt 15 beteg 16 szemén végeztük el, minden esetben a membrán epitheliummal felfelé került beültetésre. A membránt 10/0-s tovafutó vagy csomós varratokkal rögzítettük. Minden esetben 1 hetes állandó viselésű ("night and day") lencsékkel fedtük a membránt, kivéve egy esetet, ahol a 3 hónap lencseviselés havi állandó viselésű lencsékkel történt.

Posztoperatív kezelésként a betegek antibiotikum és kortikoszteroid csepp kombinációját használták 5x-i cseppentéssel az AM felszívódásáig vagy a hegesedés kezdetéig. Kontaktlencsét általában a membrán felszívódásáig, de legalábbis addig viselt a beteg, míg ez a felszívódás el nem kezdődött. A lencseviselés elmaradásakor, illetve a membrán teljes vagy részleges felszívódásakor került sor az AM-t rögzítő varratok eltávolítására.

HLA tipizált corneák beültetése

A keratoplasztika lehetséges kimenetele szempontjából elsősorban a magas rizikócsoportba tartozó betegeket (rekeratoplasztika, erezett környezet) választottuk ki a Debreceni Szembank várólistájáról. A betegek HLA tipizálását a műtét előtt végeztük el a korábban leírtak szerint, amelyet munkacsoportunk vezetett be; a HLA I. antigének meghatározását szerológiai, a HLA II. antigénekét PCR DNS SSP technikával.¹²⁷ Ugyanakkor a Debreceni Regionális Vérellátó Központ folyamatosan végezte a multiorgan donorok HLA típusának meghatározását.

Közvetlenül az in situ corneoscleralis excisiót követően minden transzplantátumot Optisol-GS (Bausch and Lomb, USA) konzerváló médiumba helyeztük és felhasználásig +4 °C-on tároltuk. A műtétet átlagosan 5,6 nappal az excisio után hajtottuk végre.

A várólistán szereplő betegek behívása HLA antigén egyezés szerint történt. Irodalmi adatok alapján az MHC I. osztályba tartozó HLA-A, -B, az MHC II. osztályba tartozó HLA-DR, és a

HLA-Cw, -Bw, -DQ antigének antigének lókusz párjainak egyezését vettük figyelembe.¹⁰⁶ Az adatok feldolgozása és egyeztetése után az a beteg került behívásra, akinél minél nagyobb fokú HLA egyezést találtunk (legalább egy lókusz).

A perforáló keratoplasztikát standard technika szerint helyi érzéstelenítésben végeztük. Négy pozíciós varrat behelyezése után 16 kacsos tovafutó varratsorral rögzítettük a donor corneát. Műtét után minden beteg lokális antibiotikum és kortikoszteroid terápiában részesült. A magas rizikójú csoportba tartozó betegeknél szisztémás kortikoszteroid terápiát is alkalmaztunk. Ennek dózisát a testsúly kilogramm alapján számítottuk ki (átlagosan 2 mg/tskg/nap) és a transzplantátum állapotának megfelelően fokozatosan csökkentettük és hagytuk el általában a 6. hét végére.

Rutin szemészeti kontroll vizsgálatokat a műtét után 1 héttel, majd 1, 3, 6, 12, 18 hónappal végeztünk. A tanulmányban a látásélességet, a transzplantátum állapotát (átlátszóságát) rögzítettük, illetve dolgoztuk fel.

Endotheliális keratoplasztika

Hat beteg 6 szemét operáltuk (6 nő, átlagéletkor 73±10 év), minden esetben pseudophakiás bullosus keratopathia miatt. Négy beteg glaucomában is szenvedett, általános kísérő betegségként pedig 3-nál rheumatizmus és 1-nél diabetes mellitus fordult elő. A szürkehályog műtét és a keratoplasztika között legrövidebb eltelt idő fél év, leghosszabb 9 év volt.

Műtét előtt a betegek részletes szemészeti vizsgálaton és dokumentáción estek át. Rögzítettük a látásélességet, a cornea átlátszóságát, a topográfiával nyert keratometriás értékeket (TMS-4), a szaruhártya vastagságát (ultrahang, AL-2000), az endotheliális sejtszámot (kontakt spekulár mikroszkópia, EM-1100), valamint a szemnyomást (Goldmann). A vizsgálatokat a műtét utáni első héten, majd három hónapig 6 hetente, ezt követően akkor végeztük, ha a

cornea állapotában bekövetkező változás ezt szükségessé tette. A követési idő minden betegnél 12 hónap volt.

A műtét során elsőként a donor előkészítése történt meg. A konzervált corneát mesterséges elülső csarnokra (Moria, Antony, Franciaország) helyeztük, majd gyűrű segítségével feszítettük fel. Ezt követően BSS-oldattal a nyomást fenntartva pneumatikus mikrokeratom segítségével (Moria) a cornea felső rétegét 300 µm vastagságban lamelláltuk le. Az így megmaradt cornea szövetet endotheliummal felfelé donorágyba helyeztük, majd kitrepanáltuk (hasonlóan, mint perforáló keratoplasztika esetében) (8. ábra).

A recipiens előkészítése során 9,0 mm átmérőjű, tripánkékkel jelölt köralakú markert érintettünk a cornea felszínéhez. Ez jelölte ki a hátsó felszínről leválasztandó Descemet membrán határait. Ezt követően 12 óra irányában 5 mm-es corneosclerális sebet készítettünk. Az elülső csarnok fenntartására oldalnyíláson keresztül csarnok fenntartó kanült, infúziót vezettünk be. Speciálisan erre a célra kialakított horgokkal először körbekarcoltuk, majd leválasztottuk a Descemet-endothelium réteget a szaruhártya hátsó felszínéről. A donor szövetet összehajtva az elülső csarnokba implantáltuk, majd óvatosan, kanül segítségével kisimítottuk és pozícionáltuk. A műtét végén a transzplantátumot helyén tartandó és kifeszítendő a csarnokba levegőt fecskendeztünk be (9. ábra). A corneoscleralis sebet 10/0-ás nylonnal zártuk, subconjunctiválisan antibiotikumot és kortikoszteroidot adtunk be.

Műtét után két hétig szintén antibiotikum és kortikoszteroid kombinációt írtunk fel lokálisan, napi öt alkalommal. Ezt követően az első három hónapban csak kortikoszteroid cseppet ötszöri cseppentéssel, majd a harmadik hónap után háromszori cseppentéssel rendeltünk el. A testsúly alapján meghatározott dózisú szisztémás kortikoszteroid kezelésben részesítettük a korábban már perforáló keratoplasztikán átesett beteget. A glaucomás betegek korábban beállított terápiáján nem változtattunk.

40



8. ábra. A donor szövet preparálása. A donor corneát mesterséges elülső csarnokra feszítjük, majd mikrokeratommal lelamelláljuk az elülső felszínt (a, b). A maradék corneát endotheliummal felfelé vákuum trepanáláshoz készítjük elő (c), és az endothelium felől trepanáljuk (d). A megmaradt hátsó lamella elválik a corneosclerális gyűrűtől (e), amelyet a beültetésig védőkupakba helyezzük (f).



9. ábra. A donor implantációja. A recipiens corneát 9 mm átmérőjű markerrel jelöljük körbe és ennek mentén speciális horoggal a cornea hátsó felszínét körbekarcoljuk, leválasztjuk (a), majd csipesz segítségével eltávolítjuk (b). Elülső csarnok fenntartó kanült vezetünk be, és a donor szövetet összehajtva (nyíl) az elülső csarnokba implantáljuk (c, d). A lamellát kanül segítségével simítjuk ki és pozícionáljuk (e). A műtét végén a csarnokba levegőt fecskendeztünk be, amely a transzplantátumot a helyén tartja (f).

Statisztika

A statisztikai analízist SPSS (13.0) és MedCalc (9.5.2.0.) programokkal végeztük, a leíró statisztika során a kapott eredményeket az átlaggal és a standard deviációval jellemeztük (átlag±SD), ahol indokolt volt a minimum, maximum értékeket is feltüntettük.

Az összefüggések elemzésére a Spearman-féle korrelációs koefficienst ("r") használtuk (értéke –1,0 és +1,0 közötti, a korreláció erősségétől és arányától függően). Két azonos számú változó érték összehasonlításakor a Wilcoxon, két különböző számú változó érték összehasonlításakor a Mann-Whitney tesztet használtuk. A "p" értékét adtuk meg, amelyet < 0,05 esetben tekintettünk szignifikánsnak.

Az egyes vizsgálók méréseinek variációs koefficiense ("repeatability", amelyet az "intraobserver" variációs koefficiens jellemez) leírásra került. A variációs koefficienst a standard deviáció és az átlagérték hányadosaként definiáltuk, és százalékos értékét használtuk. A megbízhatóságot ("reliability") a keratometriai és pachymetriai mérések esetén számítottuk ki mindkét vizsgáló esetében.

Bland-Altman modell alkalmazásával ábrázoltuk az cornea vastagság Pentacammal és ultrahanggal végzett mérésekor kapott eredményeket, így a két módszer közötti azonosságot. Kiszámoltuk a 95%-os egyezési határ alsó és felső értékét, valamint az összetartozási együtthatót (ICC; intraclass korrelációs koefficiens) is meghatároztuk a két vizsgáló közötti egyezés mérésére. Ezen együttható 95%-os konfidencia intervallumát szintén kiszámoltuk.

Eredmények

A cornea összterületének törőereje és elevációja Orbscan topográfiával mérve

Orbscan topográffal a szaruhártyafelszínt jellemző minimum, maximum keratometria és az asztigmatizmus értéke sorrendben 42,11±1,83 D, 43,98±2,44 D és 1,14±0,85 D volt. Az axiális törőerő 49,09±2,3 D-nak adódott a centrumban és 51,17±2,52 D-nak a legmeredekebb pontban. A jobb és a bal szemek között nem találtunk különbséget (1. táblázat).

	Labb ===== (=============================		
	JODD SZEIII (II–44)	Dai szem (n–44)	р
Minimum K (D)	42,11±1,83	41,91±1,92	0.26
Minimum K (D)	(39,4 / 47,2)	(36 / 46)	0,20
Movimum V (D)	43,98±2,44	43,55±2,09	0.74
Maximum K (D)	(39,9 / 49,2)	(40,4 / 49,6)	0,74
A artiamatizmus (D)	1,14±0,85	1,21±0,8	0.20
Aszuginauzinus (D)	(0,1 / 3,4)	(0,2 / 3,6)	0,50
Axiális törőerő,	49,09±2,3	49,17±2,27	0.09
elülső, centrális (D)	(44,94 / 55,19)	(45,13 / 54,88)	0,98
Axiális törőerő,	51,17±2,52	51,71±3,32	0.21
elülső, legmeredekebb (D)	(4,13 / 56,1)	(47,19 / 57,26)	0,31

1. táblázat. A normális szaruhártyafelszín topográfiai adatai.

Az adatok átlag±SD (minimum / maximum) értékek szerint feltüntetve, K=keratometria, D=dioptria, p=OD vs OS

A szaruhártya görbületét jellemző átlagos törőerő dioptria értékét az elülső felszínen pozitív, a hátulsó felszínen negatív előjelűnek mértük. Az elülső felszínen az átlagos törőerő szférikus komponensének értéke a centrumban (r=-0,27; p=0,04) és a legmeredekebb pontban (r=-0,44; p=0,001) is szignifikánsan, fordítottan volt arányos a hátsó felszín hasonló adataival. Ezzel szemben a hasonló helyeken meghatározott cilindrikus dioptria értékek között nem mutattunk ki korrelációt. A jobb és bal szemek tekintetében csak az elülső centrális cilindrikus (p=0,005)

és a legmeredekebb cilindrikus komponensek (p=0,017) esetében volt szignifikáns különbség (2. táblázat).

	Jobb szem (n=44)	Bal szem (n=44)	р
Elülső, centrális, szférikus	49,52±2,73	49,16±2,42	0.5
komponens	(45,62 / 57,66)	(44,65 / 54,45)	0,5
Elülső, centrális, cilindrikus	2,09±0,87	2,65±1,22	0.005*
komponens	(0,7 / 4,44)	(0,82 / 4,88)	0,003
Elülső, legmeredekebb, szférikus	51,07±2,21	50,88±2,05	0.49
komponens	(47,67 / 56,36)	(47,25 / 55,61)	0,48
Elülső, legmeredekebb, cilindrikus	2,11±0,73	2,66±1,32	0.017*
komponens	(0,78 / 3,86)	(0,79 / 6,28)	0,017
Hátulsó, centrális, szférikus	-6,65±0,67	-6,74±0,56	0.64
komponens	(-4,49 / -7,79)	(-5,8 / -8,36)	0,04
Hátulsó, centrális, cilindrikus	-0,78±0,61	-0,75±0,45	0.94
komponens	(-0,16/-3,3)	(-0,27 / -2,0)	0,84
Hátulsó, legmeredekebb, szférikus	-7,23±0,57	-7,14±0,52	0.00
komponens	(-6,36 / -9,22)	(-6,26 / -8,48)	0,98
Hátulsó, legmeredekebb, cilindrikus	-0,89±0,83	-0,71±0,45	0.54
komponens	(-0,2 / -4,35)	(-0,21 / -2,92)	0,54

2. táblázat. A cornea görbületét jellemző átlagos törőerő értékei dioptriában.

Az adatok átlag±SD (minimum / maximum) értékek szerint feltüntetve, p=OD vs OS

A szaruhártya alakját meghatározó magaslati topogramok közül az elülső eleváció $0,0113\pm0,0082$ mm-nek bizonyult a középpontban és $0,0166\pm0,0127$ mm-nek a legmeredekebb pontban. A hátulsó elevációs topogramon pedig a hasonló érték $0,0256\pm0,0165$ mm, illetve $0,037\pm0,0227$ mm volt. Az elülső és a hátulsó elevációs adatok mind a középpontban, mind a legmeredekebb pontban szignifikáns különbséget mutattak (p<0,0001). A jobb és a bal oldali corneák identikus pontjai között nem találtunk szignifikáns különbséget.

Az axialis törőerő (hagyományos topográfiát szimuláló) topogramja a legtöbb esetben csokornyakkendő alakzatot mutatott (szimmetrikus, n=21, 48%; aszimmetrikus, n=14, 32%).

Ovális alakzat 4 (9%), kerek alakzat 4 (9%) és irreguláris alakzat 1 esetben (2%) fordult elő. Az eleváció, az átlagos törőerő és a vastagság esetében a színes térképek főként ovális formát mutattak (3. táblázat).

	Kerek	Ovális	Decentrált kerek	Decentrált ovális
Eleváció, elülső	12 (27%)	16 (36%)	3 (7%)	13 (30%)
Eleváció, hátulsó	16 (36%)	18 (42%)	1 (2%)	9 (20%)
Átlagos törőerő, elülső	8 (18%)	19 (43%)	2 (5%)	15 (34%)
Átlagos törőerő, hátulsó	10 (23%)	19 (43%)	2 (4%)	13 (30%)
Vastagság	17 (39%)	20 (45%)	1 (2%)	6 (16%)

3. táblázat. Topográfiai alakzatok Orbscan készülékkel.

A szaruhártya vastagsága Orbscan topográffal meghatározva

Az egészséges szaruhártya vastagsága átlagosan 672,39 \pm 44,58 µm, a középpontban 593,7 \pm 54,19 µm volt. A legvékonyabb értéket – átlagban 578 \pm 50,53 µm-t - az esetek 41%ában (n=18) az alsó temporális kvadránsban mértük, amit 25%-kal (n=11) a felső temporális, 20%-kal (n=9) a felső nazális és 14%-kal (n=6) az alsó nazális kvadráns követett. Ebben a paraméterben sem mutattunk ki szignifikáns eltérést a jobb és bal szemek között (4. táblázat).

4. táblázat. Szaruhártya vastagsági adatok Orbscan topográffal (µm).

	Jobb szem (n=44)	Bal szem (n=44)	р
Legvékonyabb	578±50,53 (482 / 676)	571±52,95 (448 / 689)	0,25
Átlagos	672,39±44,58 (555 / 759)	668,86±42,10 (588 / 770)	0,36
Centrális	593,7±54,19 (478 / 689)	588,36±54,47 (478 / 700)	0,12
Temporális*	655,66±51,99 (531 / 750)	662,59±44,84 (583 / 776)	0,27
Felső temporális*	669,8±46,86 (576 / 785)	671,39±49,84 (558 / 779)	0,44
Felül*	677,98±42,3 (597 / 757)	671,32±53,96 (531 / 783)	0,88
Felső nazális*	672,55±43,18 (554 / 752)	669,82±50,45 (562 / 773)	0,82
Nazális*	679,52±49,65 (540 / 773)	673,45±52,09 (549 / 788)	0,3
Alsó nazális*	679,59±43,01 (583 / 769)	673,61±40,75 (592 / 764)	0,17
Alul*	665,68±40,18 (584 / 748)	667,82±42,06 (594 / 753)	0,43
Alsó temporális*	654,82±49,6 (501 / 765)	664,32±49,20 (574 / 783)	0,16

Az adatok átlag±SD (minimum / maximum) értékek szerint feltüntetve, * = 3 mm-re a centrumtól, p=OD vs OS

A szaruhártya vastagság meghatározása Orbscan topográffal és hagyományos műszerekkel

A négy különböző műszerrel kapott adatokat táblázatba foglaltuk (5. táblázat). A legvékonyabbnak a szaruhártya non-kontakt, legvastagabbnak kontakt spekulár mikroszkóppal bizonyult.

Az Orbscannel nyert értékek lineárisan, szignifikánsan korreláltak az ultrahangos (r=0,64), a kontakt (r=0,45) és a non-kontakt spekulár mikroszkópos (r=0,72) mérésekkel.

Továbbá a non-kontakt spekulár mikroszkópiás eredmények is szignifikáns, egyenesen arányos korrelációt mutattak az ultrahang (r=0,88) és a kontakt spekulár mikroszkópia (r=0,76) vastagság adataival. Végül hasonló összefüggést tártunk fel az ultrahang és a kontakt spekulár mikroszkópia (r=0,69) között (p minden esetben <0,001).

5. táblázat. Egészséges szaruhártyák vastagsága különböző műszerekkel mérve (µm).

	Átlagos vastagság±SD	Minimum	Maximum
Non-kontakt spekulár mikroszkópia	547±49	458	667
Ultrahang	580±43	489	690
Orbscan	602±59	478	732
Kontakt spekulár mikroszkópia	640±43	540	730

A szaruhártya vastagsága PCI technikával és ultrahanggal vizsgálva

A normális átlagos szaruhártya vastagság 531,2±3,9 μ m volt PCI technikával (ACMaster) és 547,8±36 μ m ultrahangos pachymetriával (p=0,001) (10. ábra). A jobb és bal szemek között nem találtunk szignifikáns különbséget (533,6±4,3 μ m OD, 528,9±3,8 μ m OS, p=0,67 PCI; 545,9±35,9 μ m OD, 549,5±36,2 μ m OS, p=0,55 ultrahang).

Az "intraobserver" variációs koefficiens alacsonyabb volt PCI (CV=0,73%), mint ultrahang esetében (CV=6,5%). A műszerekkel nyert értékek között azonban kifejezetten erős és szignifikáns korreláció adódott (r=0,91; p=0,001) (11. ábra).

Cornea vastagság (µm)



10. ábra. Pachymetriai mérési eredmények PCI és ultrahang technikával.
PCI, x ultrahang; - - PCI átlag, --- ultrahang átlag



11. ábra. A két készülékkel mért átlagos vastagsági adatok és a közük lévő korreláció.

A cornea összterületének törőereje, elevációja és vastagsága Scheimpflug topográfiával

A Pentacammal nyert adatok leíró statisztikai jellemzőit táblázatban foglaltuk össze (6. táblázat). Kiemeljük, hogy a konvencionálisnak megfelelő keratometria értéke 43,45±2,10 D volt a vízszintes és 43,69±2,07 D a rá merőleges tengelyben.

Az eleváció mind az elülső, mind a hátulsó szaruhártyafelszínen konzekvensen 0 mm-nek adódott a centrumban. A részletes pachymetriai vizsgálat során megállapítottuk, hogy a cornea átlagosan a legvékonyabbnak a temporális alsó kvadránsban (572,96±31,69 mm), legvastagabbnak a nazális felső kvadránsban (599,28±32,08 mm) bizonyult, a középponttól 2 mm-re (7. táblázat). Az elülső csarnok mélysége átlagosan 2,90±0,43 mm volt.

	Minimum	Maximum	Átlag (SD)
K1 (D)	39,90	47,60	43,45 (2,10)
K2 (D)	40,40	49,00	43,69 (2,07)
Tengely (fok)	0,30	178,20	94,27 (59,86)
Excentricitás	0,05	1,07	0,63 (0,19)
Tangenciális görbület, elülső felszín (D)	39,30	48,40	43,21 (2,36)
Tangenciális görbület, hátulsó felszín (D)	-5,90	5,20	-4,92 (1,42)
Szagittális görbület, elülső felszín (D)	33,00	49,20	43,33 (2,51)
Szagittális görbület, hátulsó felszín (D)	-6,20	-4,20	-5,15 (0,31)
Eleváció, elülső felszín (mm)	0	0	0
Eleváció, hátulsó felszín (mm)	0	0	0
Elülső csarnok mélység (mm)	2,13	3,79	2,90 (0,43)

6. táblázat. Egészséges corneák leíró statisztikai jellemzői Pentacammal.

K=keratometria, D=dioptria

	Minimum	Maximum	Átlag (SD)
Centrális	521,00	663,00	578,56 (30,75)
Temporális	517,00	664,00	576,49 (30,81)
Nazális	530,00	677,00	593,89 (32,48)
Alsó temporális	516,00	659,00	572,96 (31,69)
Alul	520,00	661,00	576,43 (31,23)
Alsó nazális	474,00	675,00	585,78 (37,94)
Alsó temporális	530,00	673,00	586,00 (30,75)
Felül	532,00	678,00	596,03 (31,94)
Felső nazális	535,00	679,00	599,28 (32,08)

7. táblázat A szaruhártya vastagsága (µm) a középpontban és a középponttól 2 mm-re.

A szaruhártya vastagsága Scheimpflug topográffal és ultrahanggal mérve

Az ép szaruhártya vastagsága a centrumban 572±33 μ m (1. vizsgáló), illetve 575±31 μ m (2. vizsgáló) volt Pentacam HR-rel, a mért adatok között nem találtunk szignifikáns különbséget (p=0,07), a kontrollként használt ultrahangos technikával azonban igen (p=0,012). A műszerek között kifejezett szignifikáns korrelációt mutattunk ki, függetlenül a megfigyelő személyétől (r=0,845, 1. vizsgáló; r=0,831, 2. vizsgáló; p<0,0001). Továbbá az összetartozási együttható mindkét készülék esetében magasnak bizonyult a két vizsgáló személy között (ICC=0,96).

A Pentacam HR és az ultrahangos pachymetria közti összefüggést Bland-Altman függvénnyel ábrázoltuk (12. ábra).

A részletes adatokat táblázatban foglaltuk össze (8. táblázat).



12. ábra. A szaruhártya vastagság Pentacam HR-rel és ultrahanggal (Bland-Altman függvény), az 1. vizsgáló (A) és a 2. vizsgáló (B) által.

	1. vizsgáló	2. vizsgáló	p (1. vs 2.)	ICC (95% CI)	Különbség†	95%LoA		
	572±33	575±31	0.077	0,96	2 81+8 68	-19,83-tól		
Pentacam HR†	(562-582)	(565-584)	0,077	0,077	0,077	(0,93-0,98)	-2,01±0,08	+14.21-ig
I Iltrohong*	546±27	548±28	0,012	0,96	2 79+9 09	-18.62-tól		
Ultranang	(537-554)	(540-556)		(0,92-0,98)	-2,78±8,08	+13.06-ig		
p*	<0,0001	<0,0001						
- #	0,845	0,831						
1	(p<0,0001)	(p<0,0001)						
Különbség†	26,42±15,54	26,45±14,58						
0.50/ 1	-4,04-tól	-2,13-tól						
9370 LUA	+56,89-ig	+55,03-ig						

8. táblázat. A szaruhártya vastagság Pentacam HR-rel és ultrahanggal, két vizsgáló által.

*Wilcoxon teszt, [#]Spearman korrelációs koefficiens, †átlag±SD (μm), ICC=összetartozási együttható (intraclass korrelációs koefficiens), CI=konfidencia intervallum, LoA=95% egyezési határ (limits of agreement)

Cornea topográfia és pachymetria keratoglobus esetében

A látásélességet mindkét szemen 0,1-nek mértük, sem szferikus, sem cilindrikus üveg nem javított. A szaruhártya állománya mindkét oldalon kifejezetten elvékonyodott, egyenletesen elődomborodott, a széli részeken finom stroma homály volt látható (13. ábra). A cornea átmérője függőleges és vízszintes irányban is 10 mm-nek adódott. A mélyebb részek eltérést nem mutattak.

Cornea topográfia alapján a szaruhártya legnagyobb törőereje a jobb oldalon 63,11 dioptria, a bal oldalon 61,75 dioptria volt (13. ábra). Ultrahangos pachymeter mérési adatai szerint mindkét szaruhártya minden iráyban a széli részig egyenletesen elvékonyodott. A cornea vastagsága a centrumban a jobb oldalon 434 µm-nek, a bal oldalon 461 µm-nek adódott. A pachymetriás értékek átlaga a jobb oldalon a középponttól számított 3 mm-es körben 431 µm, az 5 mm-es körben 442 µm, a 7 mm-es körben 405 µm, 10 mm-es körben 546 µm volt. A bal oldalon ezt a mérési sorrendet követve rendre a következő értékeket kaptuk: 457 µm, 473 µm, 465 µm és 527 µm.



13. ábra. Keratoglobus klinikai megjelenése (a) és topogramja (b) a bal oldali corneáról.

Az összes klinikai adat figyelembevételével a bal szemen perforáló keratoplasztika műtétet végeztünk. Hat héttel a műtét után a látásélesség 0,3-re javult. A transzplantátum tiszta volt, jól illeszkedett. Ezt követően a beteg végleg otthonába távozott.

A szaruhártya vastagság keratoplasztika után

Non-kontakt spekulár mikroszkópiával adódtak a legvékonyabbnak a corneák (545±58 µm) a centrumban, vastagabb értékeket mértünk ultrahanggal (573±53µm) és kontakt spekulár mikroszkóppal (635±43 µm). Az ultrahangos értékek 28±5 µm-rel voltak vastagabbak, mint a non-kontakt mikroszkóp, és 62±10 µm-rel voltak vékonyabbak, mint a kontakt endothel mikroszkóp átlagos adatai (p<0,0001 mindkét esetben). A vastagság nem mutatott összefüggést a követési idővel egyik műszer esetében sem (r=0,02, p=0,85 non-kontakt mikroszkóp; r=0,004, p=0,97 ultrahang; r=0,15, p=0,30 kontakt mikroszkóp).

Az eszközök között kifejezett, szignifikáns korrelációt találtunk, a non-kontakt műszer és az ultrahang (r=0,86, p<0,0001), a két spekulár mikroszkóp (r=0,62, p<0,0001), valamint az ultrahang és a kontakt készülék között is (r=0,69, p<0,0001) (14. ábra).



14. ábra. A cornea vastagsága keratoplasztika után ultrahanggal és spekulár mikroszkópiával, illetve a készülékek közötti korreláció.

A normális corneális endothelium

Normális corneák esetében a korrigálatlan endotheliális sejtszám 2438±420 sejt/mm² (1364tól 3588-ig) volt a non-kontakt és 2418±379 sejt/mm² (1483-tól 3400-ig) a kontakt spekulár mikroszkóppal (p=0,52) (9. táblázat).

A korrekció utáni sejtsűrűség mindkét műszer esetében növekedett: 2445 ± 425 sejt/mm² (1368-tól 3603-ig), illetve 2471 ± 393 sejt/mm² (1483-tól 3483-ig) a fenti sorrendet követve (p=0,7). A két sejtszám érték között egyenes arányosság volt (r=0,55, p<0,0001) (15. ábra). Nem találtunk szignifikáns korrelációt a sejtszám és az életkor között egyik műszer esetében sem.

A corneális endothelium szaruhártya-átültetés után

Szaruhártya-átültetés utáni corneákat elemezve 1614 ± 406 sejt/mm² (503-tól 3235-ig) korrigálatlan endotheliális sejtszámot mértünk a non-kontakt és 1560 ± 463 sejt/mm²-t (532-tól 2999-ig) a kontakt spekulár mikroszkóppal (p=0,49) (9. táblázat).

Korrekció után a keratoplasztikán átesett betegek átlagos endotheliális sejtszáma 1610 \pm 499 sejt/mm² (501-től 3241-ig) volt a non-kontakt és 1584 \pm 469 sejt/mm² (519-től 2999-ig) a kontakt spekulár mikroszkóppal (p=0,88). Az adatok ismét egyenesen arányos, szignifikáns korrelációban álltak egymással (r=0,9, p<0,0001) (16. ábra).

Ugyancsak statisztikailag szignifikáns, de fordított arányosság volt bizonyítható a követési idő és a sejtszám között (r=-0,36, p=0,009 non-kontakt; r=-0,44, p=0,001 kontakt mikroszkóp).

A normális és a transzplantált szaruhártyák összehasonlításakor az egészséges corneákban a sejtszám természetesen magasabbnak bizonyult mindkét műszer esetében (p < 0,0001).

	Non-kontakt spekulár	Kontakt spekulár
	mikroszkóp	mikroszkóp
Normális corneák		
Q	2438±420	2418±379
Sejtsuruseg, korrigalatian	(1364 / 3588)	(1483 / 3400)
	2445±425	2471±393
Sejtsuruseg, korrigalt	(1368 / 3603)	(1483 / 3483)
Keratoplasztika után		
Saita"	1614±406	1560±463
Sejisuruseg, korrigalatian	(503 / 3235)	(532 / 2999)
0	1610±499	1584±469
Sejtsuruseg, korrigalt	(501 / 3241)	(519 / 2999)

9. táblázat. A korrigálatlan és korrigált endotheliális sejtsűrűség normális corneákban és keratoplasztika utáni szemekben.

Az adatok átlag±SD (minimum / maximum) értékek szerint feltüntetve (sejt/mm²)



15. ábra. Normális endotheliális sejtsűrűség spekulár mikroszkópokkal, illetve a közöttük lévő korreláció (korrigált sejtszám).



16. ábra. Endotheliális sejtsűrűség keratoplasztika után különböző spekulár mikroszkópokkal, illetve a köztük lévő korreláció (korrigált sejtszám).

A corneális endothelium diabetes mellitusban

A diabetes mellitus I-es típusában az endotheliális sejtsűrűség csökkent (p=0,024), ezzel párhuzamosan a sejtterület növekedett (p=0,001), csakúgy, mint a sejtterület variációs koefficiense (p=0,002) az életkor azonos kontrollokhoz viszonyítva (17. ábra, 10. táblázat). A corneák vastagabbak voltak, a szemnyomást azonban azonosnak mértük az egészséges szemekkel összehasonlítva.

Az átlagos HbA1c érték (8,55 \pm 1,83%) fordított arányosságot mutatott az endotheliális sejtsűrűséggel, (r=-0,60; p<0,0001) és ennek megfelelően egyenesen arányos volt az átlagos sejtterülettel (r=0,60, p<0,0001) (18. és 19. ábra). A fenti endotheliális paraméterekkel a fenti sorrendben a szérum vércukor érték is hasonló – igaz gyengébb – korrelációt eredményezett (r=-0,35, p=0,023; r=0.36, p=0,022). Negatív korrelációt találtunk a sejtszám és a betegség fennállása (r=-0.38, p=0,014), valamint a retinopathia stádiuma között is (r=-0,40, p=0,01). II-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeken a a corneális és endotheliális paraméterek nem különböztek az egészségesek corneáin mért értékektől.

Bár a HbA1c érték ebben a csoportban is magasabb volt (8,79±2,01%), sem ez az érték, sem a glükóz nem korrelált a vizsgált szaruhártya adatokkal (10. táblázat). A betegség fennállásának időtartama és a retinopathia sem mutatott olyan jellegű összefüggéseket a cornea fiziológiájával és az endothelium morfológiájával, mint a betegség I-es típusában.

Inzulin dependens diabetes mellitusban a sejtszám inverz (r=-0,38, p=0,013), a sejtterület egyenes arányos korrelációt mutatott a betegek életkorával (r=0,41, p=0,008). Non-inzulin dependens diabetesben ilyen összefüggéseket nem tudtunk feltárni. Ebben a csoportban a betegek szaruhártya vastagsága az életkorral volt fordítottan arányos (r=-0,44, p<0,0001).

10. táblázat. Az endotheliális morfológia és a corneális fiziológia adatai diabetes mellitusban (DM) és egészségesekben.

	I-es típusú DM	Kontroll I	P _{DM I}	II-es típusú DM	Kontrol II	P _{DM II}
Sejtszám	2428+219	2495+191	0.02*	2330+251	2354+186	0.56
(sejt/mm ²)	2120-217	2193-191	0,02	2330-231	2551=100	0,50
Sejtterület (µm ²)	410,6±36,12	394,84±31,56	0,001*	426±46	420±29,8	0,64
Variációs koefficiens	$0,44{\pm}0,08$	$0,38\pm0,07$	0,002*	$0,44{\pm}0,08$	$0,44{\pm}0,07$	0,61
Cornea vastagság	570+40	550+40	0.001*	560+20	560-10	0.61
(µm)	370±40	330±40	0,001	300±30	300±40	0,01
IOP (Hgmm)	14,62±3,7	14,53±3,2	0,25	14,86±3,51	15,16±2,95	0,18

Az adatok átlag±SD értékek szerint feltüntetve



17. ábra. Duzzadt endotheliális sejtek diabetes mellitus I-es típusában (a) és ugyanez a terület képanalizáló technikával (b) megjelenítve. A piros sejtek jelölik a diabetesre jellemző ballon sejteket.



