

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**Az üvegtest, a retina és az érhártya
vizsgálata vitreoretinális kórképekben**

Dr. Resch Miklós

Semmelweis Egyetem

Általános Orvostudományi Kar

Szemészeti Klinika



Budapest

2026

1. Bevezetés és a vizsgálatok klinikai háttere

A felnőtt korban szerzett vakság a fejlett országokban, így hazánkban is jelentős részben az üvegtest és a retina betegségeinek, az ún. vitreoretinális betegségek következtében alakul ki. Az üvegtest és a látóhártya betegségei legtöbbször összefüggenek egymással és a retina mögött fekvő érhártyával egyaránt. A vitreoretinális betegségek jelentős részét néhány évtizede még gyógyíthatatlan kórképeknek tartották, de mind a gyógyszeres kezelések (un. medical retina), mind a sebészi kezelések (un. surgical retina) jelentős fejlődésen mentek át és fejlődnek jelenleg is. A kórképek diagnosztikája, mind a képalkotó rendszerek, mind a biokémiai összetétel megállapításának módszerei számos új technológiát köszönhetnek az utóbbi idők fejlesztéseinek. Értekezésemben az olyan vitreoretinális betegségekkel kapcsolatos kutatásaimat mutatom be, amelyek a közelmúlt vaksági statisztikáiban vezető helyen szerepelnek. Ebbe a csoportba tartozik időskori makula degeneráció, a retinaleválás, a proliferatív vitreoretinopátia, a diabeteszes retinopátia, az uveitis és az endophthalmitis.

A fenti kórképek gyógyítási lehetőségei napjainkra elérték azt a szintet, hogy a látás elvesztése az esetek nagy részében megakadályozható, így elkerülhető a vakság. Nem értük még el azonban a fejlettség azon fokát, hogy a teljes látóélesség helyreállítható legyen. Számos esetben az anatómiai helyzet sikeres kezelése ellenére elmarad a látásfunkció az elvárt értéktől, amely mind a betegek, mind a kezelő orvosok számára a cél. Munkámban a vitreoretinális kórképek kapcsán a szemfenék szerkezeti eltéréseinek képalkotó diagnosztikájával és az üvegtest összetételének komplex vizsgálatával a korlátozott látásjavulás okainak feltárását tűztem ki célul ezáltal elősegítve az újabb fejlesztések útját.

1.1. Az időskori makuladegeneráció

Az időskori makuladegeneráció (AMD) a vakság vezető okai között szerepel a fejlett országokban és hazánkban is. A súlyos látásromlásért az esetek 90%-ban az ún. nedves (exszudatív) AMD (nAMD) a felelős, amely az AMD mintegy 20%-ra jellemző. A betegség másik formája, az ún. száraz (nem exszudatív) jóval gyakoribb (az esetek 80%-ban ez fordul elő), viszont az jóval ritkábban okoz súlyos és hirtelen látásromlást. A két forma elkülönítése alapvető fontosságú, amelyre speciális szemfenéki vizsgálatok hivatottak.

Dolgozatunk célja a képalkotás új módszereivel szerzett tapasztalatok ismertetése az új kezelési stratégiák tükrében, ezért jelen fejezetben is ezekre a szempontokra térünk ki részletesebben.

Képalkotás. A szemfenéki vizsgálatok célja a látásromlást okozó, a retina alatt és a retina rétegei között megjelenő kóros folyadékgyülem, azaz az exszudáció forrásának, a szubretinális érhártyából induló érújdonképződésnek a kimutatása (chorioideális neovaszularizáció - CNV).

Az exszudatív AMD-ben szenvedő betegek vizsgálatának része a CNV kimutatása. Ez hagyományos módon szemfenéki érfestéses vizsgálattal történik, amely során fluoreszcein (FA – fluoreszcein angiográfia) vagy indocianin zöld festékanyag (ICG – indocianin zöld angiográfia) intravénás beadását követően sorozatfelvételeket készítünk a szemfenékről. A másik alapvetően szükséges vizsgálóeljárás az optikai koherencia tomográfia (OCT), azaz szemfenéki rétegfelvétel, amely a

retina keresztmetszeti képét mutatja meg. Az utóbbi években mindennapi rutinban vizsgálóeszközként alkalmazott OCT előnye, hogy az angiográfiás vizsgálattal ellentétben nem invazív, így bármikor elvégezhető. Az OCT megmutatja a kóros folyadék jelenlétét és mennyiségét, de nem mutatja meg pontosan a fő kóros eltérést, a kóros érújdoképződést, így nem tudja teljesen kiváltani az érfestéses vizsgálatokat. A jelenleg aktuális ajánlás az EURETINA 2014 szerint az ún. multimodális képalkotás a választandó, amely az OCT és a hagyományos angiográfiás felvételek együttes kiértékelését jelenti.

Kezelés. A nAMD kezelés az (antivascular endothelial growth factor – antiVEGF) megjelenésével forradalmi fejlődésen ment át, a CNV hatékony kontrollálása vált lehetővé. Az antiVEGF kezelések hatékonysága nem kérdőjelezhető meg (a vaksági statisztikát is javította), mindemellett jelentős nehézséget okoz, hogy nem egyszeri, ráadásul invazív kezeléstről van szó, hanem a gyógyszert újra meg újra ismételtén az üvegtestbe kell bejuttatni injekció segítségével (IVI – Intravitreális injekció). A kezelés megterhelő a betegek és az ellátó személyzet számára egyaránt, ezért a szükséges, de elégséges és a legjobb látásfunkciót biztosító kezelési stratégia elérése a cél. További nehézséget okoz, hogy minden beteg minden szeme eltérő igényekkel rendelkezik az antiVEGF kezelésre, így az általánosan legjobb stratégia meghatározása eddig nem volt sikeres. A képalkotás fejlesztésével párhuzamosan a nAMD antiVEGF kezelésre alkalmazható hatóanyagok tárháza is bővült és az un. pozológia, azaz a kezelés ütemezése, a kezelések közötti szünetek hosszának szabályozása is változóban volt. Többféle kezelési protokoll összehasonlító vizsgálata zajlott és zajlik jelen pillanatban is, amelyek alapján az alábbi protokollok honosodtak meg a klinikai gyakorlatban.

Randomizált kontrollált vizsgálatok sora bizonyította be, hogy melyik kezelési protokollal érhető el a leghatékonyabb anatómiai és funkcionális eredmény. Az anatómiai siker a makulában lévő kóros folyadék eltávolítása során jön létre, amely az OCT segítségével mint makula vastagság, makula térfogat vagy centrális retina vastagság (CRT – Central retinal thickness) számértékeként fejezhető ki. A funkcionális javulás az ETDRS (Early Treatment of Diabetic retinopathy) táblán mért legjobb korrigált látóélesség (visus) betűszámában mért változásával írható le. A legjobb eredmények elérése az egyes hatóanyagok esetében eltérő.

A protokollok közül a legegyszerűbb az ún. fix vagy rögzített protokoll, amely során minden hónapban vagy pl. kéthavonta javasolt az újratekezés a visustól és az anatómiai eredményektől függetlenül. A pro re nata (PRN), magyarul „szükség szerinti” kezelés lényege, hogy meghatározott anatómiai eltérések (pl. a CRT növekedése, vagy visus romlása) esetén, ha szükséges, a páciens újratekezésben részesül. Hátránya, hogy sok esetben már túl későn következik be a kezelés, amikor már a funkcionális eredmény elmarad az elvárttól. Ezt megelőzendő dolgozták ki az un. treat-and-extend (T&E) eljárást. A T&E stratégia lényege, hogy minden viziten kap kezelést a beteg, de a kezelések közötti időszakot fokozatosan (jellemzően 2 hetes időszakokkal) lehet nyújtani abban az esetben, ha az anatómiai és funkcionális eredmények a betegség inaktivitásáról tanuskodnak. Ezáltal a fix regimenhez képest kevesebb injekciót kap a beteg, de a PRN-hez képest viszont nem marad kezelés nélkül a beteg, így a legjobb eredmény ettől várható. A legutóbbi ajánlások a T&E és a fix protokollokat ajánlják a ranibizumab és az aflibercept vonatkozásában, de ez folyamatosan változik.

1.2. Retinaleválás és proliferatív vitreoretinopátia

A retinaleválás (RD) a neuroszenzoros retina elválását jelenti az alatta fekvő retinális pigmentepitheliumtól (RPE). A RD kezelés nélkül maradandó látásromláshoz vezet, és megfelelő sebészi kezelés ellenére is látást veszélyeztető kórfolyamat, a retina szerkezeti és keringési eltérései a látásfunkciót korlátozhatják. A retinaleválás Magyarországon évente mintegy 1000-1800 beteget érintő, sürgősségi ellátást igénylő kórkép, amely felkészült ún. vitreoretinális központokban, speciális műtéti technika segítségével, napjainkban már nagy sikerarányal gyógyítható. A vitreoretinális sebészet egyik legnagyobb kihívását a proliferatív vitreoretinopátia (PVR) jelenti, amely számos kórkép következtében kialakulhat, de leggyakrabban a rhegmatogén retinaleválás (RRD) után következik be.

A kóroki tényező az esetek legnagyobb részében a kóros vitreoretinális kapcsolat, azaz az üvegtest és a látóhártya túlságosan erős tapadása. A tapadó üvegtest a szemgolyó mozgása révén kis területen erősen tapadva szakadást okozhat a retinán, amelyen keresztül az üvegtest felől folyadék juthat a retina alá leválasztva azt. A szakadás okozta retinaleválások felelősek az esetek több, mint 90%-ért, ezeket rhegmatogén retinaleválásoknak nevezzük. Retinaleválás bármelyik életkorban kialakulhat, de leggyakrabban a 60–70 éves férfiakat érinti, anamnesisükben gyakran üvegtesti határhártya leválás, szürkehályog műtét vagy trauma szerepel. Rövidlátók körében gyakoribb a retinaleválás, a szemgolyó megnyúlása miatt a retina vékonyabb volta miatt. Azon betegek, akiknek egyik szemén már volt retinaleválásuk, a másik szemben gyakrabban alakul ki retinaleválás és családi halmozódás is megfigyelhető.

RRD során elfolyósodott üvegtest kerül a retina szakadásán keresztül a retina alá. A retina sejtjei az üvegtesti folyadékkal kapcsolatba kerülve számos olyan anyagot termelnek, amelyek a retina szerkezetét destruálják és a sejtek túlélését rontják. A PVR a rhegmatogén retinaleválás miatt végzett műtétek sikertelenségéért leggyakrabban felelős elváltozás, amely az üvegtestben, a retina mindkét felszínén és intraretinálisan is membránok kialakulásával jár. A hegesedés trakciós membránok kialakulásával, a retina megrövidülésével és ismételt leválásával jár együtt. A PVR egy gyűjtő fogalom, valójában nem egyetlen betegség, így pontos előfordulási adatokkal nem rendelkezünk. Legpontosabb adatok a retinaleválás után kialakult formával kapcsolatban ismeretesek, 5-10%-ra teszik incidenciáját.

A posztoperatív látóélességet számos tényező befolyásolja, ezek közül kiemelendő a makula érintettsége és a leválás időtartama. Az anatómiai siker jelenti a retina fekvő helyzetének helyreállítását, de ahogy fentebb említettük a funkcionális siker nem minden esetben áll helyre, az esetek mintegy 40%-ban a látóélesség korlátozott marad, különösen, ha PVR alakul ki.

A PVR kialakulását számos pre-, intra-, és posztoperatív kockázati tényező növeli. Preoperatív kockázati tényezők: régóta fennálló retinaleválás, óriás szakadás, üvegtesti vérzés, aphakia, chorioidea leválás, preoperatív intraokuláris gyulladás, fertőzőes retinitis, alacsony szemnyomás, kollagén rendszerbetegség, Stickler szindróma, áthatoló szemsérülés, tompa szemsérülés, autoimmun betegség. Intraoperatív rizikófaktorok: PVR preoperatív jelenléte, gyulladás, üvegtesti vérzés, subretinális vérzés, chorioidea leválás, külső drainage, kiterjedt cryopexia vagy photocoagulatio, inkomplett vitrektómia, fel nem ismert szakadás, ismételt műtét. Posztoperatív kockázati tényezők: elhúzódó gyulladás, uveitis, posztoperatív üvegtesti vérzés, chorioidea leválás, több reoperáció, dohányzás.

A PVR háttérében meghúzódó komplex kórélettani folyamatai intenzív kutatás tárgyát képezik, de számos ponton még ma sem ismeretesek. Biztosan tudható, hogy citokinek, kemokinek és növekedési faktorok játszókat a legnagyobb szerepet.

A vér-retina gát sérülése kemotaktikus és mitogén aktivitás folyamatát váltja ki az üvegtestben, makrofágok, T és B lymphocyták jelennek meg, immuoglobulinok és a komplement rendszer aktiválódnak, a sejt közötti adhézións molekulák (ICAM – intracellular adhesion molecules) a sejtek és az extracelluláris mátrix (ECM) egyensúlyának felborulását okozzák. A citokinek, kemokinek és növekedési faktorok aktiválódásával láncreakció indul be, amely a PVR szemészeti tüneteit eredményezi a retina felszínén membránok megjelenésével, a retina hegesedésével, rövidülésével, trakciójával együtt. További tényező az ischaemia, amely retinaleválás esetén a retinát érinti, így a sejtek elpusztulását, apoptosist eredményezi, kaszpáz enzimek jelenlétében. A fotoreceptorok apoptosist további citokinek felszabadulását eredményezi, makrofágok, Müller-sejtek, astrocyták és mikroglia megjelenését fokozza, oxidatív stressz alakul ki. A folyamat következő lépéseként a nem-neurális elemek (astrocyták, endothel sejtek, pericyták, mikroglia sejtek) proliferációja és migrációja jön létre. A PVR kialakulása nagy egyéni különbségeket mutat. A PVR patofiziológiai folyamatai és a stádiumai között összefüggés fedezhető fel. Három (részben egymást átfedő) biológiai fázisa figyelhető meg:

1. Sejt migráció (PVR A): RPE sejtek migrálnak az üvegtestbe, glia sejtek migrálnak a retina felszínére. A sejtmozgások részben mechanikai hatásra alakulnak ki, részben a kemokinek és citokinek hatására. Ezek közül a pigmentsejtek migrációja látható biomikroszkópos szemészeti vizsgálat során is, a többi kevésbé észlelhető.
2. Kontrakció (PVR B): Vér-retina gát károsodása miatt a vér alkotóelemeinek exsudációja indul be, fibrin, elasztin, fibronectin, növekedési faktorok és citokinek kerülnek az üvegtestbe és a retina felszínére. Ennek a folyamatnak a következményei már jól láthatók réslámpás vizsgálat során, a szakadások szélei, a retina vastagsága, rövidülése és motilitása mutatják.
3. Sejt proliferáció (PVR C): Kollagén szintézisre utal a szemmel látható membránok megjelenése, trakciós kötegek kialakulása. Ez már egyértelműen látható szemfenéki jel, de műtét során tovább javítható a láthatósága vitális festékek alkalmazásával.

Kórélettan. A PVR kialakulása számos tényező függvénye, amit leegyszerűsítve a kóros sebgyógyulás és hegesedés jellemez. A folyamat különböző összetevőinek kaszkádszerű reakciója zajlik le, amelyek a kóros állapotot kiváltják. A kaszkád kialakulását több tényező indíthatja el, úgymint a retina szakadása, a vér-retina gát sérülése, retina hipoxiája, gyulladás jelenléte, a retinális pigmentepithelium (RPE) sejtek üvegtestbe áramlása és megtapadása a retina felszínén, továbbá a gliasejtek migrálása a retina felszínére. Kórélettani szempontból citokinek, kemokinek és növekedési faktorok komplex együtthatása alakítja ki a kórfolyamatot.

A PVR komplex kórélettani jellegzetessége alapján joggal merül fel annak lehetősége, hogy azt gyógyszeresen kedvező irányba befolyásoljuk. Habár ismert több kísérletes PVR elleni terápia, igazolt kedvező hatású szert még nem sikerült törzskönyvezni. A gyulladás általános vagy célzott csökkentésére, a sejtproliferáció és a fibrosis kontrollálására vannak farmakológiai eszközök a medicinában, de ezek szemészeti hatása PVR vonatkozásában még nem mondható sikeresnek. Komoly farmakokinetikai kihívást jelent az üvegtestben elérni megfelelő koncentrációt, anélkül, hogy a retina ne szenvedjen toxikus károsodást. A vér-retina gát miatt a szisztémás adagolás

esetén igen magas dózissal lenne elérhető a megfelelő retinális koncentráció, amely során az általános mellékhatásokkal kell számolnunk.

A PVR kezelése napjainkban is leginkább sebészi kérdéseket vet fel. A sebészi cél a retina fekvő helyzetének tartós biztosítása, amelyre a pars plana vitrektómia (PPV) ad lehetőséget. A PPV célja az üvegtest minél teljesebb eltávolítása, amely a benne lévő kóros citokinek koncentrációját tudja csökkenteni. A műtét technika részletes bemutatása nem célja jelen dolgozatnak, a legszükségesebb technikai részokról a módszerek fejezetben értekezünk, illetve korábbi közleményünkben tértünk ki.

Röviden összefoglalva Machemer 1970-ben vezette be a pars plana vitrektómiát. A műtét elnevezése jelzi, hogy az üvegtest eltávolítását (vitrektómia) a sclerán, a sugártest pars plana területén készített nyílásokon keresztül végezzük el. A műtét során a szemlencse és a sugártestek megkímélésével az ora serratától perifériásan hatolunk be a szemgolyóba, és a retinaszakadásokat okozó üvegtestet eltávolítjuk. A behatolás kezdetben 19G, majd 20G nyílásokat jelentett, amelyeket varratokkal kellett zárni. Az utóbbi évtizedekben sokkal vékonyabb, 23-25-27G eszköztárat is kifejlesztettek, ezzel három kapu beillesztésén keresztül végezhető a műtét. A kapuk eltávolítása után a sebeket varratokkal nem kell zárni, így mikroincíziós, minimálinvazív beavatkozásról van szó. A műtét során az operációs mikroszkópra erősített biomikroszkópos előtét és a szembe száloptikán bevezetett endoillumináció segítségével nagyon pontosan, folyamatosan nyomon követhető a műtét menete. Az eltávolított üvegtest helyét pótoljuk, ezt endotamponádnak nevezzük. A pótlásra szolgáló anyag lehet folyadék, levegő, gázkeverék, illetve szilikonolaj (SIO).

A PVR komplexitásának feltárását nehezíti az üvegtest korlátozott mennyisége. A teljes üvegtestet eltávolítjuk a műtét során, de az közben szükség szerint felhígul az infúzió miatt. A pontos koncentrációk méréséhez a hígítatlan üvegtestre van szükségünk, amelynek csekély mennyiségéből a hagyományos enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) módszerrel csak néhány protein mutatható ki. Az utóbbi időben alkalmazott új technika, a multiplex bead-based immunoassay egyetlen mintából sokkal több fehérje kimutatására, sokkal részletesebb molekuláris analízisére képes, így közelebb vezethet a kórfolyamatok megértéséhez.

1.3. A retina és az érhártya elváltozásai uveitisben és endophthalmitisben

A szem belső rétegeiben zajló gyulladós megbetegedések érinthetik közvetlenül magát az üvegtestet és a látóhártyát továbbá az érhártyát. Az uveitis, azaz a szemben belül az érhártya (uvea) gyulladós megbetegedése. Az uveitis részletes leírása meghaladná a dolgozat kereteit, ezért a vizsgálataink szempontjából lényeges elemeket emelem ki. Az uveitisek egyik felosztása az anatómiai elhelyezkedés alapján alkalmazott, ezek alapján megkülönböztetünk elülső (AU- anterior uveitis), intermedier (IMU – intermedier uveitis) és hátsó (posterior) uveitist. Leggyakoribb az AU, a hátsó és az IMU. A legelterjedtebben alkalmazott Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group (SUN) beosztás szerint az AU esetén a gyulladás elsődlegesen az elülső csarnokba lokalizálódik, míg IMU esetén az üvegtestben zajlik. A hátsó uveitisek az üvegtestben, a retinában és a chorioideában zajlanak. Az uveitisek etiológiája rendkívül

szerteágazó, erre jelen dolgozatban nem térünk ki, röviden az említendő meg, hogy lehet fertőzőes és nem-fertőzőes eredetű.

Vizsgálatunk szempontjából a makula állapota áll a középpontban, hiszen a makula oedema IMU esetén a tartós látásromlás leggyakoribb oka. A cisztoid makula oedema (CMO) AU esetén ritkábban, de előfordulhat, különösen a korai fázisban elsősorban diffúz makula megvastagodás, nem pedig cisztoid formában. A makula oedema korai felismerése kulcsfontosságú a jó visus fenntartása érdekében, hiszen tartós fennállása esetén a fotoreceptorok maradandó károsodását eredményezi és kései diagnózis esetén a látást veszélyeztetjük.

