

**A retinális képalkotó diagnosztika szerepe
a glaukóma
korai felismerésében és követésében**

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Dr. Ajtony Csilla

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel

Témavezető: Prof. Dr. Dóczi Tamás

Prof. Dr. Biró Zsolt

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
Szemészeti Klinika

Pécs

2010

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
BEVEZETÉS	4
SCANNING LÉZER OFTALMOSZKÓPIA	9
SCANNING LÉZER POLARIMETRIA	12
OPTIKAI KOHERENCIA TOMOGRÁFIA	15
1. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	26
1.1. STRUKTÚRA-FUNKCIÓ KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA.....	26
1.2. MORFOLÓGIAI ÉS FUNKCIONÁLIS PARAMÉTEREK PREPERIMETRIÁS GLAUKÓMÁBAN	27
1.3. A SZEMNYOMÁS ÉS A LÁTÓIDEGROST PUSZTULÁS KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA	28
1.4. MORFOLÓGIAI VÁLTOZÁSOK A PREPERIMETRIÁS GLAUKÓMA PROGRESSZIÓJÁBAN.....	29
2. CÉLKITŰZÉSEK	30
2.1 STRUKTÚRA-FUNKCIÓ KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA.....	30
2.2 MORFOLÓGIAI ÉS FUNKCIONÁLIS PARAMÉTEREK PREPERIMETRIÁS GLAUKÓMÁBAN	30
2.3. A SZEMNYOMÁS ÉS A LÁTÓIDEGROST PUSZTULÁS ÖSSZEFÜGGÉSÉNEK VIZSGÁLATA	31
2.4. MORFOLÓGIAI VÁLTOZÁSOK A PREPERIMETRIÁS GLAUKÓMA PROGRESSZIÓJÁBAN.....	31
3. BETEGANYAG ÉS MÓDSZER	32
3.1. STRUKTÚRA-FUNKCIÓ KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA.....	32
3.2. MORFOLÓGIAI ÉS FUNKCIONÁLIS PARAMÉTEREK PREPERIMETRIÁS GLAUKÓMÁBAN	34
3.3. A SZEMNYOMÁS ÉS A LÁTÓIDEGROST PUSZTULÁS ÖSSZEFÜGGÉSÉNEK VIZSGÁLATA	35
3.4. MORFOLÓGIAI VÁLTOZÁSOK A PREPERIMETRIÁS GLAUKÓMA PROGRESSZIÓJÁBAN.....	36
4. EREDMÉNYEK	38
4.1. STRUKTÚRA-FUNKCIÓ KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA	38
4.2. MORFOLÓGIAI ÉS FUNKCIONÁLIS PARAMÉTEREK PREPERIMETRIÁS GLAUKÓMÁBAN	42
4.3. A SZEMNYOMÁS ÉS A LÁTÓIDEGROST PUSZTULÁS ÖSSZEFÜGGÉSÉNEK VIZSGÁLATA	43
4.4. MORFOLÓGIAI VÁLTOZÁSOK A PREPERIMETRIÁS GLAUKÓMA PROGRESSZIÓJÁBAN.....	49
5. MEGBESZÉLÉS	53
5.1. STRUKTÚRA-FUNKCIÓ KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA.....	53
5.2. MORFOLÓGIAI ÉS FUNKCIONÁLIS PARAMÉTEREK PREPERIMETRIÁS GLAUKÓMÁBAN	55
5.3. A SZEMNYOMÁS ÉS A LÁTÓIDEGROST PUSZTULÁS ÖSSZEFÜGGÉSÉNEK VIZSGÁLATA	57
5.4. MORFOLÓGIAI VÁLTOZÁSOK A PREPERIMETRIÁS GLAUKÓMA PROGRESSZIÓJÁBAN.....	58
6. AZ ÉRTEKEZÉS EREDMÉNYEINEK ÖSSZEFOGLALÁSA, AZ ÚJ EREDMÉNYEK GYAKORLATI JELENTŐSÉGE	61
6.1. STRUKTÚRA-FUNKCIÓ KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA.....	61
6.2. MORFOLÓGIAI ÉS FUNKCIONÁLIS PARAMÉTEREK PREPERIMETRIÁS GLAUKÓMÁBAN	61
6.3. A SZEMNYOMÁS ÉS A LÁTÓIDEGROST PUSZTULÁS ÖSSZEFÜGGÉSÉNEK VIZSGÁLATA	62
6.4. MORFOLÓGIAI VÁLTOZÁSOK A PREPERIMETRIÁS GLAUKÓMA PROGRESSZIÓJÁBAN.....	62
IRODALOMJEGYZÉK	63
AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK	80
AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁVAL KAPCSOLATOS PREZENTÁCIÓK	81
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	86