18. ábra. Az endotheliális sejtsűrűség (sejt/mm²) és a HbA1c közötti összefüggés I-es típusú diabetes mellitusban.



19. ábra. Az endotheliális sejtterület (μm^2) és a HbA1c közötti összefüggés I-es típusú diabetes mellitusban.

Cornea konzerváló folyadékok összehasonlító vizsgálata

Optisol GS-ben konzervált corneák esetében az átlagos centrális endotheliális sejtszám hét nap eltelte után 4000±65 sejt/mm²-ről 3060±32 sejt/mm²-re, a 14. napra 2500±103 sejt/mm²-re csökkent (mindkét esetben p=0,01). A harmadik héten a sejtszám nem mutatott további csökkenést (2520±98 sejt/mm², p=0,22), a 28. napon már csak 1940±58 sejt/mm² (p=0,01) volt az átlagos sejtsűrűség.

Likorol DX oldat esetében az első hét végére a kezdeti átlagos 3880±97 sejt/mm² sejtszám 3450±53 sejt/mm²-re csökkent. A 14. napon 2800±76 sejt/mm², a 21. napon 1960±54 sejt/mm², a 28. napon 610±80 sejt/mm² (p=0,01, minden esetben) volt az endotheliális sejtsűrűség.

Mindkét középtávú médium esetében a 14. vizsgálati napon a viszonylag magas sejtszám ellenére tripánkék pozitív elhalt sejtcsoportok jelentek meg (20. ábra). A 28. napra a sejt nekrózis már csaknem az egész endotheliumot jellemezte.

IMDM-nél a kezdeti átlagos sejtszám 3640 ± 230 sejt/mm², a hetedik napon 3360 ± 201 sejt/mm² (p=0,01), a 14. napon 3140 ± 135 sejt/mm² (p=0,01) volt. A 21. napra további csökkenést nem észleltünk (3180 ± 160 sejt/mm², p=0,11), a 28. napon pedig 2740 ± 180 sejt/mm² (p=0,01) volt az endotheliális sejtszám.

Inosol esetében a kiindulási átlagos sejtszámot 3060±107 sejt/mm²-nek mértük. A hetedik napon 2750±90 sejt/mm² (p=0,01), a 14. napon 2350±98 sejt/mm² (p=0,01), a 21. napon 2300±93 sejt/mm² (p=0,01) és a 28. napon 2200±85 sejt/mm² sejtsűrűséget találtunk (p=0,01). Középhosszútávú médiumokban konzervált corneák esetében csoportos endothelium sejt elhalást észleltünk a 28. vizsgálati napon.

A biokémiai paraméterek közül a Likorol DX és az Optisol GS átlagos glükóz koncentrációja a 28 napos vizsgálati periódus alatt csaknem változatlan szinten maradt. Előbbinél 24 mmol/l-ről 20,86 mmol/l-re csökkent (p=0,01), utóbbinál pedig a már kezdetben is alacsony (4,9

58

mmol/l) glükózszint nem mutatott további változást (p=0,67). A középhosszútávú médiumoknál a 7. napig emelkedő átlagos glükóz felhalmozódást a 28. nap végéig folyamatos glükóz fogyasztás követte. IMDM esetében a 7. napra 13,46 mmol/l-ről 23,55 mmol/l-re növekedett a glükózszint (p=0,01), majd szintén folyamatos csökkenést mutatott 19,2 mmol/l-ig (p=0,01). Inosolnál az első 7 nap során az átlagos glükózszint 13,9 mmol/l-ről 21,3 mmol/l-re növekedett (p=0,01), majd folyamatosan csökkent 14,2 mmol/l-re (p=0,01).

Az átlagos laktátszint Optisol és Likorol esetében nagyon hasonlóan alakult. A kezdetben is igen alacsony érték (2,7 és 0,82 mmol/l) lassan és egyenletesen növekedett, a negyedik hét végére 3,64, illetve 4,2 mmol/l-t ért el (p=0,012, mindkét esetben). IMDM esetében az átlagos laktátszint kezdeti értéke (0,4 mmol/l) fokozatosan és jelentős mértékben emelkedett, a 4. hét végére 11,57 mmol/l-t ért el (p=0,011). Inosol esetében a laktát felhalmozódás hasonló volt az IMDM-éhez, az 1,3 mmol/l-es kezdeti érték a tartósítás 28. napjára 25,48 mmol/l-re emelkedett (p=0,012).

A vizsgálati idő végén (28. nap) a négy tároló folyadékban konzervált corneák esetében mind fény-, mind elektronmikroszkóppal epithelium veszteséget figyeltünk meg, a normálisan 6-8 soros hámborítás vagy teljesen hiányzott, vagy csak 1-2 rétegben maradt meg. A Bowman membrán érintetlen volt. A stroma lamellák megduzzadtak, a keratocyták száma csökkent. A Descemet membrán épnek látszott. Az endothelsejtek megnyúltak, plazmájukban pedig degeneratív, vakuolizált szerkezet volt kimutatható (21. ábra).



20. ábra. Descemet redők és tripánkék 21. ábra. Az endothelsejtek megnyúltak, sejtcsoportok 14 napos pozitív elhalt Likorolban történt konzerválás után (inverz mikroszkóp, 140x).

plazmájukban degeneratív, vakuolizált szerkezet (nyíl) látható (haematoxylin-eosin, 240x).

A cornea konzerválás módszertana

A szaruhártya tároló folyadékok tesztelésével párhuzamosan dolgoztuk ki a cornea konzerválásra vonatkozó módszertani irányelveket, vezettük be a hazai gyakorlatba csatlakozva az Európai Szembank Szövetséghez ("European Eye Bank Association").

A donációból való kizárás szemészeti okai a cornea korábbi betegségei, hegesedései, abnormális corneális endothelium, korábban végzett intraoculáris műtétek, az elülső szegmentum malignus tumorai és a retinoblastoma. Az általános kizáró okok pedig az ismeretlen halálok, HIV szeropozitivitás, AIDS, HTLV szeropozitivitás, CMV szeropozitivitás, hepatitis B és C, ismeretlen eredetű sárgaság, septikaemia, leukaemia, lymphoma, Jakob-Creutzfeldt betegség, progresszív multifokális leucoencephalopathia, Reyeszindróma, encephalitis, meningitis, sclerosis multiplex, Parkinson kór, amyotrophias lateralis sclerosis, rabies és a rubeola betegség.

Szaruhártya donor választás esetén kifejezett életkorhatárhoz kötött korlátozások nincsenek. Általában 3 évesnél fiatalabb donorok szaruhártyáját nem használjuk átültetésre.

A halál beállta és a szemgolyó eltávolítása közötti idő lehetőleg kevesebb legyen mint 12 óra, de a 24 órát nem haladhatja meg. In situ corneosclerális excisio esetében ez az idő maximum 6 óra lehet.

A donor szaruhártyákat kétféleképpen távolíthatjuk el. Az első, a hagyományosnak mondható, az egész szemgolyó eltávolítását (enucleatio), a másik csak a cornea eltávolítását jelenti 3-4 mm-es sclerális gyűrűvel (in situ corneosclerális excisio). Multiorganikus donáció esetén - a vérzés veszélye miatt - kizárólag az in situ corneosclerális excisio módszere választható.

Szerológiai vizsgálatokhoz a vérmintát a véna szubkláviából nyerjük.

Enucleatio esetén: A szemrésbe protézist helyezünk, amely lehetőség szerint a donor szemszínével egyező. A szemhéjakat az anatómiai viszonyoknak megfelelően egy vagy több varrattal zárjuk. In situ corneosclerális excisio esetén: A szem eredeti színét megőrizzük, és az eltávolított corneosclerális gyűrű helyére nagyméretű, alakjában, formájában corneát imitáló, a szemhéjak zárását is biztosító érdes felszínű, áttetsző műanyag protézist helyezünk.

Réslámpás megtekintés után spekulár mikroszkópiával megvizsgáljuk az endothelsejtek morfológiáját és meghatározzuk a sejtsűrűségét. Az a cornea kerülhet konzerválásra, amelynél az endothelium sejtszám 2000 sejt/mm² felett van.

Ha a cornea eltávolítása enucleatioval történt, a következőképpen készítjük elő további vizsgálatokra. A bulbust 1 perces csapvizes lemosás után 2 percig 0,5%-os PVP oldatban áztatjuk, amelyet steril NaCl oldattal öblítünk le. A cornea preparálását steril boxban végezzük. A szaruhártyát a bulbusról 3-4 mm-es sclera gallérral választjuk le. Majd a preparált corneákat endotheliummal felfelé steril Petri csészébe helyezzük és részletesebben megvizsgáljuk az endothelsejtek morfológiáját és sejtszámát. Ehhez a már ismertetett tripánkék festéket és az inverz fáziskontraszt mikroszkópot használjuk. Az a cornea kerülhet konzerválásra, amelynél látóterenként az elhalt sejtek aránya 1-2%-nál nem több.

61

Rövidtávú konzerválás esetén az egész szemgolyót antibiotikummal átitatott (Gentamycin, Chinoin, Budapest) gézlapra helyezve nedves kamrában tároljuk, a tárolási idő +4 °C-on maximum 24 óra.

A középtávú tárolás esetén a corneákat +4 °C-on tárolva 10 napon belül felhasználjuk. A szaruhártya endothelium réteggel felfelé kerül az oldatba. A középhosszútávú konzerválás esetén különböző összetételű sejttenyésztő médiumok használhatóak. A sclera gyűrűbe öltött 6/0-ás varrat segítségével a corneát olyan módon lógatjuk bele a tartósító folyadékba, hogy az egyenletesen vegye körül. Ilyen módon + 37 °C-on, CO₂ termosztátban tárolva a cornea 3-5 hétig felhasználható.

Rövid- és középtávú konzerválás esetén a tenyésztés elvégzése nem kötelező, tekintettel az alacsony tárolási hőmérsékletre. Konzerválás előtt azonban a corneosclerális gyűrűről levett mintával elvégezzük a leoltást. Középhosszútávú konzerválás esetén hetente és a felhasználás előtti napon kell mikrobiológiai vizsgálatokat végezni. Szintén elvégezzük a mikrobiológiai vizsgálatokat a szaruhártya kimetszése és felhasználása után a corneosclerális gyűrű felszínéről történő mintavétellel.

A szaruhártyát megfelelő kísérőlappal küldjük a felhasználó intézményekbe, amely a következőket tartalmazza: A donor neve, születési időpontja, halálozás oka, halálozás időpontja (év, hó, nap, óra, perc), esetleges kísérő betegségek, az enucleatio/donorszövet eltávolítás időpontja (év, hó, nap, óra, perc), az enucleatiot/donorszövet eltávolítást végző orvos neve. Továbbá tartalmazza a konzerváló médium nevét, amennyiben van, az oldat Lot számát, a konzerválás időpontját (év, hó, nap, óra, perc), a cornea bio- és inverz mikroszkópos státuszát, az endothelium sejtszámot, a szerológiai és mikrobiológiai tesztek eredményeit és a vizsgáló orvos nevét.

A szaruhártyát felhasználó intézet/operatőr köteles a szembank részére visszajelzést küldeni. Transzplantáció esetén meg kell adni a recipiens nevét, életkorát és az átültetést indokló

62

diagnózist. A fel nem használt corneákat szövettani vizsgálatnak kell alávetni, amelyet a Debreceni Szembank is elvégez.

Eredmények mikrokeratommal

Az elkészített lebenyek makroszkóposan mind megfelelő alakúak és méretűek voltak. Összesen 8 db késsel volt lehetséges mind az öt tervezett vágást végrehajtani (n=40). Négy penge esetében 4 vágássorozatot (n=16), 1 esetében 3 vágássorozatot (n=3), 1 esetében 2 vágássorozatot (n=2) és 4 penge esetében csak 1-1 metszést tudtunk végrehajtani (n=4). Két esetben lebenyvesztés fordult elő. A kések mintegy felénél azonban az első vágás után több metszés nem volt lehetséges, a penge művelet közben leállt. A leállások mind az oszcilláció hibájából adódtak, a vákuum mindvégig megfelelően működött.

A keratotomia megkezdése előtt a cornea vastagsága átlagosan $968\pm62 \ \mu m$ és $902\pm53 \ \mu m$ volt a 8,5 mm, illetve a 8,0 mm átmérőjű mikrokeratom kések csoportjában. A pachymetriai és lebeny átmérőt leíró statisztikai adatokat táblázatban foglaltuk össze (11. és 12. táblázat).

A 8,5 mm átmérőjű kések esetében a centrális lebeny vastagság nagyobb volt, mint a metszés végső részén (p=0,003, első penge használat), a kezdeti és középső lebeny vastagság között azonban nem volt szignifikáns különbség, ahogy a kezdeti és végső részen sem. Ez a tendencia a kések ismételt használata után is hasonló volt, a lebeny vastagsága csak a centrális és végső részen különbözött (p<0,0001), más összehasonlításkor nem.

A 8,0 mm átmérőjű kések esetében a lebenyvastagság nem mutatott szignifikáns különbséget a vágási zóna kezdeti, középső és végső részének összevetésekor sem.

A lebeny átmérő és centrális vastagsága között korrelációt nem tudtunk kimutatni, a többszörös penge használat után sem (r=0,14, 8,5 mm átmérő; r=0,01, 8,0 mm átmérő; p=0,4).

A vízszintes és függőleges lebeny átmérő aránya minden esetben a planimetriai számítások szerint 1,05 volt.

Pásztázó elektronmikroszkóppal a stroma ágy vizsgálata során a felszín egyenletesnek mutatkozott, a keratotomiás metszés kezdetén 68 μm ismétlődő csíkozottság volt észlelhető (22. ábra). Ismétlődő penge használat során a stroma felszíne fokozatosan egyenetlenné és a csíkozottság gyakoribbá vált (45 μm). A cornea felszínén szöveti törmelékeket, gyűrődéseket figyeltünk meg, a csíkozottság még frekventáltabbá vált (22 μm).

11. táblázat. A szaruhártya vastagság	és a lebeny	átmérő első	és ismételt n	nikrokeratom
használat után (átmérő: 8,5 mm; mély	ység: 160 μ1	n).		

Lebeny adatai	Első metszés után Többszörös metszés u		р
	(n=12)	(n=35)	
Kezdeti vastagság	132+35 (91 / 198)	132+33 (68 / 195)	0.77
(μm)	132-55 (717 190)	152-55 (00 + 175)	0,77
Centrális vastagság	145+22 (118 / 218)	146+34 (78 / 226)	0.87
(µm)	145-52 (1167 216)	140-34 (787 220)	0,07
Végső vastagság	121+22 (01 / 164)	121+25 (60 / 104)	0.81
(µm)	121±22 (91 / 104)	121±23 (097 194)	0,01
Vízszintes átmérő	(0,1,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0	0 0 1 0 20 (7 50 / 0 64)	0.12
(mm)	8,0±0,27 (7,277 8,55)	8,0±0,28 (7,387 8,04)	0,12
Függőleges átmérő	9.4 ± 0.26 (9.19/9.70)	9 2 10 27 (7 99 / 9 70)	0.61
(mm)	0,4±0,20 (0,18 / 8, /9)	0,5±0,27 (7,0878,79)	0,01

Az adatok átlag±SD (minimum / maximum) értékek szerint feltüntetve

Lebeny adatai	Első metszés után	Többszörös metszés után	р	
	(n=6)	(n=12)		
Kezdeti vastagság	1/2+2/(113/170)	130+38 (81 / 207)	0.77	
(µm)	$142\pm24(1157170)$	159-56 (617 207)	0,77	
Centrális vastagság	155+22 (112 / 175)	146+26 (107 / 224)	0,34	
(µm)	$155\pm 25(1157175)$	140±30 (1077 224)		
Végső vastagság	140+19 (122 / 164)	$140\pm27(102/244)$	0.12	
(µm)	$149\pm10(1227104)$	$140\pm37(1037244)$	0,15	
Vízszintes átmérő	7 6+0 41 (6 07 / 8 18)	7 5±0 52 (6 26 / 9 19)	0.47	
(mm)	7,0±0,41 (0,977 8,18)	7,5±0,52 (0,507 8,18)	0,47	
Függőleges átmérő	<u> </u>	7 97 10 24 (7 77 / 9 49)	0.16	
(mm)	0,0±0,27 (7,387 8,33)	7,82±0,34 (7,277 8,48)	0,10	

12. táblázat. A szaruhártya vastagság és a lebeny átmérő első és ismételt mikrokeratom használat után (átmérő: 8,0 mm; mélység: 180 μm).

Az adatok átlag±SD (minimum / maximum) értékek szerint feltüntetve



22. ábra. A keratotomiás metszés kezdetén ismétlődő csíkozottság első pengehasználat után 68 μ m (a), második metszés után 45 μ m (b), ötödik vágás után 22 μ m-es gyakorisággal (c). A stroma felszíne fokozatosan egyenetlenné vált, felszínén szöveti törmelékekkel (SEM, 100 000x).

Conjunctivális impressziós citológia a száraz szem diagnosztikájában

A vizsgált három csoport leíró és összehasonlító statisztikai jellemzőit táblázatban foglaltuk össze (13. táblázat). A citológiát tekintve mindkét száraz szemű csoport mindkét helyről (temporális, superior conjunctiva) vett mintái szignifikánsan eltértek a kontroll csoport hasonló helyről származó eredményeitől (p<0,0001) (23. ábra). A két betegcsoportot összehasonlítva a felső bulbáris kötőhártyáról vett minták szignifikánsan különböztek egymástól (p=0,01) és a temporális kötőhártyáról vett minták eredményei is hasonló tendenciát mutattak (p=0,06). Mindhárom csoportban a temporális régióból származó minták rosszabb (magasabb) átlagértéket eredményeztek, mint a felső kötőhártyáról levett nyomatok. Az 1. csoportban a corneális festődés egyenes arányos összefüggést mutatott a felső kötőhártyáról származó citológiai minták eredményeivel (r=0,433, p=0,07). A 2. és a kontroll csoportban ilyen összefüggés nem volt kimutatható. Továbbá mindkét beteg csoportban a szaruhártya festődése fordítottan korrelált a BUT eredményével (r=-0,38, p=0,006, KCS; r= -0,49, p=0,0001, pSS).

	Kontroll	KCS csoport	ркся	pSS csoport	p _{pSS}	р
Életkor (év)	59,1±12,1	52,0±15,1	0,18	54,3±10,3	0,19	0,8
ScT I (mm)	22,1±7,6	5,8±4,4	<0,0001*	10,0±8,0	<0,0001*	0,01*
BUT (sec)	16,0±5,6	3,9±2,7	<0,0001*	5,0±3,2	<0,0001*	0,1
Festődés	0,0	0,2±0,4	0,01	0,2±0,4	0,01	0,98
CIC temporális	0,3±0,5	1,4±0,6	<0,0001*	1,7±0,9	<0,0001*	0,06
CIC superior	0,2±0,6	1,2±0,8	<0,0001*	1,6±0,7	<0,0001*	0,01*

13. táblázat. Koppenhágai és citológia tesztek leíró és összehasonlító statisztikai jellemzői.

KCS=keratoconjunctivitis sicca, pSS=primer Sjögren szindróma, p_{KCS} =kontroll és KCS csoport közötti összefüggés, p_{pSS} =kontroll és pSS csoport közötti összefüggés, p=KCS és pSS csoport közötti összefüggés, ScT I=Schirmer I teszt, BUT=break-up time, CIC=conjunctivális impressziós citológia.

Ha a cornea nem festődött, "0"-val, ha festődött, "1"-el jelöltük. A KCS csoportban 10, a pSS csoportban 6 szaruhártya festődött, a kontroll csoportban egy sem.



23. ábra. Conjunctivális impressziós citológia (CIC) morfológiai stádiumai (PAS, 120x).

A 0 stádiumban kis, kerek epithelsejtek, eosinophilen festődő cytoplasmával a jellemzőek, a sejtmagok kicsik, a nucleus/cytoplasma arány (N/C) 1:2. Bőségesen látható duzzadt, ovális kehelysejt, intenzív PAS-pozitív cytoplasmával (a). Az l-es stádiumban kissé nagyobb, szögletes epithelsejtek, eosinophilan festődő cytoplasmával jelennek meg. A sejtmagok kicsik, N/C-arány: 1:3. Kevesebb a kehelysejt, de még kövérek, oválisak, intenzív PAS-pozitív cytoplasmával (b). A 2-es stádiumban jellemzőek a nagyobb, sokszögletű, helyenként többmagvú epithelsejtek, különbözőképpen festődő cytoplasmával. A sejtmagok kicsik, N/C-arány: 1:4-1:5. A kehelysejtek száma feltűnően lecsökkent, méretük kisebb, kevésbé intenzív PAS-pozitív cytoplasmával (c). A 3-as stádiumban nagyok és sokszögletűek a hámsejtek, basophilen festődő cytoplasmával. A sejtmagok kicsik, N/C-arány>1:6. A kehelysejtek teljesen hiányoznak (d). A 2-es és 3-as stádium tekinthető kórosnak.

Amnion membrán transzplantációval kezelt esetek

Az esetek többségében az amnion membrán transzplantáció mind a szemfelszín integritásnak helyreállításában, mind a látásélesség rehabilitációjában sikeresnek mondható. A 16 esetből a visus érték 10 esetben javult, függetlenül a szemfelszíni folyamatot kiváltó etiológiai tényezőtől.

A teljes reepithelizáció az esetek csaknem felében (1-3., 13-15. esetekben) következett be, a 2 héttől 3 hónapig terjedő időszak alatt (14. táblázat).

Vegyi sérülések után (4., 5., 6., 11. eset) az AMT-t a reepithelizációt elősegítő tényezőként is értékelhetjük. A cornea behámosodása a későbbi, esetleges keratoplasztikára alkalmas környezetet teremtett. A 6. esetben a symblepharon oldása is sikerült az AMT-val. Kétségtelen, hogy két esetben elért visus értékekkel (0,3; 0,15) a betegek elégedettek (24. ábra).

A 7. és 10. esetben a sikert a perforációs nyílás zárása jelentette. Hegesedéssel gyógyult a perforáció és az AMT meggátolta az ulcus tovaterjedését is, és a műtét látásjavulást is eredményezett.

A 8. és 9. esetben az AMT teljes sikertelenséggel végződött, amelyet valószínűleg a beteg általános állapota is befolyásolt.

Különleges esetnek számít a keratoplasztika és a fototerápiás keratectomia (PTK) után végzett AMT (12. és 13. eset). Mindkét esetben jó tektonikus hatást értünk el. A korábban lézerkezelésen átesett szemen látásjavulást is sikerült elérni.

69

Betegek	Diagnózis	AMT módja	Reepithelizáció
1. 52 év /nő/ j.o.	Erosio recidivans	1 réteg	1 hónap
2. 48 év /ffi/ b.o.	Ulcus corneae	1 réteg	2 hét
3. 41 év /ffi/ b.o.	Ulcus corneae	2 réteg	3 hónap
4. 24 év /ffi/ b.o.	Vegyi sérülés (gázpisztoly)	2 réteg	4 hét
5. 22 év /ffi/ j.o.	Vegyi sérülés (lúg)	1 réteg	6 hét
6. 40 év /nő/ j.o.	Vegyi sérülés (lúg)	3 réteg	3 hónap (áthajlás)
7. 64 év /ffi/ b.o.	Ulcus perforans	3 réteg	6 hét
8. 73 év /ffi/ b.o.	Descemetocele	3 réteg	nem gyógyult (kh fedés)
9. 72 év /nő/ mk.o.	Ulcus corneae	1 / 3 réteg	3 hét / 4 hét (párakamra)
10. 64 év /ffi/ b.o.	Descemetocele	3 réteg	1 hónap
11. 52 év /ffi/ b.o.	Vegyi sérülés (sav)	1 réteg	2 hónap
12. 60 év /nő/ j.o.	Ulcus perforans, PKP	1 réteg	3 hónap
13. 23 év /ffi/ b.o.	Keratitis herpetica, PTK	1 réteg	3 hónap
14. 26 év /ffi/ j.o.	Macula vascularisata	1 réteg	6 hét
15. 42 év /nő/ j.o.	Keratopathia bullosa	1 réteg	6 hét

14. táblázat. AMT-vel kezelt betegek klinikai jellemzői.

Kh=kötőhártya, PKP= perforáló keratoplasztika, PTK= fototerápiás keratectomia



24. ábra. Vegyi sérülés okozta nem gyógyuló corneális fekély (a). A transzplantált amnion membrán a terápiás kontaktlencse alatt jól illeszkedik (b). Hat héttel a műtét után a membrán teljesen felszívódott és csak subepitheliális homály maradt vissza (c).

Eredmények HLA tipizált corneák beültetése után

A 30 agyhalott donorból (16 nő és 14 férfi, átlagéletkor 43,9±7,6 év) származó 60 ismert HLA antigenitású szaruhártyából 23 corneát sikerült előzetesen tipizált betegbe (15 nő és 8 férfi, átlagéletkor 59,13±10,7 év) ültetni.

A 23 beteg közül 18 a keratoplasztika prognózisa szempontjából a magas, 5 az alacsony rizikójú csoportba tartozott. A műtéteket az alábbi diagnózisok miatt végeztük: rekeratoplasztika 11, erezett macula (HSV miatt) 4, perforáló sérülés okozta erezett leucoma 2 és ismeretlen etiológiájú erezett leucoma 1 esetben fordult elő. Az alacsony rizikójú csoportban 3 betegnek pseudophakiás bullosus keratopathia, 1-1 betegnek pedig keratoconus, illetve Fuchs disztrófia volt a diagnózisa.

A HLA egyezések megoszlása a következő volt: 4 antigén egyezése mellett 3, 3 antigén egyezése mellett 1, 2 antigén egyezése mellett 5, 1 antigén egyezése mellett 6 beültetés történt. További 8 betegnél a HLA-Cw, -Bw, -DQ antigének valamelyike között volt egyezés. Mindkét prognosztikai csoportban az átlagos látásélesség szignifikáns javulását tapasztaltuk (p=0,001 a magas; p=0,04 az alacsony rizikójú csoportban).

Legalább ennyire lényeges, hogy a követési idő 18 hónapja alatt irreverzibilis kilökődés nem fordult elő és a transzplantátumok átlátszóak maradtak. Három esetben észleltünk immunológiai rejekciót (1 epitheliális, 2 stromális, illetve endotheliális), ezek azonban nagydózisú szisztémás kortikoszteroid terápiára jól reagáltak.

Két esetben a transzplantátum degenerációját, illetve nekrózisát nem tudtuk megakadályozni. Az egyik betegnél két hónappal a műtét után fellépő mészlerakódás alakult ki (a harmadik transzplantáció után). A másik betegnél földdel történő szennyeződés után fellépő fertőzés eredményezett graft elhalást, majd a phthisis bulbit, és a szem fényérzés nélkülivé vált. A betegek klinikai szempontból fontos adatait táblázatban foglaltuk össze (15. táblázat).

15. táblázat. HLA tipizált beültetések klinikai szempontból fontos adatai.
| Nr. | Diagnózis | Preoperatív | Posztoperatív | HLA | Megjegyzés |
|-----|----------------------|-------------|---------------|---------|---------------------|
| | Magas rizikó | visus | visus (18 hó) | egyezés | |
| 1. | Rekeratoplasztika | 0,02 | 0,3 | 4 | |
| 2. | Rekeratoplasztika | 0,2 | 0,55 | 2 | |
| 3. | Rekeratoplasztika | 0,02 | 0,02 | 2 | |
| 4. | Rekeratoplasztika | fé | 0,01 | 2 | Rejekció |
| 5. | Rekeratoplasztika | fé | 0,01 | 2 | |
| 6. | Rekeratoplasztika | 0,01 | 0,2 | 1 | |
| 7. | Rekeratoplasztika | 0,06 | 1 | 1 | Rejekció |
| 8. | Rekeratoplasztika | 0,01 | 0,06 | 1 | |
| 9. | Rekeratoplasztika | 0,01 | 0,01 | + | Mész degeneráció |
| 10. | Rekeratoplasztika | fé | fén | + | Külső fertőzés |
| 11. | Rekeratoplasztika | 0,01 | 0,5 | + | |
| 12. | Erezett macula, HSV | 0,03 | 0,04 | 3 | |
| 13. | Erezett macula, HSV | 0,01 | 0,25 | 1 | |
| 14. | Erezett macula, HSV | fé | 0,1 | + | |
| 15. | Erezett macula, HSV | 0,01 | 0,8 | + | |
| 16. | Perforatio corneae | 0,1 | 0,25 | 4 | Rejekció |
| 17. | Perforatio corneae | fé | 0,01 | 4 | |
| 18. | Leucoma corneae | 0,2 | 0,3 | + | |
| | Összesen | 0,02±0,06 | 0,25±0,2* | | |
| | Diagnózis | Preoperatív | Posztoperatív | HLA | Megjegyzés |
| | Alacsony rizikó | visus | visus | egyezés | |
| 19. | Fuchs disztrófia | 0,03 | 0,3 | 2 | Cataracta opus után |
| 20. | Keratoconus | 0,08 | 0,7 | + | |
| 21. | Keratopathia bullosa | 0,01 | 0,4 | 1 | |
| 22. | Keratopathia bullosa | 0,01 | 0,35 | 1 | |
| 23. | Keratopathia bullosa | 0,02 | 0,2 | + | |
| | Összesen | 0,02±0,03 | 0,4±0,18** | | |

fé=fényérzés / fén=~nélkül, + = HLA-Cw,-Bw,-DQ antigének egyezése, rejekció = szisztémás kortikoszteroiddal uralható immunológiai rejekció, * p=0,001, ** p=0,04, Wilcoxon

Eredmények endotheliális keratoplasztika után

A látásélesség 5 beteg esetén javult, 4 esetben jelentős táblaolvasást érve el (16. táblázat). Összességében a visus $0,02\pm0,03$ -ról $0,31\pm0,15$ -re javult (p=0,02, Wilcoxon) az egyéves követési idő után. Réslámpás vizsgálattal a műtét előtti 3-3 teljesen átlátszatlan, illetve szemitranszparens cornea közül 1 átlátszatlan maradt (1. eset), 1 szemitranszparens (5. eset), 4 teljesen tiszta lett a műtét utáni 3. hónapra, majd a továbbiakban sem változott (25. ábra). A topográfiás keratometriás értékek 43,2 D, illetve 38,6 D-ról 42,8 D és 40,7 D-ra változtak a meredek, illetve a lapos tengelyben (p=0,7 és p=0,03). A cornea vastagsága 1007±393 µm-ről 788±304 µm-re csökkent a mintegy 300 µm-es lamella beültetése után (p=0,02).

Az endotheliális sejtszám sem a műtét előtt, sem a műtét utáni első héten nem volt megítélhető a duzzadt stroma miatt. Ez a paraméter a 3. és 12. hónap között csak a 4 tiszta transzplantátum esetén volt vizsgálható, ezekben az esetekben szignifikánsan nem változott (2120±80 sejt/mm² és 1900±115 sejt/mm²; p=0,1).

A szemnyomás a műtét hatására nem emelkedett, kompenzált maradt a glaucomás betegek esetében is végig a követési időszak alatt (p=0,62).

Egy betegnél (4. eset) az első posztoperatív napon minimális vérplacenta jelent meg a transzplantátum hátlapján és viszonylag lassan, a 2. hónap végére szívódott fel. A vérzés a donor és a recipiens szövetei közé nem terjedt be. Lamella elmozdulás, leválás, dupla-csarnok, immunrejekció nem fordult elő egy esetben sem.

Nr.	Preoperatív	Posztoperatív	Posztoperatív	Posztoperatív	Posztoperatív
	visus/CCT	visus/CCT	visus/CCT/ECD	visus/CCT/ECD	visus/CCT/ECD
		(1. hét)	(3. hónap)	(6. hónap)	(12. hónap)
1.	kml/1500 felett	kml/1419	kml/1400/nv	kml/1400/nv	kml/1400/nv
2.	0,02/730	0,02/1083	0,2/1000/2100	0,5/853/2000	0,8/677/1800
3.	kml/1500 felett	kml/1103	0,1/670/2200	0,1/670/2100	0,2/636/2000
4.	0,1/650	0,01/1417	0,06/1200/2100	0,1/875/2000	0,2/600/1800
5.	kml/940	kml/1296	kml/1165/2000	0,04/800/1900	0,06/770/nv
6.	0,1/725	0,1/822	0,2/702/2200	0,3/664/2200	0,6/650/2000

16. táblázat. A műtéti eredmények DSAEK után, látásélesség, cornea vastagság és endotheliális sejtszám tekintetében.

CCT= centrális cornea vastagság (µm), ECD=endotheliális sejtszám (sejt/mm²), kml=kézmozgás látás, nv=nem vizsgálható. Műtét előtt és a műtét utáni első héten az endothelium a stroma duzzanata miatt szintén nem volt vizsgálható, ezért nem is szerepel a táblázatban.



25. ábra. Pseudophakiás bullosus keratopathia műtét előtt (a) és 1 hónappal a műtét után (b).Jól látható a tiszta, jól illeszkedő hátsó lamella. A preoperatív irreguláris topográfiás kép (c) a4. posztoperatív hétre csaknem teljesen szabályossá vált (d).