Az endophthalmitis kórkép a szem belső gyulladása, amely súlyosan veszélyezteti a látást. Ezek között a leggyakoribb, a posztoperatív endophthalmitis (POE) a sikeres szürkehályog-műtét utáni egyik legsúlyosabb szövődmény. A műtét előtti és posztoperatív higiénés és terápiás kezelések javítása csökkentette e szövődmény kialakulásának kockázatát. A legfrissebb adatok szerint Magyarországon a postcataracta endophthalmitis prevalenciája 0,058% körüli. Akut, súlyos posztoperatív endophthalmitis esetén a kezelés szempontjából alapvető fontosságú a korai vitrektómia, különösen rossz kezdeti látóélesség esetén. A posztcataracta endophthalmitis sikeres kezelése után számos tényező befolyásolja a klinikai kimeneteleket, de kevés adat állt rendelkezésre a retinában és az érhártyában bekövetkezett hosszútávú mikrostrukturális változásokról.

Az érhártya megfelelő működése elengedhetetlen a retina működéséhez, mivel a rendellenes érhártya érrendszer és véráramlás a fotoreceptorok diszfunkciójához és halálához vezethet. Mind uveitis, mind POE esetén az érhártya vastagságának változása feltételezhető a retina eltéréseken túl. A szubklinikai makula oedema biomikroszkópos vizsgálattal nem feltétlenül derül ki, diagnosztikájában nagy segítség az OCT, amely segítségével már korai diagnózis érhető el. Az OCT segítségével hagyományosan a retina vastagságát tudjuk mérni, de az új fejlesztések révén, pl. a Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) készülék esetén lehetőség nyílik a retina alatt fekvő érhártya kvalitatív és kvantitatív képalkotására ún. enhanced depth imaging (EDI) technológia segítségével. Az EDI technika lényege, hogy a retina mélyebb rétegeire és az érhártyára fókuszál a képalkotás (ún. erősített mélységi leképezés), az uveitis kutatásában új utakat nyitott meg, főleg a retinát és chorioideát érintő kórképekben.

1.4. Optikai koherencia tomográfia (OCT) és optikai koherencia tomográfia angiográfia (OCTA)

Az OCT gyorsan fejlődő, non-invazív, non-kontakt képalkotási modalitás, amely mikrométeres felbontást biztosít a retina keresztmetszetéről. Az OCT a visszavert fény leképezésén alapul, és kétdimenziós képet ad a retina különböző rétegeiről. Az így keletkezett kép analóg a B-modalitású ultrahang képpel, ill. a radar képével, azzal a különbséggel, hogy ezek akusztikus vagy rádióhullám reflektivitáson alapuló technikák, míg az OCT a fényt használja fel a detektáláshoz. A retinára vetített koherens fénynyaláb az intraoculáris képletekről aszerint verődik vissza, hogy azoknak mekkora a távolsága a fényforrástól, mekkora a vastagsága és a fényvisszaverő képessége. A fő különbség az ultrahangos és az optikai alapú képalkotás között a sebesség. A fény terjedési

sebessége közel egymilliószor nagyobb a hangsebességnél. Mivel a szövetekben a távolságot a visszavert hang/fényhullámok késésének mértéke alapján számoljuk ki, így az optikai alapú távolságmérés ultragyors jelfeldolgozást igényel.

Egy szuperlumineszcens dióda forrásból származó alacsony koherenciájú fény a Michelson interferométerhez kapcsolódik. A forrásból származó infravörös fényt egy optikai sugárelosztó választja szét referencia sugárra és mérési sugárra. Az utóbbi a páciens szemére irányul és változásokon megy keresztül, amikor átlépi a különböző biológiai közegeket: az útja eltérül, részlegesen elnyelődik és bizonyos mértékben szóródik. A sugár nagy része ellenben visszatükröződik a közegről, és ezeket a sugarakat tudja detektálni az OCT. Amikor a visszavert fénysugarak (amelyek a fenn említett két útból származnak) egyszerre érik el az érzékelőt, interferencia jelet indukálnak. Az interferencia jel amplitúdóját méri a gép és használja fel a kép elkészítéséhez.

Az OCT egyre javuló axiális felbontása lehetővé tette a retina sejtrétegeinek rutinszerű vizsgálatát a klinikumban. Így az OCT lett a leggyakrabban használt képalkotási eljárás többek között az AMD diagnosztikájában és monitorozásában, hiszen segítségével a retinális ödéma, a subretinális folyadék, RPE leválás és olykor a CNV is detektálható. Mindezek miatt kiemelt szerepe van a terápiás válaszok kiértékelésében is.

Az OCT fejlesztésének legújabb iránya az optikai koherencia tomográfia angiográfia (OCTA), amelynek célja, hogy a hagyományos OCT képeken ábrázolt érhálózatról alkosson képet. Az OCTA mára világszerte elterjedt és 2016 óta hazánkban is elérhető a mindennapi gyakorlatban. Az OCTA szerepe elsősorban kutatási vizsgálatokban szerepelt eleinte, majd kvalitatív, később kvantitatív vizsgálatok végzésére lett alkalmas.

A gyakorlati használhatóságát az tette lehetővé, hogy az utóbbi években az OCT fejlesztése során növelni tudták a kép felbontását, a képalkotás pontosságát, a zavaró hatások (pl szemmozgás) okozta képromlást, és automatizálták az egyes retina rétegek és struktúrák felismerését (ún. szegmentáció). A fejlesztés legújabb eleme lehetővé tette a látóhártya egyes rétegeinek és az érhártya érrendszerének megjelenítését az OCT felvételek speciális 3 dimenziós rekonstrukciója révén. Az új technológiát OCT angiográfiának (OCTA) nevezték el, neve kifejezi, hogy non-invazív, optikai elven működő érrajzolatot kimutató képalkotó vizsgálat. Az első készüléket már 2006-ban megalkotta Makita, de csak 2012-ben a Jia által fejlesztett készülék tette lehetővé a klinikai gyakorlatba kerülését elsősorban a szoftverek fejlesztése révén.

Az OCTA képalkotása a dekorreláció alapelvein alapul, amely azt jelenti, hogy a készülék ugyanabban a síkban rövid idő alatt több felvételt készít, miközben az erekben áramló vörösvértestek elmozdulnak, addig a retina sejtjei és sejtmentes elemei mozdulatlanok maradnak. A sorozatfelvételek közötti különbség tehát csak a vörösvértestek elmozdulásában lesz, így a vörös vértestek által kitöltött arteriolák, kapillárisok és venulák jól láthatóvá válnak. Míg a hagyományos érfestés esetén a retina felszínes, mély érhálózatai és a choriokapilláris érhálózata egymásra vetülve jelenik meg, az OCTA segítségével szegmentáció után az egyes érrétegek külön-külön ábrázolhatók.

Az OCTA fejlesztésének további fázisaiban már a kvantitatív elemzés is lehetővé vált. Az érszerkezet detektálása után az érsűrűség megmérhető. A standardnak tekintett FA és ICG érfestéses vizsgálatok pontos dinamikus képet adtak az érrajzokról, de kvantitatív érsűrűségi adatokat reprodukálható módon nem szolgáltatottak, arra az OCTA volt először képes.

Az OCTA biomarkerként szolgáló paramétereket szolgáltat a nAMD betegség aktivitására vonatkozóan, így segíti az újkezelés indikációját. Az antiVEGF kezelés hatására OCTA-val kimutatható a CNV membrán méretének csökkenése, de a chorioideális és retinális érhalózat károsodása is. A klinikailag hosszú ideig tartó kezelés után tapasztalható RPE és fotoreceptor sorvadás, továbbá a látásjavulás korlátozottsága, az atrophia hátterében felmerül többek között a retina vaszkuláris károsodása is. Az AMD másik formájában, a geografikus atrophában is leírták a retinális érhalózat sűrűségének csökkenését.

Az OCTA alkalmazható egyéb, eltérő pathológiájú kórképekben is, amelyek során a retina mikrocirkulációja károsodhat, pl. diabeteses makula oedemában (DME) és retinaleválás után. Vizsgálataink a retinaleválásra irányultak az AMD mellett, ezért ezt ismertetjük röviden.

Számos technikával elemezték a retinaleválás utáni gyengébb visus pathomechanizmusát: mikroperimetriával, SD-OCT-vel és OCTA-val. Annak ellenére, hogy a retina mikrostruktúrája helyreálltnak tűnik, és a hagyományos OCT-képen nincs rendellenesség, a betegek funkcionális romlást tapasztalhatnak, például színlátási hibákat és tartós torzítást. Az érdenzitás (VD) OCTA felvételeken végzett kvantitatív elemzésével lehetővé vált, hogy megvizsgáljuk azokat a mechanizmusokat, amelyek potenciálisan felelősek a rosszabb prognózisért RRD esetén. A retinaleválás miatt végzett műtétnek a makula érrendszerre gyakorolt viszonylag rövid távú (legfeljebb 12 hónapos) hatásáról rendelkezünk adatokkal, de hosszútávú eredményekkel nem.

2. Célkitűzések

A bevezetésben említett vitreoretinális betegségekben a taglalt módszerekkel végzett vizsgálatok kapcsán az alábbi célokat tűztük ki vizsgálatainkban. Az 1-6. kérdések a retina és érhártya képzőmódszerekkel észlelt elváltozásaira, a 7-8. kérdések az üvegtest felépítésére irányulnak.

1. A retina és chorioidea érszerkezeti változásainak morfológiai leírása optikai koherencia tomográfia angiográfiával (OCTA) vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) ellenes gyógyszerrel kezelt nedves típusú időskori makula degenerációban.

2. A retina érsűrűségének kvantitatív vizsgálata optikai koherencia tomográfia angiográfiával (OCTA) nedves típusú időskori makula degeneráció miatt egy éve kétfajta kezelési protokoll szerint kezelt betegeken.

3. A retina érsűrűségének kvantitatív vizsgálata optikai koherencia tomográfia angiográfiával (OCTA) nedves típusú időskori makula degeneráció miatt hosszú távon (legalább 20 injekció) kezelt betegeken.

4. A retina érsűrűségének kvantitatív vizsgálata optikai koherencia tomográfia angiográfiával (OCTA) primer rhegmatogén retinaleválás ellenes műtét után.

5. A retina és érhártya vizsgálata optikai koherencia tomográfiával (OCT) uveitisben.

6. A retina és érhártya vizsgálata optikai koherencia tomográfiával (OCT) szürkehályog műtétet követően kialakult posztoperatív endophtalmitis (POE) miatt végzett pars plana vitrektómia (PPV) után.

7. Az üvegtestben lévő citokinek, kemokinek és növekedési faktorok vizsgálata retinaleválás különböző formáiban - a proliferatív vitreoretinopátia jelentőségének elemzése.

8. Az üvegtestben lévő citokinek, kemokinek és növekedési faktorok vizsgálata retinaleválásban a makula helyzetének függvényében.

3. Módszerek

Vizsgálatainkat etikai engedély birtokában végeztük, a vizsgálatok során a Helsinki Deklaráció szabályait követtük.

3.1. Képzővizsgálatok

3.1.1. A retina érszerkezeti változásai

A retina érszerkezeti változásait optikai koherencia tomográfia angiográfiás vizsgálatok során elemeztük két retinabetegségben, összesen 4 vizsgálat során. A nedves típusú időskori makula degenerációban bekövetkező változásokat három, egymásra épülő vizsgálatban értékeltük: elsőként a műszer alkalmazását mutattuk be (házánkban elsőként), majd kétféle kezelési protokoll 1 éves eredményét és a harmadik vizsgálatban a hosszútávú követés során nyert tapasztalatokat ismertettük. Az AMD mellett a retinaleválás utáni érszerkezeti állapotot is felmértük egy tanulmányban.

3.1.1.1. Időskori makula degeneráció

Betegek és kezelések

Három, egy centrumú keresztmetszeti vizsgálatot végeztünk a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinika Retina Szakrendelésén megjelenő gondozott betegek bevonásával. Az első vizsgálatban az OCTA technika által kapott felvételek jellegzetességeit írtuk le, kvalitatív vizsgálat keretében. A második vizsgálatban az egy éves kezelés kvantitatív eredményeit foglaltuk össze két különböző kezelési protokoll alkalmazása mellett, míg a harmadik vizsgálatban a hosszútávú eredmények kvantitatív analízisét végeztük.

1. vizsgálat. A retina és chorioidea érszerkezeti változásainak morfológiai leírása OCTA-val vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) ellenes gyógyszerrel kezelt nedves típusú időskori makula degenerációban.

Betegek száma: 48 (34 nő, 14 férfi) 56 szeme. Életkor: $74,4 \pm 8,0$ év.

Beválasztási kritériumok: Legalább 24 hónappal korábban kezdtük meg a VEGF gátló kezelést nAMD miatt (a legkorábban megkezdett kezelés 91 hónappal a keresztmetszeti vizsgálat előtt történt). Csak azon eseteket elemeztük, amelyeknél megfelelő képminőség volt elérhető.

Kizártuk az 50 évnél fiatalabb betegeket és mindazokat, akiknél nem egyértelműen az AMD talaján alakult ki az érújdonképződés (pl. patológiás myopia, angioid streaks vagy chorioretinitis).

Kezelés. Három féle gyógyszeres kezelést alkalmaztunk: 34 szem esetében intravitreális 0,5mg (0,05ml) ranibizumab (Lucentis, Novartis, Svájc), 16 szem esetében 2 mg (0,05ml) aflibercept (Eylea, Bayer, Germany) és 6 szem esetében mindkét gyógyszer adására sor került. A követési idő ($53,8 \pm 31,0$ hónap) alatt a betegek összesen $7,6 \pm 4,9$ injekciót kaptak. A vizsgálat előtti utolsó kezelésre $14,0 \pm 18,7$ (1-88) hónappal a vizsgálat előtt került sor.

2. Vizsgálat. A retina érsűrűségének kvantitatív vizsgálata OCTA-val nedves típusú időskori makula degeneráció miatt egy éve kétfajta kezelési protokoll szerint kezelt betegeken.

A vizsgálatot 48 beteg 48 szemén végeztük. A betegeket két csoportba osztottuk a kezelés során alkalmazott hatóanyag és a kezelési protokoll szerint (**1. táblázat**).

Ranibizumab T&E csoport: 13 beteg 13 szeme, akik 12 hónapon át intravitreális 0,5mg (0,05ml) ranibizumab (Lucentis, Novartis, Svájc) kezelésben részesültek a gyógyszer alkalmazási előíratában (Summary of Product Characteristics (SmPC) szereplő T&E protokoll szerint (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lucentis>, hozzáférés: 2026.02.15.). A protokoll egyezett az EuRetina irányelvekkel, azaz minden vizit alkalmával részesültek kezelésben (treat) a betegek, de a kezelések közötti intervalum fokozatosan 2 héttel nőtt (extend). Amennyiben a visus és az OCT alapján a betegség aktivitása igazolódott, akkor annak megfelelően rövidebb intervallumot határoztunk meg a következő kezelésig.

Aflibercept fix csoport: 17 beteg 17 szeme, akik 2 mg (0,05ml) aflibercept (Eylea, Bayer, Germany) IVI kezelésben részesültek fix protokoll szerint: 3 feltöltő dózis havonta, majd fixen 2 havonta ismétlődő kezelés a 12. hónapig a vizsgálat idején érvényes alkalmazási előírat szerint (Summary of Product Characteristics (SmPC) - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eylea> hozzáférés: 2026.02.15.). Azóta az ajánlott protokoll T&E stratégiára változott.

A kontroll csoport egészséges önkéntesekből állt, akiknek nem volt kóros makula eltérésük, kivéve a korai (AREDS 1 és 2 stádiumú) száraz típusú makula degenerációt. Geografikus atrófia jelenléte kizáró volt.

Bevonási kritérium volt a kezeletlen nAMD, a rendelkezésre álló adatok a kezelés során (50-54 hét) és a jó képminőséget (min. 6/10 jelerősség) biztosító törőközegek. Az ETDRS látóélesség, a tágított pupillával végzett biomikroszkópos vizsgálat után OCTA vizsgálatot végeztünk. A CNV retrospektív klasszifikációját az első kezelés előtt végzett FA és OCT felvételek alapján végeztük. Csak 1 és 2 típusú CNV eseteket vontunk be, 3-as típusúakat kizártuk. További kizáró tényező volt a geografikus atrófia, -6,0 D-nál nagyobb fénytörési hiba, kezeletlen glaukoma, korábbi vitreoretinális beavatkozás, bármilyen nAMD-n kívüli makula kórkép. Nem szemészeti kizáró tényező volt a diabetes mellitus, kezeletlen magas vérnyomás és általánosan szedett antiangiogén hatású gyógyszer.

1. táblázat. Demográfiai és klinikai adatok kétfajta kezelési protokoll szerint kezelt betegek esetében. Átlag (SD).

	Ranibizumab T&E	Aflibercept Fix	Kontroll
N	13	17	18
Férfi/nő	3/10	7/10	8/10
Életkor (év)	76,8 (9,4)	75,4 (9,2)	73,3 (6,9)
Visus (ETDRS betűk)	65,1 (5,1)	61,2 (6,0)	77,1 (6,1)*
CNV Típusa (1/2)	10/3	12/5	N/A
IVI száma	7,1 (1,7)	6,7 (0,5)	N/A
Követési idő (hét)	51,7 (2,3)	52,3 (3,1)	N/A

IVI- intravitreális injekció

*p<0,05 (Mann-Whitney és Fisher-exact teszt)

3. Vizsgálat. A retina érsűrűségének kvantitatív vizsgálata OCTA-val nedves típusú időskori makula degeneráció miatt hosszú távon (legalább 20 injekció) kezelt betegeken.

A vizsgálatot 33 beteg 33 szemén végeztük. A betegeket két csoportba osztottuk a kezelés során alkalmazott injekciók száma szerint.

Az AMD 20x csoportba azon betegek tartoztak, akiknek az adott szemébe már legalább 20 alkalommal került IVI, míg az AMD 1 év csoportba kerültek azok, akik 1 éve részesültek IVI antiVEGF kezelésben. A kezelési protokoll a 2. vizsgálathoz hasonlóan követte az aktuális alkalmazási előírásokat (aflibercept a vizsgálat idején T&E protokoll). A kontroll csoport egészséges önkéntesekből állt, akiknek nem volt kóros makula eltérésük, kivéve a korai (AREDS 1 és 2 stádiumú) száraz típusú makula degenerációt. Geografikus atrófia jelenléte kizáró volt (**2. táblázat**). A további beválasztási és kizárási kritériumok megegyeztek a 2. vizsgálatnál felsoroltakkal.

2. táblázat. Demográfiai és klinikai adatok a hosszú távon és 1 éve kezelt betegek esetében. Átlag (SD).

	AMD 20x	AMD 1 év	Kontroll
N	17	25	18
Férfi/Nő	12/5	10/15	8/10
Életkor (év)	71,12 (4,27)	74,84 (8,83)	73,33 (6,92)
Visus (ETDRS)	63,60 (9,39)	66,00 (11,25)	82,28 (3,91)*
CNV típus (1/2)	8/9	11/14	N/A
IVI Száma	20,29 (0,77)	6,84 (1,18)	N/A
Követési idő (hónap)	39,35 (8,24)	12,04 (0,73)	N/A

AMD 20x Csoport: Hosszútávú kezelés (min. 20 IVI) - követési idő: 28-60 hónap

AMD 1 év Csoport: 12 hónapja végzett kezelés T&E protokoll szerint

IVI- intravitreális injekció

* $p < 0,05$ (Kruskal-Wallis és Fisher-exact teszt)

3.1.1.2. Retinaleválás

Betegek

A Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikán 33 beteg 66 szemét vontuk be a vizsgálatba. A betegek egyik szemén a 2009-2019 időszakban primer RRD miatt sikeres műtétet végeztünk. A betegek másik, egészséges szeme képezte a kontroll csoportot. Kizártuk azon eseteket, akiknek megelőző vitreoretinális beavatkozásuk volt, aphakiások voltak, áthatoló szemsérülésük, uveitisük, makula degenerációjuk volt továbbá uveitis, makula foramen (MH), PVR, diabeteses retinopátia (DR), kezeletlen glaukoma szerepeltek az anamnesisben. Csak olyan eseteket vontunk be, akiknél egyetlen műtéttel gyógyítható volt a retinaleválás, kivételként a SIO lebocsátás és a

szürkehályog műtétet engedélyeztük. Amennyiben SIO-t alkalmaztunk, az OCTA már a lebecsátást követően történt. Kizáró tényező volt a 26 mm-nél nagyobb tengelyhossz. Diabetes, kezeletlen magas vérnyomás és szisztémás antiangiogén gyógyszer használata kizáró kritérium volt.