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AGIS	advanced glaucoma intervention study
ANOVA	analysis of variance (variancia analízis)
AROC	area under the ROC
AVG	average (átlag)
BCVA	best corrected visual acuity (korrigált látásélesség)
CD-OCT	color doppler OCT
CNTGS	collaborative normal tension glaucoma study
DLS	differencial light sensitivity
EOCT	endoszkópiás OCT
GDx	SLP készülék gyári neve
GDxFCC	GDx fixed corneal compensation
GDxVCC	GDx variable corneal compensation
GDxECC	GDx enhanced corneal compensation
GON	glaukómás opticus neuropathia
GPA	guided progression analysis
GPS	glaucoma probability score
HRT	Heidelberg retina tomograph
IOP	intraocular pressure (szemnyomás)
IVUS	intravascular ultrasound
LDV	laser doppler velocimetry
MD	mean deviation
MRA	Moorfields regression analysis
MRI	magnetic resonance imaging
MS	mean sensitivity
NFA	nerve fiber analyser
NFI	nerve fiber indicator
OCT	optikai koherencia tomográfia
PG	perimetric glaucoma
PPG	preperimetric glaucoma
PSD	pattern standard deviation
SAP	standard automata perimetria
SD	standard deviáció
SITA	swedish interactive test algorithm
SLDF	scanning laser doppler flowmetry
SLO	scanning lézer ophthalmoszkópia
SLP	scanning lézer polarimetria
StratusOCT	optikai koherencia tomográf készülék (time-domain)
RNFL	retinal nerve fiber layer (retinális idegrostréteg)
ROC	receiver operating characteristics
r	korrelációs koefficiens
R ²	regressziós koefficiens
TCA	topographic change analysis
TSNIT	temporal-superior-nasal-inferior-temporal

BEVEZETÉS

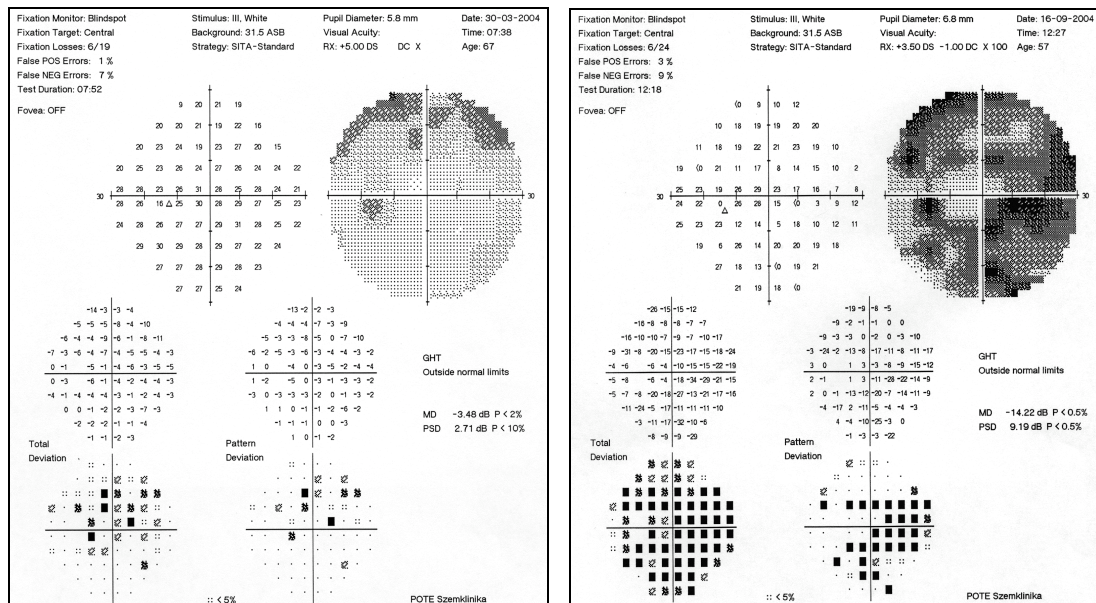
A glaukóma, magyar nevén zöldhályog, egy betegségcsoport, egyike az opticus neuropathiáknak, melynek közös jellemzője a retinális ganglionsejtek és axonjaik krónikus, progresszív, visszafordíthatatlan pusztulása. Két alapvető formája ismert: a primer és a szekunder, az utóbbi valamilyen egyéb szemészeti vagy általános betegséghez társul. Mindkét formán belül két típus különíthető el a csarnokzug állapota szerint: a nyitott és a zárt-zugú glaukóma.