Megbeszélés

Az Orbscan cornea topográfia

A saját tanulmányainkban a háromdimenziós Orbscan topográffal a normális humán szaruhártya kvantitatív (numerikus adatok) és szemikvantitatív (színes topogramok) elemzését végeztük. Az Orbscan az új fejlesztésű háromdimenziós cornea topográfok egyike, amelynek segítségével elevációból számított valódi topogram állítható elő, ellentétben a fényvisszaverődés elvén működő hagyományos keratométerekkel és topográfokkal. Ezeknek a készülékeknek a nagy előnye, hogy a cornea elülső felszínének vizsgálata mellett információt nyújtanak a hátsó felszínről is, érintés nélkül képesek megmérni a szaruhártya vastagságát és adatok sokaságát szolgáltatják az elülső csarnokról is.

Megfigyeléseink egyik fő eredménye, hogy ezzel az új készülékkel az elsők között hoztunk létre adatbázist normális szaruhártyák valódi topográfiai viszonyairól.¹²⁸ A 28 vizsgált paramétert tekintve nem találtunk különbséget az egészséges jobb és a bal szemek mért értékei között (kivéve az elülső felszín átlagos törőerő centrális és legmeredekebb cilindrikus komponense). Ez a műszer megbízhatóságát jelzi az elülső és hátsó felszín mérésében és a cornea vastagságának a meghatározásában.

A keratometria és axiális törőerő hasonló volt, mint a hagyományos keratométerekkel és cornea topográfokkal mért dioptria értékek (42-44 D).^{28,124,129} Továbbá az eredmények egyeztek más topográfiás közlés adataival, akár az Orbscant, akár az Orbscan Placido koronggal kiegészített változatát (Orbscan II), akár a Pentacamot használták.¹³⁰⁻¹³³

Ezzel az új műszerrel a szaruhártya alakja az elevációval, a görbülete pedig az átlagos törőerővel jellemezhető. Eredményeink bizonyítják azokat a korábbi megfigyeléseket, amelyek szerint a cornea nem szabályos félgömb alakú.^{46,47} A hátulsó felszín tórikusabb, mint

az elülső, nemcsak normális corneák, hanem fénytörési hibák és természetesen keratoconus eseteiben is.^{129,134}

A szaruhártya hátulsó felszínének tanulmányozása az utóbbi időben kifejezetten előtérbe került keratoconus, refraktív sebészeti eljárások és keratoplasztikák után, bár az adatok ellentmondásosak a hátsó felszín posztoperatív pontos megítélésében. A saját vizsgálati eszközeink közt is szereplő, később bemutatandó Pentacammal pontosabb, reprodukálhatóbb eredményeket értek el ezekben az esetekben.¹³⁰⁻¹³³

Irodalmi adatok nagy része hangsúlyozza, hogy a hátulsó felszín szignifikáns változást szenvedhet fotorefraktív keratectomia (PRK) és laser in situ keratomileusis (LASIK) során is.^{22,135,136} Ugyanakkor Orbscan kontrollált beavatkozásoknál ezek a hatások csökkenthetők, kivédhetők.¹³⁶ Szaruhártya-átültetések után ugyanakkor kimutatták, hogy dupla tovafutó varratsort használva a hátulsó felszín görbülete nem különbözött szignifikánsan a kontrollként használt normális corneák hátulsó felszínétől.^{137,138}

A színkódolt térképeket elemezve, az axiális törőerő topogramjait a csokornyakkendő alakzatok uralták, amely megegyezett korábbi – részben saját - közlésekkel.⁴⁶⁻⁴⁹ Az eleváció, az átlagos törőerő és a vastagság tekintetében az ovális alakzat volt az uralkodó forma. A vastagság tekintetében a színes térkép egyezett korábbi megfigyelésekkel, a többi esetben (eleváció, átlagos törőerő elülső és hátulsó formái) azonban hasonló jelenséggel nem találkoztunk.¹²⁴ Valószínűleg az Orbscan topogramok egymásba alakulni képes formák, a napszak, az általános állapot függvényében, csakúgy, mint a hagyományos topogramok, amit mások is, magunk is megfigyeltük.^{46,49139,140}

A normális szaruhártya vastagsága

A cornea vastagsága Orbscannel vizsgálataink szerint centrálisan átlagosan 593,7±54,19 μ m volt. Ez hasonló volt más Orbscan pachymetriás adathoz, Liu és Yaylali egyaránt 571 μ m-ről számoltak be.^{28,141} Ugyancsak Liu egy másik tanulmányban (hasonlóan saját méréseinkhez, kizárólag jobb oldali corneákat megmérve) 560 μ m centrális vastagságot mért, a legvékonyabb átlagértékként 550 μ m-t kapott, és a legtöbb esetben ez az inferotemporalis kvadránsba lokalizálódott.¹²⁴ Saját esetünkben ezt a paramétert hasonló lokalizációban 578 μ m-nek találtuk.

Egy összehasonlító cikkben az Orbscannel mért vastagság a középpontban 596 µm volt és a legjobb reprodukálhatóságot mutatta, összehasonlítva optikai és ultrahangos technikákkal.¹⁴² Saját megfigyeléseink szerint pedig az Orbscan pachymetria szignifikánsan vastagabb értéket jelzett, mint az ultrahangos, és vékonyabbat, mint a spekulár mikroszkópiás technika.⁷²

A szaruhártya vastagságát további műszerek segítségével vizsgáltuk tovább. A normális corneákról négy különböző elven működő pachymeterrel is referencia adatbázist hoztunk létre. Az Orbscan mellett meghatároztuk a centrális vastagságot non-kontakt, kontakt spekulár mikroszkóppal és ultrahangos pachymetriával is.^{72,143,144}

A legvékonyabb értékeket a non-kontakt spekulár mikroszkóppal kaptuk, ezt követte az ultrahangos pachymetria, majd az Orbscan, végül a legvastagabb átlagértékeket a kontakt spekulár mikroszkóppal nyertük. A négy műszer megbízhatóan mérte a cornea vastagságát, de a közöttük meglévő szignifikáns különbség miatt arra következtethetünk, hogy egymással egyszerűen nem helyettesíthetőek. A pachymetria mérésére szolgáló készülékek között az egyenesen arányos, szignifikáns, lineáris korrelációk miatt a következő konverziós faktorokat vezethettük be:

Non-kontakt spekulár mikroszkópia / ultrahang = 1,06

Ultrahang / Orbscan topográfia = 1,038

Orbscan topográfia / kontakt spekulár mikroszkópia = 1,063

Ezen konverziós faktorok segítségével a különböző műszerrel mért vastagsági értékek átszámíthatóak, közöttük az átjárás a gyakorló klinikus számára megoldható, amennyiben más-más készülékek állnak rendelkezésükre.⁷²

Az egészséges cornea vastagság mérésére használtuk az egyik legújabb technikát is, a parciális koherencia intreferometriát (PCI) az ACMaster segítségével. Ezzel a módszerrel szignifikánsan vékonyabb eredményeket kaptunk, mint az ultrahangos technikával. Másik fontos megfigyelésünk az volt, hogy ebben az esetben sem volt különbség a jobb és a bal szemek között, egyik műszerrel sem. Korábban Giasson és mtsai. ultrahanggal különbséget találtak a jobb és bal corneák vastagsága között, ezt a vizsgálók jobb, illetve bal kezességével magyarázták.¹⁴⁵ Eseteikben a bal oldali szaruhártyák voltak vastagabbak, ami abból adódhatott, hogy a mérések jobb kézzel történtek. Az eltérés természetesen abból is adódhat, hogy a vizsgálófej nem tökéletesen merőleges a corneára. Saját eseteinkben ezért, ezt kiküszöbölendő a vizsgáló (aki mindig ugyanaz a személy volt) a beteg bal oldalán foglalt helyet és az ultrahangos szoftvert automata módra állította be. Így kerültük el a szubjektív manuális üzemmódot, mert ebben a beállításban csak akkor végez mérést a készülék, ha a fej merőleges a szaruhártya felszínére.

Azt, hogy miből adódhat a különbség a PCI és az ultrahangos technika között, csak feltételezni tudjuk. Valószínű, hogy ebben a fény, illetve az ultrahang eltérő terjedési sebessége játszik szerepet (lásd később).

Az "intraobserver" variációs koefficiens alacsonyabb volt a PCI (CV=0,73%), mint az ultrahangos technika esetében (CV=6,5%). Ez a PCI módszer pontosságát és megbízhatóságát jelzi, és megerősíti más szerzők hasonló eredményeit. A mért adatokban lévő szignifikáns különbség miatt azonban a két készülék nem helyettesíthető egymással.

A gyakorlatban használt pachymeterek összehasonlítása

A szaruhártya vastagság különböző műszerekkel megfigyelt eltéréseinek oka valószínűleg az egyes eszközök eltérő képalkotásában keresendő. A kontakt spekulár mikroszkóp ugyanis a szaruhártya vastagságát a fénynek a cornea különböző törésmutatójú határfelületeiről való visszaverődése alapján méri, a non-kontakt endothel mikroszkóp automata fókusz technikával dolgozik, míg az ultrahangos és PCI pachymeter a kibocsátott hang- / fényhullám és a visszavert hang- / fénynyaláb időbeli eltéréséből kalkulálja az adott paramétert. A non-kontakt spekulár mikroszkóp a szem érintése nélkül képes meghatározni a cornea vastagságát, amely során a fény a levegőn és a könnyfilmen mint törőközegeken is keresztülhalad. Eközben azonban, eltérő refraktív indexű anyagokról lévén szó, a fénynyaláb a közegek határáról visszaverődhet, illetve szóródhat, és ezzel is befolyásolja a mérések pontosságát. A spekulár mikroszkópok esetében még a nagyítás mértéke is hozzájárul az adatok eltérő voltához.

Mindemellett közismert, hogy a szaruhártya a centrális részén vékonyabb, mint a periférián.⁶² A cornea perifériás részének definiálása az egyes szerzők által nem egységes, néhány tanulmány azt a hozzávetőleg 4 mm-es centrális optikai zónán kívüli szaruhártya területére lokalizálja.^{146,147} A pachymetriai kutatásokat összegző meta-analízis szerint a periférián a cornea 672 µm vastagságú, átlagosan 21%-kal (9-52%) vastagabb, mint a centrális részen.¹⁴⁸ Az ultrahangos vastagságmérés, illetve a kontakt spekulár mikroszkópos pachymetria eredményeiben talált különbségnek oka lehet az is – fentiek figyelembevételével - hogy egyegy mérés során nehéz a 1,5 mm átmérőjű transzducert, illetve a 3 mm-es endothel mikroszkópos mérőfejet a szaruhártya ugyanazon pontjára helyezni.^{149,150} A 3 mm-es vizsgálófej applanálja a corneát, amely alatt a szaruhártya minimálisan meggyűrődhet.¹⁵⁰ Az ultrahang készülék mérőfejéről kimutatták, hogy applanáció mellett a könnyfilmet és az epitheliumot mintegy széttolja maga előtt.¹⁵¹ Újabb tanulmányok azonban ezt nem erősítették meg.¹⁵² Leírták azt is, hogy az érzéstelentő szemcsepp ödémát okoz, vagy éppen az ismételt mérésekből származhat iatrogén hámduzzanat.^{153,154} Az ultrahang hátsó visszaverődési pontját sem sikerült idáig egész pontosan lokalizálni, ez valószínű a reflektív Descemet membrán és az elülső csarnok közötti területre lokalizálható.¹⁵⁵

A különbségek adódhatnak pontatlan mérésből (ultrahangnál a leggyakoribb, hogy a fej nem merőleges a corneára), a mérések előtti kalibráció hiányából, továbbá a hang különböző terjedési sebességéből a patológiás cornea különböző rétegeiben. Éppen ezért javasolták az ultrahang terjedési sebességének módosítását a készüléken (1640 m/s-ról 1644 m/s-ra).^{156,157}

Orbscan esetében pedig, a réslámpás pásztázó elvből adódóan, valószínűleg a könnyfilm vastagsága is szerepet játszhat a vastagabb pachymetriás eredményekben.¹⁵⁸

A non-kontakt elven működő készülékeknek azonban számos előnye van a kontakt pachymeterekkel szemben. Ezek közül legfontosabb, hogy nem kell cseppérzéstelenítést alkalmazni, valamint, hogy ezekkel a műszerekkel nincs vagy csak minimális esély van iatrogén fertőzés átvitelére.

Ezen felül az Orbscan számos adatot szolgáltat az egész szaruhártya struktúrájáról. Ugyanez igaz az endotheliumra, amennyiben spekulár mikroszkópot használunk, illetve a PCI-re, amikor biometriát végzünk.

A normális szaruhártya centrális vastagsági irodalmi adatait összefoglaló táblázatban jelenítettük meg (17. táblázat).

Szerző	Módszer	Vastagság (µm)	р
Liu_{124}^{28} (1999)	Orbscan	571±28	
Liu ¹²⁴ (1999)	Orbscan	560±30	
Marsich ¹⁴² (2000)	Orbscan	596±40	na
B_{20}^{159} (2000)	UH NCSM	542 ± 33 533+50	
Kao (2000)	OCT	530±30	20
Bechmann ¹⁰⁰ (2001)	UH	581±34	lla
$Chalcraharti^{161}$ (2001)	Orbscan	567±41	< 0.001
Charlabatti (2001)	UH	538±37	< 0,001
143 (2001)	NCSM	542±46	.0.0001
Modis ¹¹ (2001)	UH CSM	$5/0\pm 42$	< 0,0001
	NCSM	547±49	
M(1; 72) (2001)	UH	580±43	< 0.01
Modis ¹² (2001)	CSM	640±43	≤0,01
	Orbscan	602±59	
Giraldez Fernandez ¹⁶² (2002)	UH	551±44	< 0.0001
	Orbscan II	560±36	0,0001
Módis ¹⁶³ (2002)	NCSM	543±46	< 0,0001
· · ·		642±42	,
152	UH	539+35	< 0.001 (PCI vs 3
Rainer ¹⁵⁵ (2002)	UH	545±36	különböző UH)
	PCI	519±32	,
Wirbelauer ¹¹⁶⁴ (2002)	OCT	541±43	< 0.05
(2002)	UH	549±44	0,05
$W_{cm} = \frac{165}{2002}$	Orbscan	556±32	0,05 (OCT vs
wong (2002)	OCT	523±35	UH/Orbscan)
	UH	545+40	
González-Méijome ¹⁶⁶ (2003)	Orbegon II	515 ± 10	na
	NCSM	565±29	
Nichols ¹⁶⁷ (2003)	Orbscan	586+34	na
(2003)	UH	547±29	
	NCSM	525±31	
Suzuki ¹⁶⁸ (2003)	Orbscan	547±35	< 0,001
	UH	548±33	
$T_{am}^{152}(2003)$	NCSM UH	572	< 0.001
Talli (2003)	UBM	555	< 0,001
$C_{1} = 1 + 1^{169} (200.4)$	UH	551±37	> 0.05
Gherghel (2004)	Orbscan II	546±48	> 0,05
McLaren ¹⁷⁰ (2004)	Orbscan II	540±35	na
$M(1) = \frac{128}{2004}$	UH	554±28	
Modis ¹⁷¹ (2004)	Orbscan	594±54 579+31	
Widdis (2004)	UH	545 ± 35	< 0.001 (UH vs
$\mathbf{P} := \frac{172}{2000}$	Orbscan	525±35	Orbscan/PCI)
Kainer (2004)	PCI	573-27	0,285 (Orbscan vs
	I CI	323-32	PCI)
Barkana ¹⁷³ (2005)	Pentacam	511±32	0,05
Fam^{174} (2005)	UH Orbsean II	518±29 543±4	·
1°ani (2003)	UH	545±38	
Fishman ¹⁷⁵ (2005)	ОСТ3	533±38	na
	Orbscan	574±51	

17. táblázat. A normális centrális cornea vastagság különböző műszerekkel, az elmúlt 10 évben.

	Pentacam	542±29	
Lackner ¹⁷⁶ (2005)	Orbscan	530±34	na
	UH	552±32	
177	Pentacam	528±45	
O'Donnell ¹⁷⁷ (2005)	UH	534±47	0,006
Rüfer ¹⁷⁸ (2005)	Pentacam	534±36	
Suzuki ¹⁷⁹ (2005)	NCSM	518±30	
(2000)	Pentacam	535±33	< 0.01
$Buehl^{180}$ (2006)	Orbscan	535±38	0.81(Pentacam vs
Buein (2000)	PCI	528+32	Orbscan)
	OCT	565±32	orosean)
Leung ¹⁸¹ (2006)	UH	503 ± 33 543±33	< 0,0001
1182 (2000)	PCI	531±4	0.001
Németh ¹⁰² (2006)	UH	548±36	0,001
a 1: a: ¹⁸³ (and c)	Orbscan II	537±13	0.004
Sanchis-Gimeno ¹⁶⁵ (2006)	NCSM	520±12	< 0,001
Sanchis-Gimeno ¹⁸⁴ (2006)	Orbscan II	549±34	
(2000)	Pentacam	558±7	
Ucakhan ¹⁸⁵ (2006)	UH	555±7	< 0.001
(<u>2000</u>)	NCSM	536±7	0,001
186	UH	523±37	
Doughty ¹⁸⁰ (2007)	Orbscan II	591 ± 43	< 0,001
Khoramnia ¹⁸⁷ (2007)	Pentacam	540 ± 32	
199	Pentacam	558+33	
Lam ¹⁰⁰ (2007)	NCSM	550=35 551 ± 32	< 0,01
	OCT3	522 ± 34	20
Madgula ¹⁸⁹ (2007)	ИН	547+33	па
Mohamed ¹⁹⁰ (2007)	OCT	543+34	
Rüfer ¹⁹¹ (2007)	Orbscan II	595+41	
102	Pentacam	552+37	
Al-Mezaine ¹⁹² (2008)	UH	544±35	< 0,001
Christongan ^{193} (2008)	Orbscan	547±36	0.002
Christensen (2008)	UH	552±38	0,002
V_{im}^{194} (2008)	OCT	499±32	< 0.001
Kiiii (2008)	UH	525±34	< 0,001
$1;^{195}(2008)$	OCT	536±30	< 0.001
LI (2008)	UH	550±31	< 0,001
Sandler ¹⁹⁶ (2008)	OCT	556±20	
Shankar ¹⁹⁷ (2008)	Pentacam	541±37	
Zheng ¹⁹⁸ (2008)	Pentacam	536±29	
Ashwin ¹⁹⁹ (2009)	Pentacam	520±33	
	Pentacam	551±26	< 0,001 (OCT vs
$Doors^{200}$ (2009)	Orbscan II	536±28	Pentacam/Orbscan
	OCT	532±25	II)
	Pentacam	590±40	
$E_{\rm rel} = 4e^{201}$ (2000)	Orbscan	525±45	< 0.0001
Fukuda (2009)	OCT	547±39	< 0,0001
	UH	545±40	
Kiddee ^{202} (2009)	UH	538±27	
Miranda ^{203} (2009)	Pentacam	546	
$\mathbf{P} = 1 + 1.204$ (2000)	OCT (time-domain)	515±35	- 0.0001
Prakash (2009)	OCT (Fourier-domain)	521±35	< 0,0001
	Pentacam	516±32	< 0,0005 (UH vs
D D 205 (2000)	OCT	515±29	Pentacam/OCT)
Prospero Ponce ⁻¹¹ (2009)		500.00	0,52 (Pentacam vs
	UH	523±28	OCT)

NCSM=non-kontakt spekulár mikroszkóp, CSM=kontakt spekulár mikroszkóp, UH=ultrahang, OCT=optikai koherencia tomográf, UBM=ultrahang biomikroszkóp, PCI=parciális koherencia interferometria, na=nincs adat

Scheimpflug-elven működő cornea topográf és pachymeter

A Pentacam, illetve a Pentacam HR a legújabb fejlesztésű, háromdimenziós elülső szegmentum vizsgálatára alkalmas készülék, amely cornea topográfia, pachymetria, elülső csarnok mélység és szemlencse denzitás mérésére, elemzésére képes egyetlen vizsgálattal, a szem érintése nélkül, néhány másodperc alatt. A készülék a Scheimpflug leképezési törvényen alapulva nagyobb látószöggel különböző mélységben elhelyezkedő képletekről is éles felvételeket készít.

A vizsgálat elvégzése könnyű, a tanulási periódus viszonylag rövid. A jó méréshez azonban természetesen szükséges a beteg jó kooperációja is, amelyhez az egyenes előretekintés és a fix tekintet nélkülözhetetlen. Sok pislogás, mozgás esetén is elkészülnek ugyan a képek, de a topogramok torz felszínűek lesznek és az eredmények nem relevánsak. A vizsgálat során a fényreflexek nagyon zavaróak, szintén torzítják a mérési adatokat, ezért a Pentacamot célszerű sötét szobában elhelyezve üzemeltetni.

A Pentacammal mért keratometriás (K) eredményeink (43 D) egyeztek tankönyvi adatokkal és különböző szerzők különböző készülékekkel mért értékeivel, ide sorolva az Orbscan, szintén háromdimenziós topográfot is.^{28,46-49,124,132-133,206}

Egyes szerzők nem találtak klinikailag szignifikáns különbséget a Pentacam és az automata keratometria között, továbbá a K értékek közti különbség igen alacsony volt (0,046, illetve 0,0003 D).¹³¹⁻¹³³ Születtek összehasonlító elemzések a Pentacam és a hagyományos topográfok tekintetében is. A két eszköz között egyforma, szintén nem számottevő különbséget mértek japán szerzők, és még a vizsgálók közti eltérés is hasonló volt. Azonban azt is megállapították, hogy a perifériás cornea területek mérése során (elsősorban felül) a Pentacam reprodukálhatósága rosszabb volt.²⁰⁷ Savini és munkacsoportja két topográfot hasonlított a Pentacamhoz, és a K értékekben nem találtak különbséget, jóllehet a műszerek egyszerű helyettesíthetőségét nem javasolták.²⁰⁶ Nem volt szignifikáns differencia a

hagyományos keratométer, a konvencionális topográf, az IOL Master és a Galilei rendszerű topográf (ebben két Scheimpflug kamera is van) összehasonlításakor sem.²⁰⁸

A két, már bemutatott háromdimenziós topográf (Pentacam, Orbscan) összevetésekor azt találták, hogy a törőerő értékek jól korreláltak, de a Pentacammal az adatok jobban reprodukálhatóak voltak.²⁰⁹ Továbbá az imént említett Galilei rendszert is összehasonlították az Orbscannel, de nem észleltek szignifikáns különbséget a vizsgált paraméterek között.²¹⁰

A szaruhártya vastagságát magunk is mértük és elemeztük Pentacammal, és összehasonlítottuk a konvencionális ultrahangos technikával.¹⁷¹ Saját adataink szerint a szaruhártya vastagsága Pentacam HR-rel 572±33 μ m (1. vizsgáló), illetve 575±31 μ m (2. vizsgáló) volt. A két vizsgáló mérései között nem adódott szignifikáns különbség, amikor azonban ultrahangos technikát használtak kontrollként, akkor igen. Továbbá a Pentacam HR-rel a corneák vastagabbnak bizonyultak, mint ultrahanggal, 26-27 μ m-rel. Ez azonos volt azzal, amit más munkacsoportok is megfigyeltek.²¹⁰⁻²¹² Lackner minimális különbséget írt le a két módszer között (95% LoA, -26 μ m-től +6 μ m-ig), de Sanctis annál magasabbat (95% LoA -44 μ m-től +28 μ m-ig).^{176,213} Ezzel szemben Amano nem talált különbséget a két módszer között.²¹⁴

Számos tanulmány a Pentacammal végzett pachymetriás mérések kiváló ismételhetőségét emelte ki.^{173,185,203-205} Ezt a mi eredményeink is igazolták, a két vizsgáló mért értékei nem különböztek szignifikánsan, és az összetartozási együttható is magas volt (ICC=0,96). További vizsgálatok szintén rámutattak a Pentacam pachymetria jobb reprodukálhatóságára, szemben az ultrahanggal és Orbscannel, mind normális, mind patológiás corneák esetében.^{203,205,215-217}

Mint ahogy már korábban láttuk, a szaruhártya vastagságának mérésére számos eszköz áll rendelkezésre, többségük teljesen megváltoztatta nemcsak a cornea, de az egész elülső szegmentum diagnosztikát. Ezek közé a műszerek közé tartozik a Pentacam is, amely képes adatok halmazát néhány másodperc alatt előállítani a cornea elülső és hátsó felszínéről, vastagságáról, az elülső szemcsarnokról és a szemlencse denzitásáról is.

A szaruhártya vastagsága kóros körülmények között

A keratoglobus, mint ritka cornea ectasia

A keratoglobusról elérhető igen kevés irodalmi közlés közös jellemzője, hogy egy ritka, kétoldali, az egész szaruhártyát érintő kiboltosulásról van szó. Ilyen esetekben a cornea vastagsága főként a periférián csökken, de az állománya átlátszó marad. Ezek a korábbi klinikai megfigyelések megegyeztek a saját esetünkben látott elváltozásokkal.²¹⁸

A diagnózis felállítását modern vizsgálómódszerek kifejezetten elősegíthetik, illetve megerősíthetik. Esetünkben ultrahangos pachymetria segítségével a szaruhártya középpontjában mért vastagság jobb oldalon 434 µm-nek, a bal oldalon 461 µm-nek adódott. Ezen értékek mintegy 120-140 µm-rel vékonyabbak voltak, mint akár a hasonló korcsoportban, normális corneákon végzett ultrahangos mérések.¹⁹⁸ Sikerült azt is bizonyítani, hogy a cornea állománya egyenletesen, egészen a perifériáig elvékonyodott. Az ultrahangos pachymetria segítségével határoztuk meg, hogy melyik szemen végezhető el biztonsággal a perforáló keratoplasztika.

Differenciáldiagnosztikai szempontból elsősorban a cornea ectatikus disztrófiáitól kell a kórképet elkülöníteni. A keratoglobus általában születéskor már jelen van, ellentétben a pubertás környékén kialakuló keratoconussal.²¹⁹⁻²²⁰ A stroma elvékonyodása keratoconus esetén általában centrálisan, vagy a cornea vízszintes felezővonala alatti részen kezdődik, míg keratoglobus esetén inkább perifériásan. További differenciáldiagnosztikai jel lehet, hogy a keratoglobusos szemen gyakori a cornea perforáció, és szinte kivétel nélkül minimális trauma hatására, akár kontaktlencse illesztés kapcsán következik be.²¹⁹⁻²²⁰ Ezzel szemben a

keratoconusos cornea igen ritkán perforálódik, legyen az akár extrém vékony is. Ennek magyarázata Laplace-törvénye szerint, hogy keratoconusban csökken a szaruhártya görbületi sugara, így nő az ellenállása az intraoculáris nyomással szemben. Ezzel ellentétben keratoglobus esetén nő a görbületi sugár, s ezzel együtt csökken a szemnyomással szembeni ellenállóképesség.²²¹

Keratoglobusban ritkán alakul ki a cornea akut hydropsa, sokkal ritkábban, mint keratoconus esetén.²²²⁻²²⁵ Az akut hydrops a Descemet membrán szakadása következtében jön létre.²²² Szövettani vizsgálatok alapján keratoglobusban a Bowman membrán hiánya dominál a stroma kifejezett elvékonyodása mellett,²²⁰⁻²²⁵ ezt erősítették meg saját esetünk szövettani eredményei is. Előrehaladott keratoconusban a Bowman és Descemet membrán töredezettsége jellemző, stromális hegesedéssel.

További differenciáldiagnosztikai kórkép a posterior keratoconus, amely a cornea alsó részén jelentkezik, de a szaruhártya elülső görbülete normális. Gyakoriak az egyéb szemészeti elváltozások, mint a lencse és a retina rendellenességei, colobomák és az opticus hypoplasia.²¹⁹⁻²²⁵

A degeneratio marginalis pellucida corneae általában a serdülőkor után, későbbi életkorban kezdődik. A cornea előboltosulása a periférián alul észlelhető, a szaruhártya vastagsága a centrumban azonban normális. A cornea szövettani szerkezete a keratoconushoz hasonló.²²⁴ A dystrophia marginalis corneae symmetrica ectaticaban (Terrien-féle betegség) pedig az elvékonyodás a cornea felső részében jelentkezik a limbus mellett, s a centrumot szintén érintetlenül hagyja. A fekélyszerűen kezdődő széli elváltozás hamar ereződik, és szövettani vizsgálatok alapján is megfigyelhető a pannusképződés és lipiddegeneráció, valamint histiocyták jelenléte.²²⁶ (Saját esetünkben a klinikai és szövettani kép alapján – amely az értekezésnek nem volt tárgya - is a betegség egyértelműen elkülöníthető volt a fent részletezett ectatikus kórképektől.)

Az egész corneát érintő előboltosulás miatt a szeműveggel, kontaktlencsével történő korrekció gyakran eredménytelen.

A betegség megoldása ezért elsősorban sebészi. Mai napig a beavatkozás alapja a Malbran által 1965-ben leírt műtét, amely néhány év elteltével hazánkban Alberth (1971) és Hallermann (1975) módosításával terjedt el.^{219,227} A műtét lényege a következő: a szaruhártyában 10-13 mm-es átmérőjű trepánnal, 0,1-0,15 mm mélységben limbustól limbusig érő bemetszést készítünk, majd a szarulamellát Paufique késsel választjuk le. A donorszövetet hasonlóan preparáljuk, de 1 mm-rel nagyobb átmérőben. A donor corneát 16 csomós varrattal rögzítjük a limbusban, ezáltal húzó hatást fejtünk ki a reziduális, vékony recipiens szövetre.

Saját esetünkben a perifériás cornea vastagsága még lehetővé tette a perforáló keratoplasztika műtétet és a donor korong tovafutó varratokkal való rögzítését.

A cornea vastagsága keratoplasztika után

A szaruhártya-átültetés után non-kontakt spekulár mikroszkópiával adódtak a legvékonyabbnak a corneák (545±58 μ m), vastagabb értékeket mértünk ultrahanggal (573± 53 μ m) és kontakt spekulár mikroszkóppal (635±43 μ m). Ezek az eredmények hasonló tendenciát mutattak, mint az első méréssorozatunk egészséges szemeken.^{72,128,163}

A szaruhártya-átültetés utáni corneákra fokozottan igaz lehet az, hogy az ultrahang, illetve a fény terjedése az ödémás, patológiás szövetekben eltérő sebességgel történhet, mint ép viszonyok között.^{153-157,228} A tendencia azonban mégis megegyezett az ép corneákon végzett mérésekkel. Ennek a magyarázata abban állhat, hogy olyan corneákat válogattunk a tanulmányba, amelyek optikailag tiszták voltak.

A szaruhártya vastagság mérése kiemelt fontosságú lehet átültetés után, hiszen a vastagság 10%-os növekedése korai kilökődés első jele lehet.²²⁹ Ezért is bír kiemelt jelentőséggel a

keratoplasztika utáni rendszeres pachymetriai vizsgálat. A vastagság nem mutatott összefüggést a követési idővel egyik műszer esetében sem. A CCTS szerint ("Collaborative Corneal Transplantation Study"), ha az átültetett szaruhártya tiszta, de az első hat hónapban a vastagsága az 590 µm-t meghaladja, rejekció következhet be.²³⁰

Egy több mint 700 beteget felölelő tanulmány a cornea vastagságát ultrahanggal 36 hónappal a műtét után átlagosan 561 µm-nek találta, amely egyezett saját mérési eredményeinkkel.²²⁹ Mások megfigyelése szerint is a cornea vastagság az első három hónapban fokozatosan csökken, majd stagnál a 12. és 18. hónap közötti időben (530-540 µm között).^{231,232} Az első posztoperatív év után általában szignifikáns növekedés észlelhető, amely a második posztoperatív év végére átlagosan 558 µm-t ér el. A második év után is fokozatos, lassú növekedés figyelhető meg, tíz évvel a műtét után 580-600 µm-es szaruhártya vastagság mérhető.^{231,233} Komplikációmentes átültetést feltételezve a transzplantátum 32 évvel az átültetés után éri el átlagosan a 700 µm-t.^{229,234}

Figyelembe véve azt a tényt, hogy az ultrahang képes áthatolni az optikailag nem tiszta szaruhártyán is, a cornea vastagságának mérésére ezekben az esetekben leginkább az ultrahangos pachymetria ajánlott.^{151,235} Ezt saját tapasztalataink is megerősítik, hiszen a fentebb felsorolt műszerekkel csak optikailag tiszta corneákat tudtunk megbízhatóan mérni, patológiásakat kevésbé.

A szaruhártya-átültetés utáni centrális cornea vastagság irodalmi adatait táblázatban foglaltuk össze (18. táblázat).