Az RRD miatt operált szemek adatait az egészséges társ szemekhez hasonlítottuk. A műtét óta eltelt idő alapján három csoportot állítottunk fel RD1: 6-12 hónap (n=10), RD2: 1-2 év (n=10) és RD3: 2-10 év (n=13). Az RD3 csoportban a követési idő 25 és 126 hónap között volt. A demográfiai és klinikai adatokat az **3. táblázat**, a retinaleválás morfológiai jellegzetességeit a **4. táblázat** foglalja össze.

3. táblázat. Demográfiai és klinikai adatok retinaleválás miatt operált betegek esetén. Átlag \pm SD.

	RD1	RD2	RD3
N	10	10	13
Férfi/Nő	7/3	4/6	7/6
Életkor (év)	53,0 \pm 14,2	53,4 \pm 18,26	57,3 \pm 17,95
BCVA (Snellen)	0,67 \pm 0,31	0,58 \pm 0,38	0,63 \pm 0,38
Tengelyhossz (mm)	22,7 \pm 3,1	22,4 \pm 2,3	22,9 \pm 2,8
Tünetek kezdete (nap)	15,7 \pm 20,1	7,4 \pm 9,3	9,3 \pm 8,7

RD: Retinaleválás, RD1: 6-12 hónap, RD2: 1-2 év, RD3: 2-10 év. BCVA: legjobb korigált látóélesség. Nincs statisztikailag szignifikáns különbség a csoportok között egyik paraméterben sem.

4. táblázat. A retinaleválás klinikai jellemzői. Átlag \pm SD.

RD	RD kiterjedése (kvadráns)	Makula on/off (n)	Szakadás elhelyezkedése (%)				Műtét típusa (n)			Endotamp.
			superior	inferior	temporal	nasal	PPV	SB	PPV+SB	
RD1	2,25 \pm 0,63	5/5	40	40	10	10	10	0	0	0/10
RD2	1,9 \pm 0,57	9/1	50	30	0	20	7	2	1	2/6
RD3	2,23 \pm 0,93	6/7	54	23	23	0	10	2	1	5/6

RD: retina leválás, PPV: pars plana vitrektómia; SB: bedomborító retinaleválás ellenes műtét; n: esetszám, SIO: Szilikonolaj.

OCTA vizsgálati módszerek

Kvalitatív morfológiai vizsgálat. AngioVue (Optovue Inc, Fremont, CA, USA) készülékkel OCT angiográfiás vizsgálatot végeztünk a foveára centrálisan 10x10 fokos négyzet területében. Automatikus szegmentációt végez és automatikusan „en face” rétegfelvételeket készít. Elemeztük a retina felszínes és mély rétegeinek plexusait, a külső retina és a choriokapilláris érrendszerét, valamint az en face OCT felvételek jellegzetességeit. A készülék a vizsgálat végzésének idején még nem volt még alkalmas kvantitatív érsűrűség adatok szolgáltatására, az ilyen irányú fejlesztéseket a további vizsgálataink során tudtuk alkalmazni.

Kvantitatív vizsgálat. A kvantitatív OCTA vizsgálatot azonos metodikával végeztük AMD és RRD esetén. A részletes szemészeti vizsgálatot (a legjobb korrigálható látóélesség ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) táblán) követően pupillatágításban OCTA vizsgálatot végeztünk AngioVue OCTA készülékkel (RTVue-XR Avanti, OptoVue, Fremont, CA, USA). A BCVA az OCTA felvétellel azonos napon történt. A legnagyobb felbontást biztosító, a foveolára centrális 3×3 mm terület leképezését végeztük el. A felszínes kapilláris plexus automatikus detektálást a szoftver végezte a membrana limitans interna (ILM) és a belső plexiform réteg (IPL) között, a mély retinális plexus az IPL és a külső plexiform réteg (OPL) között található. A szegmentációs hibákat manuálisan ellenőriztük minden felvétel esetében a műtermékek kiküszöbölése érdekében.

Mért paraméterek: A fovea vastagságát a centrális 1,0 mm területen mértük (centrális retina vastagság - CRT). A felszínes és mély plexusok érsűrűségét (VD) a centrális 1 mm es kör területében, illetve az azt körülvevő 3 mm átmérőig terjedő gyűrű területén (parafovea), illetve a teljes területen (3 mm átmérő) mértük, az adatokat %-ban adtuk meg. A felszínes áramlásmentes terület (Superficial non-flow area) és a foveális avaszkuláris zóna (FAZ) területét (mm²) a számítógép szoftvere segítségével számítottuk: AngioAnalytics software (Version ReVue 2018.0.0.18) OptoVue. A bulbus tengelyhosszát az IOL Master 500 (Zeiss, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Németország) mértük.

Statiztika. A statisztikai elemzést Statistica 13.4 szoftver (Tibco Software Inc) és GraphPad Prism (GraphPad Software Inc, La Jolla, CA) version 5.0 alkalmazásával végeztük. Shapiro Wilk teszt segítségével vizsgáltuk az eloszlás normalitását, amely nem igazolódott ($p > 0,05$).

Az AMD tanulmányban Mann-Whitney és Fisher-exakt tesztet alkalmaztunk a csoportok összehasonlítására. Spearman rank korrelációs analízist az életkor, visus és injekciók számával kapcsolatos összefüggések vizsgálatára. A CNV lézió típusnak megfelelő alcsoport vizsgálatokat Mann-Whitney teszt segítségével végeztük.

A retinaleválás esetén a saját másik szem kontrollcsoportjára tekintettel Wilcoxon matched-pairs signed rank tesztet alkalmaztunk az RD és a hozzá kapcsolódó társszem összehasonlítására (mind az RD egésze, mind az RD1, RD2 és RD3 alcsoportokban). Az alcsoportok VD értékeit, a makula on/off RD és az endotamponád alapján képzett alcsoportokat hasonló módon elemeztük Mann-Whitney tesztel kiegészítve. Spearman-rank korrelációs vizsgálattal értékeltük a VD és a poszoperatív idő közti összefüggéseket. Az adatokat átlag (SD) illetve medián (min-max) értékként jelenítettük meg. A szignifikancia szintet $p < 0,05$ értéknél határoztuk meg.

3.1.2. Chorioidea vastagság változásai

3.1.2.1. Uveitis

Betegek. Retrospektív vizsgálatunkat 78 páciens bevonásával végeztük a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikán 2012. január és 2013. január között 44 uveitises beteg 44 szemén. Az uveitises betegek közül 21 AU (életkor: $41,2 \pm 13,2$ (21-73) év) és 23 IMU (életkor: $39,7 \pm 13,41$ (22-80) év) szerepelt. Kontroll csoportként 34 korban egyező beteg 34 egészséges szeme szolgált (életkor: $37,4 \pm 10,6$ (23-67) év).

Beválasztási kritériumok az alábbiak voltak: aktív biomikroszkópos AU és IMU jelekkel igazolt betegség. A betegség besorolását a SUN kritériumrendszer alapján végeztük. Kontroll csoportként

egészséges szemek szerepeltek 20/20 visussal, a fénytörési hiba +6.0 és -6.0 D között. Korábbi műtéti beavatkozás vagy szembetegség nem szerepelt az anamnézisben. Az OCT felvételt az aktív gyulladás során az első vizit alkalmával végeztük. Bilaterális uveitis esetén azt a szemet választottuk, amelyről jobb minőségű felvételek voltak készíthetők. Részletes laboratóriumi kivizsgálást végeztünk. Kizárási kritérium volt az ERM jelenléte, jelentős retina torzulást okozó vitreoretinális trakció.

OCT felvétel és képelemzés. Minden beteg esetén pupillatágítást követően SD-OCT vizsgálatot végeztünk Spectralis (Heidelberg Engineering Germany, Version 1.6.4.0) készüléssel. Horizontális síkban 49 felvételt készítettünk raster mintázattal 20x20 fokos területen. A retina vastagságát a 9 ETDRS mezőben mértük a Retinal Thickness Map analízissel. A chorioidea vastagságot EDI felvételeken mértük minden ETDRS mező középpontjában manuális caliper segítségével. A chorioidea vastagságát az RPE külső határától a chorioidea és a sclera határvonala között mértük. A központi mező (C1) az 1,0 mm átmérőjű, foveára centrált kör területe. A parafoveális zóna a 3 és a perifoveális zóna a 6 mm átmérőjű kör területében található. Az átlagos vastagságértékeket az egyes ETDRS zónákban kvadránsoként az alábbi módon jelöltük: a parafoveális 3 mm zónában S3, T3, N3 és I3, a perifoveális 6 mm zónában: S6, T6, N6 és I6.

Statisztikai elemzés. A statisztikai kiértékelést a Statistica 11.0 szoftver (Statsoft, Tulsa, OK, USA) segítségével végeztük. Az adatok eloszlását Shapiro-Wilk's W teszttel elemeztük, amely nem normális eloszlást mutatott, ezért nem paraméteres tesztekkel végeztünk. Kruskal-Wallis teszt segítségével elemeztük a retina és chorioidea vastagság értékeit a három csoportban és a CSF és a perifoveális gyűrűk értékeit. Spearman-rank korrelációval elemeztük a retina és chorioidea vastagság közötti összefüggéseket. Szignifikancia szintként $p < 0,05$ fogadtuk el. Fisher exakt teszt segítségével értékeltük a CME arányát.

3.1.2.2. Endophthalmitis

Betegek. Keresztmetszeti megfigyeléses vizsgálatot végeztünk 2012-2013 között (24 hónap) 17 beteg (10 férfi, 7 nő; átlag életkor: $69,5 \pm 7,5$ év, medián 68 év) bevonásával. Szürkehályog műtétet követően akut POE miatt vitrektómia után tiszta optikai törőközegekkel gyógyult betegeket vizsgáltunk. Kizárási feltételek: glaukóma, diabetes retinopátia, exsudatív AMD (\geq AREDS 3), nagyfokú myopia ($>$ - 6D, vagy $>$ 26 mm AL) voltak.

OCT felvétel és képelemzés. A PPV-t követően átlagosan 48 ± 34 hónappal SD-OCT vizsgálat készült Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) SD-OCT segítségével. A centrális retinavastagságot, a makulatérfogatot és a peripapillaris RNFL-t határoztuk meg. A chorioideavastagságot fokozott mélységérzékelő (enhanced depth imaging – EDI) SD-OCT-vel (enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography) mértük 7 pontban: a foveában, attól temporálisan és nasálisan 2000 μ m-re, továbbá az utóbbi 2 ponttól felfelé és lefelé 2-2 ponton 2000 μ m-re. A mérési pontok meghatározására a készülék beépített kaliper rendszerét használtuk, amelyet a jól azonosítható foveára centráltunk.

Statisztika. Párosított összehasonlító vizsgálatokat végeztünk, melyben az endophthalmitisen átesett szemet (vizsgálati oldali szem) a másik, nem érintett szemmel (kontroll oldali szem) hasonlítottuk össze. A statisztikai analízishez Statistica 8.0 szoftvert (Statsoft Inc., Tulsa, USA)

használtunk. Az adatokat átlagérték \pm standard deviáció formátumban adtuk meg. Wilcoxon-féle nem-paraméteres tesztet alkalmaztunk a vizsgálati csoportba tartozó szemek és kontroll szemek vastagságbeli adatainak összehasonlítására. Fisher-exact tesztet vizsgáltuk az epiretinális membránok előfordulását. Spearman-féle rangkorrelációval hasonlítottuk össze a centrális retinavastagság és szubfoveális chorioideavastagság értékeit. A szignifikancia határ $p < 0,05$ volt.

3.2. Az üvegtest összetételének változásai retinaleválás esetén

Betegek. 73 beteg 73 szeméből 2 centrumban PPV során higítatlan üvegtesti mintákat gyűjtöttünk. A betegeket az indikációt képező betegség alapján csoportokba soroltuk: RRD, PDR, PVR és ERM (kontroll csoport). A demográfiai és klinikai adatokat az **5-7. táblázat** foglalja össze. A priori mintaszám becslést (power = 0,90; $p = 0,05$) végeztünk és a minimum vizsgálandó esetek száma 65-nek adódott. Az üvegtesti mintákat keresztmetszeti vizsgálat során két éven keresztül gyűjtöttük PDR, RRD és ERM szemekből. Számos esetet kizártunk a kritériumainknak megfelelően, sok esetben a társbetegségek, PDR esetén a jelentős üvegtesti vérzés miatt tekintettünk el a minták vizsgálatától. Sok esetben a korábbi kezelések torzíthatták volna az eredményeket, vagy a diabetológiai beállítás volt elégtelen.

Kizárási kritériumok RRD, PVR, ERM esetén: Korábbi vitreoretinális műtét, áthatoló szemsérülés, uveitis, aphakia, AMD, kezeletlen glaukoma, diabeteses retinopátia.

Kizárási kritériumok PDR esetén: nem kontrollált vércukorszint ($HbA1c > 8\%$), üvegtesti vérzés, korábbi intravitreális szteroid, anti-VEGF injekció.

5. Táblázat. Demográfiai és klinikai adatok RD miatt végzett PPV során. Az életkor, betegség tartama és a retina leválás kiterjedése átlag \pm szórásként van megadva.

		RRD	PVR	PDR	ERM
N (ffi/nő)		30 (18/12)	16 (8/8)	8 (5/3)	19 (5/14)
Életkor (év)		61 (7,5)	58,4 (11,9)	55 (9,7)	7,7 (8,9)
Tünetek időtartama (nap)		7,0 \pm 6,4	30,2 \pm 28,3	43.4 \pm 15.0	NA
Makula on/off		13/17	3/13	2/6	NA
RD kiterjedése (kvadráns)		1,9 \pm 0,7	2,9 \pm 0,9	2,8 \pm 0,8	NA
Szakadások	Superior	50	31,2	NA	NA
elhelyezkedése	Inferior	6,6	56,3	NA	NA
(%)	Temporal	36,7	0	NA	NA
	Nasal	6,6	12,5	NA	NA
Endotamponád	SF6 gáz	10	18,7	12,5	47,3
(%)	C3F8 gáz	73,3	50	50	52,7
	Szilikon olaj	16,7	31,3	37,5	0

RD – retinaleválás, PPV - pars plana vitrektómia, RRD – rhegmatogén retinaleválás, PDR – proliferatív diabeteses retinopátia, ERM – epiretinális membrán

6. Táblázat A PDR mintákat figyelmen kívül hagyva 58 üvegtesti mintán alcsoportelemzést végeztünk, ezen betegek klinikai és demográfiai adatai.

	PVR	RRD off	RRD on	ERM
N	13	16	13	16
Férfi/Nő	6/7	11/5	8/5	5/11
Életkor (év)	58,3± 16,3	63,9 ± 7,1	58,6 ± 10,3	68,6 ± 11,6

PVR – proliferatív vitreoretinopátia, RRD off – rhegmatogén retinaleválás a makula érintettségével, RRD on – rhegmatogén retinaleválás a makula megkímélésével, ERM – epiretinális membrán

7. Táblázat. Alcsoportok a makula helyzete szerint. A retinaleválás morfológiai jellegge, az alkalmazott műtéti technika és az endotamponád típusa.

	Tünetek fennállása (nap) átlag ± SD	RD kiterjedése (kvadráns)	Szakadás elhelyezkedése (%)				PPV endotamponád (%)		
			superior	inferior	temporalis	nasalis	SF6	C3F8	SIO
PVR	21 ± 19,4	3,07 ± 0,95	45,4	36,4	0	18,2	15,4	53,8	30,8
RRD off	8,1 ± 7,4	2,28 ± 0,73	42,8	14,3	42,8	0	12,5	62,5	25
RRD on	5,8 ± 4,8	1,50 ± 0,46	69,2	0	23,1	7,7	7,7	84,6	7,7

PPV - pars plana vitrektómia, RD – retinaleválás, RRD off – rhegmatogén retinaleválás a makula érintettségével, RRD on – rhegmatogén retinaleválás a makula megkímélésével

Mintavétel. Két intézményben egy-egy vitreoretinális sebész pars plana vitrektómiát (PPV) végzett hagyományos három kapus 23G sebkészítéssel. Az irrigáló folyadék megnyitása előtt a szelepes kapuk behelyezését követően 0,5 ml hígítatlan üvegtesti mintát vettünk az üvegtesti gélből. A mintákat steril Eppendorf csövekbe töltöttük, majd rögtön -20°C-ra hűtöttük, és 2 órán belül -80°C-ra fagyasztottuk, majd tároltuk a feldolgozásig.

Multiplex bead assay: Citokinek, kemokinek és növekedési faktorok kimutatása az üvegtesti mintákból. A citokinek, kemokinek és növekedési faktorok koncentrációját a Bio-Plex system multiplex bead-based immunoassay segítségével elemeztük (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA), a molekulák detektálására a Human Cytokine Screening Panel, 48-Plex (Bio-Rad Laboratories) panelt alkalmaztuk. A korábbi adatok alapján a felolvasztott üvegtesti mintákat a cég által ajánlott módon négyszeres hígítás után vizsgáltuk. A mintákat lecentrifugáltuk 10,000 xg sebességgel 5 percig, A mintákból 50 µL-t használtunk fel a mérésekhez. A Bio-Plex kit használati útmutatásait követve a Bio-Plex 100 array reader készülékkel végeztük a méréseket a Bio-Plex Manager (szoftver verzió 6.1); (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) alkalmazásával, gyakorlott kezelő által.

A készülék párhuzamosan 96 minta vizsgálatára alkalmas, amelyek részben kallibrációra szolgálnak, így 73 minta egyidejű vizsgálatára volt lehetőségünk. A vizsgált molekulák az alábbiak voltak (magyar megfelelőjét lásd rövidítések): cutaneous T-cell attracting chemokine (CTACK), eotaxin, basic fibroblast growth factor (basic FGF), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), growth related oncogene alpha (GRO-alpha), hepatocyte growth factor (HGF), interferon alpha2 és gamma (IFN-alpha2 és IFN-gamma), IL-1alpha (interleukin), IL-1beta, IL-1 receptor antagonist (IL-1ra), IL-2, IL-2 receptor alpha (IL-2Ralpha), IL-3, IL-4, IL-5, IL -6, IL -7, IL -8, IL -9, IL -10, IL -12/p40, IL-12/p70, IL-13, IL -15, IL -16, IL -17, IL -18, interferon gamma-induced protein 10 (IP-10), leukemia inhibitory factor (LIF), monocyte chemotactic protein 1 and 3 (MCP-1, MCP-3), macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), macrophage migration inhibitory factor (MIF), monokine induced by interferon gamma (MIG), macrophage inflammatory protein 1 alpha és beta (MIP-1alpha, MIP-1beta), beta-nerve growth factor (betaNGF), platelet-derived growth factor (PDGF-BB), regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES), stem cell factor (SCF), stromal cell-derived factor 1alpha (SDF-1alpha), stem cell growth factor beta (SCGF-beta), tumor necrosis factor alpha and beta (TNF-alpha, TNF-beta), tumor necrosis factor-related apoptosisinducing ligand (TRAIL) and vascular endothelial growth factor (VEGF). Amennyiben a mérési tartományon kívül esett az adott mintában az adott molekula koncentrációja, azt <OOR vagy >OOR jelzéssel olvashatjuk (out of range).

A vizsgálat alapelve. A gyöngy (bead) alapú multiplex immunoassay lehetővé teszi több biomarker egyidejű elemzését egyetlen mintán belül. Ezen a vizsgálatok során színekódolt gyöngyöket használunk, amelyek mindegyike egy-egy specifikus antitesttel van összekapcsolva a különböző analitok befogására. A gyöngyöket összekeverjük a mintával, és detektor antitestet adunk hozzá, hogy szendvicskomplexet képezzünk. Ezt a komplexet ezután áramlási citometriával vagy hasonló technológiával elemzi a készülék, kvantitatív adatokat szolgáltatva minden egyes analitról.

A Bio-Plex® Multiplex Immunoassay System a Luminex által licenszelt xMAP technológiát használtuk, amely lehetővé teszi akár 100 különböző célpont multiplexelését egyetlen mintán belül. Ez a technika 100–500 jól látható színű gyöngykészletet foglal magában, amelyeket két fluoreszcens festék különböző arányú használatával hoztak létre. Ezeket a gyöngyöket egy adott biológiai tesztre specifikus reagenssel kapcsolták össze. A reagensz tartalmazhatnak antigéneket, antitesteket, oligonukleotidokat, enzimszubsztrátokat vagy receptorokat. Az xMAP technológia lehetővé teszi a multiplex immunoassay-t, amelyben egy specifikus analit elleni antitestet egy azonos színű gyöngykészlethez kapcsoltak, és az analit elleni második antitestet egy fluoreszcens reporterfesték címkéhez kapcsolták. A különböző színű gyöngyök használata lehetővé teszi sok más analit egyidejű multiplex detektálását ugyanabban a mintában. Kettős detektálású áramlási citométert használtunk a különböző tesztek gyöngyszínek szerinti szétválogatására egy csatornában, és az analit koncentrációjának meghatározására a reporterfesték fluoreszcenciájának egy másik csatornában történő mérésével.