A betegség kb. 60.5 millió embert érint a világon, ennek kb. 13%-a Európában fordul elő. A lakosság elöregedése miatt ez a szám 2020-ra közel 80 millióra jósolható. A kétszemes vakok száma a betegség következtében jelenleg a világon mintegy 4.5 millió a nyitott-zugú, míg 3.9 millió a zárt-zugú glaukómák esetén, mely szintén további növekedést mutat az elkövetkező 10 évben, 5.9 millió illetve 5.3 millió az előbbi csoportosítás szerint. [Quigley 1996, Michelson 2001, Quigley 2006]. A világ vaksági statisztikái szerint a 2. helyet foglalja el.

A kaukázusi népességben mintegy 80%-ban a primer nyitott-zugú glaukóma dominál, Európában található az összes eset közel 25%-a. Ugyanezen népességben a betegség prevalenciája a 40 év fölötti populációban 1.5-3.0% [Németh 2005, Vaahtoranta-Lehtonen és mtsai 2007], incidenciája a 40-50 éves korcsoportban 30/100 ezer lakos, de ez a szám 80-ra emelkedik 60 éves korra, sőt 180-ra a 70 évesek körében [Burr és mtsai 2007].

A látóidegrostok strukturális átrendeződése és a látóidegfő extracelluláris szerkezetének patológiás átalakulása révén alakul ki a betegség két fő klinikai jellemzője: a típusos glaukómás látóidegfő excavatio és a következményes – a látóidegrostok íves lefutásának megfelelő elrendezésben kialakuló – jellegzetes látótér kiesés. Az utóbbi kezdetben a beteg által gyakorlatilag nem észrevehető, leggyakrabban paracentrális szkotómákban

jelentkezik. A betegség előrehaladtával ezek a felső illetve az alsó látótérfélben összefolyó íves szkotómákat alkotnak, mígnem a végstádiumban ez csőlátótérre szűkül.



1. Ábra Automata küszöbperimetriás regisztrátum korai, íves paracentrális szkotómát ábrázoló (bal oldali kép) és csaknem végstádiumú, csőlátóterű (jobb oldali kép) glaukómás károsodásban.

A beteg látásélessége csaknem a végstádiumig, a csőlátótér stádiumában is teljes maradhat, amennyiben egyéb, nem glaukómás ok kizárható. Amikor az éleslátást biztosító maculáris rostok is elpusztulnak, ami egyben a betegség végstádiumát jelenti, a látásélesség is fokozatosan csökken, teljes vakság alakulhat ki, maradék kis temporális látótérszigetettel.

Az elsődleges nyitott-zugú glaukóma tünete szegény, nem jár hirtelen, fájdalommal járó szemnyomásemelkedéssel, a felismert esetek 50%-ra becsülhetők [Quigley 2006]. Egyes felmérések szerint még ennél is nagyobb arányú, akár 67%-os a fel nem fedezett, kezeletlen esetek száma [Burr és mtsai 2007]. A betegség folyamán kezdetben nem az éleslátásért felelős látóidegrostok pusztulnak, ezek a betegség legvégén károsodnak, ezért mire a beteg számára észrevehető látótérkiesést illetve látásélesség csökkenés mutatkozik, javarészt már előrehaladott stádiummal állunk szemben.

A tudomány jelen állása szerint a glaukóma nem gyógyítható, de korai felismeréssel és megfelelő terápiával az esetek nagy részében a beteg számára a funkcionálisan jelentős látásromlás megelőzhető, a folyamat lassítható. Ez a

magyarázata annak, miért olyan fontos a korai elváltozások kimutatása, lehetőség szerint a betegség korai szűrése [Greaney és mtsai 2002, Shah és mtsai 2006, Tóth és mtsai 2006].