Szerző	Vizsgált corneák (n)	Módszer	Vastagság (µm)	Követési idő	р	
Ing ²³² (1998)	72	CSM	580±50	10 év		
Kus ²³⁶ (1999)	20	UH	608±75	22 év		
237 (1000)	89		$542 \pm 42^{\dagger}$			
Nguyen ²⁹⁷ (1999)	79	UH	521±43 ^{††}	1 év		
			526±68	0,4 év*		
Seitz ²³⁸ (2001)	119	UH	554±58	1,1 év**	0,14	
			571±52	1,7 év***	0,84	
Bourne ²³⁹ (2001)	27	CSM	600±70	20 év		
		NCSM	545±58			
Módis ¹⁴³ (2001)	92	UH	573±53	48 hónap	< 0,0001	
		CSM	635±43			
Touzeau ²⁴⁰	50	Orbscan II	550±54	26 hánan	< 0.001	
(2001)	50	UH	571±52	20 nonap	\$ 0,001	
163 (0000)	- 0	NCSM	538±61			
Módis ¹⁰⁵ (2002)	50	CSM	627±48	3,6 év	< 0,0001	
Touzeau ²⁴¹	40	TIT	545±36	22 hónap	< 0.001	
(2003)	40	UH	574±40	51 hónap	< 0,001	
D_{24} (2005)	(7	COM	580±60	10 év	0.001	
Pater ²⁰⁰ (2005)	67	CSM	590±60	15 év	0,001	
			538	1 év		
Borderie ²²⁹	600	ШН	558	2 év	nincs adat	
(2005)		OII	561	3 év	nines adat	
			568	5 év		
Touzeau ²⁴²	64	UH	542±31	20 hónap	< 0.001	
(2006)			572±38	77 hónap	0,001	
Gaujoux ²⁴³	20	UH	547±47	25 hánan	nings adat	
(2007)	30	OLCR	548±45	55 nonap	nines adat	
Buratto ²⁴⁴ (2007)	7	OCT	496	3 hónap		
de Sanctis ²⁴⁵	45	Pentacam	557±42	32 hónan	0.012	
(2007)	45	UH	562±41	32 nonap	0,012	

18. táblázat. A cornea vastagsága keratoplasztika után különböző műszerekkel.

NCSM=non-kontakt spekulár mikroszkóp, CSM=kontakt spekulár mikroszkóp, UH=ultrahang, OLCR=optikai alacsony-koherencia reflektométer, OCT=optikai koherencia tomográfia

* Az első varratsor eltávolítása előtt, **/*** A második varratsor eltávolítása előtt/után

[†] középtávú konzerváló oldatban tárolt donor corneák, ^{††} középhosszútávú konzerváló oldatban tárolt donorok

A normális corneális endothelium vizsgálata

A corneális endothelium morfológiája és analízise számos betegségben kiemelt jelentőségű, az endotheliális disztrófiák, a bullosus keratopathia, a glaucoma, a diabeteses keratopathia, a kontaktlencse viselés szövődményeinek diagnosztikájában, de ez a cornea konzerválás egyik döntő faktora is, és nélkülözhetetlen a szaruhártya-átültetések követésében is.^{20,21,29,30,94}

A corneális endothelium in vivo vizsgálatára több műszer létezik, legalkalmasabb eszköz ezek közül a spekulár mikroszkóp. A spekulár mikroszkópoknak, mint láttuk, két típusa van, a kontakt és a non-kontakt forma. Mindkét típus alkalmas a szaruhártya endothelium morfológiájának megítélésére.

Tanulmányunkban az egészséges corneákban a korrigált endotheliális sejtsűrűséget 2445±425 sejt/mm²-nek mértük a non-kontakt és 2471±393 sejt/mm²-nek a kontakt készülékkel, amely különbség nem volt szignifikáns, és a megfigyelt értékek jól korreláltak egymással. Nem volt szignifikáns korreláció a sejtszám és az életkor között egyik műszer esetében sem.

A más szerzők által mért normális endotheliális sejtsűrűség adatait táblázatban foglaltuk össze (19. táblázat).

Az értékekből látható, hogy relatíve széles határok között mozognak. Ennek több oka feltételezhető. Egyrészt az, hogy különböző elven működő spekulár mikroszkópokról van szó, mint a non-kontakt és kontakt technika (ezen belül is különböző gyártmányú műszerek).

Másrészt lehet a kalibráció hiánya, az eltérő üzemmód (manuális/félautomata/automata) és a különböző képanalizáló technikával végzett elemzések, továbbá az – ahogyan azt a táblázatban külön jelöléssel is elláttuk – hogy egyes szerzők a mérési eredményeiket korrekciónak vetették alá, míg mások a nyers értékeket közölték. Sok tanulmányban továbbá nem is részletezik teljes pontossággal a fenti képalkotással kapcsolatos paraméterek mindegyikét. Ezzel együtt a táblázat jól jelzi az irodalmi adatok nagyfokú diverzitását (19. táblázat).

	Snekulár	Vizsgált	Endotheliális	Átlagos	Variációs	Hatszögletű
Szerző	mikroszkóp/móds	szer személyek	sejtsűrűség	sejtterület	koefficiens	sejtek (%)
Satölö ²⁴⁶		0000000	(sejt/mm²)	(µm²)		
(1998)	kontakt	kaukázusi	2940			
Bourne ⁸² (1999)*	kontakt	egészséges kaukázusi	2736±373		28±4	62,4±7
Ohno ²⁴⁷	non- kontakt (nagyi	itásra egészséges	2685±357			
(1999)	kontakt	álva) kaukázusi	2703±354			
Cheung ²⁴⁸	non-kontakt/auton	nata egészséges	3242±256	310,3±24,7	47,7±9,8	44,5±8,9
(2000)	non-kontakt	kaukázusi	2884±260	349,4±31,4	26,5±2,9	66,5±5,8
Doughty ²⁴⁹ (2000)	non-kontakt	egészséges kaukázusi	3529±537			
Rao ¹⁵⁹ (2000)	non-kontakt		2525±337	403,6±63	35,8±6,9	57,3±7,9
Wiffen ²⁵⁰ (2000)*	kontakt	egészséges kaukázusi	2723±366		27±5	63±7
Módis ¹⁶³	non-kontakt	egészséges	mért: 2438±420 korrigált: 2445±425			
(2002)*	kontakt	kaukázusi	mért: 2418±379 korrigált: 2471±393			
Hara ⁵⁹ (2003)	non-kontakt	egészséges kaukázusi	2765±323			
Klais ²⁵¹ (2003)	kontakt/automat kontakt/félautoma kontakt/manuáli	a egészséges ata kaukázusi s	2796±271 3082±282 3076±298			
Nichols ¹⁶⁷	non-kontakt/cent	er egészséges	2765±304			
(2003)	nonkontakt/manua	ális kaukázusi	2792±270			
Padilla ²⁵² (2004)	nonkontakt	egészséges filippínó	2798±307	363±40,3	32,5±3,7	59,4±37,6
Kitzmann ²⁵³ (2005)	nonkontakt/corne	egészséges kaukázusi	2634±186		28±4,9	61,5±8,5
de Sanctis ²⁵⁴	non-kontakt	egészséges	2502±334	408±66,3	32,9±7	58,5±12

19. táblázat. Az endotheliális morfológia numerikus adatai egészséges corneákban.

(2006)	non-kontakt/center	kaukázusi	2687±391	381,5±64,8	32,7±6,2	61,6±9
Hashemian ²⁵⁵ (2006)	non-kontakt	egészséges iráni	1961±457	537±137,4	24,1±7,1	
	non-kontakt		2602±457			
Prinz ²⁵⁶ (2007)	non-kontakt/automata	egészséges kaukázusi	2473±204			
	non-kontakt/félautomata		2809±274			
Yunliang ²⁵⁷	non-kontakt	egészséges	2932+363	347+46	33+5	59+9
(2007)	non nonunt	kínai	2952-505	517-10	55-0	57_7
Doughty ²⁵⁸ (2008)	non-kontakt/auto	egészséges kaukázusi	2575±227	391±36	31,4±3,6	

* Konverziós faktort használtak

További magyarázat a spekulár mikroszkópok képalkotásának optikai hátterében kereshető, miszerint a fénynek különböző törőközegeken is át kell haladnia (nevezetesen a levegőn és a könnyfilmen, a technikától függően). Ezeknek a törőközegeknek más a törésmutatója, a levegőé 1,00, a könnyé 1,337, a corneáé 1,376, a csarnokvízé pedig 1,336.^{78,79,123} Ahogyan már korábbi tanulmányok alapján összefoglaltuk, ismert tény, hogy a fény 0,022%-a az endothelium-csarnokvíz határfelületről verődik vissza.⁷³⁻⁷⁶ A fény visszaverődésen alapuló spekulár mikroszkópia során a nagyítást figyelembe véve, a kapott eredmény a fény által megtett út hosszától is függ, ezért vastagabb corneák esetén a sejtsűrűség kisebb a valóságosnál, vékonyabb corneák esetén pedig nagyobb, ezért van szükség a korrekcióra. A fentiek miatt szükséges mindkét típusnál a megfelelő kalibráció, valamint a korrekciós faktor alkalmazása a mérések után, amelyet mi magunk is elvégeztünk.

Ennek ellenére saját méréseink, sejtszám adataink tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két műszer között, ami mindkét módszer egyforma megbízhatóságát jelzi, de a tényleges értékről nem ad felvilágosítást. Megfigyeléseink egyeznek az irodalmi adatok többségével, hogy a két mikroszkóp helyettesítheti egymást a mindennapi klinikai gyakorlatban.^{248,259-261}

A non-kontakt endothel mikroszkóp, nem invazív eljárásról lévén szó, kedveltebb a betegek körében, de a vizsgálók is előnyben részesítik egyszerű kezelhetőségének, gyors elemző programjának köszönhetően. Mindezen túl a szaruhártya centrális része mellett 6 perifériás ponton is képes felvételeket készíteni az endotheliumról és elemezni azokat. Hátránya a kontakt technikával szemben, hogy megfigyeléseink szerint, ha a cornea nem teljesen tiszta, a non-kontakt műszerrel kifejezetten nehéz elemezhető képet nyerni. Hátránya az is, hogy az adatok tárolása nem megoldott, külön kell hozzá PC-t illeszteni. A kontakt módszernél kétségtelenül nagyobb a már említett iatrogén fertőzés veszélye, valamint a vizsgálat hosszabb időt vesz igénybe.

A corneális endothelium vizsgálata perforáló keratoplasztika után

A keratoplasztikán átesett betegek átlagos endotheliális sejtszáma 1610±499 sejt/mm² volt a non-kontakt és 1584±469 sejt/mm² volt a kontakt spekulár mikroszkóppal a korrekció után. A két műszer adatai között szintén nem állapítottunk meg szignifikáns különbséget és köztük szoros korrelációt mutattunk ki. Tehát a műszerek között hasonló tendenciát figyeltünk meg, mint az egészséges szemeken elvégzett mérések után.

Érdekes módon mind az egészséges, mind a szaruhártya-átültetés utáni sejtszámban egyaránt 26 darab sejt különbséget észleltünk a két mikroszkóp között.

Az endotheliális sejtek számának csökkenése az életkor előrehaladtával közismert dolog, csakúgy, mint a iatrogén sejtvesztés intraoculáris műtétek után.⁶⁻¹⁰ Ilyen esetekben az endotheliális morfológia is megváltozik, megjelenik a pleomorfizmus, polimegitizmus és a cornea vastagsága is növekszik. Ilyenkor a pusztuló, alakjukat vesztett endotheliumot a környező sejtek pótolják olyan módon, hogy alakjuk megnyúlik, pseudopodiumokat növesztenek és igyekszenek a dehidrált állapotot fenntartani. Ez történik keratoplasztika után is, bár ezek az úgynevezett ballon sejtek erre kevésbé képesek.

Egészségesekben a sejtpusztulási arány 0,3-0,6% évente.^{6,12,262} Ez az arány természetesen sebészeti beavatkozások után megnő, cataracta műtétek után 2,5%-ra.²⁶³ Szaruhártya-átültetés után ez az arány még nagyobb, legyen az hátsó lamelláris (endotheliális) vagy perforáló műtét.^{231,232}

Általában perforáló műtét után - tökéletes műtéti technikát feltételezve - a transzplantátum egyéves túlélése 90%-os, az öt éves 88%-os, a tízéves pedig 80%-osra tehető.^{264,265} Intra- és posztoperatív komplikációmentesség esetén az átültetett cornea funkcióit mintegy 30 évig képes megőrizni, ehhez azonban a kiindulási sejtsűrűségnek 2500 sejt/mm²-ek kell lennie.^{234,266-268} Éppen ezért az Európai Szembank Szövetség ajánlása szerint a sejtszámot, amikor a cornea konzerválás elvégezhető, minimálisan 2000 sejt/mm²-ben határozza meg.²⁶⁹ Az a sejtsűrűség, amely a cornea működéséhez még elégséges, 250-500 sejt/mm²-re tehető.²⁷⁰⁻²⁷¹ Mivel, mint láttuk, az endothelium sejtjeinek száma az életkorral csökken, ezért a donor életkora relatív kockázatot jelenthet a késői transzplantátum rejekció szempontjából. A szaruhártya-átültetés utáni endotheliális sejtsűrűség csökkenés irodalmi adatait táblázatban foglaltuk össze (20. táblázat).

Az endotheliális sejtszám keratoplasztika utáni csökkenésének jellemzésére legjobban biexponenciális modell alkalmazható, amely két periódusra oszlik: egy gyors csökkenés az első év során, amit egy lassabb évekig tartó csökkenés jellemez.^{231,243,281-283} Az első két évben az átlagos sejtszám veszteség 33%.²⁸⁴ Két év elteltével a sejtszám csökkenés a korral járó csökkenésnél 3-7-szer nagyobb mértékű, amely mintegy 20 éven át folytatódik.^{231,232,273,282,283} Egy tanulmány szerint a keratoplasztika és cataracta műtét utáni endotheliális veszteség 4 év után kiegyenlítődik.²³⁴ A sejtszám szaruhártya-átültetés utáni csökkenésének leírására a másik módszer a monoexponenciális modell, amely a késői sejtveszteségnek tulajdonít több szerepet, szemben a koraival.²⁸¹

Szarző	Sejtsűrűség	Sejtsűrűség	Kövatási idő
520120	(sejt/mm ²)	csökkenés (%)	Kovetesi luo
Linn ²⁷² (1981)	502-1708	50%/10 év	1-10 év
Linn ²⁷² (1981)	502-1708		20 év
Abott ²⁷³ (1983)	684		17,4 év
Kishishita ²⁷⁴ (1989)	613		15-30 év
Bourne ²³¹ (1994)	1418±600	52±19%*	3 év
Bourne ²³¹ (1994)	1214±533	59±17%*	5 év
Kimura ²⁷⁵ (1998)		20%/év	2-24 hónap
Kimura ²⁷⁵ (1998)		7,3%/év	2-5 év
Kimura ²⁷⁵ (1998)	840±150	15,5%/év	10 év
Kimura ²⁷⁵ (1998)	710±70	15,5%/év	20 év
Ing ²³² (1998)	1958±718	34±22%*	1 év
Ing ²³² (1998)	1376±86	53±19%*	3 év
Ing ²³² (1998)	960±470	67±17% *	10 év
Kus ²³⁶ (1999)	808±194		22±6 év
Langenbucher ²⁷⁶ (2000)	1751±605	9,5%/év	2 év
Bourne ²³⁹ (2001)	1376±586	53±19%	3 év
Bourne ²³⁹ (2001)	1191±523	59±17%	5 év
Bourne ²³⁹ (2001)	850±237	72±10%	15 év
Inoue ²⁷⁷ (2002)	998±343	12,1±16,3	10 év
Langenbucher ²⁷⁸ (2002)	1617±553	2,9±28,0%/év	2 év
Patel ²³³ (2004)	872±348	71±12%	15 év
Patel ²³³ (2005)	872±348	71±12%*	15 év
Zadok ²⁷⁹ (2005)	695±113,6		13,3 év
Németh ²⁸⁰ (2010)	1501±249	15,8%/év	2 év

20. táblázat. Az endotheliális sejtszám és csökkenésének mértéke perforáló keratoplasztika után.

* a kiindulási értékkel összehasonlítva

Tapasztalatainkat összegezve, az endotheliális sejtszám és morfológia követése a szaruhártyaátültetések után kiemelt jelentőségű. A spekulár mikroszkópok segítségével a cornea vastagsága és az endothelium morfológiája egyszerre vizsgálható és mérhető. A sejtsűrűség tekintetében a két mérési technika között nincs különbség. A corneális endothelium vizsgálata diabetes mellitusban

A diabetes mellitusban közismert a retinopathia és neuropathia megjelenése, mint késői szövődmény. Az azonban kevésbé köztudott, hogy cukorbetegekben gyakoribbak a corneális fekélyek, recidiváló eróziók, epitheliális defektusok és az intraoculáris műtétek utáni tartós cornea ödéma és elhúzódó sebgyógyulás.^{285,286} Mivel a diabeteses keratopathia irodalma meglehetősen ellentmondásos, ezért vizsgáltuk a corneális funkciót és endotheliális morfológiát a cukorbetegség mindkét típusában.²⁸⁷⁻²⁸⁹

Legfontosabb megállapításunk az volt, hogy endotheliális morfológia súlyosan érintett I-es típusú diabetes mellitusban.²⁹⁰ A sejtsűrűség csökkenését a következményes sejtterület és a sejtterület variációs koefficiensének növekedése kísérte az egészséges kontrollokéval összehasonlítva. Növekedett a szaruhártya vastagsága is az ép szemekéhez viszonyítva. A szemnyomás tekintetében nem találtunk különbséget. Mindezek az elváltozások a betegség II-es típusában nem voltak kimutathatóak, ebben a csoportban nem észleltünk eltérést a kontrollokhoz képest. Ahogy már korábban összefoglaltuk, az endotheliális sejtszám az életkor előrehaladtával fokozatosan csökken.⁶⁻¹⁰ Ebbe a betegcsoportba tartozók a betegség jellegéből adódóan eleve idősebbek voltak, ezért a sejt morfológia státusza korral járó elváltozásokat is tükrözhet, ahogy korábban is gondolták.²⁹¹

Diabetes mellitusban a corneális endotheliumot vizsgáló kezdeti tanulmányok nem mutattak ki különbséget a sejtsűrűség tekintetében a normális és a beteg szemek között.^{287,292,293} Ezzel ellentétben a mostanában készült elemzések igen.^{288,289} Saját eredményeinek ezen utóbbi publikációk eredményeit erősítik meg. Ezen eltérések oka lehet a cukorbetegség fennállásának különböző időtartama a vizsgálat időpontjában, a cukorháztartás státusza, és természetesen az eltérő vizsgáló eszközök, képelemző technikák és statisztikai módszerek. Ismételten hangsúlyozzuk az endotheliális sejtszám korrekciójának szükségességét a szaruhártya vastagság és görbület függvényében.

A másik nagyon fontos eltérés, amelyre elsők között hívtuk fel a figyelmet, hogy az inzulin dependens esetekben a HbA1c értéke fordítottan arányos az endotheliális sejtszámmal.²⁹⁴ A keratopathia előrehaladtával párhuzamosan a retinopathia előrehaladottabb stádiumait is megfigyelhettük. Ez azt jelenti, hogy a rosszul beállított I-es típusú cukorbetegség nemcsak a retinopathia, hanem a keratopathia megjelenéséért is felelős. Ez az oka annak, hogy ilyenkor a cornea sokkal inkább sérülékenyebb a legkisebb külső vagy iatrogén (műtéti) behatásra.

Más szerzők a HbA1c és az endotheliális sejtszám között direkt összefüggést nem mutattak ki, csak a sejtsűrűség és a betegség időtartamával, súlyosságával és a retinopathia fokával.^{291,292}

Az irodalomban fellelhető endotheliális morfológiai és a cornea funkcióját jellemző adatokat táblázatban foglaltuk össze (21. táblázat).

A sejtszám csökkenésével párhuzamosan a szaruhártya vastagságának a növekedését észleltük ugyancsak a betegség I-es típusában.³⁰⁶ A sérült endothelium funkciója ilyenkor károsodik, a stroma ödéma kialakulása ilyenkor törvényszerű, ahogy ezt más szerzők is megfigyelték.^{300,301} Ennek mechanizmusában az aldóz reduktáz felhalmozódása is szerepet játszhat. Ezt az enzimet a corneális epitheliumból és endotheliumból is kimutatták.³⁰⁷ Hatására intracellulárisan vízkötő polyol molekulák jelennek meg, amelyek az ödéma készséget fokozzák.³⁰⁸ Továbbá a hyperglycaemia hatására makromolekulák jelennek meg, mint pl. az AGE ("advanced glycation end-product"). Ennek szabad gyökképző hatására megváltozik a fehérje szerkezet, ezáltal a morfológia és a funkció, és ezek együttesen felelősek az atherosclerosis, neuropathia, cataracta, retinopathia, keratopathia megjelenéséért.³⁰⁹

Szerző	Spekulár mikroszkóp	Diabetes típus	ECD	Sejtterület (CV)	ССТ	IOP	Korreláció
Pardos ²⁸⁷ (1980)	kontakt	IDDM	=	na	na	na	na
Busted ²⁹² (1981)	non-kontakt	IDDM	=	na	1	=	van (ECD és a betegség fennállása) nincs (CCT és vércukor)
Schultz ²⁹³ (1984)	spekulár kamera	IDDM/ NIDDM	=	↑	=	na	na
Messeliere ²⁹⁴ (1987)	kontakt	IDDM/ NIDDM	Ļ	na	na	na	nincs (ECD és a betegség fennállása)
Itoi ²⁹⁶ (1989)	na	NIDDM	na	↑	na	na	na
Matsuda ²⁹⁷ (1990)	kontakt	NIDDM	=	↑	na	na	nincs (ECD és a betegség fennállása és HbA1c)
Keoleian ²⁹⁸ (1992)	kontakt	IDDM	=	↑	=	1	nincs (ECD és a betegség fennállása és HbA1c)
Frueh ²⁹⁹ (1995)	confoscan	IDDM/ NIDDM	=	na			
Weston ³⁰⁰ (1995)	kontakt	IDDM/ NIDDM	=	=	Î	=	van (ECD és a diabetes súlyossága)
Larsson ²⁹¹ (1996)	kontakt	IDDM	=	1	Î	na	van (ECD és a betegség fennállása) nincs (ECD és retinopathia)
		NIDDM	=	=	=	na	nincs (ECD és HbA1c)
McNamara ³⁰¹ (1998)	kontakt	IDDM	↓* =**	=* ↑**	1	1	van (hyperglycaemia és corneális hidratáció)
Roskowska ²⁸⁸ (1999)	kontakt	IDDM/ NIDDM	↓	↑	↑	na	na
Siribunkum ³⁰² (2001)	kontakt	na	↑	=	=	na	van (CCT, ECD és a betegség fennállása) nincs (ECD és hyperglycaemia)
Inoue ^{303} (2002)	non-kontakt	NIDDM	Ļ	↑	=	na	nincs (ECD és a betegség fennállása és HbA1c)
Quadrado ³⁰⁴ (2006)	confoscan	NIDDM	=	na	na	na	nincs (ECD és diabeteses faktorok)
Lee ²⁸⁹ (2006)	non-kontakt	IDDM	Ţ	↑	Î	na	nincs (ECD és a betegség fennállása) van (CCT és a betegség fennállása)
Shenoy ³⁰⁵ (2009)	confoscan	na	Ļ	↑	na	na	van (ECD és retinopathia)
Módis ³⁰⁶ (2010)	kontakt	IDDM/ NIDDM	↓	↑	↑	=	van (ECD és HbA1c, ECD és retinopathia)

21. táblázat. Az endotheliális morfológia és a corneális funkció jellemzői és korrelációi diabetes mellitusban.

ECD=endotheliális sejtsűrűség, CV=variációs koefficiens, CCT=centrális cornea vastagság, IOP=szemnyomás, ↑=magasabb, mint a kontrollokban, ↓=alacsonyabb, mint a kontrollokban, IDDM=inzulin dependens diabetes mellitus, NIDDM = non-inzulin dependens diabetes mellitus, na=nincs adat*=centrális régió, **=temporális régió Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a betegség I-es típusában csökkent corneális endotheliális sejtszámot, következményesen megnagyobbodott sejtterületet, és a szaruhártya állományának megvastagodását mutattunk ki. Hangsúlyozzuk, hogy a cukorbetegség ismert szemészeti szövődményei mellett a diabeteses keratopathia kialakulásával is számolni kell, főként, ha a cukorháztartás nem rendezett.

Cornea konzerválás és a Debreceni Szembank

A kilencvenes évek elején létrehoztuk és hivatalosan 1994 óta működtetjük a szembankot. Csatlakoztunk az Európai Szembank Szövetséghez ("European Eye Bank Association", EEBA), amelynek azóta is tagja a Debreceni Szembank.^{94,95}

Tizenegy pontban dolgoztuk ki és vezettük be hazánkban a cornea konzerválás lépéseit.^{310,311} Ez magában foglalja a donorszelekció, a szaruhártya eltávolítás, a vérmintavétel, a szemrés ellátás, a szembankba érkező szaruhártya vizsgálat, a cornea preparálás, a tárolási módszerek, a szerológiai vizsgálatok, a mikrobiológiai tesztek, a szaruhártya küldés és felhasználói jelentés szempontjait.

Szaruhártyán kívül humán sclera, limbális sejt és újabban amnion membrán preparálással és beültetéssel is foglalkozunk. A cornea konzerválások megkezdése előtt az akkoriban hazánkban elérhető szaruhártya konzerváló médiumokat kísérletes körülmények között teszteltük.³¹²

A középtávú konzerváló médiumok esetében az endotheliális sejtszám folyamatosan szignifikánsan csökkent a 28 nap alatt Likorolban, 14 nap alatt pedig Optisolban. Optisol esetében 37,5%-os, Likorolnál 27,9%-os volt a sejtveszteség a második hét végére.

Irodalmi adatok alapján Optisol GS-ben tárolt corneák endotheliális sejtszáma 4 nap után 9,5%-kal, 21 nap után 16%-kal, majd 35-56 nap után több mint 50%-kal csökkent.³¹³ A 67. nap után pedig 95-100%-os volt az endotheliális sejtveszteség.³¹³ Más szerzők szerint Optisolban legalább 27 napig megőrződött az endothel funkció (68% élő sejt).³¹⁴ Ugyancsak az Optisol hatását elemezve a médiumban tárolt, majd beültetésre kerülő corneák endotheliális sejtszáma 3-6-12 hónap után is csak 5-11,5-15%-kal csökkent.^{315,316} Más adatok szerint Optisolban tárolt corneák esetében 6 hónappal a műtét után (átlagos konzerválási idő 70,8 óra) 30,1%-os volt az endotheliális sejtvesztés.³¹⁷ Saját méréseinkben Optisol esetében a

második hétre 37,5%-kal csökkent a sejtszám és patológiásan változott a sejt morfológia, ami alapján mi a 2. hét előtt mindenképpen ajánljuk a szaruhártya felhasználását.

Sejttenyésztő médiumokban konzervált corneák esetében Inosolnál 28,1%, IMDM-nél 24,7%os sejtszám csökkenést mutattunk ki, de csak a negyedik hét végén. Ezen adatok egyeznek azzal a megfigyeléssel, hogy szövetkultúrákban tárolt szaruhártyák esetében 35 napig nincs jelentős endotheliális sejtveszteség és ultrastruktúrális károsodás.³¹⁸

Újabban a sejttenyésztő médiumokban történő cornea konzerválás időtartamát különböző faktorokkal (növekedési faktor, inzulin) igyekeznek négy hét fölé emelni.³¹⁹⁻³²¹ Ezen esetekben a konzerválás időtartama alatt (35,6±7 nap) a sejtvesztés 10%-os volt. Az ötödik konzerválási hét után beültetett szaruhártyák átlagos sejtszáma 2153±372 sejt/mm²-nek adódott 4 hónap és 1854±390 sejt/mm²-nek 12 hónap után.³¹⁹⁻³²¹

Ugyancsak sejttenyésztő oldatban (Modified Minimal Essential Medium-MMEM) 31 °C-on zárt rendszerben az endotheliális sejtszám 4 hét alatt 2963±58,7 sejt/mm²-ről 2649 sejt/mm²-re, 6 hét alatt 2087 sejt/mm²-re csökkent. A 6. hét eltelte után teljes endotheliális nekrózis következett be.³²⁰ Saját vizsgálataink szerint hasonlóan teljes endotheliális sejtpusztulást találtunk középtávú (Optisol GS, Likorol Dx) és csoportos sejt nekrózist középhosszútávú (Inosol, IMDM) konzerválási módszereknél 4 hét eltelte után.

Posztoperatív eredményeket tekintve, öt évvel keratoplasztika után szövetkultúrát használva konzerváló médiumként az átlagos endotheliális sejtszám 1095±497 sejt/mm², nedves kamrában tárolt corneáknál pedig 1070±499 sejt/mm² volt. A számadatok között szignifikáns eltérést nem tártak fel.³²² Retrospektív tanulmányokban Inosol esetében az átlagos endotheliális sűrűség 1349 sejt/mm² volt a keratoplasztika utáni második évben, és ugyanakkor megállapították, hogy a sejtkultúrák esetén az endotheliális sejtszám jóval kevésbé csökken.³²³

A konzerváló oldatok összetétele gyakorlatilag sejttenyésztő oldaténak felel meg. Az ilyen közegbe helyezett corneák endotheliumáról kimutatták, hogy megváltozik a fenotípusuk, típusos és fibroblast-szerű endothelsejtek jelennek meg, és osztódási sajátságokkal is bírnak.³²⁴

A konzerváló folyadékok glükóz- és laktátszintje fontos és párhuzamos paramétere a cornea metabolikus aktivitása nyomon követésének.³²⁵⁻³²⁶ Mind a négy konzerváló médium esetében a szöveti anyagcsereváltozást a glükóz- és a laktátszint monitorozásával követtük. Aerob körülmények közt a glükóz felhasználás, anaerob körülmények közt a laktát akkumuláció kerül előtérbe. A középtávú konzerválószerek esetében nem észleltünk számottevő glükóz felhasználást, sem laktát akkumulációt, bár Optisol esetében igen alacsony volt a glükózszint már a kiinduláskor is. Az aerob és anaerob anyagcsere közötti egyensúly megőrzését feltehetően az alacsony tárolási hőmérséklet okozta (+4 °C). Középhosszútávú médiumok esetén az első hét végén csökkenésnek induló glükóz fogyasztás összefüggést mutatott a laktát felhalmozódásával, amely jól jelzi az aerob és anaerob anyagcsere közti változást, illetve egyensúlyt. A laktát akkumuláció azonban endotheliális sejtvesztést okoz a toxicitásának köszönhetően, és jóval kisebb volt a középtávú módszereknél, vagyis alacsony hőmérsékleten (+4 °C), mint a középhosszútávúanál, fiziológiás hőmérsékleten (+37 °C).

A szövettani vizsgálatok alapján mind a négy folyadék esetében a normálisan 6-8 rétegű epithelium sejtsorainak csökkenését vagy teljes hiányát és keratocyta szám csökkenést találtunk. Ez megfelel irodalmi adatoknak, ahol ezen eltéréseket ozmotikus változásokkal magyarázzák.³²⁷ Az endothelium rétegében észlelt elváltozások - a sejtek megnyúlása - pedig valószínűleg az élő endothelsejtek kompenzációjának felelnek meg.³¹⁴ Optisolban tárolt corneák esetében az endotheliális ultrastruktúra 7 napig,³¹⁵ más szerzők szerint 21 napig ép maradt.^{328,329} Az intercelluláris kapcsolatok a 2. hétig intaktak maradhatnak.³²⁸

A 32 konzervált cornea esetében fertőzés egy esetben sem fordult elő, amely valószínűleg az oldatokban található antibiotikumoknak és antimikotikumoknak köszönhető (a Likorolban penicillin G, streptomycin, gentamycin, az Optisolban gentamycin és streptomycin, a középhosszútávú oldatokban pedig penicillin, streptomycin valamint amphotericin B található).

A különböző konzerválási módszerek hosszú távú klinikai eredményei hasonlóak: 327 beteg több éves követése szerint a szövetkultúrában tartósított corneák hasonlóan jó posztoperatív eredményeket mutattak, mint a nedves kamrában tároltak.³³⁰ Tehát – más nagyszámú beteganyag adatai alapján is – a donor cornea konzerválás módszerének nincs kihatása a szaruhártya túlélésére.^{331,332}

Összegezve tehát, mind a négyféle konzerváló folyadék alkalmasnak bizonyult corneák tartósítására szaruhártya-átültetésekhez. Az endotheliális sejtszám önmagában nem, csak morfológiai sajátságaival együtt jellemzi a cornea funkcionális állapotát. A Debreceni Szembank gyakorlata, ajánlása és kísérleteink eredménye alapján, tervezett transzplantációk esetében a középtávú konzerváló oldatok (Optisol) elegendő időt nyújtanak a donorszűrés elvégzéséhez és várólistán szereplő betegek kiválasztásához.

Mikrokeratomok a szaruhártya sebészetben

A kísérletes körülmények között tesztelt mikrokeratom megfelelően működött, kezelése egyszerű és könnyű volt. Kisebb problémaként említhetjük, hogy a 8,0 mm átmérőjű kések cseréje nehézkesebb volt, mint a 8,5 mm-eseké, és a két lebenyvesztés is ezzel a pengével fordult elő. Ennek lehetséges magyarázata az, hogy mivel ezek kisebb szemekre készültek, a nagyobb átmérőjű sertés szemeken valószínűleg rosszabbul illeszkedtek.

A kívánt lebeny vastagság a nagyobb átmérőjű, 8,5 mm átmérőjű késekkel volt pontosabb. Az átlagos vastagságuk 145 μm volt a 160 μm-es mikrokeratom fejjel, ami 15 μm-es

különbözetet jelentett. A 8,0 mm-es pengékkel ezt a különbözet 25 μm-nek észleltük (180 μm fej, 155 μm átlagos lebeny vastagság).³³³

Ez az összehasonlítás mind a régebbi típusú manuális, mind az újabb, motoros és két motoros mikrokeratom készülékkel való összehasonlításban is megállja a helyét. Irodalmi adatokat elemezve a lebeny vastagságok széles határok között változnak, akár kísérletes (állat vagy humán), akár műtéti körülményeket tekintünk alapul (22. táblázat). Ehhez még azt is figyelembe kell vennünk, hogy az állatszemek szaruhártyája vastagabb, általában elasztikusabb, mint a humán cornea, és nincs Bowman membránjuk.