Statistikai analízis. Az egyes molekulák koncentrációját Kruskal–Wallis varianciaanalízis és Dunn's multiple comparison teszt segítségével elemeztük, a számításokat statisztikai program alkalmazásával (GraphPad Prism, La Jolla, CA). A szignifikancia szintet a $p < 0,05$, illetve $p < 0,01$ értékeknél határoztuk meg.

5. Eredmények

4.1. Képképző vizsgálatok

4.1.1. A retina érszerkezeti változásai

4.1.1.1. Időskori makula degeneráció

1. vizsgálat. A retina és chorioidea érszerkezeti változásainak morfológiai leírása OCTA-val vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) ellenes gyógyszerrel kezelt nedves típusú időskori makula degenerációban.

A kezelt szemek átlagos legjobb korrigált vízusa $58,2 \pm 18,6$ ETDRS betű volt, igen nagy változatossággal. A legrosszabb látóélesség mindössze 20 betű volt, amely decimális értékben 0,04 értéknek felel meg, de volt csaknem teljes vízusú szem is 89 betűvel, amely 1,0 látóélességnek felel meg. A csökkent fixáció ellenére mind az 56 szem esetében értékelhető OCT és OCTA felvételt tudtunk készíteni. A hagyományos keresztmetszeti OCT felvételen meghatároztuk, hogy a makulában az AMD milyen állapota figyelhető meg. A felszínes retinaerek károsodását, az avaszkuláris zóna kiszélesedését 5/56 esetben, a mélyebb retinakeringés részleges kiesését 9/56 esetben tapasztaltuk. Szembetűnő, hogy míg a felszínes retina plexus legtöbb esetben jól megtartotta szerkezetét az AMD hosszú távú kezelése mellett is, addig a mély retina plexus nagyobb arányban volt érintett. Jellemző volt még az avaszkuláris zóna szélén lévő anasztomózis képződés.

A choriokapilláris és a környező szövetek károsodására, a CNV-t követő eltérésekre négyféle kép volt jellemző:

1. Pigmenthám és choriokapilláris atrófia (49/56 esetben). A legtöbb esetben a VEGF gátló injekció hatására utal ez az eltérés. A sorvadott pigmenthám minden esetben kíséri a choriokapilláris sorvadását (3. ábra).
2. Szubmakuláris heg (36/56 esetben), A CNV elzáródása után is kimutatható az esetek többségében az OCTA felvételeken.
3. Aktív neovaszularizáció (13/56 esetben). A CNV aktivitására elsősorban az intra-, és subretinális folyadék OCT képe alapján következtethetünk. Magát a CNV-t pusztán az OCT-A felvételeken láthatjuk olyan esetekben is, amikor folyadék gyülemmel nem jár együtt az elváltozás.
4. Intraretinális ciszták (11/56 esetben). Eseteink között a retinában felhalmozódó folyadék kisebb arányban, de mégis jelentős számban fordult elő. A cisztoid ürök az érrendszert torzítva csaknem minden felvételen tetten érhetők, többek között az en face felvételeken is.

A négy jellegzetes forma keveredését tapasztaltuk legtöbb esetben. Az en face OCT felvételek a sorvadás, az oedema és a heg megítélésében bizonyultak hasznosnak.

2. Vizsgálat. A retina érsűrűségének kvantitatív vizsgálata OCTA-val nedves típusú időskori makula degeneráció miatt egy éve kétfajta kezelési protokoll szerint kezelt betegeken.

A kvantitatív OCTA eredményeket a **8. táblázat** foglalja össze. A jelerősségben nem volt különbség a csoportok között. A CRT az alapbetegségből fakadóan magasabb volt mindkét kezelési csoportban a kontrollhoz képest, de a kezelési csoportok között nem mutatkozott eltérés.

8. táblázat. OCTA eredmények egy év antiVEGF kezelés után. Átlag és SD értékek. FAZ - foveális avaszkuláris zóna. *p<0,05 (Mann-Whitney teszt)

	Ranib. T&E	Aflib. fix	Kontroll	p (Ranib. vs Kontroll)	p (Aflib. vs Kontroll)	p (Ranib. vs. Aflib.)
Jelerősség	7,1 (0,9)	7,2 (1,0)	7,8 (0,8)	0,07	0,06	0,95
Centrális retina vastagság (µm)	287,4 (54,1)	282,1 (61,3)	257,3 (34,4)	0,05*	0,04*	0,45
Felszínes fovea (%)	25,9 (9,1)	24,3 (8,9)	25,6 (4,8)	0,92	0,58	0,62
Felszínes parafovea (%)	46,7 (2,8)	42,9 (6,1)	49,7 (5,0)	0,04*	0,001*	0,03*
Felszínes teljes kép (%)	36,4 (5,3)	36,9 (6,1)	45,1 (3,4)	<0,001*	<0,001*	0,80
Mély fovea (%)	29,8 (6,3)	32,4 (6,9)	36,2 (1,7)	0,003*	0,04*	0,28
Mély parafovea (%)	46,3 (3,7)	47,1 (5,3)	49,9 (0,7)	0,004*	0,04*	0,62
Mély teljes kép (%)	43,4 (3,8)	45,2 (4,9)	47,3 (1,2)	0,003*	0,01*	0,25
Felszínes áramlásmentes terület (mm ²)	0,62 (0,38)	0,44 (0,12)	0,32 (0,10)	0,01*	0,003*	0,12
FAZ (mm ²)	0,44 (0,21)	0,28 (0,08)	0,22 (0,05)	0,002*	0,01*	0,02*

Felszínes plexus. A felszínes retina plexus érsűrűsége nem tért el az egyes csoportokban a fovea területén (Ranibizumab: 25,9 ± 9,1%; Aflibercept: 24,3% ± 8,9; Kontroll: 25,6 ± 4,8%). A parafoveális zónában mindkét kezelési csoportban alacsonyabb értéket mértünk, mint a kontrollokban (46,7 ± 9,1%, 42,9 ± 6,1%, 49,7 ± 4,9%, rendre).

Mély plexus. A mély retinális plexus VD alacsonyabb volt mindkét kezelési csoportban a kontrollhoz képest a foveában (Ranibizumab: 29,8 ± 6,3%, Aflibercept: 32,5 ± 6,9%, kontroll: 36,4 ± 1,7%); és a parafoveában is (Ranibizumab: 46,3 ± 3,8%, Aflibercept: 47,1 ± 5,3%, kontroll: 49,7 ± 4,9% rendre).

Az áramlásmentes terület és a FAZ nagysága mindkét kezelt csoportban nagyobb volt, mint a kontrollokban, de a két kezelési csoport között nem volt különbség. Az elvégzett korrelációs

vizsgálatok szerint egyik OCTA paraméter sem mutatott összefüggést az életkorral, BCVA-val, vagy kezelések számával. A CNV típusa sem befolyásolta a VD értékeket.

3. Vizsgálat. A retina érsűrűségének kvantitatív vizsgálata OCTA-val nedves típusú időskori makula degeneráció miatt hosszú távon (legalább 20 injekció) kezelt betegeken.

A kvantitatív OCTA eredményeket a **9. táblázat** foglalja össze. A jelerősségben nem volt különbség a csoportok között. A CRT az alapbetegségből fakadóan magasabb volt az 1 éve kezelt csoportban a kontrollhoz képest, de a AMD 20x csoport nem tért el a kontrolltól és a kezelési csoportok között sem mutatkozott eltérés.

Felső plexus. A felszínes retina plexus érsűrűsége a fovea területén alacsonyabb volt az AMD 20x csoportban mind a kontrollhoz, mind az 1 éves csoporthoz képest, a kontroll nem tér el az 1 éveshez képest. A felszínes parafoveális zónában mindkét kezelési csoportban alacsonyabb értéket mértünk, mint a kontrollokban és az AMD 20x csoport alulmaradt az AMD 1 év csoporthoz képest is. A teljes felszíni érdenzitás mindkét csoportban alacsonyabb volt, mint a kontrollban, de a két kezelési csoport között nem mutatkozott különbség.

Mély plexus. A mély retinális plexus VD alacsonyabb volt mindkét kezelési csoportban a kontrollhoz képest a foveában, de a két kezelési csoport között nem volt eltérés. A parafoveában a mély plexus érsűrűsége nem tért el a kontrolltól, illetve egymástól sem.

Az ármalásmentes terület és a FAZ nagysága mindkét kezelt csoportban nagyobb volt, mint a kontrollokban, de a két kezelési csoport között nem volt különbség.

9. táblázat. OCTA eredmények összefoglalása egy év és min. 20 antiVEGF (aflibercept T&E) kezelés után. Átlag és SD értékek. FAZ - foveális avaszkuláris zóna.

	AMD 20x	AMD 1 év	Kontroll	p-érték	p (AMD 20x vs AMD 1 év)	p (AMD 20x vs Kontroll)	p (AMD 1 év vs Kontroll)
Kép minőség	7,0 (0,26)	7,2 (0,21)	7.78 (0,19)	0,0492	ns	ns	ns
CRT (µm)	274,4 (17,39)	296,6 (9,936)	259,4 (2,701)	0,0036	ns	ns	**
Felszínes fovea (%)	16,82 (1,778)	25,36 (1,856)	25,67 (1,143)	0,0022	*	**	ns
Felszínes parafovea (%)	41,16 (1,064)	45,06 (1,067)	49,77 (1,142)	< 0,0001	*	***	**
Felszínes teljes kép (%)	38,85 (1,015)	37,19 (1,159)	45,29 (0,751)	< 0,0001	ns	**	**
Mély fovea (%)	28,81 (1,991)	31,89 (1,386)	36,24 (0,4046)	0,0033	ns	**	*
Mély parafovea (%)	47,03 (1,727)	47,41 (0,914)	49,92 (0,156)	0,0774	ns	ns	ns
Mély teljes kép(%)	44,24 (1,439)	45,01 (0,897)	47,31 (0,278)	0,0875	ns	ns	ns
Felszínes áramlásmentes terület (mm ²)	0,502 (0,0356)	0,504 (0,0484)	0,318 (0,0231)	0,0003	ns	***	**
FAZ (mm ²)	0,356 (0,257)	0,349 (0,208)	0,221 (0,191)	0,0008	ns	**	**

AMD 20x Csoport: Hosszútávú kezelés (min. 20 IVI aflibercept T&E)

AMD 1 év Csoport: 12 hónapja végzett aflibercept kezelés T&E protokoll szerint

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ns: nem szignifikáns (Kruskal-Wallis teszt, Dunn's Multiple Comparison Teszt)

4.1.1.2. Retinaleválás

A kvantitatív OCTA eredményeket a **10. táblázat** foglalja össze, a követési idő szerinti alcsoportokat a **11. táblázat** szemlélteti.

Felszínes plexus. A foveában nem mutatkozott különbség a felszíni plexusok sűrűségében, de a parafoveában és az egész képet tekintve RD esetén alacsonyabb értéket mértünk a kontrollhoz képest. Amennyiben az alcsoportokat elemeztük, az RD3 csoportban az operált szemén alacsonyabb VD-t mértünk az ellenoldali szemhez képest (17,39 ± 7,26% és 22,58 ± 6,63%), de az

RD1 és RD2 csoportban ilyen különbség nem igazolódott. A parafoveális VD az RD1 csoportban volt alacsonyabb ($43,04 \pm 8,14\%$ vs $49,94 \pm 3,38\%$) és az RD3 csoportban szintén ($38,20 \pm 7,40\%$ vs $46,73 \pm 5,45\%$). A teljes kép vonatkozásában csak az RD3 csoport tért el a kontrollhoz képest ($36,57 \pm 6,81\%$ vs $44,12 \pm 5,34\%$), míg az RD1 és RD2 esetén nem volt különbség.

Mély plexus. Az összes szem esetében a mély plexus érsűrűsége alacsonyabb volt minden régióban az RD csoportban (fovea, parafovea, teljes kép), (táblázat). A fovea területén csak a RD3 mutatkozott alacsonyabbnak, mint a társszemben ($32,30 \pm 8,20\%$ and $37,32 \pm 6,52\%$). A mély parafoveális régióban az RD1 mutatott eltérést ($48,20 \pm 2,83\%$ vs $52,16 \pm 4,02\%$) és a teljes területen az RD1 volt alacsonyabb értékű ($46,03 \pm 2,94\%$ and $50,03\% \pm 4,18\%$). RD2 és RD3-ban nem volt különbség.

Áramlásmentes terület és FAZ. Az RD vs Kontroll csoportokban nem mutatkozott ezen a téren különbség (**10. táblázat**). Az áramlásmentes terület az RD3 csoportban tért el a kontrolltól ($0,57\text{mm}^2 \pm 0,34\text{mm}^2$ vs $0,398\text{mm}^2 \pm 0,127\text{mm}^2$). A FAZ vonatkozásában nem igazolódott különbség.

10. táblázat. OCTA eredmények retinaleválás utáni szemeken

	RD	Kontroll	p (Wilcoxon)
Felszínes fovea	18,20 (5,1-35,8)	2,26 (6,5-33,2)	0,1555
Felszínes parafovea	40,35 (24,4-51,4)	47,60 (3,9-56,8)	0,0002***
Felszínes teljes kép	38,80 (23,5-49,8)	44,70 (30,7-53,3)	0,0012**
Mély fovea	31,90 (20,6-50,7)	36,00 (15,8-47,8)	0,0121*
Mély parafovea	48,05 (32,4-66,2)	52,40 (43,5-60,5)	0,0113*
Mély teljes kép	45,70 (30,6-62,0)	50,60 (42,2-57,3)	0,0058**
Áramlásmentes terület (mm ²)	0,444 (0,170-1,606)	0,415 (0,202-0,728)	0,2210
FAZ (mm ²)	0,216 (0,052-0,507)	0,227 (0,064-0,542)	0,3694

FAZ: Foveális avaszkuláris zóna. RD: retinaleválás. Medián (min-max). * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

11. Táblázat. OCTA vizsgálatok eredménye retinaleválás után a követési idő szerinti csoportokban

	RD1	Kontroll 1	RD2	Kontroll 2	RD3	Kontroll 3
Felszínes fovea	22,55	22,05	18,15	19,05	17,10	23,20*
	8,7-30,2	13,2-32,6	6,7-35,8	6,5-33,2	5,1-33,1	10,0-32,4
Felszínes parafovea	46,00	51,90*	41,10	46,70	38,90	47,60*
	24,4-51,4	44,7-52,8	30,6-46,8	33,9-56,8	25,2-51,3	36,4-54,5
Felszínes teljes kép	43,85	45,70	38,90	44,35	35,40	45,6*
	24,4-49,0	35,4-50,5	29,2-44,4	30,7-53,3	23,5-49,8	34,9-51,0
Mély fovea	34,30	39,90	32,56	33,90	30,80	36,90*
	20,8-43,6	31,1-46,8	20,6-43,8	15,8-44,7	20,7-50,7	24,3-47,8
Mély parafovea	48,05	52,35*	50,40	53,40	47,30	52,30
	43,9-53,9	44,6-58,8	37,4-62,4	43,5-55,7	32,4-66,2	44,4-60,5
Mély teljes kép	46,65	50,45*	46,40	50,85	45,70	48,80
	40,8-51,4	42,2-56,0	30,6-58,6	42,6-53,0	33,0-62,0	43,4-57,3
Áramlásmentes terület (mm²)	0,420	0,435	0,430	0,445	0,470	0,384*
	0,253-0,729	0,202-0,590	0,170-0,714	0,295-0,728	0,193-1,606	0,214-0,641
FAZ (mm²)	0,191	0,205	0,212	0,225	0,223	0,238
	0,095-0,366	0,086-0,342	0,052-0,507	0,066-0,542	0,055-0,440	0,064-0,380

RD: Retinaleválás, RD1: 6-12 hónap, RD2: 1-2 év, RD3: 2-10 év. FAZ: foveális avaszkuláris zóna. Medián (min-max). * p<0,05 (Wilcoxon teszt)

Az érdenzítés a posztoperatív idő függvényében. A Spearman rank korrelációs vizsgálat szignifikáns összefüggést mutatott a posztoperatív idő és a felszínes parafoveális VD között az RD esetén ($p=0,048$, $r=-0,352$) és a kontroll szemben is ($p=0,0161$, $r=-0,416$), de felszínes fovea zónában ez nem igazolódott. A felszínes teljes terület vonatkozásában a VD csak az RD csoportban korrelált az idővel ($p=0,0253$, $r=-0,389$), de a kontroll csoportban nem találtunk hasonló összefüggést. A makuláris VD alacsonyabb volt RD esetén (ezt mutatja a két görbe közötti különbség) mind a felszínes, mind a mély plexusokban, de a felszínes eltérés szembetűnőbb. Az áramlásmentes terület és a FAZ területe vonatkozásában korreláció nem igazolódott.

Alcsoport vizsgálatok. A makula helyzete alapján és az endotamponád alapján további alcsoport analízist végeztünk. A makula on ($n=21$) és a makula off ($n=12$) RD, és SIO ($n=7$) és C3F8 gáz ($n=22$) endotamponád csoportok között Wilcoxon elemzés alapján az alábbiakat tapasztaltuk. A makula off esetekben a kontrollhoz képest szignifikánsan alacsonyabb volt a VD a felszínes teljes képben ($p=0,0049$) és a mély teljes képben ($p=0,0342$), de a makula on szemeknél ez nem volt kimutatható. A felszínes parafoveális VD mind a makula on ($p=0,0085$), mind a makula off

($p=0,0098$) szemekben a társszemeikhez képest. A többi területen a makula helyzetének függvényében nem találtunk különbséget.

Szilikonolaj endotamponád esetén a felszíni teljes képben alacsonyabb volt a VD a kontrollhoz képest ($p=0,0223$). A C3F8 gáztamponád esetében a mély foveális VD mutatkozott alacsonyabbnak a kontrollhoz képest ($p=0,0424$) és a mély parafoveális VD ($p=0,0273$). Mindkét endotamponád esetén csökkent a VD a felszínes parafovea (SIO: $p=0,0313$; C3F8: $p=0,0438$) és a mély teljes kép esetében (SIO: $p=0,0469$; C3F8: $p=0,0377$).

4.1.2. Chorioidea vastagság változásai

4.1.2.1. Uveitis

Retina vastagság. Az AU és IMU csoportokban az egyes zónákban a vastagság értékeket **12. táblázat** foglalja össze. A CSFT a kontroll csoportban $278,55 \pm 18,31 \mu\text{m}$ volt, amihez képest az AU csoportban $290,42 \pm 26,37 \mu\text{m}$ vastagságot mértünk átlagosan, az IMU csoportban pedig ennél magasabbat ($368,65 \pm 115,88 \mu\text{m}$). Az AU és a kontroll között nem volt különbség, de az IMU csoportban a makula vastagságának fokozódása igazolódott. A 3 és a 6 mm-es gyűrűben is vastagabbnak mértük AU és IMU esetében is a retina vastagságát, ugyanakkor az AU és IMU között csak a CSFT vonatkozásában találtunk.

12. Táblázat. Retina és chorioidea vastagság összehasonlító táblázat AU és IMU csoportokban.

Zóna	Vastagság (átlag \pm SD, μm)			Kruskal-Wallis teszt p érték				
	IMU	AU	Kontroll	post hoc				
				Kontroll- IMU	Kontroll- AU	IMU- AU		
Retina	Central (CSFT)	$368,65 \pm 115,88$	$290,42 \pm 26,37$	$278,55 \pm 18,31$	0,0003*	0,0001*	0,617	0,041*
	Para-fovea	$390,55 \pm 70,90^\dagger$	$359 \pm 1524^\dagger$	$345,41 \pm 15,28^\dagger$	0,0004*	0,0003*	0,038*	0,753
	Peri-fovea	$343,33 \pm 57,29^\ddagger$	$313,83 \pm 16,63^\ddagger$	$299,09 \pm 13,82^\ddagger$	<0,0001*	<0,0001*	0,017*	0,477
Chorioidea	Central	$303,17 \pm 93,66$	$312,61 \pm 90,35$	$311,94 \pm 60,48$	0,6082	NA	NA	NA
	Para-fovea	$289,43 \pm 74,5$	$296,46 \pm 81,11^\dagger$	$297,71 \pm 55,7^\dagger$	0,6666	NA	NA	NA
	Peri-fovea	$261,7 \pm 66,01^\ddagger$	$277,17 \pm 73,23^\ddagger$	$285,16 \pm 48,82^\ddagger$	0,1435	NA	NA	NA

IMU- intermediate uveitis, AU- anterior uveitis, CSFT-central subfield thickness, NA=nem alkalmazható

* - szignifikáns különbség (Kruskal-Wallis test $p < 0,05$)

† Eltér a centrumtól (Wilcoxon teszt $p < 0,05$)

‡ Eltér a Parafoveális 3mm gyűrűtől (Wilcoxon teszt $p < 0,05$)

A CSFT és a 3 mm (parafoveális) és 6 mm (perifoveális) gyűrűk összehasonlítása azt mutatta, hogy az AU-ban a legvastagabb régió a 3 mm gyűrű és legvékonyabb a centrum a normál retinához hasonlóan. Ezzel szemben az IMU csoportban a legvastagabb szintén a 3 mm gyűrű volt a legmagasabb, de azt a centrum követte és a 6 mm gyűrű volt a legvékonyabb.