A retinális látóidegrostréteg (Retinal Nerve Fiber Layer, RNFL) veszteséget a glaukómás károsodás első jeleként már korábban megfigyelték [Tuulonen és mtsai 1993]. Fontos a látóidegfő és a peripapillaris látóidegrostréteg vizsgálata és nyomonkövetése a betegség folyamán. Ez megvalósítható a látóidegfő gondos biomikroszkópiás megtekintésével, fotodokumentációval. Az ilyen szubjektív vizsgálómódszerek az adott rostpopuláció tetemes csökkenése mellett adnak csak pozitív eredményt, a kimutatható látótérkiesés – hisztológiai vizsgálatokra hagyatkozva – a látóidegrostréteg 25-40%-os vesztesége mellett detektálható priméren [Quigley és mtsai 1989, Kerrigan-Baumrind és mtsai 2000].

Hogyan diagnosztizáljuk a glaukómát?

A betegség folyamatában feltételezhető, hogy a strukturális változások megelőzik a funkcionálisan mérhető károsodást [Sommer és mtsai 1991].

A három „arany-standard” vizsgálómódszerünk: a szemnyomásmérés, a látótér tesztelése és a látóidegfő biomikroszkópiás, binocularis megtekintése. Ezeket együttesen értékelve a glaukómás károsodást mind morfológiai, mind funkcionális oldalról felmérhetjük és a betegség adott stádiumát megállapíthatjuk.

A szembelnyomás (intraocular pressure = IOP)

A glaukómák jelentős részében a csarnokvíz elvezetés blokkolt, melynek leggyakoribb oka a csarnokzugban, a trabekuláris rendszerben a csökkent csarnokvízfolyási kapacitás. A fokozatos szemnyomásemelkedés továbbra is a glaukómás optikus neuropátia egyik legfontosabb rizikófaktora mind a betegség kialakulásában mind annak progressziójában, ezért a szemnyomás időszagos, rendszeres monitorozása elengedhetetlen [AGIS 2000]. A

szemnyomásmérésben jelenleg legelterjedtebben használt Goldmann applanációs tonometria az a standard vizsgáló módszer, mellyel 0.5 Hgmm pontossággal tudjuk az aktuális szemnyomás értékét meghatározni [Sandhu és mtsai 2005]. Ez a technika aranystandard vizsgáló módszerként is szerepel újabb technikák megítélésében, standardizálásában. Annak ellenére hogy a műszer kellően precíz mérést tesz lehetővé, a szemnyomás megállapítása nem minden esetben a glaukóma pontos indikátora. Egyedenként változó mértékű a szemnyomás rövid- és hosszútávú fluktuációja, és alacsony szemnyomás mellett sem zárhatjuk ki a glaukóma lehetőségét. Ezen felül a szemnyomás mértéke nem ad felvilágosítást a már meglévő vagy kialakuló károsodás mértékére. Ezért kell tudnunk, hogy a glaukóma diagnózisában ezt az adatot csak egyéb paraméterekkel, elsősorban a látóidegfőn talált glaukómás károsodással és a következményes látótér defektussal együtt értelmezhetjük.

A látótér vizsgálata

A látótér károsodása a glaukómás károsodás mértékének funkcionális mutatója, ez azt jelenti, hogy a betegségre jellemző aktuális vizuális funkciót képes detektálni. A látótér megőrzése glaukómás kezelésünk és a gondozásunk alapvető célja. A glaukómás látótérdefektus feltérképezésében a mai klinikai gyakorlatban nélkülözhetetlen az automata küszöbperimetria.

A látótérvizsgálattal egy adott háttérfelületen megjelenített objektumok (fénypontok) beteg által történő felismerése detektálható. Ennek alapja, hogy a retinális küszöbérzékenységnek megfelelően a vizsgált egyén érzékeli (látja) vagy nem érzékeli – ez az abszolút szkotóma – a prezentált jelet. A glaukómás károsodás során a retina fokozatos érzékenységcsökkenését tapasztaljuk, ennek detektálására pedig a küszöbperimetria alkalmas. A vizsgált egyén által jelzett válaszokat a műszer statisztikailag elemzi, majd egy normatív adatbázishoz viszonyítja (relatív szkotóma kimutatása). Az eredmény leginkább egy térképhez hasonlítható, melyen a károsodott látótérkiesések kiterjedése és intenzitása mérhető.