Érdekes módon a femtoszekundum lézerrrel létrehozott lebeny vastagságok is eltértek néhány mikronnal a tervezetthez képest.³⁴³⁻³⁴⁴ Továbbá egy másik tanulmány szerint, ugyanazon keratomokkal Descemet leválasztásos automatizált endotheliális keratoplasztikához (DSAEK) pontosabb lamella vastagságot lehetett létrehozni, mint LASIK-hez.³⁴⁵

A lebeny vastagságnak és ezáltal természetesen a maradék stroma vastagságnak kiemelt jelentősége van refraktív sebészeti beavatkozások kapcsán, hiszen ha a reziduális szaruhártya vastagság 250 µm alatti, akkor iatrogén keratectasia kialakulásával számolhatunk.³⁴⁶

A lebeny vastagságát tovább elemezve a 8,0 mm átmérőjű pengesorozattal egyenletes lebeny vastagságot értünk el, a kezdeti centrális és végső eredmények között nem volt különbség.

A 8,5 mm átmérőjű késsel eltérő eredményeket kaptunk. A lebeny a cornea centrális részén volt a legvastagabb, a metszés végső zónájához közeledve csökkent. Ennek pontos magyarázata nem ismert. Néhány tanulmány ezzel ellentétes eredményt ismertetett, a lebeny a végső zóna felé lett vastagabb. Ezekben az esetekben a mérésekhez ugyancsak sertés szemeket használtak, bár a metszéseket kézi eszközökkel végezték (Berlin és Moria mikrokeratomok).^{334,346,348} Egymással ellentétes eredményekről számoltak be különböző automata mikrokeratomokkal is. A lebeny a szél felé vékonyabb lett Automated Corneal

Shaper-rel és Hansatome-mal, vastagabb lett Supatome-mal és – egy másik kísérletünk eredményeihez hasonlóan – Summit Krummeich Barraquer mikrokeratommal is.³³⁵⁻³³⁷

22. táblázat. Különböző mikrokeratomokkal, különböző körülmények között tervezett és elért lebeny vastagság.

Mikrokeratom	Tervezett lebeny	Mért lebeny vastagság	Cél cornea	
	vastagság (µm)	(µm)	Cercornea	
Moria M1 (Behrens) ³³⁴	130	135±37	Sertés	
Automated Corneal Shaper	160	125+22	Sartás	
(Behrens) ³³⁵	100	125-52	Series	
Hansatome (Behrens) ³³⁶	160	151±18	Sertés	
Supratome (Behrens) ³³⁶	160	192±32	Sertés	
SKBM (Viestenz) ³³⁷	160	145±25	Sertés	
Flapmaker (Módis) ³³³	160	145±32	Setés	
Flapmaker (Módis) ³³³	180	155±23	Sertés	
Automated Corneal	160	120+22	LASIV	
Shaper/SKBM (Flanagan) ³³⁸	100	120-23	LASIK	
Hansatome (Miranda) ³³⁹	180	131±28	LASIK	
SKBM (Miranda) ³³⁹	160	162±21	LASIK	
Moria CB (Miranda) ³³⁹	130	157±40	LASIK	
Moria CB (Nagy ZZ) ²⁴	130	133±26	LASIK	
Moria LSK-1 (Jacobs) ³⁴⁰	160	159±28	LASIK	
Hansatome (Maldonado) ³⁴¹	160	125±18	LASIK	
Moria M2 (Pietilä) ³⁴²	160	153±19	LASIK	
IntraLase FS (Talamo) ³⁴³	110	119±12	LASIK	
Moria LSK-1 (Talamo) ³⁴³	160	130±19	LASIK	
Moria M2 (Talamo) ³⁴³	130	142±24	LASIK	
Femtec FS (Holzer) ³⁴⁴	120/140/180	111/142/180	Sertés	
Amadeus (Thiel) ³⁴⁵	350	320±45	Donor/DSAEK	
Moria M2 (Thiel) ³⁴⁵	300	317±48	Donor/DSAEK	
Moria M2 (Thiel) ³⁴⁵	350	388±58	Donor/DSAEK	

SKBM=Summit Krummeich Barraquer mikrokeratom, FS=femtoszekundum lézer

Végső soron ezekből a tanulmányokból az szűrhető le, hogy a lebeny vastagsága döntően a kiindulási szaruhártya vastagságtól, az életkortól, a kiindulási keratometriás értékektől (asztigmia) és a cornea átmérőjétől függ.³³⁸⁻³³⁹

Refraktív sebészeti eljárások (LASIK) esetében kiemelten fontos lépés a lebeny repozíciója. A lebeny pontos visszahajtásához járul hozzá a pontos lebenyméret is, ami eseteinkben meglehetősen pontos volt, a 8,5 mm-es átmérőjű pengékkel 8,4±0,26 mm, a 8,0 mm-es késekkel pedig 8,0±0,27 mm-nek adódott.

Elektronmikroszkópos vizsgálataink szerint a felszín periodicitását elsősorban a vágás kezdeti szakaszán figyeltük meg, ami ismételt penge használat után fokozódott, nagyobb számban és sűrűbben fordult elő. Ezek a morfológiai eltérések a fej oszcillációs mozgásából származhatnak, hiszen például a rotációs Draeger eszköznél ilyen eltérések nem fordultak elő.³⁵⁰ A pásztázó elektronmikroszkóppal észlelt ismétlődő periodicitás mellett szembeötlő volt a stroma ágy egyenetlensége, ami szintén fokozódott az ismétlődő penge használat alkalmával. Mindezek együttesen arra hívhatják fel a figyelmet, hogy az epitheliális benövés, az úgynevezett "interface" eltérések és végső soron az infekciók megjelenése hátterében ezen morfológiai eltérések állnak. Ezért az ismételt pengehasználat ebből a szempontból sem javasolható.

Összegezve, az elvégzett planimetriai, pachymetriai és morfológiai vizsgálatokkal igazoltuk, hogy a Flapmaker mikrokeratom megbízható, a gyakorlatban jól használható, azonban az ismételt pengehasználatot elvetettük. Conjunctivális impressziós citológia a száraz szem diagnosztikájában

A citológiai tanulmányban normális és száraz szemű betegeket vizsgáltunk hagyományos könnyfilm tesztekkel és standardizált morfológiai módszerrel.³⁵¹ A keratoconjunctivitis siccás (KCS), Sjögren-szindrómás (pSS) és a kontrollokat szolgáló egyéneket úgy választottuk ki, hogy életkorukban szignifikáns különbség nem volt.

A conjunctivális impressziós citológia alkalmazható helyi anesztéziával vagy anélkül is, véleményünk szerint nem invazívabb eljárás, mint az 5 perces Schirmer I teszt. A betegek komfortérzetére való tekintettel mi helyi érzéstelítés után végeztük a vizsgálatokat. Fontos azonban tudnunk, hogy a helyi érzéstelítés nincs hatással az eredményre, mint sok más diagnosztikus teszt esetében.³⁵²

A száraz szeműséget - mint diagnózist - a betegek egy része kétkedve fogadja, hiszen fő panaszuk, hogy a szem könnyezik, gyakran inkább nedvesnek tűnik. Ezt támasztja alá, hogy KCS-ban szenvedők csupán 25%-ának van kevesebb könnytérfogata, mint a normális szemekben.^{353,354} A kötőhártya citológiai vizsgálata fontos lehet, amikor a Schirmer és más koppenhágai tesztek még jó értéket adnak, de a morfológiai eltérések már fennállnak, így a mintavétel nélkül a betegség diagnózisa elmarad.^{354,355} Ezeket a tendenciákat tapasztaltuk saját eseteinkben is.

A három csoport Schirmer teszt értéke szignifikánsan különbözött egymástól. A KCS-s csoport (l. csoport) átlagértéke alacsonyabb volt, mint a pSS-s csoporté (2. csoport), amit magyaráz a néhány autoimmun betegnél mért igen magas Schirmer I teszt érték. Ez alátámasztja azt az ismeretet, hogy az autoimmun betegségek kórlefolyása hullámzó, így különböző időpontokban vizsgálva a normálistól a kóros paraméterekig bármilyen eredmény előfordulhat.^{356,357}

A Schirmer teszttel szemben a két betegcsoport között a BUT eredményeit illetően nem volt szignifikáns eltérés. Mindez azt jelzi, hogy a BUT értéke kevésbé mutat hullámzó
eredményeket a száraz szeműség lefolyása során, ezért vizsgálata ajánlatos annak ellenére is, hogy az előzetes európai kritériumrendszer nem tartalmazza ezt a vizsgálóeljárást. Továbbá megerősíti a BUT jelentőségét az a megfigyelés, hogy mindkét betegcsoportnál negatív korrelációt találtunk a BUT és a corneális festődés között. Ez igazolja, hogy alacsony BUT értéknél a könnyfilm károsodása már a cornea epithelsejtjeinek a károsodását is maga után vonja. Hasonló korrelációt a Schirmer érték és a corneális festődés között nem találtunk.

Citológiai eredmények vonatkozásában a betegcsoportokban szignifikánsan kórosabb eredményt kaptunk, mint a kontroll szemeknél, mindkét helyről (temporális-superior) származó mintával. A két betegcsoportot összehasonlítva a bulbáris felső conjunctiváról vett minták tekintetében volt szignifikáns különbség, a temporális citológiai minták is hasonló tendenciát mutattak.

A Schirmer teszttől és a BUT-tól eltérően (és ezektől függetlenül) az autoimmun betegségben szenvedő száraz szemű betegek (2. csoport) szignifikánsan rosszabb citológiai eredményt adtak a bulbáris felső conjuntiváról, mint az autoimmun betegséggel nem rendelkezők. Továbbá a száraz szemű betegeknél és a kontrolloknál is megfigyeltük, hogy a temporális conjunctiváról vett citológiai minták - bár nem szignifikánsan – de szintén előrehaladottabb morfológiai állapotot mutattak, mint a felső kötőhártyáról származó leletek. Számos esetben előfordult az is, hogy normális Schirmer érték mellett igen rossz citológiai eredményt kaptunk. Mások is megfigyelték, hogy a bulbáris superior conjunctiváról vett citológiai minták alacsonyabb értéket mutatnak, azaz kevésbé súlyos állapotot írnak le.³⁵⁵⁻³⁵⁹ A két conjunctivális terület közötti különbséget magyarázza a felső szemhéj védő funkciója, illetve az interpalpebrális conjunctivának a könny evaporációja, direkt környezeti hatások miatti károsodása.^{34,358-360} A betegség súlyosságát és a progressziót is jelezheti a temporális és a felső kötőhártyáról származó citológiai lenyomatok különbözősége, ezért eredményeink alapján mi is mindkét területről való mintavételt javasoljuk. Más szerzők elégségesnek tartják

csak a bulbáris superior conjunctiváról történő mintavételt, míg mások a conjunctiva négy, illetve tizenkét különböző helyéről vesznek nyomatot.^{356,358,359,360,361} Az 1. csoport bulbáris superior területről vett citológiai mintái kifejezett korrelációt mutattak a festődéssel. Ez jelzi, hogy súlyosabb állapotban, amikor a cornea már festődét mutat, a felső conjunctiváról vett citológiai minták is előrehaladottabb állapotot írnak le. Így erről a területről való mintavételi eredmény a száraz szem súlyosságra vonatkozóan fontos plusz információt adhat. A szemfelszín epitheliális érintettségének felismerése megkönnyíti a KCS diagnózisának felállítását, pontos állapot besorolást tesz lehetővé, valamint a helyes terápiás választásban is segít.^{34,355,358,359}

A conjunctivális impressziós citológia nagyon jól reprodukálható, objektív eljárás, amely határozott állapot besorolást tesz lehetővé, kiválóan alkalmas a folyamat dokumentálására, a progresszió és a terápiára hatékonyságának vizsgálatára. ^{34,355,358,359} Segítségével a mucin fázis zavarai is megbízhatóan kimutathatóak.³⁶³ Specificitása rendkívül magas (93,9-100%) és szenzitivitása is igen jó (87,5-100%).³⁴ Gyakran nem mutat összefüggést a hagyományos könnyfilm tesztekkel, ilyenkor különösen fontos információt nyújthat.

Amnion membrán transzplantáció a szaruhártya betegségek kezelésében

Az első állatkísérletes modellek óta tisztázódott az AMT hatásmechanizmusa és megszülettek az első klinikai tapasztalatok is, amelyek alapján az AMT indikációja egyre szélesebbé vált.⁹⁷⁻

A recidiváló cornea eróziók AMT-val való kezelése kézenfekvő. Szövettani vizsgálatok mutatják, hogy a cornea epithelium ránő az AM-ra.⁹⁸⁻⁹⁹ Miután az AM epithelsejtjei nem mutatnak anyagcserére utaló jeleket, az AM elsősorban bazál membránt pótló szerepet lát el. A bazál membrán szerepe ebben a vonatkozásban a hámsejtek növekedésének vezetése, ezért nélkülözhetetlen a reepithelizáció bekövetkezéséhez. Ha a corneán ép epithelium van, különösen, ha a limbus környéki hámsejtek épek, a reepithelizáció hamar (2-4 héten belül) végbemehet. Hogy milyen gyorsan zárulnak az epithelium defektusai, az függ a hámhiány etiológiájától és az esetleg már megindult ulcerativ folyamattól is. Minél mélyebb cornea stroma károsodás van az epithelium hiány alatt, annál lassabban fog a hámosodás bekövetkezni.^{98-99,364} Mégis eseteink közül egyben teljes eredménytelenséggel végződött a recidiváló hámerózió kezelése, amit annak az általános kórfolyamatnak tulajdoníthatunk, amely miatt a beteg állandó vese dialízisre szorult.

A cornea fekélyek kezelésében korábban szinte kizárólag keratoplasztika jöhetett szóba.^{365,366} Különösen vonatkozott ez a Descemetocele és perforált ulcusok eseteire. Napjainkban az AMT jó alternatív lehetőséget biztosít még akkor is, ha nem mindig jelenti a mély ulcusok végleges gyógyulását.⁴⁰ Nem elhanyagolható továbbá az a szempont, hogy cornea perforáció eseteiben nem mindig áll azonnal rendelkezésünkre donor cornea. Lényegesen javította a mély fekélyek gyógyulását, hogy nem egy, hanem több rétegű amnion-fedést alkalmazunk ezekben az esetekben. Nagyobb beteganyagon sikeres, többrétegű AMT eredményeiről számolnak be de Souza és mtsai.³⁶⁷ A többrétegű fedés esetében az alsó rétegek a fekély kitelődését, a stroma megerősítését szolgálhatják, míg a felső a hámsejtek vezetésére, az epithelisatio elősegítésére alkalmas. Ebben a "szendvics" technikában az egymás feletti rétegeket különböző néven nevezik: a fekélyt befedő AM a "graft" (inlay technika), a felső réteg a "patch" (onlay technika). Ha a szemfelszín egyenetlensége vagy a szemhéj heges volta miatt a kontaktlencse viselés kivitelezhetetlen, akkor még egy 3. onlay réteget is alkalmazhatunk, amelynek a rögzítése a conjunctiván történhet. Ilyenkor a legfelső membrán mechanikai funkciót lát el és mint egy kontaktlencse szerepel.

Saját eseteinkben többrétegű fedést alkalmaztunk az esetek csaknem felében.^{365,366} A harmadik esetben a kísérő betegség (diabetes mellitus) miatt gondoltunk a fekély lassúbb gyógyulására, az elhúzódóbb reepithelizációra. Bár az alsó (graft) membrán hamar felszívódott, a felső réteget 3 hónapig sikerült a helyén tartani, ami alatt jó reepithelizáció és a fekély kitelődése is megtörtént. Több esetben (7., 9., 10. eset) három AM-t alkalmaztunk egymás felett Descemetocele kitöltésére, fedésére. Két esetben a cornea hegesedéssel gyógyult, és eredményesnek mondható az AMT a látás rehabilitáció szempontjából is. Továbbá elkerültük azt, hogy a betegek második szeme is az első sorsára jusson (totális conjunctiva fedés és rossz prognózisú PKP). Nyilvánvaló, hogy ezekben az esetben az AM nemcsak a corneális epithelsejtek proliferációját és migrációját segíti elő, hanem csökkenti a gyulladást is, ami azáltal jön létre, hogy stromális része megköti a gyulladásos sejteket és azokon programozott sejthalált indukál.³⁶⁸ A membrán különböző növekedési faktorai (fibroblast-növekedési faktor) elősegítik a stromális sejtek proliferációját.³⁶⁹ A hegesedés elindulásakor a TGF-β rendszer aktiválódása pedig csökkenti a hegképződést, kedvezővé téve a hegesedés és a reepithelizáció közötti egyensúlyt.^{368,369}

Négy betegnél vegyi sérülés volt az AMT indikációja. Három esetben a conjunctiva hám alul ugyan átlépte a limbust, ahol a conjunctiva necrosis és a limbális insufficiencia kifejezett volt, de a 180 fokot itt sem haladta meg, ott egy demarkációs vonallal végződött, amely a követési idő 6, illetve 18 hónapja alatt sem változott. Jó eredményt láttak az AMT-tól Gris és mtsai. akkor is, amikor 8 héttel a súlyos savsérülés után az ischaemiás sclerát fedték.³⁷⁰ Az ép környezetből a conjunctiva hám ránőtt az AM-ra. Egész szemfelszínt érintő (360 fokos) friss vegyi sérülés után (4. eset) viszont csak a hámosodást sikerült biztosítani AMT-vel, később újabb beavatkozások szükségesek (limbus átültetés, PKP).

Rheumatoid arthritis talaján kialakuló, főleg perifériás cornea fekélyek kezelése igen nehéz. Konzervatív kezelés gyakran hatástalan, a kisebb-nagyobb mértékben meglévő limbus insufficiencia miatt a hámosodás akadályozott, az epithelsejtek lazán tapadnak a bazál membránhoz és a vascularisatio is gyorsan beindulhat. Máskor a stroma beolvadása nagyon gyors, gyulladásos tünetek nélkül alakul ki torpid fekély a corneán. A cornea immuncomplexeket tartalmaz, leukocyták és macrophagok segítik a keratolysist. Valószínűleg a corneában jelenlévő folyamatok azok, amelyek az AM gyors oldódásához vezettek esetünkben is még azelőtt, mielőtt a hámosodás befejeződhetett volna. A könnyhiány tovább rontotta a gyógyulás esélyeit, még a sűrűn alkalmazott, konzerválószer nélküli műkönny is csak átmeneti javulást hozott. Könny hiányában az AM megtapadása eleve kétséges, a ráhelyezett kontaktlencse sem marad a felszínen. Az úszószeműveggel lehet, hogy az AMT nélkül is elértük volna azt az eredményt, amelyet az úszószeműveg viselése jelenleg is biztosít. A többrétegű fedés kedvező tektonikai hatást biztosíthat későbbi keratoprotézis beültetéshez.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy az AMT a szemfelszín kóros folyamatainak gyógyításában jelentős szerephez jutott. Egyszerű módszer, könnyen alkalmazható, vele gyakran a sürgős keratoplasztika kiváltható. Gyulladást csökkentő, ereződést gátló, a cornea epithelizációját elősegítő hatása mellett jó tektonikai effektust is biztosít.

Keratoplasztika és HLA tipizálás

A kilökődés gyakoriságának csökkentése végett több és több transzplantációs rendszerben végeznek HLA tipizálást. A veseátültetések esetében a graftok túlélési idejének csökkenése egyértelműen a HLA inkompatibilitás (mismatch) függvénye. Egy tanulmány során több mint egy évtizedes követési idő után a beültetett vesék túlélése 52%-os volt HLA egyezést mutató, és 37%-os HLA egyezést nem mutató szervek esetében.³⁷¹ A vese transzplantátumok folyamatosan javuló túlélési görbéjének 3 támpillére a következő: a HLA szöveti antigének, azaz az immunológiai folyamatok elismerése, a körültekintően alkalmazott immunszuppresszív terápia és az élődonoros szervátültetések növekvő száma.

esetében ez utóbbi А cornea transzplantáció természetesen kizárható. de az immunszuppresszív szerek alkalmazásában sem történt egységes, nagy áttörés. Mindezek mellett a HLA antigének cornea transzplantációban betöltött szerepéről az egymásnak ellentmondó eredményeket felmutató vizsgálatok miatt 40 év után sem alakult ki egységes álláspont. A vizsgálatok vagy ellentmondóak, vagy nem hoztak értékelhető eredményeket. Ezek az ellentmondások döntően az európai, illetve az amerikai vizsgálatokból, eredményekből, felfogásból erednek. Az európai eredmények elsősorban dán, holland és német transzplantációs központokból származnak. Egyik legmarkánsabb képviselőjük, Völker-Dieben számos előadásban, publikációban erezett és nem erezett corneák esetén is a HLA egyezések transzplantátum túlélésre kifejtett pozitív hatását tapasztalta. Egyik legutóbbi tanulmányában, mintegy eddigi munkásságát összegezve, 20 év alatt 1 centrumban, 1 sebész által operált 1681 beteget vizsgált.¹⁰⁶ A HLA egyezés legjelentősebb hatással a magas rizikójú, azaz erezett, illetve ismételt átültetés után lévő betegek esetében volt, az immunológiai rejekció kialakulása 25%-kal csökkent.^{105,106} Ezzel szemben az amerikai eredményeket összefogó Collaborative Corneal Transplantation Study (CCTS) szerint a HLA egyezés semmivel nem hatékonyabb, mint az ABO antigén meghatározás vagy a cyclosporin posztoperatív alkalmazása.¹⁰⁴ Ez a szisztémásan alkalmazott terápia azonban nagymértékben emeli a komplikációk kialakulásának veszélyét is: glaucoma, cataracta, infekciók, varratelégtelenség, malignitás jelenhet meg. Ráadásul a CCTS tipizálás reprodukálhatóságát vizsgálva kiderült, hogy a HLA-A antigének 95%-ban, a -B antigének 91%-ban, míg a nagyon fontos szerepet betöltő HLA-DR antigének csak 59%-ban mutattak egyezést!³⁷² Az okok, amelyek miatt a HLA antigének szerepe még mindig vitatott a szemészek körében a következők: nem precíz HLA tipizálási módszerek, kis beteganyag, sok heterogén forrás, mint pl. etnikai diverzitás a donor és a recipiens között, eltérő immunszupresszív protokollok alkalmazása, a corneák eltérő minőségi ellenőrzése, több centrumú vizsgálatok, több sebész által végzett műtétek eredményeinek összehasonlítása. Ezek egységesítésével a transzplantációs antigének szaruhártya-átültetésben betöltött szerepe is egységessé válhat.

Milyen legyen tehát a megfelelően tipizált cornea? Az MHC I. osztályba tartozó HLA-A, -B antigének 2 lókusz 4 alléljének és az MHC II. osztályba tartozó HLA-DR antigén 1 lókusz 2 alléljének (összességében tehát 3 lókusz 6 alléljének) egyezése a tökéletes HLA egyezést jelenti. Klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a transzplantáció kimenetele szempontjából a magas rizikócsoportba tartozó betegeknél vagy az MHC I., vagy az MHC II. osztály 2-2 alléljének (tehát 2 allél HLA-A, -B, vagy 2 allél HLA-DR) egyezése esetén lehet statisztikailag szignifikáns transzplantátum túlélésről beszélni. Ezzel szemben az alacsony rizikójú csoportban ehhez legalább 4 allél egyezése szükséges.^{108,373,374}

Várólistánkról is a fentiek alapján választottuk ki és hívtuk be műtétre a betegeket. Kétségtelen, hogy újabban a minor HLA antigének szerepét is egyre fontosabbnak tartják, ezért kerültek be ezek az egyezések is a saját beteganyagunkba.³⁷⁵

A prospektív módon kiválasztott betegek HLA egyezése ezen szempontok alapján kifejezetten jónak mondható. Több tanulmányhoz hasonlóan mi sem egyedüliként a látásélesség alapján, hanem a transzplantátum állapotából vonhatunk le következtetéseket.³⁷⁶

Hiszen a betegek többsége már több szemészeti műtéten esett át, vagy magas rizikócsoportba tartozott, és a bulbus szövetei már károsodtak. Definíció szerint sikertelennek tekinthető a keratoplasztika, ha a cornea transzparenciája elvész és irreverzibilis módon vaskossá válik.¹⁰⁰ A követési idő alatt, amely átlagosan meghaladta az egy évet, a 3 előforduló rejekció szisztémás kortikoszteroid terápiával jól uralható volt és irreverzibilis immunológiai corneális folyamat nem fordult elő, a transzplantátumok átlátszóak maradtak.

Vizsgálatainkkal megerősítettük, hogy a HLA antigének egyezése pozitív hatással lehet mind a magas, mind a normál rizikócsoportba tartozó transzplantátumok életképességére, túlélésére is.³⁷⁶ Meg kell fontolnunk, hogy a HLA tipizálás költségei nem másodlagosak-e az egyezéssel biztosítható sikeres átültetésekhez képest, amellyel minőségi életet biztosíthatunk a HLA kompatibilis transzplantátumot kapó betegeknek, megkímélve őket a kilökődés okozta traumáktól. Továbbá a HLA tipizálás és egyezés keresése révén az immunológiailag megfelelőbb graftok beültetése költségkímélőbb megoldás, mint egy ismételt szaruhártyaátültetés. Ahhoz azonban, hogy nagyobb fokú HLA egyezéssel tudjuk véghezvinni az átültetéseket, a tipizált donorok és recipiensek számát növelni kell.

Az endotheliális keratoplasztika

A hagyományos, perforáló keratoplasztikák egyre inkább kiszorulnak a mindennapos cornea sebészet műtéti palettájáról. Helyüket azok a technikák veszik át, amelyek csak a kóros szöveti rész átültetésével járnak, legyen az a limbális szövet, vagy a szaruhártya elülső része, illetve hátsó felszíne.^{37,366,377-381}

Amíg korábban endotheliális disztrófia, pseudophakiás bullosus keratopathia eseteiben kizárólag a perforáló műtét jelentett megoldást, ezekben az esetekben már az endotheliális keratoplasztika különböző formái ajánlottak. (23. táblázat).^{37,101-103,112-120,382,383} Jelen tanulmányban mind a hat beteg esetében pseudophakiás bullosus keratopathia miatt került sor

a műtétre, és négy betegnek glaucomája, ezek közül pedig háromnak az elülső szegmentum állapotát befolyásoló szisztémás betegsége is volt (rheuma és diabetes).³⁸³ A leggyorsabb rehabilitáció (visus javulás és teljesen tiszta cornea) annál a két betegnél fordult elő, akiknek semmilyen kísérő betegsége nem volt. Ezekben az esetekben ez a 3. hónapra bekövetkezett, míg a többi páciens esetében ez a periódus a 6-12. hónap közé volt tehető. Egy esetben pedig a cornea nem tisztult fel (1. eset), a sebgyógyulást valószínűleg a "floppy iris" szindróma és az általános betegségek befolyásolták. A posztoperatív látásélesség nemcsak a megfelelő sebészi technikától, hanem a megfelelő donortapadástól, a cornea integritásának teljes helyreállításától, de főként a jó preoperatív visustól, a beteg életkorától és a szem, illetve a beteg kísérőbetegségeitől függ.^{119,384}

23. táblázat. Az endotheliális keratoplasztika indikációi és kontraindikációi.

Indikációk	Kontraindikációk
Fuchs disztrófia	Stoma homály
Pseudophakiás bullosus keratopathia	Nagyfokú irreguláris asztigmia
Endotheliális disztrófiák	Corneális neovaszkularizáció
Keratoplasztika utáni endotheliális rendellenességek	Aphakia (relatív kontraindikáció)

Eseteinkben, mint láttuk, döntően idősebb páciensek kerültek műtétre rossz visussal és csaknem mindegyiküknél előfordult szemészeti és általános betegség is.

Ezzel szemben a topográfiás indexek alapján elmondható, hogy a szemfelszínre minden esetben és összességében is kedvező hatással volt a műtéti beavatkozás, a topográfiás keratometriás index 42,8 D és 40,7 D értéket vett fel a meredek, illetve a lapos tengelyben a megfigyelési időszak végére. A szaruhártya státuszát jelző cornea vastagság szignifikánsan csökkent, a sejtszám pedig, igaz szintén csökkent, de nem változott számottevően az első év végére.

Az adatok összességében egyeztek a nemzetközi tanulmányok eredményeivel.^{112-120,384,385} Ezekben hasonlóan gyors visus javulásról, sebgyógyulásról, szabályos posztoperatív szemfelszínről számolnak be.

Érdekes kérdés a cornea vastagságának a változása, hiszen a DSAEK technikát alkalmazva szövettöbblet kerül beültetésre, hiszen csak a recipiens Descemet membránt távolítjuk el az endotheliummal és a donor cornea hasonló rétegét stromális szövettel implantáljuk, általában mintegy 300 µm vastagságban. Ezért van az, hogy a szaruhártya vastagsága csökken ugyan, de nem tér vissza, csak közelít a normális értékhez. A nagyméretű donorszövet (9,0 mm átmérő) azonban lehetővé teszi, hogy nagyobb területen több endotheliális sejt kerüljön beültetésre, ezátal jobban ki tudja fejteni dehidráló hatását.

A gyakorló sebész számára érdekesek lehetnek azok a tanulmányok, amelyekben a hátsó lamelláris keratoplasztikát hasonlítják össze a perforáló keratoplasztikával (24. táblázat). Heidemann, Bahar és Hjortdal szerint az endotheliális sejtszám mindkét csoportban csökkent egy évvel a műtétet követően, de köztük szignifikáns különbség nem volt.³⁸⁶⁻³⁸⁸ Ez a sejtveszteség széles határok, 18-58% között változott. Az egyik legújabb tanulmány viszont nagyobb mértékű endotheliális sejtveszteségről számol be DSEK után.³⁸⁹ Ebben szerepe lehet a különböző vizsgáló stratégiáknak is, de döntően az endotheliális oldalon végzett több manipulációnak köszönhető. A sejtszám nem független az implantáció technikájától, mikrocsipesszel és speciális implantáló eszközökkel kevesebb endotheliális veszteséget írtak le, mint az összehajtásos technikával, jóllehet egy prospektív tanulmány szerint ez a látásélességre nem volt hatással.³⁹⁰

Másik jelentős kérdés az immunológiai rejekció témaköre. Összességében irodalmi adatok alapján ez 10% körülire tehető.^{386,388,391} A fenti összehasonlító tanulmányokat alapul véve mindkét csoportban elvétve fordult elő 1-2 eset, amelyek konzervatív kezeléssel megoldódtak és a transzplantátum feltisztult.^{386,388} Allen szerint azonban perforáló műtét után a rejekció

csaknem kétszer gyakoribb és nehezebben is kezelhető, mint endotheliális keratoplasztika után.³⁹² Ennek egyik oka lehet a varratok közismert szerepe a kilökődési reakcióban, de kétségtelen, hogy teljes vastagságú átültetés után egy, míg lamelláris műtét után két évig használtak lokális kortikoszteroid készítményt a betegek.^{264,393}

Kevésbé jelentős, de ismert komplikáció lehet még a lamella diszlokációja, részleges vagy teljes leválása. Ez általában 3-15% körüli, és mind a korai, mind késői posztoperatív szakban jól kezelhető az elülső csarnokba történő levegő befecskendezésével és a graft pozícionálásával.^{394,395}

Endotheliális keratoplasztika	Perforáló keratoplasztika
Stabil, kis scleralis seb	Teljes vastagságú corneális seb, idegi plexusok
	átvágása
Varrat nem szükséges	Tovafutó varratsor vagy csomós varratok
Gyors sebgyógyulás	Lassú sebgyógyulás
Szemfelszínre gyakorolt hatás minimális	Asztigmatizmus, hámosodási zavarok
Nagyobb sikerrel ismételhető	Ismétlés esetén nő a rejectio esélye
A nagyobb donor mérettel (9 mm) több endothelsejt	A donor mérete általában kisebb (7-8 mm), kevesebb
vihető át	endothelsejt vihető át
Donor elmozdulás relatíve gyakori	Donor elmozdulás minimális
Sok manipuláció az endotheliális oldalon	Kevés manipuláció az endotheliális oldalon
Bonyolult, költséges	Költséghatékony

24. táblázat. Az endotheliális és a perforáló keratoplasztika összehasonlítása.

Összegezve, a Descemet leválasztásos endotheliális keratoplasztika esetében elégséges csak a kóros réteg átültetése, corneális varrat behelyezése nélkül. A műtét kedvezően befolyásolja a szemfelszínt, az asztigmatizmus minimális, a látásélesség már rövidtávon javul. A vastagabb cornea állomány szemnyomás emelkedést nem okoz, glaucomás betegeknél sem. A kísérő szemészeti és általános betegségek azonban a sebgyógyulást jelentősen késleltetik. Ez az új keratoplasztika technika bizonyos szaruhártya betegségek esetében a perforáló keratoplasztika alternatívája lehet.