A makula megvastagodásának morfológiája tekintetében az AU betegekben 1/21, míg az IMU paciensekben 9/23 mutatott CME jelleget ($p=0,007$, Fisher exakt teszt). Centrális subretinális folyadékot (SRF) 4 esetben tapasztaltunk CMO esetén és 2 esetben diffúz megvastagodás esetén (mindegyik IMU betegekben).

Chorioidea vastagság. Az érhártya központi vastagsága a foveánál $311,94 \pm 60,48 \mu\text{m}$ volt a kontroll szemeken, $312,61 \pm 90,35 \mu\text{m}$ az AU csoportban és $303,17 \pm 93,66 \mu\text{m}$ az IMU csoportban, eltérés nem igazolódott. A centrális és a perifoveális gyűrűk között sem volt eltérés az egyes csoportok között (Kruskal-Wallis teszt, $p=0,6082$).

A csoportokon belül a CSF és a perifoveális gyűrűk között nem volt különbség az AU és a kontroll csoportban, de az IMU csoportban a 3 mm és a 6 mm gyűrű is eltért a centrumtól (Wilcoxon teszt, $p < 0,05$). IMU esetén a chorioidea vastagsága elmaradt a nasalis 6 mm zónában a kontroll csoportban ($p=0,0364$), de egyéb területek között nem volt eltérés.

Korreláció a retina és chorioidea vastagság között nem igazolódott egyik mezőben sem, egyik csoport esetében sem ($p > 0,05$, Spearman rank korreláció).

4.1.2.2. Endophthalmitis

Az átlagos posztoperatív BCVA 63 ± 30 ETDRS betű volt a vizsgálati csoportban, 75 ± 21 ETDRS betű a kontroll csoportban ($p = 0,1$). Az átlagos retinavastagság $320,6 \pm 28,83 \mu\text{m}$ volt a vizsgálati csoportban, $318,4 \pm 18,8 \mu\text{m}$ a kontroll csoportban ($p = 0,767$), a retina vastagság vonatkozásában nem mutatkozott különbség a két csoport között (**13. táblázat**). Az idegrost réteg terén sem volt eltérés: az endophthalmitis csoportban az átlagos RNFL $92,2 \pm 15,1 \mu\text{m}$, míg a kontroll csoportban $97,8 \pm 18,4 \mu\text{m}$ volt, a különbség nem volt szignifikáns ($p = 0,31$).

Az átlagos érhártya vastagság az endophthalmitises csoportban alulmaradt a kontrollhoz képest. A centrális, temporalis, nasalis és nasalis felső régióban mért chorioidea vastagság szignifikánsan kisebb volt a vizsgálati csoportban. A többi régióban szintén a különbséget nem találtuk szignifikánsnak.

13. Táblázat. A retina és chorioidea vastagság a makula egyes régióiban POE után (μm , átlag \pm SD)

Makula régió	Endophthalmitis	Kontrol	p (Wilcoxon)
Retina			
Centrális (CRT)	306,7 \pm 78,6	302,0 \pm 82,2	0,66
Paraf. sup.	303,0 \pm 51,6	308,9 \pm 40,7	0,68
Perifov. sup.	358,6 \pm 44,5	335,7 \pm 46,1	0,27
Paraf. nas.	306,9 \pm 37,6	314,3 \pm 25,1	0,68
Perifov.nas.	359,3 \pm 46,9	344,9 \pm 54,5	0,68
Paraf. inf.	297,9 \pm 57,8	295,3 \pm 34,9	0,61
Perifov. inf.	348,6 \pm 43,5	335,9 \pm 47,5	0,20
Paraf. temp.	279,4 \pm 44,4	297,4 \pm 50,1	0,97
Perifov. temp.	325,3 \pm 49,2	331,5 \pm 43,0	0,91
Átlagos retina	320,6 \pm 28,8	318,4 \pm 18,8	0,76
Chorioidea			
Centrális	206,2 \pm 24,7	257,6 \pm 25,6	0,03*
Temp.	186,0 \pm 22,1	262,1 \pm 23,4	0,007*
Temp. sup.	217,4 \pm 32,3	225,1 \pm 34,9	0,33
Temp. inf.	204,8 \pm 29,5	228,7 \pm 35,1	0,09
Nas.	147,3 \pm 22,5	181,4 \pm 20,8	0,02*
Nas. sup.	161,8 \pm 33,4	213,1 \pm 32,6	0,05*
Nas. inf.	158,4 \pm 44,1	180,4 \pm 33,4	0,36
Átlagos chorioidea	195,14 \pm 23,2	221,8 \pm 28,5	0,018*

* $p < 0,05$ (Wilcoxon-teszt)

A betegek átlagos látóélessége vitrektómia előtt 0,03 volt, közülük 11 főnek volt kézmozgás látása, 2 alany pedig csak fényérzéssel rendelkezett. A vitrektómiát minden esetben komplikáció nélkül végeztük el, nem volt üvegtesti vérzés vagy retina leválás sem a műtét alatt, sem azt követően. Négy beteg hat szemében korai stádiumú, életkorral összefüggő makuladegeneráció (1-2. stádiumú AREDS besorolás) jeleit észleltük enyhe pigmentelváltozással és drusennel. Az endophthalmitises csoportban gyakoribb volt az epiretinalis membránok kialakulása (7 eset vs. 3 eset az ellenoldali szemeknél, $p = 0,13$, Fisher-exakt teszt), mindegyik esetben súlyos trakció nélkül.

4.2. Az üvegtest összetételének változásai retinaleválás esetén

Minden üvegtesti minta értékelhető volt. A **17. táblázat** összefoglalja az összes vizsgált molekula koncentrációjának medián és interkvartilis tartomány értékeit a négy csoportban. Az eredményeket két csoportba osztva ismertetjük, az elsőben a PVR szerepét vizsgáltuk a retinaleválás vonatkozásában, a második vizsgálatban a makula helyzetének jelentőségére összpontosítottunk. Mindkét tényező, a PVR és a makula helyzete klinikailag alapjaiban határozza meg a műtét sikerét és a gyógyulást.

17. Táblázat. Az összes (48) vizsgált molekula koncentrációjának medián és interkvartilis tartomány értékei a négy csoportban, továbbá a Dunn próba p-értéke.

	PVR Median (IQR) pg/mL	RRD Median (IQR) pg/mL	PDR Median (IQR) pg/mL	ERM Median (IQR) pg/mL	P Value
IL-6	63.49 (24.5-181.8)	34.58 (16.98-149.6)	78.36 (39.65-241.5)	9.77 (6.05-13.75)	<0.0001
IL-16	50.1 (26.74-94.51)	32.52 (20.87-61.92)	114.4 (58.91-155.2)	17.13 (12.87-22.68)	<0.0001
IFN-gamma	66.14 (44.42-118.2)	65.21 (42.71-98.81)	59.94 (32.44-154.7)	29.59 (23.66-33.1)	<0.0001
MCP-1	1865 (1182-2499)	1361 (936.7-2209)	1005 (832.2-4365)	399.9 (313.6-543.3)	<0.0001
MIF	3876 (2303-4829)	2550 (1851-3464)	4156 (3052-4971)	780.3 (668.9-1411)	<0.0001
IL-8	83.66 (41.43-173.8)	54.07 (31.75-93.64)	232.2 (123.9-933.9)	29.03 (17.92-48.64)	<0.0001
eotaxin	7.305 (4.598-9.372)	5.2 (3.690-7.673)	10.6 (8.497-15.86)	4.42 (3.2-5.56)	<0.0001
CTACK	69.32 (45.60-98.28)	44.84 (26.15-59.24)	106.9 (77.06-211.5)	47.89 (38.68-62.99)	<0.0001
IP-10	866.6 (575.4-2016)	433.4 (304.5-736.3)	1827 (865.3-3547)	247.4 (154.6-425.3)	<0.0001
SCGF-beta	28963 (14099-56044)	11553 (4115-20960)	21296 (5900-70849)	11256 (7142-19397)	0.0192
SDF-1alpha	209.6 (104.5-272.1)	81.34 (45.68-107)	214.5 (130.7-393)	70.11 (42.57-79.11)	<0.0001
VEGF	225 (208.5-309)	244.7 (170.3-288.7)	614.4 (382.2-893.8)	272.1 (210.7-354.6)	0.0007
IL-18	8.555 (5.65-13.5)	6.65 (5.088-11.13)	18.34 (8.275-25.36)	6.99 (4.31-7.88)	0.0088
IL-2Ralpha	26.41 (12.14-46.32)	15.71 (9.16-24.04)	43.65 (20.47-56.13)	19.87 (14.96-27.01)	0.0087
IL-17	18.61 (10.47-24.43)	15.29 (9.813-23.77)	38.95 (17.11-52.98)	22.93 (10.97-30.93)	0.0518
HGF	7137 (4490-10058)	6208 (4347-9503)	21941 (7807-41857)	10896 (6144-13140)	0.0038
Beta-NGF	11.01 (6.548-13.61)	10.79 (6.95-15.75)	20.48 (13.39-33.47)	18.88 (9-21.66)	0.0123
MIG	186.7 (116.9-296.5)	80.51 (51.09-129.8)	381.6 (179.2-463.7)	247.4 (154.6-425.3)	<0.0001
Basic FGF	426.8 (294.4-566.3)	349.7 (184.2-495.6)	598.9 (329.3-769.4)	475.1 (250-588.2)	0.125
G-CSF	123.3 (70.71-178.5)	100.1 (65.94-138.1)	126.6 (77.13-315.4)	90.79 (63.32-125)	0.2908
GM-CSF	3.62 (2.37-5.79)	4.64 (2.555-5.79)	5.87 (3.45-13.63)	5.79 (3.625-9.5)	0.1383
GRO-alpha	163.7 (134.4-207.9)	168 (134.4-234.9)	152 (129.6-317.7)	152 (132-231.9)	0.9679
IFN-alpha2	22.78 (19.01-32.31)	24.55 (22.78-28.8)	50.67 (29.52-59.2)	29.62 (19.05-40.69)	0.1041
IL-1alpha	23.79 (13.83-34.23)	16.89 (11.44-27.26)	16.9 (7.42-60.51)	25.17 (12.8-39.15)	0.5728
IL-1beta	3.5 (2.03-4.76)	3.64 (2.255-4.69)	3.78 (2.848-9.965)	4.34 (2.988-5.798)	0.4838
IL-1ra	87.21 (53.49-109)	66.27 (43.65-82.41)	89.42 (49.81-183.7)	66.9 (35.16-82.41)	0.1716
IL-2	9.735 (5.893-12.29)	6.745 (3.98-13.36)	9.945 (6.215-23.7)	10.59 (6.105-14.42)	0.4363
IL-3	0.985 (0.56-1.32)	0.91 (0.56-1.445)	1.115 (0.81-2.788)	1.085 (0.635-1.52)	0.4481
IL-4	1.6 (1.13-1.88)	1.6 (1.13-2.06)	2.06 (1.268-3.24)	1.97 (1.6-2.41)	0.2255
IL-5	66.79 (40.96-86.52)	48.37 (30.22-67.43)	69.94 (45.12-117.4)	49.65 (27.59-76.23)	0.1258
IL-7	43.81 (28.55-66.63)	44.41 (25.99-63.64)	44.31 (25.23-73.36)	59.22 (30.46-73.36)	0.6738
IL-9	17.37 (13.09-26.76)	13.99 (10.37-17.24)	17.63 (14.38-36.7)	14.25 (8.18-20.75)	0.1513
IL-10	10.63 (7.63-16.01)	10.62 (6.94-14.36)	11.09 (4.23-28.21)	11.09 (7.4-18.14)	0.9681
IL-12(p70)	17.66 (10.94-29.07)	16.17 (9.8-25.77)	17.29 (5.59-50.96)	21.36 (14.68-39.25)	0.4238
IL-12(p40)	207.2 (139.5-353.3)	235.3 (124.2-313.1)	417.8 (197.1-708)	379.7 (221.3-479.3)	0.0591
IL-13	2.28 (1.143-2.728)	1.93 (1.07-2.49)	3.165 (1.79-4.61)	1.93 (1.07-2.76)	0.1211
IL-15	142.1 (112.7-222.3)	158.9 (126.7-201.8)	175 (124.6-372.4)	206 (126.7-248.2)	0.4141
LIF	50.71 (17.34-65.25)	53.05 (31.61-76.12)	80.69 (34.03-145)	48.35 (20.5-61.2)	0.2529
MCP-3	4.16 (2.235-5.525)	3.53 (1.55-5.61)	3.88 (1.973-10.01)	4.6 (3.35-6.1)	0.5104
M-CSF	27.35 (15.63-30.89)	18.99 (14.58-26.3)	24.21 (12.8-32.97)	22.54 (18.77-29.64)	0.5252
MIP-1alpha	3.1 (1.82-3.648)	2.31 (1.613-2.99)	3.055 (2.213-7.333)	2.18 (1.65-3.1)	0.1786
MIP-1beta	13.59 (1.465-20.49)	5.76 (4.165-17.9)	14.39 (9.13-19.36)	3.05 (2.03-4.07)	0.2569
PDGF-BB	75.19 (61.51-95.15)	74.17 (61.47-93.22)	138.7 (86.24-170.7)	98.09 (72.03-116)	0.0478*
RANTES	19.96 (17.72-30.15)	20.51 (16.28-23.33)	23.73 (20.23-48.21)	24.26 (18.85-31.39)	0.1757
SCF	71.11 (46.41-104.4)	43.17 (28.69-64.15)	47.48 (29.41-59.68)	48.21 (30.87-55.39)	0.0415*
TNF-alpha	21.79 (18.25-30.57)	27.08 (16.46-34.93)	32.32 (20.25-64.52)	28.83 (18.25-42.71)	0.4276
TNF-beta	10.29 (4.9-17.12)	11.45 (5.52-13.18)	14.28 (7.588-34.87)	8.52 (5.96-15.59)	0.7396
TRAIL	13.45 (7.32-16.06)	13.19 (9.208-14.24)	18.38 (13.19-35.99)	10.01 (6.505-15.54)	0.098

Rövidítések ld. szövegben

A PVR szerepe a retinaleválás különböző formáiban

A 48 cytokin közül a Kruskal-Wallis teszt által kijelölt 18 esetében észeltünk szignifikáns különbséget (**18. Táblázat**)

18. Táblázat. Retinaleválás esetén szignifikáns különbséget mutató citokinek. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

	RRD>ERM	PVR>ERM	PDR>ERM	PVR>RRD	PDR>RRD	PDR>PVR
IL-6	***	***	***			
IL-16	**	***	***			
IFN-gamma	***	***	*			
MCP-1	***	***	**			
MIF	***	***	***			
IL-8		**	***		**	
eotaxin		*	***		**	
CTACK			**	*	***	
IP-10		***	***		*	
SCGF-beta				*		
SDF-1alpha		***	***	**	**	
VEGF			*	***		**
IL-18			**		*	
IL-2Ralpha					*	
IL-17					*	
HGF					*	
Beta-NGF					*	*
MIG					**	

Rövidítések ld. jegyzékben

Retinaleválás esetében 7 cytokin emelkedett koncentrációját észeltük a retinaleválás mindhárom formájában (RRD, PVR, és PDR) a kontroll (ERM) csoporthoz képest: IL-6 ($p < 0,001$, $p < 0,001$ és $p < 0,001$), IL-16 ($p < 0,01$, $p < 0,001$ és $p < 0,001$), IFN-gamma ($p < 0,001$, $p < 0,001$ és $p < 0,05$), MCP-1 ($p < 0,001$, $p < 0,001$ és $p < 0,01$), MIF ($p < 0,001$, $p < 0,001$ és $p < 0,001$). Az IL-8 ($p < 0,01$, $p < 0,001$, és $p < 0,01$) és az eotaxin ($p < 0,05$, $p < 0,001$, és $p < 0,01$) szignifikánsan magasabb koncentrációban voltak jelen a PVR és a PDR csoportban a kontrollhoz képest és szignifikánsan alacsonyabb volt az RRD csoportban a PDR-hez képest. A többi összefüggés vonatkozásában a **18. táblázat** a mérvadó. Négy olyan cytokint azonosítottunk, amelyek koncentrációja emelkedett volt a PDR és PVR csoportokban a RRD és ERM csoportokhoz képest: A CTACK kifejezett upregulációját észeltük PVR-ben ($p < 0,05$ PVR vs RRD) és PDR-ben ($p < 0,01$ PDR vs ERM; $p < 0,001$ PDR vs RRD). Az IP-10 szintje fokozott volt PDR és PVR vs ERM ($p < 0,001$ mindkettő) vonatkozásban, emelkedett PDR vs RRD ($p < 0,05$), de nem tért el szignifikánsan PVR vs RRD. Az SCGF-beta a legmagasabb koncentrációt PVR esetén érte el ($p < 0,05$ PVR vs RRD), míg nem volt különbség a PDR vs ERM és RRD relációkban.

Az SDF1-alpha kiemelkedő koncentrációban volt jelen PVR esetén ($p < 0,001$ PVR vs ERM; $p < 0,01$ PVR vs RRD) és PDR esetén is ($p < 0,001$ PDR vs ERM; $p < 0,01$ PDR vs RRD).

A VEGF üvegtesti koncentrációja a PDR csoportban volt magasabb a többi csoporthoz képest ($p < 0,05$ PDR vs ERM; $p < 0,001$ PDR vs RRD and $p < 0,01$ PDR vs PVR). Az IL-18 szint jelentősen magasabb volt PDR esetén az ERM ($p < 0,01$) és az RRD ($p < 0,05$) csoportokhoz képest.

A VEGF és a IL-18 üvegtesti szintje magasabb volt RPD-ben a PVR, RRD, RPD csoportokhoz képest. A statisztikai különbség * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Voltak olyan molekulák, amelyek az PDR-ben csak az RRD csoporthoz képest mutattak emelkedett szintet: az IL-2Ralpha ($p < 0,05$), az IL-17 ($p < 0,05$) és a HGF ($p < 0,05$). A Beta-NGF koncentrációja a PDR mind az RRD ($p < 0,05$) mind a PVR ($p < 0,05$) csoportokhoz képest kifejezettebb volt. A MIG szintjét magasabbnak mértük PDR ($p < 0,01$) és ERM ($p < 0,001$) csoportokban az RRDhez képest.

A makula helyzetének jelentősége retinaleválás esetén

A korábbi 73 vizsgált szem közül 58 minta alcsoport vizsgálatát során kapott adatokat a **19. táblázat** foglalja össze. A Kruskal-Wallis teszt és a Dunn többszörös összehasonlító tesztje alapján a 48 citokin közül 24 esetében mutatkozott szignifikáns különbség.