Ezzel együtt a betegség korai detektálása és az ezt követő változás/progresszió monitorozása továbbra is kihívást jelent a klinikus számára egyrészt a vizsgálatok hosszútávú fluktuációja, másrészt – elsősorban a beteg részéről - szubjektív kivitelezése miatt.

A látóidegfő vizsgálata

Glaukómában a látóidegfő peremterületének diffúz vagy fokális csökkenése, az ún. cup/disc arány megváltozása a látóidegfő méretbeli és alakbeli eltérését, excavatióját okozza. A látóidegfő időszakos biomikroszkópiás megtekintése és dokumentálása a betegség hosszú és progresszív jellege miatt elengedhetetlen. Ez történhet rajzzal, mono vagy sztereo fotóval. Ezek a módszerek, bár megfelelőek, a változásokat nem mennyiségileg, csak minőségileg képesek megjeleníteni.

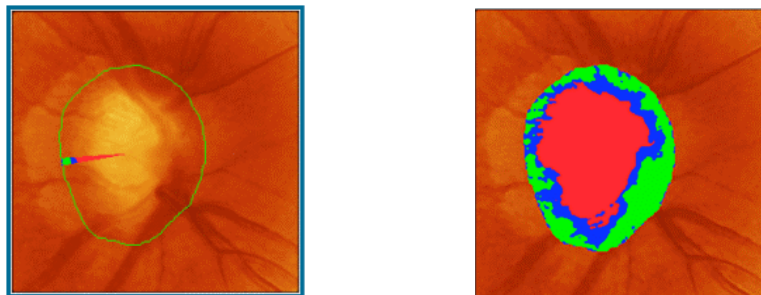
Korai glaukómás jelként értékelhető a már korábban említésre került retinális idegrostréteg csökkenés. A strukturális átrendeződés és progresszió detektálása a glaukóma diagnózisában és nyomonkövetésében alapvető. Ez a hagyományos módszerekkel nem megfelelően kivitelezhető, elsősorban azok minimális érzékenysége, szubjektivitása és nem kvantitatív jellege miatt [Wollstein és mtsai 2000, Jampel és mtsai 2009, Reus és mtsai 2010].

A modern retinális képalkotó diagnosztika

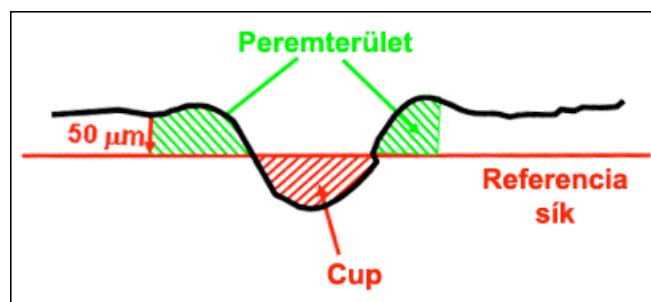
A fentieket egybevetve nem meglepő, hogy a retinális képalkotó diagnosztikai eljárások nagy fejlődésen mentek keresztül az elmúlt évtizedben és ma már a mindennapi klinikai gyakorlat részévé váltak [Greenfield és Weinreb 2008]. A scanning lézer oftalmoszkópia (scanning laser ophthalmoscopy, SLO), a scanning lézer polarimetria (scanning laser polarimetry, SLP) és az optikai koherencia tomográfia (optical coherence tomography, OCT) lehetőséget nyújtanak a látóidegfő dokumentálására, valamint a látóidegrostréteg objektív, kvantitatív, reprodukálható mérésére, nyomonkövetésére.

Scanning lézer oftalmoszkópia

A scanning lézer oftalmoszkóp (SLO - Heidelberg Retina Tomograph, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) volt az első diagnosztikus eszköz, mely 1991-ben került kereskedelmi forgalomba HRT I néven. Azóta még két nagyobb szoftverfejlesztés történt, 2005 óta a legújabb modell a HRT 3. Röviden, a műszer 670 nm hullámhosszúságú vörös lézefénnyel 15 fokos szögben, 384x384 képpont (pixel) felbontású tomográfias optikai szeleteket képez a vitreoretinalis felszín és a papilla excavatio legmélyebb pontja közötti területen, a cup hátraboltságának távolságától függően 16-64 leképezési síkban, a látóidegfő és az azt körülvevő retinaterületről. A látóidegfő peremterületének és mélyedésének (cup) feltérképezéséhez referenciasíkot kellett megállapítani. Ezt a síkot a papilla temporalis oldalán, - ez az a terület amely a glaukómás rostpusztulás jellegéből adódóan legkevésbé valószínű, hogy változni fog -, a retinális felszín alatt 50 μm -rel határozták meg. Az a terület, ami e sík fölött van, az a papilla peremterülete, ami alatta, az a cup.