Új eredmények összefoglalása

Nemzetközi vonatkozású új eredmények

1. A háromdimenziós pásztázó réslámpás topográfia (Orbscan) egy olyan új diagnosztikus eszköz, vizsgáló eljárás, amelyről megállapítottuk, hogy a szaruhártya egész területének fontos paramétereit (törőerő, eleváció, vastagság) egyszerre, érintés nélkül, pontosan, megbízhatóan határozza meg. Bizonyítottuk, hogy a normális cornea nem szabályos félgömb alakú, hanem tórikus hátsó felszínnel bír. Normális corneákról referencia adatbázist hoztunk létre, amelynek segítségével mind a szaruhártya anatómiája, fiziológiája, mind különböző betegségeinek, műtéteinek pontosabb tanulmányozása lehetséges. A topogramok szemikvantitatív elemzése során leírtuk, hogy az ovális forma fordult elő a legtöbbször.

2. Az egészséges corneákat a középpontban legvékonyabbnak a non-kontakt spekulár mikroszkóppal mértük, ezt követte az ultrahang, majd az Orbscan és a kontakt spekulár mikroszkópos mérés. A különböző elven működő pachymeterekkel mért szaruhártya vastagsági értékek jóllehet egymással egyszerűen nem helyettesíthetőek, konverziós faktorok bevezetésével, alkalmazásával azonban a műszerek összevethetőek. Az egyes betegek, betegségek követésére azonban egy adott műszer használatát javasoljuk, különösen, ha a cornea egyéb numerikus paramétereinek ismeretére is szükség van.

3. Ugyancsak egészséges szemek centrális szaruhártya vastagságának mérése során megállapítottuk, hogy a parciális koherencia interferometria (PCI) technika segítségével a corneák vékonyabbnak bizonyultak, mint az ultrahangos eszközzel. Az alacsonyabb "intraobserver" variációs koefficiens miatt pachymetriai mérésekhez a PCI módszer ajánlott.

4. Keratoglobusban ultrahangos pachymetriával sikerült bizonyítani, hogy a cornea állománya mindkét oldalon egyenletesen, egészen a perifériáig elvékonyodott. A perforáló

keratoplasztika műtét a recipiens perifériájának vastagsága miatt ebben az esetben sikeres műtéti eljárásnak bizonyult.

5. Szaruhártya-átültetés után bizonyítottuk, hogy a corneák a centrumban a legvékonyabbak a non-kontakt spekulár mikroszkóppal voltak, ezt követték az ultrahangos és a kontakt spekulár mikroszkópos technikával mért adatok. Figyelembe véve azt a tényt, hogy az ultrahang képes áthatolni az optikailag nem tiszta szaruhártyán is, keratoplasztika utáni pontos méréshez az ultrahangos pachymetriát ajánljuk.

6. Megállapítottuk, hogy a Scheimpflug topográfia, hasonlóan az Orbscan készülékhez, egyszerre, érintés nélkül, pontosan, megbízható módon végez elülső és hátulsó cornea topográfiát, határoz meg elevációt, méri az elülső csarnok mélységet (hazai vonatkozású új eredmény). Bizonyítottuk, hogy az egészséges corneák vastagabbak voltak Pentacam HR készülékkel mérve, mint a hagyományosnak mondható ultrahangos technikával (nemzetközi vonatkozású új eredmény).

7. Bebizonyítottuk, hogy a corneális endotheliális sejtszám pontos meghatározáshoz a szaruhártya vastagságának és görbületi sugarának ismerete is szükséges. A normális és a kóros corneális endothelium vizsgálatára a kontakt és a non-kontakt spekulár mikroszkóp egyaránt alkalmas, egymással szabadon helyettesíthető.

8. A transzplantált, de transzparens corneákban mért alacsony (2000 sejt/mm² alatti) endotheliális sejtsűrűséggel bizonyítottuk, hogy a cornea funkcionális állapotának megítélésében a sejtszám jóllehet igen fontos, de önmagában nem elégséges paramétere.

9. Diabetes mellitusban csökkent corneális endotheliális sejtszámot, következményesen megnagyobbodott sejtterület, és a szaruhártya állományának megvastagodását mutattuk ki az egészséges kontrollokkal szemben. Cukorbetegek szaruhártyája tehát állandó stressz állapotában van, a külső és belső traumára (pl.: sérülések, intraoculáris műtétek) sokkal érzékenyebben reagál. Megállapítottuk, hogy ez különösen a betegség I-es típusában jellemző,

akiknél a HbA1c és a szérum glükóz szint is rosszul beállított. Felhívtuk a figyelmet arra, hogy a cukorbetegség ismert szemészeti szövődményei mellett a diabeteses keratopathia kialakulásával is számolni kell.

10. Kísérletes körülmények között elvégzett planimetriai, pachymetriai és morfológiai vizsgálatokkal igazoltuk, hogy a Flapmaker mikrokeratom megbízható, a gyakorlatban jól használható, azonban az ismételt pengehasználatot elvetettük.

Hazai vonatkozású új eredmények

11. Megállapítottuk, hogy mind a négy vizsgált konzerváló folyadék (Optisol GS, Likorol DX, IMDM, Inosol) alkalmasnak bizonyult corneák tartósítására szaruhártya átültetésekhez. Konzervált corneákon is bizonyítottuk, hogy az endotheliális sejtszám önmagában nem, csak morfológiai sajátságaival együtt jellemzi a cornea anatómiai és funkcionális állapotát.

12. Kidolgoztuk a cornea konzerválás metodikáját, amelynek alapján létrehoztuk és működtetjük a Debreceni Szembankot.

13. Morfológiai vizsgálatokkal kimutattuk, hogy a conjunctivális impressziós citológia alkalmas módszer a szemfelszín sajátosságainak vizsgálatára normális és száraz szemeknél egyaránt. A klinikai gyakorlatban alkalmazott tesztek mellett - azokkal részben összefüggést mutatva - további értékes információt szolgáltat a száraz szeműség állapotáról.

14. Megállapítottuk, hogy az amnion membrán transzplantáció elősegíti a corneális epithelium regenerációját különböző eredetű hámhiányok esetében. Mechanikus fedést biztosít, és ezáltal jól alkalmazható a cornea felszínes betegségeiben. A szemfelszín maródásos folyamataiban conjunctiva áthajlás képzésére is eredményesen alkalmazható. Előzetes szemészeti, corneális műtétek után, esetleg helyett (pl. keratoplasztika) is jól használható. Gyulladást csökkentő, ereződést gátló, a cornea epithelizációját elősegítő hatása mellett jó tektonikai effektust is biztosít.

15. Megerősítettük, hogy a HLA antigének egyezése pozitív hatással lehet mind a magas, mind a normál rizikócsoportba tartozó transzplantátumok életképességére, túlélésére.

16. A hátsó lamelláris keratoplasztika után már rövidtávon is visus javulás következett be, és a műtét kedvezően befolyásolta a szemfelszínt is. Bizonyos szaruhártya betegségek esetében a módszer a perforáló keratoplasztika alternatívája lehet.

Az eredmények gyakorlati hasznosítása

A cornea, mint patofiziológiai egység legjobban a törőerejével, átlátszóságával és dehidráltságával jellemezhető. Ez a klinikai gyakorlatban az elülső és hátulsó felszínének törőerejével, a vastagságával és az endotheliális morfológia sajátságainak meghatározásával írható le. Ezeknek a paramétereknek a korszerű műszerekkel történő vizsgálatával leíró és elemző statisztikai adatbázisokat hoztunk létre normális és bizonyos kóros corneális állapotokról. Segítségükkel a humán szaruhártya betegségek korai diagnózisa, időbeni lefolyása, a refraktív és az intraoculáris műtétek tervezése, követése válik pontosabbá, megbízhatóbbá és gyorsabbá. A szemfelszín és a szaruhártya újabb műtéti technikáinak a bevezetésével, korszerűsítésével pedig a hagyományos, lassabb rehabilitációval és sebgyógyulással járó beavatkozások sok esetben kiválthatóak. Bármely műtét típusról is legyen szó, mindegyikhez a hátteret a modern szövet bank biztosít, a különböző szövettárolási technikák segítségével.

Irodalomjegyzék

1. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Cornea. Elsevier, Maryland Heights, MO, USA, 2005.

2. Marshall GE, Konstas AG, Lee WR. Immunogold fine structural localization of extracellular matrix components in aged human cornea. I. Types I-IV collagen and laminin. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1991; 229:157-163.

3. Marshall GE, Konstas AG, Lee WR. Immunogold fine structural localization of extracellular matrix components in aged human cornea. II. Collagen types V and VI. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1991; 229:164-171.

4. Kolozsvári L, Nógrádi A, Hopp B, Bor Z. UV absorbance of the human cornea in the 240to 400-nm range. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002; 43:2165-2168.

5. Murphy C, Alvarado J, Juster R. Prenatal and postnatal growth of the human Descemet's membrane. Invest Ophthalmol Vis Sci 1984; 25:1402–1415.

 Hoffer KJ, Kraff MC. Normal endothelial cell count range. Ophthalmology 1980; 87:861-866.

7. Murphy C, Alvarado J, Juster R, Maglio M. Prenatal and postnatal cellularity of the human corneal endothelium. A quantitative histologic study. Invest Ophthalmol Vis Sci 1984; 25:312-322.

8. Tuft SJ, Coster DJ. The corneal endothelium. Eye 1990; 4:389-424.

9. Wilson RS, Roper-Hall MJ. Effect of age on the endothelial cell count in the normal eye. Br J Ophthalmol 1982; 66:513-515.

10. Waring GO III, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR. The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function. Ophthalmology 1982; 89:531-590.

11. Berta A, Békési L, Módis L, Takács L, Vámosi P. Endothel-sejt károsodás phacoemulsificatio és műlencse-beültetés során. Szemészet 1998; 135:(suppl) 51-57.

12. Roper-Hall MJ, Wilson RS. Reduction in endothelial cell density following cataract extraction and intraocular lens implantation. Br J Ophthalmol 1982; 66:516-517.

13. Süveges I. (szerk) Szemészet. Medicina, Budapest, 2004.

14. Swartz T, Marten L, Wang M. Measuring the cornea: the latest developments in corneal topography. Curr Opin Ophthalmol 2007; 18:325–333.

15. Konstantopoulos A, Hossain P, Anderson DF. Recent advances in ophthalmic anterior segment imaging: a new era for ophthalmic diagnosis? Br J Ophthalmol 2007; 91:551-557.

16. Wolffsohn JS, Davies LN. Advances in anterior segment imaging. Curr Opin Ophthalmol 2007; 18:32–38.

17. Auffarth GU, Wang L, Völcker HE. Keratoconus evaluation using the Orbscan topography system. J Cataract Refract Surg 2000; 26:222-228.

18. Skribek Á, Sohár N, Gyetvai T, Nógrádi A, Kolozsvári L. Role of ultrasound biomicroscopy in diagnosis and treatment of Terrien disease. Cornea 2008; 27:427-433.

19. Miháltz K, Kovács I, Takács A, Nagy ZZ. Evaluation of keratometric, pachymetric, and elevation parameters of keratoconic corneas with Pentacam. Cornea 2009; 28:976-980.

20. Solomon OD. Corneal stress test for extended wear. CLAO J 1996; 22:75-78.

21. Liu Z, Pflugfelder SC. The effects of long-term contact lens wear on corneal thickness, curvature, and surface regularity. Ophthalmology 2000; 107:105-111.

22. Nagy ZZ. Laser in situ keratomileusis combined with topography-supported customized ablation after repeated penetrating keratoplasty. J Cataract Refract Surg 2003; 29:792-794.

23. Schneider M, Borgulya G, Seres A, Nagy ZZ, Németh J. Central corneal thickness measurements with optical coherence tomography and ultrasound pachymetry in healthy subjects and in patients after photorefractive keratectomy. Eur J Ophthalmol 2009; 19:180-187.

24. Nagy ZZ, Resch M, Süveges I. Ultrasound evaluation of flap thickness, ablation depth, and corneal edema after laser in situ keratomileusis. J Refract Surg 2004; 20:279-281.

25. Imre L, Kerényi Á, Nagymihály A. In vivo konfokális korneamikroszkópia szövődménymentes keratoplasztikák után. Szemészet 2003; 140:211–216.

26. Imre L, Resch M, Nagymihály A. [In vivo confocal corneal microscopy after keratoplasty.] Ophthalmologe 2005; 102:140-146.

27. Pole JJ, Batzer JK. Central corneal thickness of patients with dry eyes. J Am Optom Assoc 1985; 56:220-221.

28. Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal thickness is reduced in dry eye. Cornea 1999; 18:403-407.

29. Imre L, Papp A, Nagymihály A. Diabeteses betegek corneájának in vivo konfokális korneamikroszkópos vizsgálata. Szemészet 2003; 140:251–254.

30. Shah S, Chatterjee A, Mathai M, Kelly SP, Kwartz J, Henson D, McLeod D. Relationship between corneal thickness and measured intraocular pressure in a general ophthalmology clinic. Ophthalmology 1999; 106:2154-2160.

31. Copt RP, Thomas R, Mermoud A. Corneal thickness in ocular hypertension, primary open-angle glaucoma, and normal tension glaucoma. Arch Ophthalmol 1999; 117:14-16.

32. Shah S, Spedding C, Bhojwani R, Kwartz J, Henson D, McLeod D. Assessment of the diurnal variation in central corneal thickness and intraocular pressure for patients with suspected glaucoma. Ophthalmology 2000; 107:1191-1193.

33. Holló G, Katsanos A, Kóthy P, Kerek A, Süveges I. Influence of LASIK on scanning laser polarimetric measurement of the retinal nerve fibre layer with fixed angle and customised corneal polarisation compensation. Br J Ophthalmol 2003; 87:1241-1246.

34. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. (No authors listed.) Ocul Surf 2007; 5:75-92.

35. Berta A (editor). Red eye. Differential diagnosis and management. External Eye Disease Working Group, 2007.

36. Melles GR, Eggink FA, Lander F, Pels E, Rietveld FJ, Beekhuis WH, Binder PS. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. Cornea 1998; 17:618–626.

37. Kerényi Á, Antalfi V, Enyedi L, Erdélyi B, Kékedi R, Tóth E. Eredményeink endotheliális lamellaris keratoplasztikával. Szemészet 2009; 146:76-82.

38. Kruse FE, Meller D. [Amniotic membrane transplantation for reconstruction of the ocular surface.] Ophthalmologe 2001; 98:801-810.

39. Kerényi Á, Nagy Á, Asztalos A, Dálnoki N, Czimmer D, Tóth E. Amniontranszplantáció a szaruhártya betegségeinek kezelésében. Szemészet 2003; 140:177-181.

40. Lee SH, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. Am J Ophthalmol 1997; 123:303-312.

41. Füst Á, Tóth J. Sjögren-szindróma eredetű szaruhártyafekélyt fedő amnionmembrán szövettani feldolgozása. Szemészet 2004; 141:327-329.

42. Schanzlin DJ, Robin JB (editors). Corneal topography. Springer-Verlag, New York, 1992.

43. Wilson SE, Klyce SD. Screening for corneal topographic abnormalities before refractive surgery. Ophthalmology 1993; 101:147-152.

44. Strelow S, Cohen EJ, Levitt KG, Laibson PR. Corneal topography for selective suture removal after penetrating keratoplasty. Am J Ophthalmol 1991; 112:657-665.

45. Terry MA, Rowsey JJ. Dynamic shifts in corneal topography during the modified Ruiz procedure for astigmatism. Arch Ophthalmol 1986; 104:1611-1616.

46. Bogan SJ, Waring GO III, Ibrahim O, Drews C, Curtis L. Classification of normal corneal topography based on computer-assisted videokeratography. Arch Ophthalmol 1990; 108:945-949.

47. Dingeldein SA, Klyce SD. The topography of normal corneas. Arch Ophthalmol 1989; 107:512-518.

48. Berta A, Vámosi P, Lampé Zs, Módis L. Videokeratoszkópián alapuló számítógépes corneatopográfia. Szemészet 1994; 131:199-203.

49. Módis L, Lampé Zs, Vámosi P, Berta A. Normális corneák topográfiai vizsgálata. Szemészet 1994; 131:207-210.

50. Lampé Zs, Berta A, Módis L, Vámosi P. A varratszedés hatása a szaruhártyaátültetést követő astigmiára. Szemészet 1994; 131:215-218.

51. Vámosi P, Módis L, Berta A, Lampé Zs. A corneatopográf nyújtotta lehetőségek a kontaktlencse-illesztésben. Szemészet 1994; 131:223-224.

52. Wheeler NC, Morantes CM, Kristensen RM, Pettit TH, Lee DA. Reliability coefficients of three corneal pachymeters. Am J Ophthalmol 1992; 113:645-651.

53. European Glaucoma Prevention Study Group, Pfeiffer N, Torri V, Miglior S, Zeyen T, Adamsons I, Cunha-Vaz J. Central corneal thickness in the European Glaucoma Prevention Study. Ophthalmology 2007; 114:454-459.

54. Bechmann M, Thiel MJ, Neubauer AS. Central corneal thickness measurement with a retinal optical coherence tomography device versus standard ultrasonic pachymetry. Cornea 2001; 20:50–54.

55. Suzuki S, Oshika T, Oki K Sakabe I, Iwase A, Amano S, Araie M. Corneal thickness measurements using scanning-slit corneal topography and noncontact specular microscopy versus ultrasonic pachymetry. J Cataract Refract Surg 2003; 29:1313-1318.

56. Hitzenberger CK, Baumgartner A, Drexler W, Fercher AF. Interferometric measurement of corneal thickness with micrometer precision. Am J Ophthalmol 1994; 118:468–476.

57. Cavanagh HD, El-Agha MS, Petroll WM, Jester JV. Specular microscopy, confocal microscopy, and ultrasound biomicroscopy: diagnostic tools of the past quarter century. Cornea 2000; 19:712-722.

59. Hara M, Morishige N, Chikama T, Nishida T. Comparison of confocal biomicroscopy and noncontact specular microscopy for evaluation of the corneal endothelium. Cornea 2003; 22:512-515.

60. Módis L, Süveges K, Takács L, Balázs K, Berta A. Pachymetriai vizsgálatok normális corneákon: optikai és ultrahangos módszerek. Szemészet 1995; 32:127-131.

61. Sohajda Z, Papp J, Berta A, Módis L. Két új fejlesztésű pachyméter összehasonlító vizsgálata. Szmészet 2005; 142:227-229.

62. Gromacki SJ. Barr JT. Central and peripheral corneal thickness in keratoconus and normal patient groups. Optom Vis Sci 1994; 71:437-441.

63. Shih CY, Graff Zivin JS, Trokel SL, Tsai JC. Clinical significance of central corneal thickness in the management of glaucoma. Arch Ophthalmol 2004; 122:1270-1275.

64. Lass JH, Khosrof SA, Laurence JK, Horwitz B, Ghosh K, Adamsons I. A double-masked, randomized, 1-year study comparing the corneal effects of dorzolamide, timolol, and betaxolol. Dorzolamide Corneal Effects Study Group. Arch Ophthalmol 1998; 116:1003-1010.

65. Nagy ZZ, Visontai Zs, Szabó V, Németh J, Süveges I. A preoperatív szaruhártyavastagság és a posztoperatív regresszió összefüggése fotorefraktív keratectomiát követően. Szemészet 2003; 140:255–258.

66. Zhao MH, Zou J, Wang WQ, Li J. Comparison of central corneal thickness as measured by non-contact specular microscopy and ultrasound pachymetry before and post LASIK. Clin Experiment Ophthalmol 2007; 35:818-823.

67. Németh J. Szemészeti ultrahangdiagnosztika és biometria. Nyctalus Orvosi Kiadó, Budapest, 1996.

68. Drexler W, Baumgartner A, Findl O, Hitzenberger CK, Sattmann H, Fercher AF. Submicrometer precision biometry of the anterior segment of the human eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997; 38:1304–1313.

69. Findl O, Drexler W, Menapace R, Hitzenberger CK, Fercher AF. High precision biometry of pseudophakic eyes using partial coherence interferometry. J Cataract Refract Surg 1998; 24:1087-1093.

70. Németh J, Fekete O, Pesztenlehrer N. Optical and ultrasound measurement of axial length and anterior chamber depth for intraocular lens power calculation. J Cataract Refract Surg 2003; 29:85-88.

71. Vámosi P, Sohajda Z, Módis L, Vámosi Gy. Comperison of the EyeSys videokeratoscope with different keratometers. Acta Ophthalmol Scand 1998; 76:158-165.

72. Módis L, Langenbucher A, Seitz B. Scanning-slit pachymetry in comparison with ultrasonic determination of corneal thickness. Cornea 2001; 20:711-714.

73. Laing RA, Sandstrom MM, Leibowitz HM. Clinical specular microscopy. I. Optical principles. Arch Ophthalmol 1979; 97:1714-1719.

74. Laing RA, Sandstrom MM, Leibowitz HM. Clinical specular microscopy. II. Qualitative evaluation of corneal endothelial photomicrographs. Arch Ophthalmol 1979; 97:1720-1725.

75. Bourne WM, Kaufman HE. Specular microscopy of human corneal endothelium in vivo. Am J Ophthalmol 1976; 81:319-323.

76. Bourne WM, Enoch JM. Some optical principles of the clinical specular microscope. Invest Ophthalmol Vis Sci 1976; 15:29–32.

77. Dubbelman M, Van der Heijde GL. The shape of the aging human lens: curvature, equivalent refractive index and the lens paradox. Vision Res 2001; 41:1867-1877.

78. Mandell RB. Corneal power correction factor for photorefractive keratectomy. J Refract Corneal Surg 1994; 10:125-128.

79. Patel S, Boyd KE, Burns J. Age, stability of the precorneal tear film and the refractive index of tears. Cont Lens Anterior Eye 2000; 23:44-47.

80. McCarey BE, Edelhauser HF, Lynn MJ. Review of corneal endothelial specular microscopy for FDA clinical trials of refractive procedures, surgical devices, and new intraocular drugs and solutions. Cornea 2008; 27:1-16.

81. Imre L, Nagymihály A. Reliability and reproducibility of corneal endothelial image analysis by in vivo confocal microscopy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2001; 239:356-360.

82. Bourne WM, Hodge DO, McLaren JW. Estimation of corneal endothelial pump function in long-term contact lens wearers. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999; 40:603-611.

83. Miháltz K, Vámos R. A cornea endotheliumának spekulár mikroszkópos vizsgálata kontaktlencsét viselőkön. Szemészet 2002; 139:183-186.

84. Egbert PR, Lauber S, Maurice DM. A simple conjunctival biopsy. Am J Ophthalmol 1977; 84:798-801.

85. Martinez AJ, Mills MB, Jaceldo KB, Tio FO, Aigbivbalu IB, Hilsenbeck SB, Yee RW. Standardization of conjunctival impression cytology. Cornea 1995; 14:515-522.

86. Nelson JD, Havener VR, Cameron JD. Cellulose acetate impressions of the ocular surface. Arch Ophthalmol 1983; 101:1869-1872.

87. Baudouin C, Brignole F, Becquet F, Pisella PJ, Gouguel A. Flow cytometry in impression cytology specimens. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997; 38:1458-1464.

88. Danjo Y, Watanabe H, Tisdale AS, George M, Tsumura T, Abelson MB, Gipson IK. Alteration of mucin in human conjunctival epithelia in dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998; 39:2602-2609.

89. Dogru M, Katakami C, Miyashita M, Hida E, Uenishi M, Tetsumoto K, Kanno S, Nishida T, Yamanaka A. Ocular surface changes after excimer laser phototherapeutic keratectomy. Ophthalmology 2000; 107:1144–1152.

90. Singh R, Joseph A, Umapathy T, Tint NL, Dua HS. Impression cytology of the ocular surface. Br J Ophthalmol 2005; 89:1655-1659.

91. Thiel MA, Bossart W, Bernauer W. Improved impression cytology techniques for the immunopathological diagnosis of superficial viral infections. Br J Ophthalmol 1997; 81:984-988.

92. Tseng SH, Chen YT, Huang FC, Jin YT. Seborrheic keratosis of the conjunctiva simulating a malignant melanoma. An immunocytochemical study with impression cytology. Ophthalmology 1999; 106:1516–1520.

93. Turacli E, Budak K, Kaur A, Mizrak B, Ekinci C. The effects of long-term topical glaucoma medication on conjunctival impression cytology. Int Ophthalmol 1997; 21:27–33.

94. Módis L, Szalka A, Berta A, Takács L, Balázs K, Nagy A. A Debreceni Szembank. Szemészet 1995; 132:141-143.

95. Szalka A, Módis L, Berta A. Cornea donorok AIDS-szűrésével szerzett tapasztalataink. Szemészet 1995; 132:27-30.

96. de Rötth A. Plastic repair of conjunctival defects with fetal membrane. Arch Ophthalmol 1940; 23:522-525.

97. Kim JC, Tseng SC. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. Cornea 1995; 14:473-484.

98. Resch MD, Schlötzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C, Sauer R, Kruse FE, Beckmann MW, Seitz B. Integration patterns of cryopreserved amniotic membranes into the human cornea. Ophthalmology 2006; 113:1927-1935.

99. Seitz B, Resch MD, Schlötzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C, Sauer R, Kruse FE. Histopathology and ultrastructure of human corneas after amniotic membrane transplantation. Arch Ophthalmol 2006; 124:1487-1490.

100. Coster DJ, Williams KA. The impact of corneal allograft rejection on the long-term outcome of corneal transplantation. Am J Ophthalmol 2005; 140:1112-1122.

101. Fasolo A, Frigo AC, Bohm E, Genisi C, Rama P, Spadea L, Mastropirro B, Fornea M, Ponzin D, Grigoletto F; CORTES Group. The CORTES study: Corneal transplant indications and graft survival in an Italian cohort of patients. Cornea 2006; 25:507-515.

102. Kang PC, Klintworth GK, Kim T, Carlson AN, Adelman R, Stinnett S, Afshari NA. Trends in the indications for penetrating keratoplasty, 1980-2001. Cornea 2005; 24:801-803.

103. Berta A, Facskó A, Kelenhegyi Cs, Módis L. Szaruhártya átültetés Magyarországon. Az Országos Keratoplasztika Regiszter 1992 és 1996 közötti időszakra vonatkozó adatai. Orvosi Hetilap 1997; 138:1675-1678.

104. CCTS, The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group: Effectiveness of histocompatibility matching in high-risk corneal transplantation. (No authors listed.) Arch Ophthalmol 1992; 110:1392-1403.

105. Völker-Dieben HJ, Claas F, Schreuder GM, Schipper RF, Pels E, Persijn GG, Smits J, D'Amaro J. Beneficial effect of HLA-DR matching on the survival of corneal allografts. Transplantation 2000; 70:640-648.

106. Völker-Dieben HJ, Schreuder GM, Claas FH, Doxiadis II, Schipper RF, Pels E, Persijn GG, Smits J, D'Amaro J. Histocompatibility and corneal transplantation. Dev Ophthalmol 2003; 36:22-41.

107. Le Discorde M, Moreau P, Sabatier P, Legeais JM, Carosella DE. Expression of HLA-G in human cornea, an immune-privileged tissue. Hum Immunol 2003; 64:1039-1044.

108. Reinhard T, Bohringer D, Enczmann J, Kogler G, Mayweg S, Wernet P, Sundmacher R. HLA class I and II matching improves prognosis in penetrating normal-risk keratoplasty. Dev Ophthalmol 2003; 36:42-49.

109. Alberth B, Zajácz M, Rácz J, Süveges I. The treatment of experimental lime burns with lamellar keratoplasty. I. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1965; 168:119-124.

110. Alberth B. Zajácz M. Rácz J. Süveges I. On the treatment of lime burn with kertoplasty "a chaud". II. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1965; 168:125-130.

111. Tillett CW. Posterior lamellar keratoplasty. Am J Ophthalmol 1956; 41:530-533.

112. Melles GR, Eggink FA, Lander F, Pels E, Rietveld FJ, Beekhuis WH, Binder PS. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. Cornea 1998; 17:618–626.

113. Melles GR, Lander F, van Dooren BT, Pels E, Beekhuis WH. Preliminary clinical results of posterior lamellar keratoplasty through a sclerocorneal pocket incision. Ophthalmology 2000; 107:1850–1857.

114. Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty in the first United States patients: early clinical results. Cornea 2001; 20:239–243.

115. Melles GR, Lander F, Nieuwendaal C. Sutureless, posterior lamellar keratoplasty. Cornea 2002; 21:325–327.

116. Terry MA, Ousley PJ. Small-incision deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK): six-month results in the first prospective clinical study. Cornea 2005; 24:59–65.

117. Melles GR, Wijdh RH, Nieuwendaal CP. A technique to excise the Descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis). Cornea 2004; 23:286–288.

118. Chen ES, Terry MA, Shamie N, Hoar KL, Friend DJ. Descemet-Stripping automated endothelial keratoplasty. Six-month results in a prospective study of 100 eyes. Cornea 2008; 27:514–520.

119. Price FW Jr, Price MO. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 200 eyes.Early challenges and techniques to enhance donor adherence. J Cataract Refract Surg 2006;32:411-418.

120. Melles GR, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). Cornea 2006; 25:987-990.

121. Németh J. Visual acuity and corneal surface regularity after blinking. Am J Ophthalmol 2002; 134:301-302.

122. Erdélyi B, Csákány B, Németh J. Reproducibility of keratometric measurements decreases with time after blinking. Eur J Ophthalmol 2006; 16:371-375.

123. Isager P, Hjortdal JO, Ehlers N. Magnification changes in specular microscopy after corneal refractive surgery. Acta Ophthalmol Scand 1999; 77:391-393.

124. 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

125. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd., Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT. Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology 2003; 110:1677-1682.

126. Shimazaki J, Yang HY, Tsubota K. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in patients with chemical and thermal burns. Ophthalmology 1997; 104:2068-2076.

127. Tóth E, Stenszky V, Berta A, Módis L. A HLA-tipizálás technikája szaruhártya-átültetés esetén. Szemészet 2007; 144:71-74.

128. Módis L, Langenbucher A, Seitz B. Evaluation of normal corneas using the scanning-slit topography/pachymetry system. Cornea 2004; 23:689-694.

129. Oshika T, Tomidokoro A, Tsuji H. Regular and irregular refractive powers of the front and back surfaces of the cornea. Exp Eye Res 1998; 67:443-447.

130. Cosar CB, Sener AB. Orbscan corneal topography system in evaluating the anterior structures of the human eye. Cornea 2003; 22:118-121.

131. Elbaz U, Barkana Y, Gerber Y, Avni I, Zadok D. Comparison of different techniques of anterior chamber depth and keratometric measurements. Am J Ophthalmol 2007; 143:48-53.

132. Cho P, Lam AK, Mountford J, Ng L. The performance of four different corneal topographers on normal human corneas and its impact on orthokeratology lens fitting. Optom Vis Sci 2002; 79:175-183.

133. Shammas HJ, Hoffer KJ, Shammas MC. Scheimpflug photography keratometry readings for routine intraocular lens power calculation. J Cataract Refract Surg 2009; 35:330-334.

134. Tomidokoro A, Oshika T, Amano S, Higaki S, Maeda N, Miyata K. Changes in anterior and posterior corneal curvatures in keratoconus. Ophthalmology 2000; 107:1328-1332.

135. Dausch D, Schröder E., Dausch S. Topography-controlled excimer laser photorefractive keratectomy. J Refract Surg 2000; 16:13-22.

136. Cheng AC, Rao SK, Lam DS. Accuracy of Orbscan II in the assessment of posterior curvature in patients with myopic LASIK. J Refract Surg 2007; 23:677-680.

137. Seitz B, Langenbucher A, Beyer A, Kus MM, Behrens A. [Posterior corneal curvature after penetrating keratoplasty before and after suture removal.] Klin Monatsbl Augenheilkd 2000; 217: 137-143.

138. Seitz B, Langenbucher A, Küchle M, Naumann GO. Impact of graft diameter on corneal power and the regularity of postkeratoplasty astigmatism before and after suture removal. Ophthalmology 2003; 110:2162-2167.

139. Erdélyi B, Csákány B, Németh J. Spontaneous alterations of the corneal topographic pattern. J Cataract Refract Surg 2005; 31:973-978.

140. Módis L, Berta A, Seitz B. Az Orbscan cornea-topográf. Szemészet 2002; 139:23-28.

141. 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.

142. Marsich MW, Bullimore MA. The repeatability of corneal thickness measures. Cornea 2000; 19:792-795.

143. Módis L, Langenbucher A, Seitz B. Corneal thickness measurements with contact and non-contact specular microscopic and ultrasonic pachymetry. Am J Ophthalmol 2001; 132:517-521.

144. Sohajda Z, Papp J, Berta A, Módis L. The comparative study of two recently developed A-scan devices: determination of central corneal thickness, anterior chamber depth and axial length. Acta Ophthalmol Scand 2008; 86:45-48.

145. Giasson C, Forthomme D. Comparison of central corneal thickness measurements between optical and ultrasound pachometers. Optom Vis Sci 1992; 69:236-241.

146. Hannush SB, Crawford SL, Waring GO III, Gemmill MC, Lynn MJ, Nizam A. Reproducibility of normal corneal power measurements with a keratometer, photokeratoscope, and video imaging system. Arch Ophthalmol 1990; 108:539-544.

147. Maloney RK, Bogan SJ, Waring GO III. Determination of corneal image-forming properties from corneal topography. Am J Ophthalmol 1993; 115:31-41.

148. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. Surv Ophthalmol 2000; 44:367-408.

149. Gordon A, Boggess EA, Molinari JF. Variability of ultrasonic pachometry. Optom Vis Sci 1990; 67:162-165.

150. Price NC, Cheng H. Contact and noncontact specular microscopy. Br J Ophthalmol 1981; 65:568-574.

151. Bovelle R, Kaufman SC, Thompson HW, Hamano H. Corneal thickness measurements with the Topcon SP-2000P specular microscope and an ultrasound pachymeter. Arch Ophthalmol 1999; 117:868-870.