19. Táblázat. Az összes vizsgált molekula koncentrációjának medián és interkvartilis tartomány értékei (pg/ml) a négy csoportban (PVR, Makula off RRD, Makula on RRD és ERM), továbbá a Dunn próba p értéke

	PVR Median (IQR) pg/mL	RRD off Median (IQR) pg/mL	RRD on Median (IQR) pg/mL	ERM Median (IQR) pg/mL	P Value
HGF	8135 (5695-11547)	7856 (5373-11877)	4730 (3611-7776)	134.4 (124.7-221.8)	<0.0001
IFN-gamma	67.8 (50.06-128.7)	82.14 (54.48-129)	44.23 (37.54-81.51)	29.2 (23.96-32.81)	<0.0001
IL-6	112.3 (43.42-280.8)	40.87 (25.66-208.4)	34.38 (14.03-115.7)	9.77 (6.05-13.75)	<0.0001
IL-8	120.5 (56.42-197.4)	81.52 (39.48-103.7)	34.69 (29.23-80.4)	28.23 (18.12-45.54)	0.0003
IL-16	54.39 (31.24-114.4)	37.46 (22.47-75.03)	48.38 (15.43-75.25)	16.71 (13.29-21.93)	<0.0001
MCP-1	1950 (1218-2687)	1996 (1066-2848)	1107 (798.7-1882)	379.4 (309.5-517.4)	<0.0001
MIF	4371 (3323-4701)	2967 (2036-4030)	2349 (1098-2870)	761.3 (606.9-1201)	<0.0001
CTACK	76.36 (56.23-103.4)	49.04 (27.73-75.62)	34.02 (22.13-51.68)	47.13 (35.19-66.34)	0.0012
Eotaxin	7.91 (6.025-10.25)	6.335 (4.683-8.035)	4.21 (3.465-5.46)	4.42 (3.073-6.1)	0.0006
G-CSF	129.9 (108.4-203.9)	130.7 (94.16-152.7)	76.3 (42.92-106.7)	87.4 (57.18-115.4)	0.0014
IP-10	958.1 (783.5-2208)	529.9 (304.1-1044)	354.8 (303.3-483.7)	249.1 (141.7-408)	<0.0001
MIG	205.3 (142.3-333.1)	104.5 (74.72-137.1)	53.91 (42.38-80.47)	58.07 (38.95-109.2)	<0.0001
SCF	87.46 (51.8-108)	62.55 (40.28-68.26)	31.6 (21.75-44.61)	48.21 (32.32-55.21)	0.0001
SCGF-beta	31569 (18211-58395)	16368 (6636-21651)	6625 (2120-11375)	10018 (6751-18778)	<0.0001
SDF-1alpha	242.9 (138.9-277.2)	94.31 (77.99-159.7)	63.69 (45.68-85.8)	70.11 (42.57-79.11)	0.0002
IL-1ra	97.77 (78.89-111.4)	76.01 (61.91-105.9)	60.72 (30.61-75.25)	73.08 (43.2-84.49)	0.0041
IL-5	73.72 (57.3-101.1)	61.1 (46.12-87.46)	32.84 (26.93-49.01)	47.73 (25.61-70.54)	0.0035
IL-9	22.32 (15.03-28.06)	16.33 (136.1-22.84)	11.92 (7.275-15.5)	14.25 (8.438-19.97)	0.0111
M-CSF	28.8 (17.1-32.35)	23.8 (17.1-32.56)	15 (10.8-22.12)	23.38 (16.89-30.89)	0.0114
MIP-1alpha	3.31 (2.31-3.965)	2.745 (2.018-3.648)	1.65 (1.07-2.43)	2.18 (1.34-2.99)	0.0046
TRAIL	14.76 (11.61-17.09)	13.19 (9.74-16.44)	9.475 (5.123-13.19)	11.6 (7.59-15.54)	0.0209
IL-1alpha	25.17 (16.21-34.94)	23.09 (10.79-32.83)	10.1 (4.775-13.48)	25.17 (11.44-39.15)	0.0202
IL-12(p40)	226 (207.2-370.9)	281.4 (207.2-335.5)	188.2 (101.6-260.5)	423.4 (226-492.1)	0.0174
IL-2Ralpha	36.52 (21.06-47.21)	11.09 (6.488-17.84)	6.49 (3.79-11.09)	19.28 (13.18-27.01)	<0.0001
Basic FGF	451.2 (395.4-598.7)	469 (242.1-574.4)	308.6 (148.6-418.3)	486.8 (253.8-577.2)	0.1397
GM-CSF	4.14 (3.1-6.51)	4.81 (2.37-6.27)	3.01 (2.328-5.205)	4.48 (2.74-7.38)	0.2559
GRO-alpha	163.7 (115.3-207.9)	147.7 (127.1-210.9)	124.7 (96.95-209.5)	134.4 (124.7-221.8)	0.5669
IFN-alpha2	22.78 (19.01-32.31)	23.67 (17.07-33.59)	11.03 (6.125-23.89)	20.94 (17.07-40.33)	0.1208
IL-1beta	4.06 (2.845-5.38)	3.92 (2.775-4.83)	2.03 (1.73-3.78)	4.34 (2.77-5.73)	0.1174
IL-2	10.8 (6.96-13.36)	12.5 (5.255-14.96)	4.83 (3.12-9.73)	10.37 (6.53-15.06)	0.0714
IL-3	1.06 (0.91-1.545)	1.27 (0.635-1.57)	0.71 (0.46-0.86)	1.19 (0.51-1.62)	0.0642
IL-4	1.74 (1.51-1.948)	1.695 (1.245-2.15)	0.83 (0.41-1.6)	1.88 (1.078-2.39)	0.0327*
IL-7	51.35 (36.04-70.14)	49.06 (28.81-69.6)	32.83 (22.03-47.58)	60.33 (32.35-83.88)	0.0556
IL-10	11.55 (8.088-17.43)	11.09 (6.488-16.01)	6.49 (3.79-9.01)	9.93 (5.355-19.57)	0.0536
IL-12(p70)	18.4 (12.07-29.98)	20.99 (7.9-27.24)	12.07 (5.993-15.43)	24.67 (14.87-40.88)	0.0562
IL-13	2.49 (1.93-2.895)	2.35 (1.215-2.963)	1.36 (1.07-2.21)	1.93 (1.07-2.76)	0.1156
IL-15	164.4 (134.5-232.3)	189 (150.6-226.6)	157.1 (126.7-173.2)	197.5 (134.3-245.8)	0.3047
IL-17	18.94 (14.95-25.93)	20.27 (12.47-26.27)	10.97 (6.99-17.28)	22.27 (11.3-33.93)	0.0662
IL-18	9.67 (6.54-15.3)	7.88 (5.7-12.15)	6.54 (4.08-9.68)	6.99 (3.973-7.88)	0.0495*
LIF	55.39 (36.43-70.42)	60.04 (34.03-91.99)	31.61 (7.538-61.18)	55.39 (24.25-64.67)	0.1480
MCP-3	4.6 (3.16-6.26)	3.89 (3.53-6.26)	1.97 (1.438-5.363)	4.6 (1.98-5.94)	0.2215
MIP-1beta	15.18 (6.68-21.16)	11.31 (2.715-20.04)	4.83 (3.845-17.65)	2.03 (0.03-4.07)	0.0704
beta-NGF	11.68 (7.175-14.33)	13.89 (8.09-17.8)	8.54 (3.67-13.01)	19.42 (9-22.78)	0.0504
PDGF-BB	75.19 (61.51-95.15)	74.14 (57.15-111.8)	74.17 (35.3-94.19)	72.03 (35.6-106.2)	0.9538
RANTES	22.13 (19.41-30.9)	23.2 (18-27.11)	18.28 (13-22.13)	24.26 (18.85-32.49)	0.0411*
TNF-alpha	24.44 (20.46-35.79)	27.08 (12.87-36.66)	14.67 (7.41-25.32)	25.32 (16.46-35.8)	0.1338
TNF-beta	10.87 (6.73-20.49)	12.32 (9.405-19.5)	5.52 (4.59-12.31)	7.93 (5.19-13.75)	0.1192
VEGF	239.2 (213.6-323.1)	263.9 (174.9-305.1)	193.1 (138.3-266.7)	265.3 (206.3-335.6)	0.1276

Rövidítések ld. szöveg

A kontrol csoporthoz képest 6 molekula szintje volt jelentősen magasabb retinaleválás esetén (PVR, Makula off és Makula on RRD): HGF (p<0,0001), IFN-gamma (p<0,0001), IL-6 (p<0,0001), IL-

16 ($p < 0,0001$), MIF ($p < 0,0001$), MCP-1 ($p < 0,0001$). Az IL-8 koncentrációja szignifikánsan magasabb volt PVR esetén ($p = 0,0003$) makula off RRD esetén, de makula on esetén ezt a különbséget nem tapasztaltuk. A fenti hat közül három molekula esetében a koncentráció meghaladta az 1 ng/ml értéket minden RD csoportban (PVR median: HGF= 8,135 ng/mL, MCP-1= 1,950 ng/mL, MIF= 4,371 ng/mL).

Összesen 8 molekula esetében volt kimutatható upreguláció PVR-ben a makula on RD és ERM csoportokhoz képest: CTACK ($p = 0,0012$), eotaxin ($p = 0,0006$), G-CSF ($p = 0,0014$), IP-10 ($p < 0,0001$), MIG ($p < 0,0001$), SCF ($p = 0,0001$), SCGF-beta ($p < 0,0001$) és SDF-1alpha ($p = 0,0002$). A G-CSF és a SCF koncentrációja makula off RRD-ben szignifikánsan magasabb, mint makula on RRD-ben. Az IP-10 szintje a makula off RRD esetén magasabb volt az ERM csoporthoz képest. A legmagasabb SCGF-beta szintet a PVR csoportban tapasztaltuk (median koncentráció: 31569 pg/mL). A fent említett 8 molekula közül 4 esetében 100 pg/mL-nél magasabb koncentrációt mértünk (median PVR: G-CSF= 129,9 pg/mL, IP-10= 958,1 pg/mL, MIG= 205,3 pg/mL, SDF-1alpha= 242,9 pg/mL).

PVR esetében 6 olyan molekulát találtunk, amelyek szintje meghaladta a makula on RRD csoport értékeit: IL-1ra ($p = 0,0041$), IL-5 ($p = 0,0035$), IL-9 ($p = 0,0111$), M-CSF ($p = 0,0114$), MIP-1alpha ($p = 0,0046$), TRAIL ($p = 0,0209$). A makula on RRD csoportban 3 molekula koncentrációja alacsonyabb volt a kontroll csoportban mért értékekhez képest: IL-1alpha ($p = 0,0202$), IL-12(p40) ($p = 0,0174$) és IL2-Ralpha ($p < 0,05$). Az IL2-Ralpha szintje PVR-ben mind a makula off, mind az on RRD csoportokhoz képest volt magasabb ($p < 0,0001$).

5. Megbeszélés

5.1. Képképző vizsgálatok

5.1.1. A retina érszerkezeti változásai

5.1.1.1. Időskori makula degeneráció

A nedves típusú AMD kialakulását követően 1-3 havi rendszerességgel szorulnak kontrollra az általánosságban idős betegek. A kontroll lényege a látás vizsgálata és a retina szerkezeti elemzése, annak érdekében, hogy a szükséges újratelezésről idejében döntés születessen. A rendszeres kontroll miatt elsődleges fontosságú, hogy az gyorsan és hatékonyan elvégezhető legyen. Ennek egyik új eszközét, az OCTA módszert mutattuk be közleményeinkben.

Az OCTA lényege, hogy nem invazív módon alkot képet a szemfenéki erekről, azaz a megszokott intravénás festékanyag beadására nincs szükség, hiszen az OCT felvétel feldolgozásával kerül sor a képképzésre. Mindezek által egy vizsgálat ötvözi a 2 korábbi módszer (OCT és FA) előnyös tulajdonságait. A hagyományos angiográfiában nem külön értékelt felszínes és mély retina érplexusok újabb teret adnak az elemzéseknek.

Saját eredményeink szerint a hosszútávú VEGF gátló kezelés mellett a felszínes retinakeringés megtartott állapotát tapasztaltuk. Ezzel szemben a mély retinaerek károsodása az esetek nagyobb arányában volt kimutatható. A chorioidea szintjében a betegség hátterében lévő érújdontképződés, vagy az annak helyét kitöltő heg, illetve atrophia igazolódott. Az OCTA elsősorban azon esetekben nyújt segítséget, melyekben a betegség kiújulásának következtében az újratelezés indikációjának felállítása a kérdéses.

Képképzési nehézséget jelenthet a törőközegek homályossága, pl. előrehaladott szürkehályog. Ilyen tekintetben az OCTA nem különbözik a FA-tól. Az OCTA kétségtelen előnye, hogy nehezen táguló pupilla esetében is jó képképzés lehetséges, míg angiográfia esetén a funduskamerák többsége nem tud jó képet készíteni.

Műtermékhez vezethet a magas pigmenthám emelkedés, vagy a kifejezett vérzés, hiszen ezekben az esetekben a kép szegmentációjába hiba csúszhat.

További értékelésre adhat módot az érújdontképződéseket alkotó erek vastagságának, illetve az áramlás gyorsaságának vizsgálata, amely prognosztikai jel lehet a CNV aktivitására, így látásrontó hatására vonatkozóan.

A CNV határán érdekesség az anasztomózisok megjelenése, ami FA esetében kevésbé szembetűnő jelenség. Szintén könnyebben azonosítható a tápláló fő ér, ami a CNV elsődleges forrását jelenti, és érdekessége, hogy tartós VEGF gátló kezelés és OCT felvételen kizárható folyadék mellett is kimutatható. Feltételezik, hogy a tápláló ér felépítése nagymértékben eltér a CNV VEGF gátló hatásra elzáródó többi, kisebb lumenű érhez képest, amelynek feltételezett oka a nagyobb mértékű pericyta borítás, amely megakadályozza a VEGF gátló molekulák hozzáférését az érendothelhez. Ezen ér csoport működésének pontosabb megértésében potenciális új utat nyit az OCTA alkalmazása, amely arra is magyarázatot szolgáltat, miért vannak olyan esetek, amelyek nem reagálnak kellőképpen a megszokott kezelésre.

A kezelési protokollok sokat változtak a készítmények törzskönyvezése óta, a különböző antiVEGF hatóanyagok más-más farmakokinetikával rendelkeznek, amelyek alapján számos multicentrikus tanulmány segítségével finomítani lehet az adagolást. Az ismételt antiVEGF kezelések kedvező hatásuk mellett azonban sorvadásos folyamatokat is elindítanak a makulában. A visus és a CRT az elsődleges végpontjai a klinikai vizsgálatoknak és a gyakorlatban is ezeket használjuk a hatásosság felmérésére. A BCVA és a CRT változása az első két évben ugyanakkor nagyban függ a kezelési protokolltól (pl. a kezelések számától és a kezelési intervallumtól). A kezelési protokollok megújítása azt célozza meg, hogy a lehető legkevesebb injekció segítségével érjük el a lehető leghatékonyabb kezelést és elkerüljük az alulkezelést. A valós klinikai gyakorlatban hosszú távon követve a sorvadás egyik tényezője valószínűleg a retina csökkent keringése, amely az angiográfiával jól ábrázolható és az OCTA óta számszerűsíthető.

Az OCTA segítségével kezdetben a CNV leírására fókuszáltak a szerzők, majd a képfeldolgozás fejlődésével a retinális érsűrűség mérése is lehetővé vált. Az antiangiogén kezelések kapcsán elsődlegesen a chorioideális érhálózatra, illetve a CNV—re kifejtett hatással kell számolni, saját vizsgálatunkban az egy éves eredményeket vetettük össze kétféle hatóanyag és kezelési protokoll vonatkozásában. A kezelés megkezdését követően 1 évvel mindkét kezelési csoportban a retinális keringés érintettségét tapasztaltuk: a fovea területében a felszínes VD nem változott, de a parafoveában csökkent, míg a mély plexusban a fovea és a parafovea területében is csökkenést észleltünk.

Nem volt kimutatható különbség a ranibizumab T&E és a rögzített prokoll mellett adott aflibercept esetén egy éves követésnél. Ezt a klinikai gyakorlat is megerősíti általánosságban. Tanulmányunkban azt is megmutattuk, hogy a makulában az áramlásmentes zóna és a FAZ megnagyobbodott az egy éves kezelés után a kezelési protokolltól függetlenül. Eredményeink illeszkednek az irodalmi adatokhoz, hiszen a ranibizumab T&E és a aflibercept fix pozológia a klinikai vizsgálatokban és a valós körülmények között is hasonlóan viselkedik. Vizsgálatunkban a T&E protokoll és a fix protokoll az első évben nem járt az IVI számának különbségével, amely magyarázhatja a két csoport közötti hasonlóságot.

Érdekes módon nem találtunk összefüggést a BCVA és a VD között. Vizsgálatunk egyik korlátja, hogy kizártuk a PCV és RAP léziókat, így ezekről nem rendelkezünk információval. Vizsgálatunk további korlátaként említendő, hogy nem rendelkezünk a kiindulási OCTA felvételekkel. A módszer újszerűsége miatt nem rendelkezünk még jelen betegek esetében a készülékkel a kezelés megkezdésekor.

Cennamo vizsgálataival összhangban azt állíthatjuk, hogy az antiVEGF kezelés jelentős sikere abban áll, hogy a kóros chorioideális erekre jelentős hatást fejt ki, ugyanakkor a retinális keringés viszonylag kevésbé érintett. Rámutattunk ugyanakkor arra, hogy finom eltérések 1 év kezelés után már kimutathatók a retina érhálózatában is, amelyek a sorvadást és a látásjavulás elmaradását magyarázzák részben.

A retinális és chorioideális érhálózat hosszú távú változásait is vizsgálták. Cennamo és munkatársai leírták, hogy a felszínes retinaerek megkíméltek maradnak, míg a mélyebb erek, különösen a parafoveális régióban, csökkenő érdenzitást mutatnak már egy éves kezelés után is. Saját vizsgálataink során hasonló mintázatot tapasztaltunk függetlenül attól, hogy a páciensek ranibizumab T&E vagy aflibercept fix protokoll szerint részesültek kezelésben.

Érdekes megfigyelés, hogy a CNV típusától függetlenül a látásjavulás hasonló mértékű volt (MARINA, ANCHOR), viszont a makuláris sorvadás gyakorisága magasabb volt azokban az esetekben, ahol nagyobb dózisz vagy gyakoribb kezelés történt. Ennek egyik lehetséges oka a retinális mikrokeringés hosszú távú károsodása, amely az angiográfiás és OCTA felvételeken is nyomon követhető. A sorvadásos folyamatok kialakulásának egyik tényezője a chorioidea és a pigmenthám párhuzamos atrófiája lehet, amely a CNV kialakulásának hátterét is magyarázhatja. Hosszú távú anti-VEGF kezelést követően – legalább 20 intravitrealis injekció után – még markánsabb retinális érelváltozások figyelhetők meg. Vizsgálataink során kimutattuk, hogy az ilyen esetekben a felszínes retinaérplexus érdenzitása nagyobb mértékben csökken, mint a mély plexusé, különösen a fovea körüli területeken. Az angioanalitikai módszerek fejlődése révén egyre pontosabban számszerűsíthetők ezek a változások.

Bár a kezelési protokollok (pl. T&E, fix, PRN) eltérnek, a legtöbb vizsgálat egyetért abban, hogy a CNV méretének csökkenése főként a rendszeres kezelés mellett figyelhető meg. A retinaérhálózat változásainak pontos értékeléséhez azonban még további prospektív vizsgálatok szükségesek, különösen a makuláris érdenzítés mérésének standardizálása érdekében.

Figyelemre méltó, hogy közleményeinkre hivatkozva az AMD kezelésében tesztelt új hatóanyagok vagy biohasonló szerek kutatása kapcsán említették eredményeinket. Egyéb kórképek kapcsán is hivatkoztak munkáinkra pl. Coats betegségben vagy diabetesben, továbbá a CNV speciális formáiban.

A jelen összefoglaló alapján elmondható, hogy az OCTA új perspektívát nyit a nedves típusú AMD diagnosztikájában és kezelésének követésében. A módszer lehetővé teszi a retinális és chorioideális keringés kvantitatív értékelését, amely hozzájárulhat a kezelés egyénre szabásához és a kiújulás korai felismeréséhez. Az anti-VEGF kezelések hatásosak a CNV visszaszorításában, ugyanakkor hosszú távon hatással lehetnek a retina és chorioidea mikrokeringésére is. A jövő kihívása a módszerek standardizálása és a hosszú távú élettani hatások pontosabb feltárása lesz.

5.1.1.2. Retinaleválás

A retinaleválás műtéte után végzett OCTA vizsgálataink kimutatták, hogy jelentős érkárosodás mérhető a makula területében évekkal a sikeres műtét után is. Az OCTA alkalmazása előtt a hagyományos OCT vizsgálattal számos szerző elemezte a retina mikrostrukturáját. Többben a retinaleválás sikeres műtéte ellenére kialakuló korlátozott látást magyarázó szerkezeti eltéréseket írtak le (epiretinális membrán, a temporális parafoveális retina vastagság, a külső magvas réteg vastagsága). Az OCTA bevezetésével a retina mikorvaszkuláris szerkezete is jól ábrázolhatóvá és mérhetővé vált, így az RRD utáni szerkezeti változások jobb megértéséhez járult hozzá.

Az első OCTA vizsgálatok során a FAZ területét tudták mérni és azt tapasztalták, hogy mind a felszínes, mind a mély FAZ területe megnagyobbodott a makula off esetekben a makula on esetekhez képest. Saját eredményeink ezt nem erősítették meg. Értelmezésük szerint a FAZ megnagyobbodása a retina kapilláris ischaemiás károsodására utal a foveában.