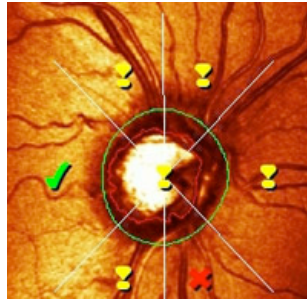


2. Ábra A látóidegfő képe a referencia sík helyének feltüntetésével (bal oldali kép), valamint a hamis színekódolt papilla kép (jobb oldali kép): zöld=peremterület, kék=perem meredeksége, piros=cup).

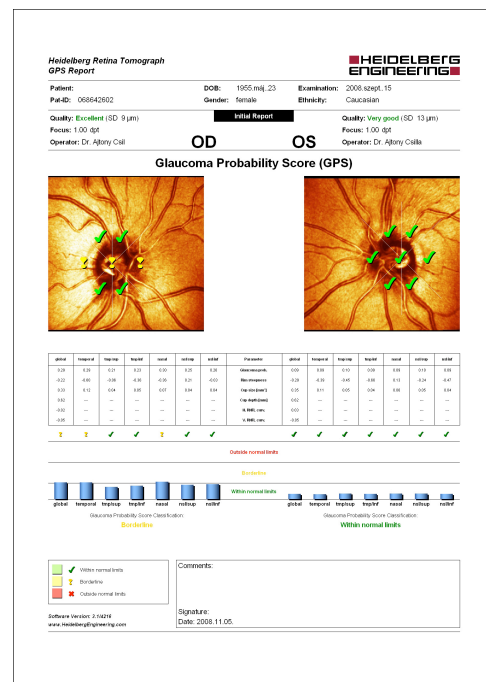


3. Ábra A referencia sík és ennek megfelelően a papilla mélyedése (cup) és a peremterület helyzete.

A látóideg fő 6 szegmensre osztott, a pontos lokalizáció a további szoftveres értékelésekhez szükséges. Ha a temporális horizontális metszéspontot 0°-nak vesszük, a vertikális felső metszéspontot 90°-nak, a nasalist 180°-nak illetve az alsó függőleges pontot 270°-nak, akkor temporális kvadránst, szuperotemporális és szuperonazális oktánst, nasalis kvadránst valamint inferonazális és inferotemporális oktánst kapunk.



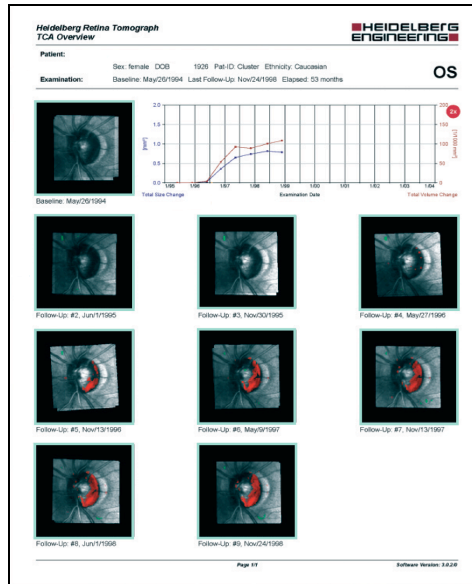
4. Ábra Scanning Lézer Oftalmoszkóp: a papilla és a peripapillaris régió tomográfias képe normatív adatbázishoz viszonyított, szoftver analízis jelöléssel (zöld=normál tartomány, sárga=határérték, piros=kóros)



5. Ábra Scanning Lézer Oftalmoszkópiás regisztrátum (bal oldali kép): jobb és bal szemre vonatkozó adatokkal és azok normatív adatbázishoz viszonyított értékeivel a papilla mélyedése (cup), a peremterület (rim) és a peripapillaris régió (RNFL) vonatkozásában. Felül egy színekódolt kép a peremterület (zöld), a cup lejtése (kék) és a cup területe (piros) szerint. Középen a perem felrajzolása utáni automata elemzés (minden szegmens normális tartományon belül, zölddel "kipipálva"), legalul pedig a peripapillaris rostrajzolat. Jobb oldali kép: a *Glaucoma Probability Score – GPS*- analízis szoftver a glaukóma valószínűségét jeleníti meg a perem manuális felrajzolása nélkül.