152. Tam ES, Rootman DS. Comparison of central corneal thickness measurements by specular microscopy, ultrasound pachymetry, and ultrasound biomicroscopy. J Cataract Refract Surg 2003; 29:1179-1184.

153. Rainer G, Petternel V, Findl O Schmetterer L, Skorpik C, Luksch A, Drexler W. Comparison of ultrasound pachymetry and partial coherence laser interferometry in the measurement of central corneal thickness. J Cataract Refract Surg 2002; 28:2142–2145.

154. Herse P, Siu A. Short-term effects of proparacaine on human corneal thickness. Acta Ophthalmol Scan 1992; 70:740–744.

155. Nissen J, Hjortdal JO, Ehlers N, Frost-Larsen K, Sørensen T. A clinical comparison of optical and ultrasonic pachometry. Acta Ophthalmol Scan 1991; 69:659-663.

156. Reader AL, Salz JJ. Differences among ultrasonic pachymeters in measuring corneal thickness. J Refract Surg 1987; 3:7–11.

157. Wirbelauer C, Scholz C, Hoerauf H, Pham DT, Laqua H, Birngruber R. Noncontact corneal pachymetry with slit lamp-adapted optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 2002; 133:444–450.

158. Németh J, Erdélyi B, Csákány B, Gáspár P, Soumelidis A, Kahlesz F, Lang Z. Highspeed videotopographic measurement of tear film build-up time. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002; 43:1783-1790. 159. Rao SK, Ranjan Sen P, Fogla R, Gangadharan S, Padmanabhan P, Badrinath SS. Corneal endothelial cell density and morphology in normal Indian eyes. Cornea 2000; 19:820-823.

160. Bechmann M, Thiel MJ, Neubauer AS, Ullrich S, Ludwig K, Kenyon KR, Ulbig MW. Central corneal thickness measurement with a retinal optical coherence tomography device versus standard ultrasonic pachymetry. Cornea 2001; 20:50-54.

161. Chakrabarti HS, Craig JP, Brahma A, Malik TY, McGhee CN. Comparison of corneal thickness measurements using ultrasound and Orbscan slit-scanning topography in normal and post-LASIK eyes. J Cataract Refract Surg 2001; 27:1823-1828.

162. Giraldez Fernandez MJ, Diaz Rey A, Cervino A, Yebra-Pimentel E. A comparison of two pachymetric systems: slit-scanning and ultrasonic. CLAO J 2002; 28:221–223.

163. Módis L, Langenbucher A, Seitz B. Corneal endothelial cell density and pachymetry measured by contact and noncontact specular microscopy. J Cataract Refract Surg 2002; 28:1763-1769.

164. Wirbelauer C, Scholz C, Hoerauf H, Pham DT, Laqua H, Birngruber R. Noncontact corneal pachymetry with slit lamp-adapted optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 2002; 133:444-450.

165. Wong AC, Wong CC, Yuen NS, Hui SP. Correlational study of central corneal thickness measurements on Hong Kong Chinese using optical coherence tomography, Orbscan and ultrasound pachymetry. Eye 2002; 16:715-721.

166. González-Méijome JM, Cerviño 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.

167. Nichols JJ, Kosunick GM, Bullimore MA. Reliability of corneal thickness and endothelial cell density measures. J Refract Surg 2003; 19:344-352.

168. Suzuki S, Oshika T, Oki K, Sakabe I, Iwase A, Amano S, Araie M. Corneal thickness measurements using scanning-slit corneal topography and noncontact specular microscopy versus ultrasonic pachymetry. J Cataract Refract Surg 2003; 29:1313-1318.

169. Gherghel D, Hosking SL, Mantry S, Banerjee S, Naroo SA, Shah S. Corneal pachymetry in normal and keratoconic eyes: Orbscan II versus ultrasound. J Cataract Refract Surg 2004; 30:1272–1277.

170. McLaren JW, Nau CB, Erie JC, Bourne WM. Corneal thickness measurement by confocal microscopy, ultrasound, and scanning slit methods. Am J Ophthalmol 2004; 137:1011–1020.

171. Módis L, Vajas A, Tóth E, Kolozsvári B, Berta A. Pentacam (komplett elülső szegmentum elemző készülék). Szemészet 2004; 141:343-349.

172. Rainer G, Findl O, Petternel V, Kiss B, Drexler W, Skorpik C, Georgopoulos M, Schmetterer L. Central corneal thickness measurements with partial coherence interferometry, ultrasound, and the Orbscan system. Ophthalmology 2004; 111:875-879.

173. Barkana Y, Gerber Y, Elbaz U, Schwartz S, Ken-Dror G, Avni I, Zadok D. Central corneal thickness measurement with the Pentacam Scheimpflug system, optical low-coherence reflectometry pachymeter, and ultrasound pachymetry. J Cataract Refract Surg 2005; 31:1729-1735.

174. Fam HB, Lim KL & Reinstein DZ. Orbscan global pachymetry: analysis of repeated measures. Optom Vis Sci 2005; 82:1047-1053.

175. Fishman GR, Pons ME, Seedor JA, Liebmann JM, Ritch R. Assessment of central corneal thickness using optical coherence tomography. J Cataract Refract Surg 2005; 31:707-711.

176. Lackner B, Schmidinger G, Pieh S, Funovics MA, Skorpik C. Repeatability and reproducibility of central corneal thickness measurement with Pentacam, Orbscan, and ultrasound. Optom Vis Sci 2005; 82:892-899.

177. 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.

178. Rüfer F, Schröder A, Arvani MK, Erb C. [Central and peripheral corneal pachymetry-standard evaluation with the Pentacam system.] Klin Monatsbl Augenheilkd 2005; 222:117-122.

179. Suzuki S, Suzuki Y, Iwase A, Araie M. Corneal thickness in an ophthalmologically normal Japanese population. Ophthalmology 2005; 112:1327-1336.

180. Buehl W, Stojanac D, Sacu S, Drexler W, Findl O. Comparison of three methods of measuring corneal thickness and anterior chamber depth. Am J Ophthalmol 2006; 141:7-12.

181. Leung DY, Lam DK, Yeung BY, Lam DS. Comparison between central corneal thickness measurements by ultrasound pachymetry and optical coherence tomography. Clin Experiment Ophthalmol 2006; 34:751-754.

182. Németh G, Tsorbatzoglou A, Kertész K, Vajas A, Berta A, Módis L. Comparison of central corneal thickness measurements with a new optical device and a standard ultrasonic pachymeter. J Cataract Refract Surg 2006; 32:460-463.

183. Sanchis-Gimeno JA, Herrera M, Lleó-Pérez A, Alonso L, Rahhal MS, Martínez-Soriano F. Quantitative anatomical differences in central corneal thickness values determined with scanning-slit corneal topography and noncontact specular microscopy. Cornea 2006; 25:203-205.

184. Sanchis-Gimeno JA, Herrera M, Sánchez-del-Campo F, Martínez-Soriano F. Differences in ocular dimensions between normal and dry eyes. Surg Radiol Anat 2006; 28:267-270.

185. Uçakhan OO, Ozkan M, Kanpolat A. Corneal thickness measurements in normal and keratoconic eyes: Pentacam comprehensive eye scanner versus noncontact specular microscopy and ultrasound pachymetry. J Cataract Refract Surg 2006; 32:970-977.

186. Doughty MJ, Jonuscheit S. Effect of central corneal thickness on Goldmann applanation tonometry measures - a different result with different pachymeters. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007; 245:1603–1610.

187. Khoramnia R, Rabsilber TM, Auffarth GU. Central and peripheral pachymetry measurements according to age using the Pentacam rotating Scheimpflug camera. J Cataract Refract Surg 2007; 33:830-836.

188. Lam AK Chen D. Pentacam pachometry: comparison with non-contact specular microscopy on the central cornea and inter-session repeatability on the peripheral cornea. Clin Exp Optom 2007; 90:108-114.

189. Madgula IM, Kotta S. Stratus optical coherence tomogram III: a novel, reliable and accurate way to measure corneal thickness. Indian J Ophthalmol 2007; 55:301-303.

190. Mohamed S, Lee GK, Rao SK, Wong AL, Cheng AC, Li EY, Chi SC, Lam DS. Repeatability and reproducibility of pachymetric mapping with Visante anterior segment-optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007; 48:5499-5504.

191. Rüfer F, Schröder A, Bader C, Erb C. Age-related changes in central and peripheral corneal thickness: determination of normal values with the Orbscan II topography system. Cornea 2007; 26:1-5.

192. Al-Mezaine HS, Al-Amro SA, Kangave D, Sadaawy A, Wehaib TA, Al-Obeidan S. Comparison between central corneal thickness measurements by Oculus Pentacam and ultrasonic pachymetry. Int Ophthalmol 2008; 28:333-338.

193. Christensen A, Narváez J, Zimmerman G. Comparison of central corneal thickness measurements by ultrasound pachymetry, Konan noncontact optical pachymetry, and Orbscan pachymetry. Cornea 2008; 27:862-865.

194. Kim HY, Budenz DL, Lee PS, Feuer WJ, Barton K. Comparison of central corneal thickness using anterior segment optical coherence tomography vs ultrasound pachymetry. Am J Ophthalmol 2008; 145:228-232.

195. Li H, Leung CK, Wong L, Cheung CY, Pang CP, Weinreb RN, Lam DS. Comparative study of central corneal thickness measurement with slit-lamp optical coherence tomography and Visante optical coherence tomography. Ophthalmology 2008; 115:796-801.

196. Sandler SF, Zelefsky JR, Dorairaj S, Arthur SN, Ritch R, Liebmann JM. Intra-observer and inter-observer reliability and reproducibility of slit-lamp-adapted optical coherence tomography for evaluation of anterior chamber depth and central corneal thickness. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2008; 39:299-303.

197. Shankar H, Taranath D, Santhirathelagan CT, Pesudovs K. Anterior segment biometry with the Pentacam: comprehensive assessment of repeatability of automated measurements. J Cataract Refract Surg 2008; 34:103-113.

198. Zheng Y, Huang G, Huang W, He M. Distribution of central and peripheral corneal thickness in Chinese children and adults: the Guangzhou twin eye study. Cornea 2008; 27:776-781.

199. Ashwin PT, Shah S, Pushpoth S, Wehbeh L, Ilango B. The relationship of Central Corneal Thickness (CCT) to Thinnest Central Cornea (TCC) in healthy adults. Cont Lens Anterior Eye 2009; 32:64-67.

200. Doors M, Cruysberg LP, Berendschot TT, de Brabander J, Verbakel F, Webers CA, Nuijts RM. Comparison of central corneal thickness and anterior chamber depth measurements using three imaging technologies in normal eyes and after phakic intraocular lens implantation. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009; 247:1139–1146.

201. Fukuda S, Kawana K, Yasuno Y, Oshika T. Anterior ocular biometry using 3dimensional optical coherence tomography. Ophthalmology 2009; 116:882-889.

202. Kiddee W, Horattanareung O. Intraoperator repeatability and interoperator reproducibility in the ultrasonic pachymetry measurements of central corneal thickness. J Med Assoc Thai 2009; 92:672-676.

203. Miranda MA, Radhakrishnan H, O'Donnell C. Repeatability of corneal thickness measured using an Oculus Pentacam. Optom Vis Sci 2009; 86:266-272.

204. Prakash G, Agarwal A, Jacob S, Kumar DA, Agarwal A, Banerjee R. Comparison of fourier-domain and time-domain optical coherence tomography for assessment of corneal thickness and intersession repeatability. Am J Ophthalmol 2009; 148:282-290.

205. Prospero Ponce CM, Rocha KM, Smith SD, Krueger RR. Central and peripheral corneal thickness measured with optical coherence tomography, Scheimpflug imaging, and ultrasound pachymetry in normal, keratoconus-suspect, and post-laser in situ keratomileusis eyes. J Cataract Refract Surg 2009; 35:1055-1062.

206. Savini G, Barboni P, Carbonelli M, Hoffer KJ. Agreement between Pentacam and videokeratography in corneal power assessment. J Refract Surg 2009; 25:534-538.

207. Kawamorita T, Nakayama N, Uozato H. Repeatability and reproducibility of corneal curvature measurements using the Pentacam and Keratron topography systems. J Refract Surg 2009; 25:539-544.

208. Shirayama M, Wang LI, Weikert MP, Koch DD. Comparison of Corneal Powers Obtained from 4 Different Devices. Am J Ophthalmol 2009; 148:528-535.

209. Kawamorita T, Uozato H, Kamiya K, Bax L, Tsutsui K, Aizawa D, Shimizu K. Repeatability, reproducibility, and agreement characteristics of rotating Scheimpflug photography and scanning-slit corneal topography for corneal power measurement. J Cataract Refract Surg 2009; 35:127-133.

210. Menassa N, Kaufmann C, Goggin M, Job OM, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison and reproducibility of corneal thickness and curvature readings obtained by the Galilei and the Orbscan II analysis systems. J Cataract Refract Surg 2008; 34:1742-1747.

211. Hashemi H, Mehravaran S. Central corneal thickness measurement with Pentacam, Orbscan II, and ultrasound devices before and after laser refractive surgery for myopia. J Cataract Refract Surg 2007; 33:1701-1707.

212. Ho T, Cheng AC, Rao SK, Lau S, Leung CK, Lam DS. Central corneal thickness measurements using Orbscan II, Visante, ultrasound, and Pentacam pachymetry after laser in situ keratomileusis for myopia. J Cataract Refract Surg 2007; 33:1177-1182.

213. 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.

214. Amano S, Honda N, Amano Y, Yamagami S, Miyai T, Samejima T, Ogata M, Miyata K. Comparison of central corneal thickness measurements by rotating Scheimpflug camera, ultrasonic pachymetry, and scanning-slit corneal topography. Ophthalmology 2006; 113:937–941.

215. Matsuda J, Hieda O, Kinoshita S. Comparison of central corneal thickness measurementsby Orbscan II and Pentacam after corneal refractive surgery. Jpn J Ophthalmol 2008; 52:245-249.

216. Ciolino JB, Khachikian SS, Belin MW. Comparison of corneal thickness measurements by ultrasound and scheimpflug photography in eyes that have undergone laser in situ keratomileusis. Am J Ophthalmol 2008; 145:75-80.

217. Bourges JL, Alfonsi N, Laliberté JF, Chagnon M, Renard G, Legeais JM, Brunette I. Average 3-dimensional models for the comparison of Orbscan II and Pentacam pachymetry maps in normal corneas. Ophthalmology 2009; 116:2064-2071.

218. Módis L, Sohajda Z, Komár T, Hassan Z, Berta A. [Clinicopathological charecteristics of keratoglobus.] Klin Monatsbl Augenheilk 2005; 222:505-508.

219. Alberth B. The progressive keratectasies of the cornea and their therapy. Acta Chir Hung 1971; 12:301-313.

220. Biglan AW, Brown SI, Johnson BL. Keratoglobus and blue sclera. Am J Ophtalmol 1977; 83:225-233.

221. Poole TA. Calculation of stress distribution in keratoconus. NY State J Med 1973; 73:1284-1288.

222. McClellan KA, Billson FA. Acute hydrops in keratoglobus. Arch Ophtalmol 1987; 105:1432-1433.

223. Cavara V. Keratoglobus and keratoconus. Br J Ophtalmol 1950; 34:621-626.

224. Jacobs DS, Green WR, Maumenee AE. Acquired keratoglobus. Am J Ophtalmol 1974; 77:393-399.

225. Grayson M. Acute keratoglobus. Am J Ophtalmol 1963; 56:300-302.

226. Süveges I, Lévai G, Alberth B. Pathology of Terrien's disease. Histochemical and electron microscopic study. Am J Ophthalmol 1972; 74:1191-1200.

227. Hallermann W. [Technique and results of an operative treatment of keratoglobus.] Klin Monatsbl Augenheilkd 1975; 166:593-598.

228. Zajácz M. A hályogműtétek utáni reversibilis cornea oedemáról. Szemészet 1974; 111:94-99.

229. Borderie VM, Touzeau O, Bourcier T, Allouch C, Zito E, Laroche L. Outcome of graft central thickness after penetrating keratoplasty. Ophthalmology 2005; 112:626-633.

230. McDonnell PJ, Enger C, Stark WJ, Stulting RD, Collaborative Corneal Transplantation Study Group. Corneal thickness changes after high-risk penetrating keratoplasty. Arch Ophthalmol 1993; 111:1374–1381.

231. Bourne WM, Hodge DO, Nelson LR. Corneal endothelium five years after transplantation. Am J Ophthalmol 1994; 118:185–196.

232. Ing JJ, Ing HH, Nelson LR, Hodge DO, Bourne WM. Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. Ophthalmology 1998; 105:1855–1865.

233. Patel SV, Hodge DO, Bourne WM. Corneal endothelium and postoperative outcomes 15 years after penetrating keratoplasty. Am J Ophthalmol 2005; 139:311-319.

234. Armitage WJ, Dick AD, Bourne WM. Predicting endothelial cell loss and long-term corneal graft survival. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44:3326–3331.

235. Li EY, Mohamed S, Leung CK, Rao SK, Cheng AC, Cheung CY, Lam DS. Agreement among 3 methods to measure corneal thickness: ultrasound pachymetry, Orbscan II, and Visante anterior segment optical coherence tomography. Ophthalmology 2007; 114:1842-1847.

236. Kus MM, Seitz B, Langenbucher A, Naumann GO. Endothelium and pachymetry of clear corneal grafts 15 to 33 years after penetrating keratoplasty. Am J Ophthalmol 1999; 127:600-602.

237. Nguyen NX, Seitz B, Langenbucher A, Graupner M, Kus MM, Blüthner K, Küchle M, Naumann GO. [Transplant endothelium and measuring corneal thickness after non-high-risk keratoplasty with briefly or long-term preserved corneal donor tissue.] Klin Monatsbl Augenheilkd 1999; 215:169-174.

238. Seitz B, Langenbucher A, Nguyen NX, Kus MM, Küchle M, Naumann GO. Graft endothelium and thickness after penetrating keratoplasty, comparing mechanical and excimer laser trephination: a prospective randomised study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2001; 239:12-17.

239. Bourne WM. Cellular changes in transplanted human corneas. Cornea 2001; 20:560-569.

240. Touzeau O, Allouch C, Borderie V, Ameline B, Chastang P, Bouzegaou F, Laroche L. Precision and reliability of Orbscan and ultrasonic pachymetry. J Fr Ophtalmol 2001; 24:912-921.

241. Touzeau O, Allouch C, Borderie V, Bourcier T, Scheer S, Laroche L. Long-term refractive and topographic changes after penetrating keratoplasty. J Fr Ophtalmol 2003; 26:465-469.

242. Touzeau O, Borderie VM, Allouch C, Laroche L. Late changes in refraction, pachymetry, visual acuity, and corneal topography after penetrating keratoplasty. Cornea 2006; 25:146-152.

243. Gaujoux T, Borderie VM, Yousfi H, Bourcier T, Touzeau O, Laroche L. Comparison of optical low-coherence reflectometry and ultrasound pachymetry in measuring corneal graft thickness. Cornea 2007; 26:185-189.

244. Buratto L, Böhm E. The use of the femtosecond laser in penetrating keratoplasty. Am J Ophthalmol 2007; 143:737-742.

245. de Sanctis U, Missolungi A, Mutani B, Grignolo FM. Graft central thickness measurement by rotating Scheimpflug camera and ultrasound pachymetry after penetrating keratoplasty. Ophthalmology 2007; 114:1461-1468.

246. Setälä K, Vasara K, Vesti E, Ruusuvaara P. Effects of long-term contact lens wear on the corneal endothelium. Acta Ophthalmol Scand 1998; 76:299-303.

247. Ohno K, Nelson LR, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Comparison of recording systems and analysis methods in specular microscopy. Cornea 1999; 18:416-423.

248. Cheung SW, Cho P. Endothelial cells analysis with the Topcon specular microscope SP-2000P and IMAGEnet system. Curr Eye Res 2000; 21:788-798.

249. Doughty MJ, Muller A, Zaman ML. Assessment of the reliability of human corneal endothelial cell-density estimates using a noncontact specular microscope. Cornea 2000; 19:148–158.

250. Wiffen SJ, Hodge DO, Bourne WM. The effect of contact lens wear on the central and peripheral corneal endothelium. Cornea 2000; 19:47-51.

251. Klais CM, Bühren J, Kohnen T. Comparison of endothelial cell count using confocal and contact specular microscopy. Ophthalmologica 2003; 217:99-103.

252. Padilla MD, Sibayan SA, Gonzales CS. Corneal endothelial cell density and morphology in normal Filipino eyes. Cornea 2004; 23:129-135.

253. Kitzmann AS, Winter EJ, Nau CB, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Comparison of corneal endothelial cell images from a noncontact specular microscope and a scanning confocal microscope. Cornea 2005; 24:980-984.

254. de Sanctis U, Machetta F, Razzano L, Dalmasso P, Grignolo FM. Corneal endothelium evaluation with 2 noncontact specular microscopes and their semiautomated methods of analysis. Cornea 2006; 25:501-506.

255. Hashemian MN, Moghimi S, Fard MA, Fallah MR, Mansouri MR. Corneal endothelial cell density and morphology in normal Iranian eyes. BMC Ophthalmol 2006; 6:9.

256. Prinz A, Varga J, Findl O. Reliability of a video-based noncontact specular microscope for assessing the corneal endothelium. Cornea 2007; 26:924-929.

257. Yunliang S, Yuqiang H, Ying-Peng L, Ming-Zhi Z, Lam DS, Rao SK. Corneal endothelial cell density and morphology in healthy Chinese eyes. Cornea 2007; 26:130-132.

258. Doughty MJ, Oblak E. A comparison of two methods for estimating polymegethism in cell areas of the human corneal endothelium. Ophthalmic Physiol Opt 2008; 28:47-56.

259. Landesz M, Kamps A, Slart R, Siertsema JV, van Rij G. Morphometric analysis of the corneal endothelium with three different specular microscopes. Doc Ophthalmol 1995; 90:15-28.

260. Benetz BA, Diaconu E, Bowlin SJ, Oak SS, Laing RA, Lass JH. Comparison of corneal endothelial image analysis by Konan SP 8000 noncontact and Bio-Optics Bambi systems. Cornea 1999; 18:67-72.

261. Isager P, Hjortdal JO, Guo S, Ehlers N. Comparison of endothelial cell density estimated by contact and non-contact specular microscopy. Acta Ophthalmol Scand 2000; 78:42-44.

262. Carlson H, Bourne WM, McLaren JW, Brubaker RF. Variations in human endothelial morphology and permeability to fluorescein with age. Exp Eye Res 1988; 47:27-41.

263. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Continued endothelial cell loss ten years after lens implantation. Ophthalmology 1994; 101:1014-1023.

264. Thompson RW Jr, Price MO, Bowers PJ, Price FW Jr. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. Ophthalmology 2003; 110:1396-1402.

265. Williams KA, Muehlberg SM, Lewis RF, Coster DJ. Long-term outcome in corneal allotransplantation. The Australian Corneal Graft Registry. Transplant Proc 1997; 29:983.

266. Bigar F. Specular microscopy of the corneal endothelium: optical solutions and clinical results. Dev Ophthalmol 1982; 6:1-94.

267. Mishima S. Clinical investigations on the corneal endothelium. XXXVIII Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol 1982; 93:1-29.

268. Muraine M, Sanchez C, Watt L, Retout A, Brasseur G. Long-term results of penetrating keratoplasty. A 10-year-plus retrospective study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2003; 241:571-576.

269. European Eye Bank Association Directory, EEBA Rules, Eleventh edition, 2003.

270. Yee RW, Matsuda M, Schultz RO, Edelhauser HF. Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as function of age. Curr Eye Res 1985; 4:671-678.

271. Hoffer KJ. Corneal decompensation after corneal endothelium cell count. Am J Ophthalmol 1979; 87:252-253.

272. Linn JG Jr, Stuart JC, Warnicki JW, Sinclair RA, Marsh GM. Endothelial morphology in long-term keratoconus corneal transplants. Ophthalmology 1981; 88:761-770.

273. Abbott RL, Fine M, Guillet E. Long-term changes in corneal endothelium following penetrating keratoplasty. A specular microscopic study. Ophthalmology 1983; 90:676-685.

274. Kishishita H, Kanai A, Ishikawa T. Observations of the corneal endothelium up to 30 years after penetrating keratoplasty for keratoconus. Nihon Ganka Kiyo (Folia Ophthalmol Jpn) 1989; 40:954-959.

275. Kimura C. Corneal endothelial cell change after penetrating keratoplasty. Atarashii Ganka (J Eye) 1998; 15:1383-1387.

276. Langenbucher A, Nguyen NX, Kus MM, Blüthner K, Küchle M, Seitz B. [Regression analysis of corneal endothelium after nonmechanical penetrating keratoplasty.] Klin Monatsbl Augenheilkd 2000; 216:393-399.

277. Inoue K, Kimura C, Amano S, Oshika T, Tsuru T. Corneal endothelial cell changes twenty years after penetrating keratoplasty. Jpn J Ophthalmol 2002; 46:189-192.

278. Langenbucher A, Seitz B, Nguyen NX, Naumann GO. Corneal endothelial cell loss after nonmechanical penetrating keratoplasty depends on diagnosis: a regression analysis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2002; 240:387-392.

279. Zadok D, Schwarts S, Marcovich A, Barkana Y, Morad Y, Eting E, Avni I. Penetrating keratoplasty for keratoconus: long-term results. Cornea 2005; 24:959-961.

280. Németh G, Kettesy B, Berta A, Módis L. Long term evaluation of corneal endothelial morphology and thickness after perforating keratoplasty. Submitted.

281. Redmond RM, Armitage WJ, Whittle J, Moss SJ, Easty DL. Longterm survival of endothelium following transplantation of corneas stored by organ culture. Br J Ophthalmol 1992; 76:479-481.

282. Böhringer D, Reinhard T, Godehardt E, Sundmacher R. [Regression analysis of idiopathic endothelial cell loss after perforating normal risk keratoplasty: basic principles for long-term analysis of endothelial risk factors in a retrospective clinical study.] Klin Monatsbl Augenheilkd 2001; 218:412-417.

283. Böhringer D, Reinhard T, Spelsberg H, Sundmacher R. Influencing factors on chronic endothelial cell loss characterised in a homogenous group of patients. Br J Ophthalmol 2002; 86:35-38.

284. Culbertson WW, Abbott RL, Forster RK. Endothelial cell loss in penetrating keratoplasty. Ophthalmology 1982; 89:600-604.

285. Perry HD, Foulks GN, Thoft RA, Tolentino FI. Corneal complications after closed vitrectomy through the pars plana. Arch Ophthalmol 1978; 96:1401–1403.

286. Sanchez-Thorin JC. The cornea in diabetes mellitus. Int Ophthalmol Clin 1998; 38:19-36.
287. Pardos GJ, Krachmer JH. Comparison of endothelial cell density in diabetics and a control population. Am J Ophthalmol 1980; 90:172-174.

288. Roszkowska AM, Tringali CG, Colosi P, Squeri CA, Ferreri G. Corneal endothelium evaluation in type I and type II diabetes mellitus. Ophthalmologica 1990; 213:258-261.

289. Lee JS, Oum BS, Choi HY, Lee JE, Cho BM. Differences in corneal thickness and corneal endothelium related to duration in diabetes. Eye 2006; 20:315-318.

290. Módis L, Kettesy B, Kemény-Beke Á, Berta A. A corneális endothélium diabetes mellitusban. Szemészet 2000; 137:157-161.

291. Larsson LI, Bourne WM, Pach JM, Brubaker RF. Structure and function of the corneal endothelium in diabetes mellitus type I and type II. Arch Ophthalmol 1996; 114:9-14.

292. Busted N, Olsen T, Schmitz O. Clinical observations on the corneal thickness and the corneal endothelium in diabetes mellitus. Br J Ophthalmol 1981; 65:687-690.

293. Schultz RO, Matsuda M, Yee RW, Edelhauser HF, Schultz KJ. Corneal endothelial changes in type I and type II diabetes mellitus. Am J Ophthalmol 1984; 98:401-410.

294. Módis L, Kertész K A szemgolyó elülső szegmentumának klinikopatológiája diabetes mellitusban. Rehabilitáció 2002; 1:8-9.

295. de la Messeliere S, Renard G. [The corneal endothelium of diabetic patients. A study using specular microscopy.] J Fr Ophtalmol 1987; 10:647-655.

296. Itoi M, Nakamura T, Mizobe K, Kodama Y, Nakagawa N, Itoi M. Specular microscopic studies of the corneal endothelia of Japanese diabetics. Cornea 1989; 8:2-6.

297. Matsuda M, Ohguro N, Ishimoto I, Fukuda M. Relationship of corneal endothelial morphology to diabetic retinopathy, duration of diabetes and glycemic control. Jpn J Ophthalmol 1990; 34:53-56.

298. Keoleian GM, Pach JM, Hodge DO, Trocme SD, Bourne WM. Structural and functional studies of the corneal endothelium in diabetes mellitus. Am J Ophthalmol 1992; 113:64-70.

299. Frueh BE, Körner U, Böhnke M. [Confocal microscopy of the cornea in patients with diabetes.] Klin Monatsbl Augenheilkd 1995; 206:317-319.

300. Weston BC, Bourne WM, Polse KA, Hodge DO. Corneal hydration control in diabetes mellitus. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995; 36:586-595.

301. McNamara NA, Brand RJ, Polse KA, Bourne WM. Corneal function during normal and high serum glucose levels in diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998; 39:3-17.

302. Siribunkum J, Kosrirukvongs P, Singalavanija A. Corneal abnormalities in diabetes. J Med Assoc Thai 2001; 84:1075-1083.

303. Inoue K, Kato S, Inoue Y, Amano S, Oshika T. The corneal endothelium and thickness in type II diabetes mellitus. Jpn J Ophthalmol 2002; 46:65-59.

304. Quadrado MJ, Popper M, Morgado AM, Murta JN, Van Best JA. Diabetes and corneal cell densities in humans by in vivo confocal microscopy. Cornea 2006; 25:761-768.

305. Shenoy R, Khandekar R, Bialasiewicz A, Al Muniri A. Corneal endothelium in patients with diabetes mellitus: a historical cohort study. Eur J Ophthalmol 2009; 19:369-375.

306. 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. Submitted.

307. Akagi Y, Yajima Y, Kador PF, Kuwabara T, Kinoshita JH. Localization of aldose reductase in the human eye. Diabetes 1984; 33:562-566.

308. Ohguro N, Matsuda M, Ohashi Y, Fukuda M. Topical aldose reductase inhibitor for correcting corneal endothelial changes in diabetic patients. Br J Ophthalmol 1995; 79:1074–1077.

309. Ahmed N. Advanced glycation endproducts - role in pathology of diabetic complications. Diabetes Res Clin Pract 2005; 67:3-21.

310. Módis L, Boytha Zs, Berta A. A cornea konzerválás módszertani kérdései. Szemészet 2000; 137:109-111.

311. Módis L, Berta A. Szaruhártyaátültetés és cornea konzerválás. Háziorvos Továbbképző Szemle 1998; 3:59-61.

312. Módis L, Németh G, Takács L, Csutak A, Kettesy B, Berta A: Corneakonzerváló folyadékok összehasonlító vizsgálata. Szemészet 2001; 138:5-10.

313. Means TL, Geroski DH, Hadley A, Lynn MJ, Edelhauser HF. Viability of human corneal endothelium following Optisol-GS storage. Arch Ophthalmol 1995; 113:805-809.

314. Baumann G, Fries U, Schnaudigel OE. Viability of corneal endothelium after long term storage at +4 C degrees in Optisol. Ophtalmologe 1994; 91:624-627.

315. Lindstrom RL, Kaufman HE, Skelnik DL, Laing RA, Lass JH, Musch DC, Trousdale MD, Reinhart WJ, Burris TE, Sugar A. Optisol corneal storage medium. Am J Ophthalmol 1992; 114:345-356

316. Lass JH, Bourne WM, Musch DC, Sugar A, Gordon JF, Reinhart WJ, Meyer RF, Patel DI, Bruner WE, Cano DB. A randomized, prospective, double-masked clinical trial of Optisol vs DexSol corneal storage media. Arch Ophthalmol 1992; 110:1404-1408.

317. Shimazaki J, Yamada M, Tsubota K. Corneal transplantation with donor corneas stored in moist chamber and chondroitin sulfate-containing medium. Cornea 1993; 12:104-108.

318. Pels L, Schuchard Y. Organ culture and endothelial evaluation as a preservation method for human corneas. In: Brightbill FS, editor, Corneal Surgery. Mosby Co, St. Louis, MO, USA, 1986.

319. Frueh BE, Böhnke M. Corneal grafting of donor tissue preserved for longer than 4 weeks in organ-culture medium. Cornea 1995; 14:463-466.

320. Redbrake C, Salla S, Frantz A. Changes in human donor corneas preserved for longer than 4 weeks. Cornea 1998; 17:62-65.

321. Pels E, Rijneveld WJ. Organ culture preservation for corneal tissue. Technical and quality aspects. Dev Ophthalmol 2009; 43:31-46.

322. Hagenah M, Carstens D, Böhnke M, Winter R. [Development of endothelium cell density using fresh and organ cultured tissue 5 years after penetrating keratoplasty.] Ophthalmologe 1997; 94:90-93.

323. Borderie V, Laroche L, Vedie F, Lopez M. Penetrating keratoplasty after graft preservation in organ culture at +37 degrees centigrade. 1-year results. Fr J Ophtalmol 1995; 18:570-577.