A szoftveres fejlesztések során először a felszínes VD kvantitatív mérése vált lehetővé, majd később a mély VD mérése is lehetővé vált. Elemeztük az endotamponád szerepét, kiegészítve a gáz feltöltés utáni állapottal. Saját anyagunkban a felszínes VD érintettsége inkább a SIO után, míg a

mély VD inkább a C3F8 gáz után igazolódott. Az érdenzitás a felszínes parafovea és a mély teljes kép területén mindkét endotamponád (SIO és C3F8 gáz) esetén alacsonyabb volt. A makula on RRD eseteiben alacsonyabb parafoveális mély VD-t állapítottak meg. A makula off esetekben alacsonyabb felszínes parafoveális VD és alacsonyabb mély foveális és parafoveális VD igazolódott. A FAZ területében mi nem észleltünk különbséget makula off és a társszem között és a makula off és on szemekben a felszínes parafoveális VD alacsonyabbnak adódott. Jiang prospektív vizsgálatban követte a RRD betegeket SIO feltöltést követően és fokozatos VD növekedést észlelt a felszínes plexusban és a mély plexusban is a 12. hétig, ami után fokozatos csökkenés indult. A korábbi vizsgálatok 3-6-12 hónappal a sikeres RRD ellenes műtét után végeztek méréseket, ehhez a mi munkánk a jelentősen hosszabb követési idő eredményeivel járul hozzá, ezért anyagunkban három csoportban egészen 10 évvel a műtét utáni állapotig mértük OCTA segítségével az érsűrűséget a makulában. RRD sikeres műtete után mind a felszínes, mind a mély retinális érdenzitás csökkenését mutattuk ki és igazoltuk annak időbeli eltéréseit a követési idő függvényében. A mély és parafoveális régiók elsősorban a korai poszoperatív időszakban mutattak változást. A felszínes és fovea régió és az áramlásmentes terület nagysága a hosszabb követési idő távlatában mutatott különbséget. Vizsgálataink betekintést nyújtanak a retinaleválás sikeres műtete esetén kialakuló hosszútávú hatásokról a makula érrendszere vonatkozásában. Vizsgálatunk korlátaként említhető, hogy keresztmetszeti jellegű, de ilyen hosszú követési idő prospektív jelleggel nem lett volna lehetséges az OCTA műszer újszerű volta miatt. Az OCTA adatai alapján nehézséget okoz elkülöníteni, hogy mi a szerepe a makuláris érváltozásokban magának a retinaleválásnak és mi a szerepe az elvégzett műtétnek. Figyelembe kell venni, hogy a retinaleválás sokféle lehet, a sebészi technika is változatos, beleértve az endotamponádot. Hosszútávú követéses OCTA vizsgálat adhatna választ számos felvetett kérdésre, de itt jelentős kihívást jelent a levált retináról jó minőségű OCTA felvétel készítése is, és főleg gáz fetülés után a korai poszoperatív időszakban is korlátozott a képalkotás lehetősége. Közleményünket citáló szerzők közül kiemelendő Gironi hosszútávú követéses vizsgálata és Bartolomé-Sesé a makula perfúziójának elemzésével. Sato a széles látószög irányú OCTA fejlesztések kapcsán elemzi az érdenzitást a leválás területében és az attól megkímélt zónában.

5.1.2. Chorioidea vastagság változásai

5.1.2.1. Uveitis

Uveitis esetén gyakran kíséri makula oedema az AU és IMU eseteket, vizsgálatunkban ennek részletes elemzését végeztük el. Az intraretinális és intrachorioideális folyadék eloszlást tanulmányoztuk az ETDRS mezők szerint. Vizsgálatunk újszerűsége a retina és az érhártya vastagságának együttes kvantitatív elemzésében rejlik.

A makula oedema gyakran nem derül ki biomikroszkóposan, IMU esetén az esetek csaknem felében viszont számolnunk kell megjelenésével. IMU esetén a biomikroszkópos vizsgálatot korlátozza a törőközegek borúsága. A makula oedema OCT-vel mért értéke eltér az egyes készülékek és egyes tanulmányok szerint, az általunk mért adatok ennek. Eredményeink felhívják a figyelmet az OCT jelentőségére AU esetén, különös tekintettel a para és perifoveális zónákban.

Érdekes módon az IMU-ban is hasonló felépítést találtunk, de nagyobb fokú és sokszor cisztoid oedemával, és a kontrollhoz képest mind a centrális mind a parafoveális, mind a perifoveális zónában vastagabb volt a retina. Vizsgálataink alapján az irodalmi adatokkal összehangban AU esetén jellemzően diffúz oedema jelenik meg, míg inkább CMO IMU esetén. Kiemelendő, hogy sok esetben a makula morfológiája megtartottnak látszik, de kis subretinális folyadékgyülem is megjelenhet elsősorban IMU esetén.

Az érhártya vastagságának vizsgálatára csak a vizsgálatunkat megelőző közelmúltban fejlesztették ki a technikát, uveitis esetén logikus és kézenfekvő ezen réteg vizsgálata is, hiszen az uvea részét képezi a chorioidea is és még ha nem is érintett közvetlenül a gyulladásban, közvetlen kapcsolatban áll a gyulladt résszel akár AU, akár IMU esetén. Az egyes elemek közelsége miatt nem volt meglepő, hogy IMU-ban gyakrabban találunk makula oedemát, mint AU-ban. Meglepő azonban, hogy ép pars plana mellett AU esetén mégis megjelenik az oedema. Ennek vélhető magyarázata nem a közvetlen kapcsolat, hanem az üvegtesti citokinek, gyulladásos mediátorok és a vér-retina gátak következményes átteresztőképesség fokozódása.

Vizsgálatainkban arra kerestük a választ, hogy az uveitis mennyiben érinti a hátsó poluson a chorioidea vastagságát elülső ér inetrmerider uveitisekben. Vizsgálataink idején még nem állt rendelkezésre standardizált módszer az EDI protokollal az érhártya vastagságának mérésére, ezért a retina map során alkalmazott mezőknek megfelelően manuális méréseket végeztünk, a chorioidea vastagságát at RPE és a sclera között kaliperrel.

Vizsgálatunk alapfeltevése az volt, hogy vastagabb chorioideát fogunk mérni AU és IMU esetén, de ez nem igazolódott. Vizsgálatunk során jelentős retina megvastagodást mértünk IMU-ban, de a chorioidea vastagsága csak kis mértékben követte ezeket a változásokat. Ennek több magyarázata lehet, egyrészt a betegség fázisaiban vélhetően nem állandó a chorioidea vastagsága, hanem dinamikusan változik. A másik magyarázat szerint a makula oedema is hatással lehet a chorioidea vastagságára.

Közleményünket citálja számos publikáció, Agrawal a morfometriai eredményeinket támasztja alá, az uveitis diagnosztikai rutin részévé vált a chorioidea vastagság vizsgálata. A Behçet-kórban és a HLA-B27 asszociált uveitisek vizsgálatakor is alapvető fontosságúként említik. A cikkünkre hivatkozások szerint az EDI módszer kiemelten hasznos uveitis vizsgálatában, továbbá a modern kezelések nyomonkövetésében. Vizsgálatainkra is alapozva később megalkottak egy Choroidal Vascularity Index (CVI) – érhártya erezettségi mutatót, amelynek segítségével a terápia pl. adalimumab hatásossága követhető.

Összegezve a retina vastagsága AU és IMU esetén is növekszik, még a klinikailag nem észlelhető makula oedema esetén is már a betegség korai fázisában. A chorioidea vastagsága ugyanakkor méréseink szerint nem változik és nem függ a retina vastagságától. Vizsgálataink felhívták a figyelmet arra, hogy különösen AU esetén a parafoveális makula szerkezet is elemzésre érdemes, nem csak a fovea területe. A para- és perifoveális retina IMU-ban is érintett a makula oedemában. A chorioidea vastagságának mérése úgy tűnik önmagában nem diagnosztikus értékű a korai AU és IMU gyulladásos folyamatainak megítélésére.

5.1.2.2. Endophthalmitis

A POE továbbra is a legsúlyosabb szövődmények közé tartozik, amely jelentős látásromláshoz vezethet, a legsúlyosabb esetekben PPV az elsőként választandó kezelési módszer, amelyet széles spektrumú antibiotikumokkal történő empirikus kezelés egészít ki. A jelen tanulmány célja az volt, hogy értékelje a retina és a chorioidea klinikai és morfológiai változásait hosszú idővel a POE után. Az OCT spektrális domén technológiája jelentős előrelépést hozott a képalkotásban, az EDI módszer alkalmazásával lehetővé tette a mélyebb szövetek, köztük a chorioidea pontosabb vizsgálatát. A tanulmányunkban részt vevő betegek körében – akik korábban szürkehálygműtét után POE-ben szenvedtek – nem mutatkozott különbség a makuláris retina rétegek vastagságában. A látóélesség a vizsgált csoportban nem változott jelentősen, ami arra utal, hogy bár a chorioidea vastagsága csökken, a vizuális funkció nem feltétlenül romlik. A tanulmányunk során mért adatok alátámasztják, hogy a chorioidea vastagságváltozásai nem feltétlenül jelentik a kezelés sikertelenségét, de magyarázatot adhatnak egyes, váratlanul rossz látási eredményekre. A chorioideális vastagság valószínűleg befolyásolja a szem hátsó falának vastagságát is. Ultrahangos mérések alapján kimutatták, hogy például exophthalmus esetén vastagabb a bulbus fala, míg glaukómás betegek esetén vékonyabb. Más eszközökkel – például Doppler-flowmeterrel – csökkent retinális mikrocirkulációt mutattak ki rövidlátó és glaukómás szemekben. Egészséges egyéneknél a szemgolyó falának vastagsága szoros összefüggést mutatott az axiális hosszúsággal, miközben a szemgolyó falának térfogata állandó maradt. A saját kutatásunkban kizárólag súlyos, akut POE eseteket vizsgáltunk, amelyeknél rossz kezdeti látásélesség volt jellemző. Minden betegnél vitrektómiát végeztünk a POE kialakulását követő 24 órán belül. A beavatkozás sikeresnek bizonyult, az üvegtest feltisztult, a retina maradandó jelentős károsodást nem szenvedett el. A vizsgálatok nem mutattak szignifikáns különbséget a retina struktúrájában és vastagságában a kontroll és a kezelt szemek között. Ez összhangban áll más vizsgálatokkal, amelyek szerint sem az epiretinalis membrán eltávolítása, sem makula lyuk műtét nem okoz chorioideális vastagságváltozást. Feltételezhető, hogy a retina a vitrektómia során inkább ki van téve mechanikai hatásoknak, ugyanakkor a chorioidea vastagságának csökkenése inkább a posztoperatív endoftalmitiszt követő perfúziós zavar következménye lehet. Ezen eredmények alapján feltételezhető, hogy a korai vitrektómia kedvező hosszú távú klinikai kimenetelt eredményez. Következtetésként megállapítottuk, hogy a szürkehálygműtétet követő súlyos POE esetén a chorioidea vastagsága szignifikánsan csökkenhet, amely a szem hátsó részének perfúziós zavarára utalhat. Bár ez a változás önmagában nem mindig korrelál a látásélesség alakulásával, előfordulhat, hogy magyarázatul szolgál egyes, nem várt klinikai kimenetekre. A SD-OCT és az EDI-OCT olyan nem invazív, jól reprodukálható vizsgálati módszerek, amelyek hozzájárulnak a szemfertőzések jobb megértéséhez és a morfológiai eltérések feltáráshoz. Közleményünkre hivatkozó szerzők megerősítették a sorvadásra utaló téziseinket. Érdekességként megemlítendő, hogy ezen vizsgálatainkra hivatkozó munkacsoportok az OCTA vizsgálataink során elemzett AMD kockázata megnövekszik POE kapcsán, amely egybecseng az érhártyára vonatkozó adatainkkal..

5.2. Az üvegtest összetételének változásai retinaleválás esetén

Az üvegtest összetételének vizsgálata során eredményeink arra mutatnak rá, hogy az eddig ismert tényezők mellett további citokinek, kemokinek és növekedési faktorok is szerepet játszanak a retinaleválásban, illetve az azt követő sebgyógyulásban, valamint a PVR kialakulásában. A retinaleválás és a PVR gyógyítása és megelőzése a számos kórélettani, immunológiai és molekuláris biológiai ismeret ellenére továbbra is leginkább sebészeti megoldásokat igényel, de a műtét sikerét elősegíthetik a vizsgálataink során kimutatott tényezők.

Eredményeink alapján az üvegtesti biomarkerként retinaleválás esetén leginkább a IL-6, IL-8, IL-16, IFN-gamma, MCP-1, and MIF jön szóba, amely arra utal, hogy a retinaleválás során a gyulladáshoz kapcsolódó komponens erős lehet. Mindemellett a retinaleválás különféle típusai fenotípus függő citokin profilt eredményeznek.

Az új metodika segítségével 48 molekula együttes vizsgálatára nyílt lehetőségünk, amely rámutatott az egyes összetevők komplex összefüggés rendszereire. Az eredményeink interpretációja azonban ugyanebből az okból kifolyólag nem egyszerű, hiszen az egyes alkoóelemek közötti összefüggés nem detektálható pontosan. A korábbi, hasonló módszertannal végzett vizsgálatok eredményeinek tükrébe helyezve sajátunkat igyekeztünk értelmezni.

Korábbi vizsgálatokban 10 kemokin együttes vizsgálat során ELISA módszerrel PPV során nyert üvegtesti mintákból megállapították, hogy az MCP-1, IP-10 és SDF-1 játszanak leginkább szerepet a PVR és a PDR patogenezisében. Eredményeink megerősítik Abu El-Asrar munkacsoportjának eredményeit, az általunk alkalmazott multiplex bead-based immunoassay segítségével további összefüggésekre sikerült rámutatnunk. Wang és munkacsoportja az IL-6 és a MCP-1 emelkedett szintjét mutatták ki PDR-ben a makulalyuk csoporthoz képest. Vizsgálatuk érdekessége, hogy a csarnokizet és az üvegtestet is vizsgálták együttesen. Dai és mtsai leírták a MCP-1, MIP-1beta, IP-10, MÍG és VEGF emelkedett szintjét PDR-ben összehasonlítva ERM és makulalyuk miatt végzett műtétek során nyert mintákkal. Eredményeink illeszkednek az általuk leírtakhoz: azonos fehérjék szaporodtak fel a PDR mintáinkban. A korábban leírtak mellett a CTACK és eotaxin is kiemelendő mintáinkban. A PDR kórfolyamatában a kemoattrakció aktivitása jelentős és az angiogenesis is. Az angiogenesis kapcsán mintáink megerősítették a VEGF vezető szerepét, amely a retinaleválás egyéb formáiban nem volt kiemelkedő, a PVR pathogenesisében eredményeink alapján nem volt akkora jelentősége. Ezt a klinikai kép is alátámasztja, hiszen a PDR és PVR biomikroszkóposan is elsősorban az érújdonképződés terén tér el egymástól. A VEGF ugyanakkor a PVR-t is kísérő makula oedema kialakításában is szerepet játszik.

Megfigyeltük, hogy a IL-18 és VEGF együttesen voltak jelen magasabb koncentrációban PDR-ben. Song és mtsai leírásában is a miénkhez hasonlóan a VEGF és IL-18 szignifikánsan emelkedett aktív PDR esetén ERM és MH-hoz képest. Xu munkacsoportjával a CCL2, CXCL4, CXCL9, CXCL10, VEGF, sVEGFR-1, sVEGFR-2, IL-6, IL-8, IL-10 és a IL-18 együttes üvegtesti szintemelkedését írták le PDR-ben a nem diabeteses betegekhez képest. Vizsgálatunkban az IL-18 PDR-ben mind a kontroll csoporthoz, mind az RRD-hez képest magasabb koncentrációban jelent meg. Az emelkedett IL-18 expresszió az üvegtestben lévő inflammaszóma aktivációjára utal. Az inflammaszóma nagy méretű citosolban lévő protein komplex, amely Nod-like receptor sensor proteinek, adaptor

proteint és kaszpáz (főleg caspase-1) enzimet tartalmaz. Az inflammaszóma aktiváció eredményeképpen a proinflammatorikus citokinek (pl. IL-1beta és IL-18) felszabadulása jön létre. Az irodalom és eredményeink alapján az inflammaszómák a PDR kései szakaszában aktiválódnak elsődlegesen, ezáltal a PDR kései szövődményeként kialakuló trakciós retinaleválás terápiás célját képezhetik.

Takahashi munkacsoportjával 27 citokin expresszióját vizsgálta olyan üvegtesti mintákból, amelyek RRD és PDR mellett retina véna elzáródás, MH és ERM miatt történtek. Vizsgálatukban az IL-6, IL-8, MCP-1, IP-10 és a MIP-1beta szintje emelkedett meg jelentősen RRD kapcsán a kontrollhoz képest. Vizsgálatunkban ehhez hasonlót tapasztaltunk, azzal a különbséggel, hogy mi csak ERM eseteket vontunk be a kontroll csoportba. Kimutatták, hogy a IL-6 és IL-8 szintje magasabb RRD-ben PDR-hez képest, de nem mutattak ki különbséget MCP-1 és IP-10 vonatkozásában. Összegezve ez arra utal, hogy a PDR okozta trakciós RD esetén kifejezettebb kemoattrakció zajlik.

Saját vizsgálatunkban RRD-ben nem találtunk VEGF upregulációt, de Rasier és társai emelkedett IL-8 és VEGF üvegtesti szinteket írtak le RRD-ben MH-hoz és ERM-hez képest. Ricker leírása szerint IL-1alpha, -2, -3, -6, VEGF és ICAM koncentráció emelkedést mutattak ki a subretinalis folyadékból PVR esetében, de RPD-ben azonban nem. Saját kimutatásunkban a VEGF magasabbnak mutatkozott az összes többi csoporthoz (RRD, PVR, ERM) képest, ami egybecseng korábbi eredményekkel. Vélhetően a VEGF a legerősebb biomarker PDR-ben, akár kísérő trakciós retinaleválás, akár nem. Érdekes módon a CTACK, IP-10, és SDF1-alpha üvegtesti szintje PVR és PDR esetén meghaladta a RRD szintjeit, míg az őssejt faktor SCGF-beta inkább a PVR-ben volt jelen, nem pedig RRD-ben. Keles és mtsai szintén emelkedett SDF-1alpha, VEGF, és angiopoietin-like protein 2 szinteket mértek PDR esetén, hasonlóan a mi méréseinkhez. A CTACK, IP-10, és SDF-1 sokféle folyamatban játszanak szerepet, pl. a kemotaxis, immun válasz, sejt-sejt jelvitel (signalling), differenciáció és a perifériás immunsejtek aktivációja, endothelium sejtek proliferációja.

A fenti vizsgálatokban a PDR is fontos mérföldkő volt, elsősorban azért, mert a vizsgálatainkat megalapozó korábbi tanulmányokkal így tudtuk összehasonlítani mérései eredményeinket. Mindezek mellett azonban alcsoport vizsgálatot is végeztünk a PDR csoport mellőzésével, hogy a RRD patomechanizmusára jobban tudjunk összpontosítani.

Az alcsoport vizsgálatba 42 RRD és 16 korban megfelelő kontroll (ERM) szemből származó üvegtesti mintáit vontuk be. A makula helyzete ismertén meghatározza a klinikai funkcionális prognózist, a PVR pedig az anatómiai és funkcionális kórjóslatot, ennek vizsgálatára a makula on és off eseteket illetve a PVR eseteket külön csoportba sorolva elemeztük. A csoportbontás során jelentős különbségekre derült fény: a makula on, off és PVR esetén az üvegtest citokin profilja jelentősen különbözik egymástól. A makula on RRD esetekben a molekulák csaknem felében alacsonyabb szintet mértünk a PVR csoporthoz képest. Elsőként írtuk le a citokin mintázat különbségeit a makula on és off esetek között. Makula on RRD esetén 15 molekula szintje jelentősen alacsonyabb volt PVR-hez képest. A makula on és off RRD-ben a legnagyobb különbség a G-CSF és SCF koncentrációban mutatkozott.

Az SCF egy potens szinergikus növekedési faktor a vérképzésben, továbbá a proliferáció, differenciáció és a haematopoietikus sejtek túlélés biztosításában játszik szerepet. Az SCF a G-CSF

szinergia biológiai és klinikai szempontból is jelentős. Duarte és mtsai kimutatták a jelátviteli utakat, amelyek alapján az SCF elősegíti a G-CSF funkcióját. A sejtciklus elemzése során az SCF és a G-CSF együttesen a proliferatív stádiumot segíti elő. A gyulladás fokozó hatás mellett más kemokinek és molekulákra is szinergikus hatással bírnak, amelyeknek a retina sejtjeire is kihatással lehetnek és hozzájárulnak a makulában bekövetkező sejtkárosodáshoz, amelyek a sikeres műtét esetén észlelt korlátozott látásfunkciót magyarázhatják.