A készülék normatív adatbázissal rendelkezik, ehhez viszonyítja a talált értékeket. A *Moorfields Regression Analysis* szoftver - MRA - a papilla területe és a peremterület nagysága alapján, a normatív adatokhoz viszonyítva, értékeli a papilla kóros elváltozásait. Amennyiben a talált érték kívül esik a 99.9%-os konfidencia intervallumon, kórosnak (*abnormal*), ha a 95% és 99.9% közé esik, akkor határértéknek (*borderline*) minősül. Mindezen értékelés nemcsak a papilla egész területére, hanem a szegmensekre is külön-külön vonatkozik. Az automatikus számításhoz a papilla határát manuálisan ki kell jelölni, ami természetesen a vizsgálatot végző nagyfokú tapasztalatát és egyben szubjektivitását is magában rejti. A *Glaucoma Probability Score* szoftver (GPS) nem igényli a kontúrvonal felrajzolását, a glaukóma valószínűségét számítja ki a normatív adatokból felépített térbeli papillaképhez viszonyítva, mely adatok a látóidegfő és az azt körülvevő peripapilláris retina morfológiáját tükrözik (cup mérete, cup mélysége, a peremterület meredeksége, a horizontális és vertikális idegrostréteg alakzat). A számítást ebben az értékelési módozatban is a papilla egész területére és a szektorokra úgyszintén megkapjuk. Automata értékelő rendszer a glaukóma valószínűségét fogja megadni a talált morfológiai paraméterek alapján, egy 0-tól 1-ig terjedő skálán, mely 0.28 fölött határértéket, míg 0.64 fölött kóros eredményt jelent.

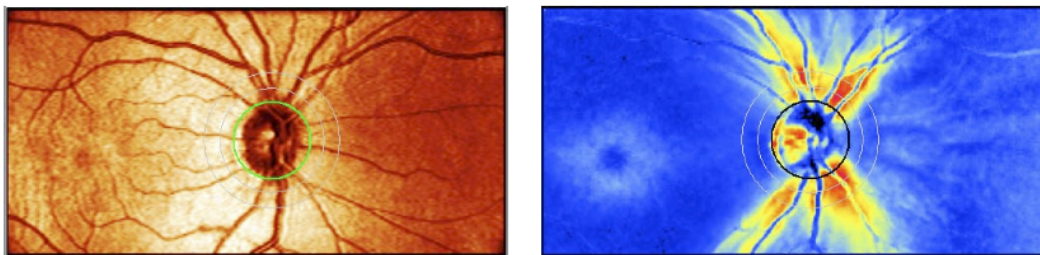
A glaukóma progresszív betegség, ezért a változás megítélése az egyik legfontosabb tényező a betegség nyomonkövetésében. Erre is alkalmas fejlesztések történtek a scanning lézer oftalmoszkópiában, az ún. *trend analízis* program, mely a sztereometrikus paraméterek változását dokumentálja az időben. Ez nem annyira használatos modul mint a *Topographic Change Analysis* (TCA), mely annak valószínűségét elemzi, hogy a rétegvastagságban talált változás valós progresszió vagy csupán a variancia lehetősége [Strouthidis és mtsai 2008, Oddone és mtsai 2009].



6. Ábra Scanning Lézer Oftalmoszkópiás regisztrátum: Progresszió analízis *Topographic Change Analysis* (TCA) a nyomonkövetés során bekövetkező károsodás jelölésével (piros jelzés, annak kiterjedésével együtt a papilla területében)