324. Aboalchamat B, Engelmann K, Böhnke M, Eggli P, Bednarz J. Morphological and functional analysis of immortalized human corneal endothelial cells after transplantation. Exp Eye Res 1999; 69:547-553.

325. Redbrake C, Frantz A, Salla S. [Correlation between glucose and lactate concentrations in the human cornea and in organ culture medium.] Klin Monbl Augenheilkd 1998; 213:93-96.

326. Redbrake C, Salla S, Frantz A, Reim M. Metabolic changes of the human donor cornea during organ-culture. Acta Ophthalmol Scand 1999; 77:266-272.

327. Campos M, Szerenyi K, Lee M, McDonnell JM, Lopez PM, Mcdonnell PJ. Keratocyte loss after corneal deepithelization in primates and rabbits. Arch Ophtalmol 1994; 112:254-260.

328. Kim K, Edelhauser HF, Holley GP, Geroski GH, Lynn M, Walsh GE. Optisol stored corneal endothelial permeability. Am J Ophtalmol 1994; 117:385-393.

329. Wagoner MD, Gonnah el-S. Corneal graft survival after prolonged storage in Optisol-GS. Cornea 2005; 24:976-979.

330. Böhnke M. [Donor tissues for keratoplasty. Report of experiences by the Hamburg cornea bank.] Klin Monatsbl Augenheilkd 1991; 198:562-571.

331. Maguire MG, Stark WJ, Gottsch JD, Stulting RD, Sugar A, Fink NE, Schwartz A. Risk factors for corneal graft failure and rejection in the collaborative corneal transplantation

146

studies. Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. Ophtalmology 1994; 101:1536-1547.

332. Pels E, Beele H, Claerhout I. Eye bank issues: II. Preservation techniques: warm versus cold storage. Int Ophthalmol 2008; 28:155-163.

333. Módis L, Langenbucher A, Behrens A, Seitz B. Flap quality in single versus multiple use of the same blade in the Flapmaker microkeratome. J Refract Surg 2004; 20:258-264.

334. Behrens A, Seitz B, Langenbucher A, Kus MM, Rummelt C, Küchle M. Evaluation of corneal flap dimensions and cut quality using a manually guided microkeratome. J Refract Surg 1999; 15:118-123.

335. Behrens A, Seitz B, Langenbucher A, Kus MM, Rummelt C, Küchle M. Evaluation of corneal flap dimensions and cut quality using the Automated Corneal Shaper microkeratome. J Refract Surg 2000; 16:83-89.

336. Behrens A, Langenbucher A, Kus MM, Rummelt C, Seitz B. Experimental evaluation of two current-generation automated microkeratomes: the Hansatome and the Supratome. Am J Ophthalmol 2000; 129:59-67.

337. Viestenz A, Langenbucher A, Hofmann-Rummelt C, Módis L, Viestenz A, Seitz B. Evaluation of corneal flap dimensions and cut quality using the SKBM automated microkeratome. J Cataract Refract Surg 2003; 29:825-831.

338. Flanagan GW, Binder PS. Precision flap measurement for laser in situ keratomileusis in4428 eyes. J Refract Surg 2003; 19:111-123.

339. Miranda D, Smith SD, Krueger RR. Comparison of flap thickness reproducibility using microkeratomes with a second motor for advancement. Ophthalmology 2003; 110:1931-1934.340. Jacobs BJ, Deutsch TA, Rubenstein JB. Reproducibility of corneal flap thickness in

LASIK. Ophthalmic Surg Lasers 1999; 30:350-353.

341. Maldonado MJ, Ruiz-Oblitas L, Munuera JM, Aliseda D, Garcia-Layana A, Moreno-Montanes J. Optical coherence tomography evaluation of the corneal cap and stromal bed features after laser in situ keratomileusis for high myopia and astigmatism. Ophthalmology 2000; 107:81-87.

342. Pietilä J, Mäkinen P, Suominen S, Huhtala A, Uusitalo H. Corneal flap measurements in laser in situ keratomileusis using the Moria M2 automated microkeratome. J Refract Surg 2005; 21:377-385.

343. Talamo JH, Meltzer J, Gardner J. Reproducibility of flap thickness with IntraLase FS and Moria LSK-1 and M2 microkeratomes. J Refract Surg 2006; 22:556-561.

344. Holzer MP, Rabsilber TM, Auffarth GU. Femtosecond laser-assisted corneal flap cuts: morphology, accuracy, and histopathology. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006; 47:2828-2831.

345. Thiel MA, Kaufmann C, Dedes W, Bochmann F, Becht CN, Schipper I. [Predictability of microkeratome-dependent flap thickness for DSAEK.] Klin Monbl Augenheilkd 2009; 226:230-233.

346. Schüler A, Jessen K, Hoffmann F. Accuracy of the microkeratome keratectomies in pig eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990; 31:2022-2030.

347. Seiler T, Koufala K, Richter G. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis. J Refract Surg 1998; 14:312-317.

348. Binder PS, Moore M, Lambert RW, Seagrist DM. Comparison of two microkeratome systems. J Refract Surg 1997; 13:142-153.

349. Hassan Z, Ratkay I, Módis L, Facskó A, Berta A. Első Magyarországi tapasztalatok és eredmények lézer-asszisztált in situ keratomileusissal. Szemészet 2002; 139:67-71.

350. Hofmann RF, Bechara SJ. An independent evaluation of second generation suction microkeratomes. Refract Corneal Surg 1992; 8:348-354.

351. Módis L, Fodor M, Berta A. A conjunctivális impressziós citológia szerepe a száraz szem diagnózisában. Szemészet 2007; 144:171-175.

352. Egbert PR, Lauber S, Maurice DM. A simple conjunctival biopsy. Am J Ophthalmol 1977; 84:798-801.

353. Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR. Increased tear evaporation in eyes with keratoconjunctivitis sicca. Arch Ophthalmol 1983; 101:557-558.

354. Rolando M, Terragna F, Giordano G, Calabria G. Conjunctival surface damage distribution in keraconjunctivitis sicca. Ophthalmologica 1990; 200:170-176.

355. Rivas L, Rodriguez JJ, Alvarez MI, Oroza MA, Murube CJ. Correlation between impression cytology and tear function parameters in Sjögren's syndrome. Acta Ophthalmol Scand 1993; 71:353-359.

356. Bjerrum KB. Test and symptoms in keratoconjunctivitis sicca and their correlation. Acta Ophthalmol Scand 1996; 74:436-441.

357. Németh J, Pokorny Gy. A Sjögren-syndroma klasszikus szemészeti tesztjei. Szemészet 1985; 122:70–75.

358. Rivas L, Oraza MA, Perez-Esteban A, Murube CJ. Morphological changes in ocular surface in dry eyes and other disorders by impression cytology. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1992; 230:329-344.

359. Rivas L, Alvarez MI, Rodrigez JJ, Murube CJ. Ophthalmological tests in patients with keratoconjunctivitis sicca with and without association of primary Sjögren's syndrome. Ger J Ophthalmol 1995; 4:306-310.

360. Módis L, Marshall GE, Lee WR. Distribution of antioxidant enzymes in the normal aged human conjunctiva, an immunocytochemical study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1998; 236:86-90.

361. Berta A, Higazy MT, Petricek I, Prost M, Németh J. Red eye - differential diagnosis and treatment. Internat Ophthalmol 2008; Vol 28, Suppl 1.

362. Martinez AJ, Mills MB, Jaceldo KB, Tio FO, Aigbivbalu IB, Hilsenbeck SB, Yee RW. Standardization of conjunctival impression cytology. Cornea 1995; 14:515-522.

363. Danjo Y, Watanabe H, Tisdale AS, George M, Tsumura T, Abelson MB, Gipson IK. Alteration of mucin in human conjunctival epithelia in dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998; 39:2602-2609.

364. Resch MD, Schlötzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C, Sauer R, Cursiefen C, Kruse FE, Beckmann MW, Seitz B. Adhesion structures of amniotic membranes integrated into human corneas. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006; 47:1853-1861.

365. Módis L, Steiber Z, Komár T, Tóth E, Berta A. Amnionmembrán-transzplantációval kezelt corneabetegségek. Szemészet 2005; 142:153-159.

366. Módis L, Tóth E, Berta A. A szemfelszín betegségeinek sebészi kezelése. Orv Hetil 2009; 150:1599-1606.

367. Ferreira de Souza R, Hofmann-Rummelt C, Kruse FE, Seitz B. [Multilayer amniotic membrane transplantation for corneal ulcers not treatable by conventional therapy - a prospective study of the status of cornea and graft during follow-up.] Klin Monbl Augenheilkd 2001; 218:528-534.

368. Shimmura S, Shimazaki J, Ohashi Y, Tsubota K. Antiinflammatory effects of amniotic membrane transplantation in ocular surface disorders. Cornea 2001; 20:408-413.

369. Tseng SC, Li DQ, Ma X. Suppression of transforming growth factor-beta isoforms, TGF-beta receptor type II, and myofibroblast differentiation in cultured human corneal and limbal fibroblasts by amniotic membrane matrix. J Cell Physiol 1999; 179:325-335.

370. Gris O, del Campo Z, Wolley-Dod C, Guell JL, Velasco F, Adan A. Conjunctival healing after amniotic membrane graft over ischemic sclera. Cornea 2003; 22:675-678.

371. Takemoto SK, Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM. Twelve years' experience with national sharing of HLA-matched cadaveric kidneys for transplantation. N Engl J Med 2000; 343:1078-1084.

372. Hopkins KA, Maguire MG, Fink NE, Bias WB. Reproducibility of HLA-A, B, and DR typing using peripheral blood samples: results of retyping in the collaborative corneal transplantation studies. Collaborative Corneal Transplantation Studies Group (corrected). Hum Immunol 1992; 33:122-128.

373. Sundmacher RA. clinician's outlook on HLA matching for keratoplasty. Dev Ophthalmol 2003; 36:89-97.

374. Berta A, Lampé Zs, Orosi P, Takács L, Módis L, Balázs E, Radics E. Local immune response following corneal transplantation. Orbit 1997; 16:41-48.

375. Streilein JW, Arancibia-Caracamo C, Osawa H. The role of minor histocompatibility alloantigens in penetrating keratoplasty. Dev Ophthalmol 2003; 36:74-88.

376. Módis L, Tóth E, Stenszky V, Berta A. HLA-tipizált corneák beültetésével szerzett tapasztalatok. Szemészet 2007; 144:75-78.

377. Resch M, Korányi G, Füst Á, Szentmáry N, Imre L, Bausz M. Pterygium-műtét conjunctiva-limbus autograft fibrinragasztós rögzítésével (cut and paste technika). Szemészet 2007; 144:115-118.

378. Sohajda Z, Komár T, Módis L, Berta A. Sclerokeratoplastica a Debreceni Szemklinikán az 1996 és 2003 közötti időszakban. Szemészet 2005; 142:41-44.

379. Kerényi Á, Süveges I. Corneal topographic results after eccentric, biconvex penetrating keratoplasty. J Cataract Refract Surg 2003; 29:752-756.

380. Ehlers N, Módis L, Moller-Pedersen T. A morphological and functional study of congenital hereditary endothelial dystrophy. Acta Ophthalmol Scand 1998; 76:314-318.

381. Süveges I. Sclerokeratoplasty in recurrent pterygium. Ger J Ophthalmol 1992; 1:114-116.

382. Balázs E, Balázs K, Módis L, Berta A. Penetrating keratoplasty for pseudophakic bullous keratopathy. Acta Chir Hung 1997; 36:11-13.

383. Módis L, Kettesy B, Szalai E, Fodor M, Berta A. Endotheliális keratoplasztikával szerzett tapasztalatok. Szemészet 2009; 146:35-41.

384. Cursiefen C, Kruse FE, Erlanger DSAEK Gruppe. [Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK).] Ophthalmologe 2009; 106:939–952.

385. Tan DTH, Mehta JS. Future directions in lamellar corneal transplantation. Cornea 2007;26 (suppl 1):s21-s28.

386. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, Slomovic A, Rootman DS. Comparison of posterior lamellar keratoplasty techniques to penetrating keratoplasty. Opthalmology 2008; 115:1525-1533.

387. Heidemann DG, Dunn SP, Chow CY. Comparison of deep lamellar endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with Fuchs endothelial dystrophy. Cornea 2008; 27:161-167.

388. Hjortdal J. Ehlers N. Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty for Fuchs' endothelial dystrophy. Acta Ophthalmol 2009; 87:310-314.

389. Price MO, Price FW Jr. Endothelial cell loss after descemet stripping with endothelial keratoplasty influencing factors and 2-year trend. Ophthalmology 2009; 115:857-865.

390. Bahar I, Kaiserman I, Sansanayudh W, Levinger E, Rootman DS. Busin guide vs forceps for the insertion of the donor lenticule in Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. Am J Ophthalmol 2009; 147:220-226.

391. Koenig SB, Covert DJ, Dupps WJ Jr, Meisler DM. Visual acuity, refractive error, and endothelial cell density six months after Descemet stripping and automated endothelial keratoplasty (DSAEK). Cornea 2007; 26:670–674.

392. Allan BD, Terry MA, Price FW Jr, Price MO, Griffin NB, Claesson M. Corneal transplant rejection rate and severity after endothelial keratoplasty. Cornea 2007; 26:1039–1042.

393. Jonas JB, Rank RM, Budde WM. Immunologic graft reactions after allogenic penetrating keratoplasty. Am J Ophthalmol 2002; 133:437–443.

394. Terry MA. Endothelial keratoplasty: History, current state, and future directions. Cornea 2006; 25:873-878.

395. Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty: early complications and their management. Cornea 2006; 25:37–43.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Dr. Berta András professzor úrnak, aki a Debreceni Egyetem Szemklinikájának igazgatójaként támogatta és segítette a doktori pályázat összeállítását és benyújtását.

Szeretettel gondolok első mesteremre, néhai Dr. Alberth Béla professzor úrra, aki a szakma és a tudomány szépségeit is megmutatta.

Köszönöm azoknak a külföldi professzoroknak, akiknél tovább tanultam a szemészet számomra különösen kedves területeit /William R Lee (Glasgow) szemészeti pathológia, Niels Ehlers (Arhus) szaruhártya sebészet, William R Green (Baltimore) szemészeti pathológia, Holger Busse és Heinrich Gerding (Münster) vitreoretinális sebészet, Berthold Seitz és Gottfried Naumann (Erlangen) szaruhártya sebészet/.

Köszönöm PhD hallgatóim munkáját, segítségét.

Köszönettel tartozom a Debreceni Szemklinika minden munkatársának, akik segítették a munkámat.

Hálás vagyok megértő családomnak, Annának, Lacikának, Marcinak, akik nemcsak a disszertáció megírásának idején voltak türelemmel.

Különösen köszönöm szüleimnek, hiszen tőlük nemcsak emberi, hanem máig tartó szakmai neveltetést kaptam, édesanyámtól éppen a szemészet, édesapámtól a kutatómunka területén.

Publikációk

A disszertációt megalapozó közlemények

1. Berta A, Vámosi P, Lampé Zs, <u>Módis L</u>. Videokeratoszkópián alapuló számítógépes corneatopográfia. Szemészet 1994; 131:199-203.

2. <u>Módis L</u>, Lampé Zs, Vámosi P, Berta A. Normális corneák topográfiai vizsgálata. Szemészet 1994; 131:207-210.

3. Lampé Zs, Berta A, <u>Módis L</u>, Vámosi P. A varratszedés hatása a szaruhártyaátültetést követő astigmiára. Szemészet 1994; 131:215-218.

4. Vámosi P, <u>Módis L</u>, Berta A, Lampé Zs. A corneatopográf nyújtotta lehetőségek a kontaktlencse-illesztésben. Szemészet 1994; 131:223-224.

5. <u>Módis L</u>, Szalka A, Berta A, Takács L, Balázs K, Nagy A. A Debreceni Szembank. Szemészet 1995; 132:141-143.

6. Szalka A, <u>Módis L</u>, Berta A. Cornea donorok AIDS-szűrésével szerzett tapasztalataink. Szemészet 1995; 132:27-30.

7. <u>Módis L</u>, Süveges K, Takács L, Balázs K, Berta A. Pachymetriai vizsgálatok normális corneákon: optikai és ultrahangos módszerek. Szemészet 1995; 32:127-131.

8. Balázs E, Balázs K, <u>Módis L</u>, Berta A. Penetrating keratoplasty for pseudophakic bullous keratopathy. Acta Chir Hung 1997; 36:11-13.

 Berta A, Facskó A, Kelenhegyi Cs, <u>Módis L</u>. Szaruhártya átültetés Magyarországon. Az Országos Keratoplasztika Regiszter 1992 és 1996 közötti időszakra vonatkozó adatai. Orvosi Hetilap 1997; 138:1675-1678.

10. Berta A, Lampé Zs, Orosi P, Takács L, <u>Módis L</u>, Balázs E, Radics E. Local immune response following corneal transplantation. Orbit 1997; 16:41-48.

 Módis L, Marshall GE, Lee WR. Distribution of antioxidant enzymes in the normal aged human conjunctiva, an immunocytochemical study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1998; 236:86-90. *IF: 0,919*

12. <u>Módis L</u>, Berta A. Szaruhártyaátültetés és cornea konzerválás. Háziorvos Továbbképző Szemle 1998; 3:59-61.

13. Berta A, Békési L, <u>Módis L</u>, Takács L, Vámosi P. Endothel-sejt károsodás phacoemulsificatio és műlencse-beültetés során. Szemészet 1998; 135:(suppl) 51-57.

14. Vámosi P, Sohajda Z, <u>Módis L</u>, Vámosi Gy. Comparison of the EyeSys videokeratoscope with different keratometers. Acta Ophthalmol Scand 1998; 76:158-165. *IF: 0,532*

15. Ehlers N, <u>Módis L</u>, Moller-Pedersen T. A morphological and functional study of congenital hereditary endothelial dystrophy. Acta Ophthalmol Scand 1998; 76:314-318. *IF:* 0,532

16. <u>Módis L</u>, Boytha Zs, Berta A. A cornea konzerválás módszertani kérdései. Szemészet 2000; 137:109-111.

17. <u>Módis L</u>, Kettesy B, Kemény-Beke Á, Berta A. A corneális endothélium diabetes mellitusban. Szemészet 2000; 137:157-161.

18. <u>Módis L</u>, Langenbucher A, Seitz B. Scanning-slit pachymetry in comparison with ultrasonic determination of corneal thickness. Cornea 2001; 20:711-714. *IF: 1,255*

19. <u>Módis L</u>, Langenbucher A, Seitz B. Corneal thickness measurements with contact and non-contact specular microscopic and ultrasonic pachymetry. Am J Ophthalmol 2001; 132:517-21. *IF:* **1**,828

20. <u>Módis L</u>, Németh G, Takács L, Csutak A, Kettesy B, Berta A. Corneakonzerváló folyadékok összehasonlító vizsgálata. Szemészet 2001; 138:5-10.

21. <u>Módis L</u>, Kertész K. A szemgolyó elülső szegmentumának klinikopatológiája diabetes mellitusban. Rehabilitáció 2002; 1:8-9.

22. Hassan Z, Ratkay I, <u>Módis L</u>, Facskó A, Berta A. Első Magyarországi tapasztalatok és eredmények lézer-asszisztált in situ keratomileusissal. Szemészet 2002; 139:67-71.

23. Módis L, Berta A, Seitz B. Az Orbscan cornea-topográf. Szemészet 2002; 139:23-28.

24. <u>Módis L</u>, Langenbucher A, Seitz B. Corneal endothelial cell density and pachymetry measured by contact and noncontact specular microscopy. J Cataract Refract Surg 2002; 28:1763-1769. *IF: 2,184*

25. Viestenz A, Langenbucher A, Hofmann-Rummelt C, <u>Módis L</u>, Viestenz A, Seitz B. Evaluation of corneal flap dimensions and cut quality using the SKBM automated microkeratome. J Cataract Refract Surg 2003; 29:825-831. *IF:1,897*

26. <u>Módis L</u>, Vajas A, Tóth E, Kolozsvári B, Berta A. Pentacam (komplett elülső szegmentum elemző készülék). Szemészet 2004; 141:343-349.

27. <u>Módis L</u>, Langenbucher A, Behrens A, Seitz B. Flap quality in single versus multiple use of the same blade in the Flapmaker microkeratome. J Refract Surg 2004, 20:258-264. *IF:* 2,399

28. <u>Módis L</u>, Langenbucher A, Seitz B. Evaluation of normal corneas using the scanning-slit topography/pachymetry system. Cornea 2004; 23:689-694. *IF: 1,29*

29. Sohajda Z, Komár T, <u>Módis L</u>, Berta A. Sclerokeratoplastica a Debreceni Szemklinikán az 1996 és 2003 közötti időszakban. Szemészet 2005; 142:41-45.

30. <u>Módis L</u>, Steiber Z, Komár T, Tóth E, Berta A. Amnionmembrán-transzplantációval kezelt corneabetegségek. Szemészet 2005; 142:153-159.

31. Sohajda Z, Papp J, Berta A, <u>Módis L</u>. Két új fejlesztésű pachyméter összehasonlító vizsgálata. Szemészet 2005; 142:227-229.

32. <u>Módis L</u>, Sohajda Z, Komár T, Hassan Z, Berta A. Clinicopathological charecteristics of keratoglobus. Klin Monatsbl Augenheilk 2005; 222:505-508. *IF: 0,478*

33. Németh G, Tsorbatzoglou A, Kertész K, Vajas A, Berta A, <u>Módis L</u>. Comparison of central corneal thickness measurements with a new optical device and a standard ultrasonic pachymeter. J Cat Refract Surg 2006; 32:460-463. *IF: 2,285*

34. Tóth E, Stenszky V, Berta A, <u>Módis L</u>. A HLA-tipizálás technikája szaruhártya-átültetés esetén. Szemészet 2007; 144:71-74.

35. <u>Módis L</u>, Tóth E, Stenszky V, Berta A. HLA-tipizált corneák beültetésével szerzett tapasztalatok. Szemészet 2007; 144: 75-78.

36. <u>Módis L</u>, Fodor M, Berta A. A conjunctivális impressziós citológia szerepe a száraz szem diagnózisában. Szemészet 2007;144:171-175.

37. Sohajda Z, Papp J, Berta A, <u>Módis L</u>. The comparative study of two recently developed A-scan devices: determination of central corneal thickness, anterior chamber depth and axial length. Acta Ophthalmol Scand 2008; 86:45-48. *IF: 1,848*

38. Kettesy B, Komár T, Berta A, <u>Módis L</u>. Acanthamoeba keratitis. Orv Hetil 2008; 149:2037-45. (Összefoglaló referátum)

39. <u>Módis L</u>, Kettesy B, Szalai E, Fodor M, Berta A. Endotheliális keratoplasztikával szerzett tapasztalatok. Szemészet 2009; 146:35-41.

40. <u>Módis L</u>, Tóth E, Berta A. A szemfelszín betegségeinek sebészi kezelése. Orv Hetil 2009;
150:1599-1606. (Összefoglaló referátum)

41. <u>Módis L</u>, Szalai E, Németh G, Berta A. Evaluation of a recently developed noncontact specular microscope in comparison with conventional pachymetry devices. Eur J Ophtahlmol 2010; (accepted for publication) *IF: 1,018*

Egyéb közlemények

 <u>Módis L</u>. Acne rosaceával társuló secunder cornea degeneratio esete. Szemészet 1991; 128:139-143. Lampé Zs, <u>Módis L</u>, Endreffy I. A mucopolysaccharidosisokról. Szemészet 1992; 129:98-101.

3. Vámosi P, Módis L. Lenticonus posterior esete. Szemészet 1993; 130:249-251.

4. Nagy Z, Krasznai G, <u>Módis L.</u> A cornea törőerejének csökkentése polymethylmetacrylat gyűrű intracorneális implantációjával állatkísérletekben. Szemészet 1995; 132:109-112.

5. Módis L. Egy lehetséges új cornea dystrophiáról. Szemészet 1995; 132:259-263.

6. Nagy Z, Krasznai G, <u>Módis L</u>, Sefcsik I, Furka I, Mikó I. Intrastromal corneal ring, a new refractive surgical technique to decrease myopia - experimental and clinical results. Acta Chir Hung 1997; 36:248-250.

7. Nagy Z, <u>Módis L</u>. Intracorneális gyűrű - új refraktív sebészeti eljárás a myopia csökkentésére. Szemészet 1997; 134:69-71.

8. Facskó A, Módis L. Uveitis. Háziorvos Továbbképző Szemle 1998; 3:38-39.

9. Takács L, Boross P, Tőzsér J, <u>Módis L</u>, Tóth G, Berta A. Transforming growth factor-β induced protein, βIG-H3, is present in degraded form and altered localization in lattice corneal dystrophy type I. Exp Eye Res 1998; 66:739-745. *IF: 2,103*

10. Takács L, Csutak A, Balázs E, <u>Módis L</u>, Berta A. Expression of βIG-H3 is lower than normal in keratoconus corneas but increases with scarring. Cornea 1999; 18:599-605. *IF: 1,198*

Stolnicu S, Jung J, <u>Módis L</u>, Berta A, Fodor F. Morhological study of cell type and tumor vascularization in malignant melanomas of the choroid and ciliary body. Rom J Pathol 1999; 3:294-301.

12. Stolnicu S, Frincu D, Radulescu D, <u>Módis L</u>, Mocan S, Jung J. Stereological study on malignant melanoma of the choroid and ciliary body. J Med Biochem 2000; 2:131-136.

13. Kuhn F, Morris R, Witherspoon CD, Mann L, Mester V, <u>Módis L</u>, Berta A, Bearden W. Serious fireworks-related eye injuries. Ophthalmic Epidemiology 2000; 7:139-148.

14. <u>Módis L</u>, Nagy P, Bistey T, Jenei A. Új vizsgálómódszer a szemészeti alapkutatásban: az atomerő-mikroszkópia. Szemészet 2000; 137:197-200.

15. Berta A, <u>Módis L</u>, Vámosi P. Worst-keratoprothesis beültetésével nyert első tapasztalataink. Szemészet 2002; 139:7-11.

16. Sohajda Z, <u>Módis L</u>, Hargitai Z, Berta A. CO2-lézerrel szerzett tapasztalataink. Szemészet 2003; 140:173-177.

17. Sohajda Z, <u>Módis L</u>, Gyémánt Gy, Berta A. Xanthoma corneae – estismertetés. Szemészet 2003; 140:263-266.

18. Sohajda Z, Gyémánt Gy, Berta A, <u>Módis L</u>. Tear examinations in primary peripheral lipid keratopathy. Klin Monatsbl Augenheilkd 2004, 221:781-784. *IF: 0,478*

19. Sohajda Z, Holló D, Berta A, <u>Módis L</u>. Microcornea associated with myopia. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006; 244:1211-1213. *IF: 1,609*

20. Tsorbatzoglou A, Kertész K, <u>Módis L</u>. Aqualase® és ultrahangos phacoemulsificatio összehasonlító vizsgálata. Szemészet 2006; 143:123-126.

21. Vámosi P, <u>Módis L</u>. Szekunder, ún. "piggyback technikával végzett műlencse-beültetéssel szerzett tapasztalataink. Szemészet 2006; 143:219-223.

22. Németh G, Vajas A, Kolozsvari B, Berta A, <u>Módis L</u>. Anterior chamber depth measurements in phakic and pseudophakic eyes: Pentacam versus ultrasound device. J Cataract Refract Surg 2006; 32:1331-1335. *IF: 2,285*

23. Tsorbatzoglou A, Kertész K, <u>Módis L</u>, Németh G, Máth J, Berta A. Corneal endothelial function after phacoemulsification using the fluid-based system compared to conventional ultrasound technique. Eye 2007; 21:727-32. *IF: 2,294*

24. Németh G, Vajas A, Tsorbatzoglou A, Kolozsvari B, <u>Módis L</u>, Berta A. Assessment and reproducibility of anterior chamber depth measurement with anterior segment optical coherence tomography compared with immersion ultrasonography. J Cataract Refract Surg 2007; 33:443-447. *IF: 2,497*

25. Szentmáry N, Takács L, Berta A, Szende B, Süveges I, <u>Módis L</u>. Cell proliferation and apoptosis in stromal corneal dystrophies. Histol Histopathol 2007; 22:837-845. *IF: 2,182*

26. Tsorbatzoglou A, <u>Módis L</u>, Kertész K, Németh G, Berta A. Comparison of divide and conquer and phaco-chop techniques during fluid-based phaco-emulsification. Eur J Ophthalmol 2007; 17:315-319. *IF: 0,957*

27. Módis L. A szaruhártya-fekélyek konzervatív és műtéti kezelése. Háziorvos Továbbképző Szemle 2007; 12: 43-47.

28. Kettesy B, Berta A, <u>Módis L</u>. Donor corneák spekulár-mikroszkópos vizsgálata. Szemészet 2007;144:187-190.

29. Fodor M, Berta A, <u>Módis L</u>. A könnyfilm-beszáradási teszt szerepe a száraz szem diagnosztikájában. 2007;144:191-195.

30. Németh G, Felszeghy Sz, Kenyeres A, Szentmáry N, Berta A, Süveges I, <u>Módis L</u>. Cell adhesion molecules in stromal corneal dystrophies. Histol Histopathol 2008; 23:945-952. *IF:* 2,00

31. Németh G, <u>Módis L</u>, Kolozsvári B, Vajas A, Berta A. Elülső szegmentum optikai koherencia tomográf alkalmazása a szemészetben. Szemészet 2009; 146:47-52.

32. Németh G, Tsorbatzoglou A, <u>Módis L</u>, Berta A. Az akkomodáció vizsgálata pseudophakiás szemeken. Orv Hetil 2009; 150:943-948.

33. Fodor M, Gogolák P, Rajnavölgyi E, Berta A, Kardos L, <u>Módis L</u>, Facskó A. Long-term kinetics of cytokine responses in human tears after penetrating keratoplasty. J Interferon Cytokine Res. 2009; 29:375-80. *IF:2,67*

34. Madaras Z, Horváth K, <u>Módis L</u>. [Limbo-conjunctival autografting in pterygium surgery]. Oftalmologia. 2009; 53:95-99. Romanian.

35. Kettesy B, <u>Módis L</u>, Komár T, Berta A: [Acanthamoeba keratitis in patients with contact lens wear in the Department of Ophthalmology in Debrecen.]. Ophthalmologe 2009; [Epub ahead of print, DOI: 10.1007/s00347-009-2012-3] *IF:1,133*

Egyéb rövid közlemények

1. Nagy V, <u>Módis L</u>, Kertész K, Vámosi P, Balázs E, Berta A. Anterior polar cataract as a cause of monocular diplopia. J Cat Refract Surg 2004; 30:1596-1597. *IF:1,937* (correspondence)

2. Tsorbatzoglou A, <u>Módis L</u>, Losonczy G, Biró Z, Berta A. [40% Glucose eyedrops for corneal oedema. A rare side-effect.] Ophthalmologe 2007; 104:810-812. *IF:0,791* (Bild und Fall)

3. Kemény-Beke Á, Barta Zs, Tóth L, Nemes Z, Gesztelyi R, <u>Módis L</u>, Facskó A, Berta A, Szodoray P. Total nasolacrimal duct obstruction in two patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis [Epub ahead of print, DOI: 10.1002/ibd.21207] *IF:4,975* (letter)

Citálható absztraktok

1. <u>Módis L</u>, Jenei A. Atomic force microscopy of rigid contact lenses. Klin Monatsbl Augenheilkd 1997; 211:Suppl 5:3 *IF:0,42*

2. Corbadzoglosz A, <u>Módis L</u>, Berta A. Total abscence of the pupil associated with Peter's anomaly. Klin Monatsbl Augenheilkd 1997; 211:Suppl 5:7 *IF*:0,42

3. Berta A, <u>Módis L</u>, Facskó A. Hornhauttransplantation in Ungarn – Angaben aus dem nationalen Keratoplastikregister zwischen 1992 und 1998. Der Ohthalmologe 1999; Suppl 1-99:73 *IF:0,47*

4. <u>Módis L</u>, Berta A. Augenbanken in Ungarn. Der Ohthalmologe 1999; Suppl 1-99:137 *IF:0,47*

 <u>Módis L</u>. Scanning-Slit Pachymetrie im Vergleich zu alternativen Verfahren der Hornhautdickenbestimmung. Der Ohthalmologe 2000; Suppl 1-2000:132. *IF:0,47* <u>Módis L</u>, Fodor M, Berta A. Morphologic tests in the diagnosis of dry eye. Der Ohthalmologe 2002; Suppl 1:37-38 *IF:0,47*

Könyv, könyvfejezet

1. <u>Módis L</u>: Atomic force microscopy in ophthalmology. (In: Németh J /editor/. Imaging in Ophthalmology. CD-ROM, ISBN 963 85636 2 1, 2000)

 <u>Módis L</u>, Berta A. (szerk.) A száraz szem korszerű diagnosztikája és terápiája. (CD-ROM, ISBN: 963 218 625 7, 2005)

3. Szekanecz Z, <u>Módis L</u>, Koch AE. Angiogenesis in inflammation. In: Besharse J, Dartt D, Battelle B, Dana R, Beebe D, Bex P, Bishop P, Bok D, Amore PD, Edelhauser H, Mcloon L, Niederkorn J, Reh T, Tamm E. (eds.) Encyclopedia of the Eye. Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2010.

Összesített impakt faktor: 50,294

Folyóirat cikkek (in extenso) impakt faktora: 39,871 Összes idézettség: 298 (ebből önidézés: 32)