Vizsgálatunkban azt tapasztaltuk, hogy 8 molekula (CTACK, eotaxin, G-CSF, MIG, IP-10, SCF, SCGF-beta, SDF-1alpha) szintje emelkedett meg PVR-ben a makula on RRD és ERM esetén. Ezen kemokinek fő szerepe a T-lymphocyták toborzásában van és köztük komplex kapcsolatrendszerrel írtak le. Az említett 8 kemokin közül a SCGF-beta érte el a legkiemelkedőbb szintet, amely un. burst-promoting aktivitásáról és a granulocytá-makrofág (GM) kolónia stimulációját fokozza, továbbá szinergikus aktivitással bír egyéb citokinekkel, mint G-CSF, GM-CSF, valamint kapcsolatban áll a CTACK, SCF és IL-16 faktorokkal is. A nyolcból 4 molekula esetében a koncentráció meghaladta a 100 pg/ml szintet: G-CSF, IP-10, MIG, SDF-1alpha. IP-10 és MIG, amelyek azonos receptorral rendelkeznek (CXCR3). A CXCR3 kemokin receptor szabályozza a Th1 lymphocytákat és liganddal kapcsolódik: MIG (CXCL-9), IP-10 (CXCL-10) és I-TAC (CXCL11).

A kemokinek a sebgyógyulásban is szerepet játszanak. A sebgyógyulás korai stádiumába tartozik a hemostasis, gyulladás és proliferáció. A kései sebgyógyulás a remodelling fázisa. Az IP-10 és I-TAC a proliferáció és a remodelling folyamatában kulcsfontosságú, míg az IL-8 (CXCL-8) a gyulladásban játszik szerepet. Az MCP-1 (CCL-2) főleg a gyulladásos és a proliferációs fázisban aktív a sebgyógyulás során, az IFN-gamma pedig az angiogenesisben. Az SDF-1alpha (CXCL-12) a korai, proliferációs folyamatok részese. Azok a citokinek, amelyek az RD csoportokban felszaporodtak, főleg a sebgyógyulás korai fázisára jellemzőek, de az IP-10, ami már inkább a proliferációért és remodellingért felelős a klinikummal összhangban a makula off RRD és a PVR csoportban emelkedett ki. Tanulmányunk rámutat a PVR kórétanáján a kemokinek sebgyógyulásban (főleg a kései fázisban) kiemelt szerepére.

A HGF, IFN-gamma, IL-6, IL-16, MIF, MCP-1 minden RD csoportban meghaladta a kontroll értékét. Az IL-8 főleg a makula off RRD és PVR esetén haladta meg a ERM esetében mért értékeket. A HGF, MIF, and MCP-1 1 ng/ml üvegtesti koncentrációja is figyelemre méltó makula on, makula off RRD és PVR környezetben. A HGF az egyik olyan citokin, ami a csontvelő stromális sejtjei termelnek és közvetve szabályozza a haematopoiesist. Matsuda-Hashii és mtsai a stromális sejtek tanulmányozása során kimutatták, hogy a HGF autokrin regulátor, azaz képes a vérképzéshez szükséges mikro környezet fenntartását biztosítani a proliferáció és adhézió stimulálásával az extracelluláris matrixhoz és az IL-11, SDF-1alpha és SCF termelés fokozza. Lashkari és munkacsoportja a HGF szerepét tanulmányozta a PVR során humán donor szemekben és kimutatta, hogy a HGF hatékony kemoattraktív kemokin a humán RPE sejtekre, továbbá a HGF és a HGF receptor szabályozza az RPE normális működését és az RPE-hez kapcsolódó betegségeket, mint a PVR. Briggs és mtsai a HGF jelenlétét keresték a PVR membránokban és az üvegtestben és a subretinális folyadékban. Azt tapasztalták, hogy az RPE sejtek alakváltozással és migrációval reagálnak a HGF jelenétére.

Korábbi vizsgálatok feltárták az RRD és PVR közötti molekuláris különbségeket, Pollreis és mtsai több citokin upregulációját írták le RRD-ben ERM-hez képest: IL-6, IL-8, MCP-1 és IP-10 emelkedett szintjét találták. Josifovska és munkatársai 105 gyulladásos citokin vizsgálatát végezték a

subretinális folyadékból 12 beteg RRD esetében. Munkájuk során 37 citokin mutatott magasabb koncentrációt a nem RRD-ből származó üvegtesttel összehasonlítva. A subretinális folyadék vizsgálata több nehézséget is felvet, egyrészt a PPV során az üvegtest már felhígul, mire a subretinális folyadék kinyerhető, hiszen a retinaleválás dinamikusan változik a beavatkozás során. Másrészt kontroll csoportot nehéz hozzá találni, hiszen egyéb pathológiában nem nyerhető subretinális folyadék, harmadrészt a volumene korlátozott és a mintavétel is kockázatosabb. Wladis és mtsai saját vizsgálatunkkal összhangban 10 olyan molekulát írtak le, amelyek PVR esetében eltértek a primer RRD és ERM-től: az IP-10, SCGF, SCF, G-CSF magasabb szintet ért el PVR esetén RRD-hez és ERM-hez hasonlóan. A kemoattrakció úgy tűnik kulcs szerepet játszik a PVR kialakulásában, így az IL-8 and IP-10 biomarkernek tekinthető. Az IL-6 és SCGF upreguláció alapján a PVR mintáink vélhetően a kései stádiumából származnak, krónikus gyulladással és kifejezett retina redőkkel. Roybal és csoportja szerint az előrehaladott PVR esetén elsősorban a monocyta válasz és az őssejt mozgósítás figyelhető meg (SDF-1).

Garweg munkájában 43-ból 39 üvegtesti citokin és 23 csarnokvízből nyert citokin szintjét mérte magasabbnak RRD esetében, kontroll csoportként MH szerepelt. Phakiás és pseudophakiás esetek között nem találtak különbséget. Zandi és mtsai ugyanazon 43 citokint vizsgálták RRD esetében és a PVR mérsékelt és előrehaladott formáját hasonlították MH-hoz. Eredményeik kimutatták, hogy PVR C2-D esetében magasabb volt a CCL27 (CTACK), CXCL12 (SDF-1), CXCL10 (IP-10), CXCL9 (MIG), CXCL6, IL-4, IL-16, CCL8 (MCP-2), CCL22, CCL15 (MIP-1delta), CCL19 (MIP-3beta) és CCL23 a kontrollhoz képest. Érdekes módon a C1 and C2-D PVR között nem mutatkozott különbség. Véleményük szerint a CCL19 jelölhető meg a PVR progressziójának korai kimutatására.

Vizsgálatunk korlátaként említhető, hogy a nagy számú vizsgált molekula komplexitásának értelmezéséhez limitált lehetőségeink és ismereteink vannak. Elsősorban az összefüggések feltárása még nem teljes. Az RRD és a PDR változó klinikai spektrumot képviselnek, amely számos variációt eredményezhet a mintákban. Továbbá a valódi upregulációról nehezen állítható, hogy ok vagy következmény, hiszen nem különíthető el, hogy az RD következménye, vagy az arra adott válasz miatt jön létre. Ezt a nehézséget azonban etikai okokból nehéz humán in vivo vizsgálatokkal igazolni, tekintve az üvegtesti minták nyerésének technikájára.

Munkánk távoli céljaként a PVR gyógyszeres kezelésének lehetőségeit szeretnénk bővíteni, de ehhez még hosszú utat kell megtenni. A korábbi és saját vizsgálataink alapján a HGF, IFN-gamma, IL-6, IL-8, MCP-1, MIF és IP-10 lehetnek azon molekulák, amelyek biomarkerként szolgálhatnak RRD-ben. A CTACK, G-CSF, MIG, IP-10, SCF, SCGF-beta és SDF-1alpha pedig a PVR patogenezisében vesznek részt és potenciális biomarkerei lehetnek a PVR kockázatának. Az SCF és G-CSF eltérése makula off és on RRD között a sikeres műtét után jelentkező korlátozott látásfunkció részleges magyarázatát adhatják.

A retinaleválás ellátásának nehézségei és kihívásai miatt számos kutatócsoport dolgozik a PVR lehetséges nem sebészi megoldásainak kifejlesztésén. Pennock és mtsai javaslatára alapján a ranibizumab lehetséges profilaktikus hatással rendelkezhet PVR esetén. Tapasztalatuk szerint a ranibizumab kísérletes körülmények között csökkenti az üvegtest bioaktivitását. Több kutatócsoport számos hatóanyagot tesztelt a PVR megelőzése érdekében, pl. Kunikata az intravitreálisan adott triamcinolone acetone (IVTA) igyekezett csökkenteni a fotoreceptorok károsodását. Munkájukban azt találták, hogy az IVTA csökkentette a csarnokvízben az MCP-1, MIP-1 β , és IP-10 szinteket RRD esetén. Asaria leírta, hogy 5-fluorouracil és LMWH (alacsony

molekula tömegű heparin) adjuváns alkalmazása jelentősen csökkenti a posztoperatív PVR incidenciáját. Sadaka üvegtestbe adott methotrexate infúziót alkalmazott PPV közben magas PVR kockázatú RRD esetén és azt találták, hogy ezen módon csökkenthető a PVR kockázata. Kawahara statinok használatát javasolta, amelyek a hegek összehúzódását dózis függő módon képesek gátolni PDR esetében in vivo PVR modellben. Mysore szintén a statinok preventív adását tanulmányozta humán RPE sejtkultúrában, tapasztalatuk szerint a PPV utáni PVR megelőzésében ígéretes szer. Állatmodellben vizsgálták továbbá az alábbi hatóanyagokat: transzglutaminase 2, polyether ionophore salinomycin. A gyógyszeres terápiában klinikailag hatásos PVR prevenciók szert nem sikerült még megalkotni, ezért továbbra is a mikrosebészeti eljárások a leghatékonyabbak, erre épülő algoritmusok alkalmazhatók.

Munkánkat citáló közlemények közül kiemelendő Prasad közleménye, amely a biomarkerként azonosított citokinek jelenlétét és komplex eltérését megerősíti. A PDR vonatkozásában is hivatkoznak közleményeinkre, Mason metaanalízisében idézi eredményeinket az PDR kapcsán, Shi a szisztémás gyulladásregulátor fehérjék és azok üvegtesti jelenléte közötti összefüggések elemzésekor támaszkodott munkánkra.

Az eredményeket két csoportba osztva ismertettük, az elsőben a PVR szerepét vizsgáltuk a retinaleválás vonatkozásában, a második vizsgálatban a makula helyzetének jelentőségére összpontosítottunk. Mindkét tényező, a PVR és a makula helyzete klinikailag alapjaiban határozza meg a műtét sikerét és a gyógyulást, ezeket támasztották alá az üvegtest biokémiai eltéréseinek komplex összefüggései.

Összefoglalva az alábbi különbségeket találtuk az alcsoportok között.

Citokinek, melyek koncentrációja makula off RRD-ben szignifikánsan magasabb, mint makula on RRD-ben: G-CSF, SCF. (A két molekula közötti szinergizmus a hematopoiesisben kimutatott. SCF támogatja a G-CSF-t. A sejtcikluson együtt direkt proliferatív hatást érnek el.)

Citokinek melyek koncentrációja szignifikánsan magasabb PVR-ben makula on RRD-hez képest: IL-1ra, IL-5, IL-9, M-CSF, MIP-1alpha, TRAIL.

A HGF, IFN-gamma, IL-6, IL-8, MCP-1, MIF, IP-10 a retinaleválás biomarkereiként szolgálhatnak a jövőben. A CTACK, G-CSF, MIG, IP-10, SCF, SCGF-beta, SDF-1alpha szerepet játszanak a PVR patofiziológiájában és biomarkerként, terápiás targetként szolgálhatnak. Az SCF és G-CSF koncentrációjában talált emelkedés (makula off RRD-ben makula on RRD-hez képest) eddig ismeretlen molekuláris útvonal révén felelős lehet a makula off retinaleválások rosszabb prognózisáért. A VEGF, IL-18, MCP-1, IP-10, SDF-1alpha a PDR biomarkerei lehetnek.

A vizsgált molekulák közül a CTACK, eotaxin, G-CSF, IP-10, MIG, SCF, SCGF-beta, SDF-1alpha koncentrációja szignifikánsan magasabb PVR-ben makula on RRD-hez és ERM-hez képest:

Ezek olyan kemokinek, amelyek kulcsszerepet játszanak a T-lymphocyták toborzásában és funkciójában. Az IP-10, MIG közös receptoron hatnak (CXCR3): Th1 lymphocytá migrációt szabályozzák.

A PVR kialakulásában fontos szerep azon kemokineknek tulajdonítható, melyek a sebgyógyulás proliferáció, illetve szöveti remodelling fázisában vesznek részt. PVR-ben és makula off RRD-ben szignifikánsan magasabb citokin szint mérhető makula on RRD-hoz képest.

Az intravitreális citokin expresszió és a makula lutea helyzete, illetve a PVR jelenléte között korreláció mutatható ki.

6. Új eredmények összefoglalása és klinikai jelentőségük

A kitűzött céloknak megfelelően az alábbi új eredményeket foglaltuk meg.

1. Magyarországon elsőként írtuk le az OCTA alkalmazását a szemészetben és írtuk le morfológiailag a retina és chorioidea érszerkezeti változásait antiVEGF gyógyszerrel kezelt nAMD-ben.
2. Kimutattuk OCTA segítségével, hogy az aktív CNV-vel járó nAMD miatt antiVEGF kezelésben részesülő betegek retinális érsűrűsége csökken az azonos korú kontrollhoz képest egy évvel a kezelés megkezdése után. Megállapítottuk, hogy a hatóanyag és a kezelési protokolltól független az érsűrűség csökkenés.
3. Leírtuk OCTA-val, hogy a makula érsűrűségét csökkenti az nAMD miatt hosszú távon alkalmazott antiVEGF kezelés. Az érsűrűség csökkenés kifejezettebb a felszínes plexusban a mély plexushoz képest hosszútávú kezelés kapcsán.
4. Igazoltuk, hogy a retina érsűrűség csökken RRD ellenes műtét után a felszínes és mély plexusokban. A mély plexus elsődlegesen a korai posztoperatív időszakban érintett, míg a felszínes plexus sűrűsége és az áramlásmentes terület károsodása hosszabb távon alakul ki.
5. OCT vizsgálattal meghatároztuk, hogy uveitis során a retina vastagság fokozódik: AU esetén a perifoveális területen, IMU esetén a centrumban és perifoveálisan egyaránt. Az érhártya vastagsága AU és IMU esetén nem fokozódott a kontrollhoz képest ellentétben a hátsó uveitissel.
6. OCT segítségével kimutattuk, hogy POE miatt végzett PPV után a retina vastagsága nem változik, de az érhártya vastagsága jelentősen csökken.
7. Kimutattuk, hogy az üvegtestben lévő citokinek, kemokinek és növekedési faktorok a RRD különböző formáiban a PVR függvényében eltérő mintázatot mutatnak, amelyek biomarkerként szolgálhatnak a kórjóslat során.
8. Vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy a makula helyzete jelentősen meghatározza az üvegtesti citokinek, kemokinek és növekedési faktorok jelenlétét RRD során. Az azonosított fehérjék biomarkerei lehetnek a PVR kockázat becslésének és a személyreszabott PVR megelőző vagy csökkentő kezelések alapjait képezhetik.

7. Summary of new results and their clinical relevance

We summarize our results according to the objectives.

1. First description of OCTA application in ophthalmology was given in Hungary, morphological description of the retina and choroid was provided of eyes with antiVEGF treated nAMD.
2. We demonstrated by OCTA that patients with nAMD receiving antiVEGF therapy due to active CNV have lower retinal vascular density than age-matched control subjects one year after therapy initiation. The agent used to treat and the regimen used for treatment did not result in a difference in vascular density.
3. We described by OCTA that the vascular density of the macula was lower in the foveal area and the superficial retinal plexus in AMD patients after long-term anti-VEGF treatment. Long-term anti-VEGF treatment in nAMD reduces the vascular density of the superficial retinal plexus to a greater extent compared to the deep retinal plexus.
4. OCTA demonstrated a significant reduction in the superficial and deep regions of the macular vasculature after the repair of RRD. The deep area is more affected in the early postoperative period and the superficial region and the extent of the non-flow area are more involved after a longer postoperative time.
5. The retinal thickening was determined by OCT in uveitis: in AU only the perifoveal region, in IMU the central and perifoveal regions are affected. Choroid thickening was not present in AU and IMU in contrast with posterior uveitis.
6. We showed with the application of OCT that POE the retinal thickness remained unchanged, but the choroidal thickness decreased significantly after PPV due to POE.
7. We demonstrated the different patterns of cytokines, chemokines and growth factors of the vitreous in different forms of RRD in correlation with PVR, which can be used as biomarkers in the prognosis.
8. We proved that the position of macula in RRD significantly influence the presence of cytokines, chemokines and growth factors of the vitreous. The detected proteins may serve as biomarkers to estimate the possibility of PVR formation and may help to invent personalized therapeutic strategies to slow down or prevent PVR.

8. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények listája

1. **Resch M**, Németh C, Barcsay G, Ecsedy M, Borbándy Á, Géhl Z, Balogh A, Szabó A, Nagy ZZ, Papp A. Szemfenéki érfestés festék nélkül: Az optikai koherencia tomográfia alapú angiográfia exszudatív típusú időskori makula degenerációban [Angiography of the ocular fundus without dye: Optical coherence tomography based angiography in exsudative age-related macular degeneration]. *Orv Hetil.* 2016;157:1683-1690 **IF: 0,349 Q4**
2. **Resch MD**, Balogh A, Deák GG, Nagy ZZ, Papp A. Vascular density in age-related macular degeneration after one year of antiVEGF treatment with treat-and-extend and fixed regimens. *PLoS One.* 2020;15(2):e0229388. **IF: 3,240 Q1**
3. **Resch MD**, Balogh A, Kurth T, Nagy ZZ, DeBuc DC, Papp A. Atrophy of retinal vessels in neovascular age-related macular degeneration following long-term treatment with 20 intravitreal anti-VEGF injections. *BMC Ophthalmol.* 2022;22:469. **IF: 2,086 Q2**
4. **Resch MD**, Balogh A, Lászik G, Nagy ZZ, Papp A. Association between retinal vessel density and postoperative time after primary repair of rhegmatogenous retinal detachment. *PLoS One.* 2021;16(10):e0258126. doi: 10.1371/journal.pone.0258126. **IF: 3,240 Q1**
5. Géhl Z, Kulcsár K, Kiss HJ, Németh J, Maneschg OA, **Resch MD**. Retinal and choroidal thickness measurements using spectral domain optical coherence tomography in anterior and intermediate uveitis. *BMC Ophthalmol.* 2014;14:103. **IF: 1,020 Q2**
6. Maneschg OA, Volek E, Németh J, Somfai GM, Géhl Z, Szalai I, **Resch MD**. Spectral domain optical coherence tomography in patients after successful management of postoperative endophthalmitis following cataract surgery by pars plana vitrectomy. *BMC Ophthalmol.* 2014;14:76. **IF: 1,020 Q2**
7. **Resch M**, Balogh A. Proliferatív vitreoretinopátia. [Proliferative vitreoretinopathy] *Szemészet* 2022; 159: 51-61. [Hungarian]
8. Balogh A, Milibák T, Szabó V, Nagy ZZ, **Resch MD**. Position of macula lutea and presence of proliferative vitreoretinopathy affect vitreous cytokine expression in rhegmatogenous retinal detachment. *PLoS One.* 2020;15(6):e0234525. doi: 10.1371/journal.pone.0234525. **IF: 3,240 Q1**
9. Balogh A, Milibák T, Szabó V, Nagy ZZ, Kaarniranta K, **Resch MD**. Immunological biomarkers of the vitreous responsible for proliferative alteration in the different forms of retinal detachment. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):491. doi: 10.1186/s12886-020-01745-x. **IF: 2,209 Q2**
10. **Resch MD**, Balogh A. A retinaleválás kórisméje és gyógyítása. [Diagnosis and treatment of retinal detachment.] *Orvostovábbképző Szemle.* 2018;25:35-41. [Hungarian]
11. Papp A, Nagy ZZ, **Resch M**. Új fejlesztések a neovasculáris AMD kezelésében. [New developments in the treatment of neovascular AMD] *Orvostovábbképző Szemle* 2022;29:28-33. [Hungarian]

9. Tudománymetriai paraméterek

Könyvrészletek száma: 10

Tudományos folyóiratcikkek száma: 112

Első szerzős folyóiratcikkek száma: 32 (összes hivatkozás: 279)

Utolsó szerzős folyóiratcikkek száma: 21 (összes hivatkozás: 115)

Az utolsó tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2006-) teljes tudományos folyóiratcikkek száma: 89 (összes hivatkozás: 788)

Az utolsó 10 év (2016-2026) tudományos, teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma: 52 (összes hivatkozás: 357)

Független hivatkozások száma: 882

Hivatkozások teljes száma: 1057

Hirsch index: 20

Összesített impakt faktor: 140,866