Scanning lézer polarimetria

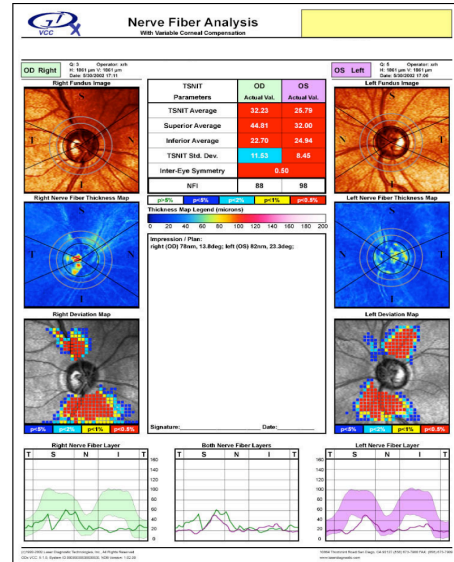
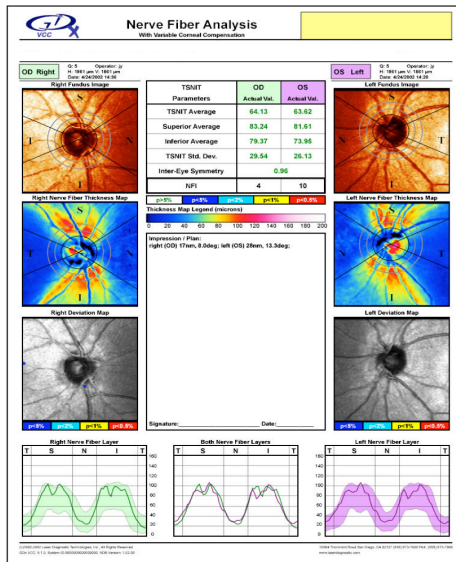
A scanning lézer polariméter Nerve Fiber Analyser I (NFA, Laser Diagnostic Technologies INC, San Diego, CA) néven került forgalomba 1993-ban, későbbiekben a készülék újabb szoftverfejlesztéseken és névváltozáson - GDx - (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA) ment át. A képalkotás alapja a retinalis idegrostok mikrotubuláris rendszerének polarizált fény hatására detektálható kettőtörésén alapszik. 780 nm hullámhosszúságú, infravörös közeli egymásra merőleges polarizált fény egy vízszintesen 40° , függőlegesen 20° területen (256x128 pixel) pásztázva halad át, a peripapillaris régió és a macula területét is átfogva.



7. Ábra Scanning lézer polariméter (GDx) szemfenéki kép, valamint színekódolt retinális rostrajzolat vastagsági térképével a peripapillaris és a maculáris régióra vetítve.

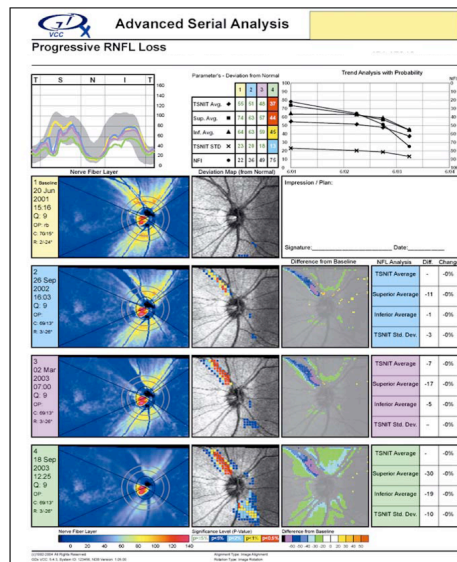
A látóidegrostokon áthaladó polarizált fény retardációt szenved, ami egy retardáció/rostvastagság koefficiens szerint a rostvastagság pontos meghatározását teszi lehetővé. Mivel a szaruhártya és a szemlencse szabályos szerkezete a polarizált fényt szintén retardációra késztesíti, ennek a kettőnek a kiküszöbölésére, kompenzációjára is szükség van. A vizsgálat során elsőként a macula területéről – ahol nincsenek idegrostok – készül felvétel, így a szaruhártya és szemlencse polarizációs hatását a szoftver rögzíti. A kapott adatokkal korrigálja (kompenzálja) a második, a papilla körüli retinaterületről készült felvétel adatait. A korábbi készülékek esetén fix kompenzáció történt (GDxFCC- fix corneal compensation), majd GDxVCC szoftverben variábilis, egyedi cornea kompenzáció valósult meg (variable corneal compensation). 2007-ben GDxECC (enhanced corneal compensation) néven újabb továbbfejlesztés történt. Itt nemcsak a cornea/lencse egyénre szabott kompenzációjára, hanem az ún. atípusos mintázat (atypical retardation pattern) nagyfokú kiküszöbölésére is megoldást találtak [Tóth és mtsai 2005, Sehi és mtsai 2007, Qiu és mtsai 2009].

A műszer előnye, hogy nem tágitott szembogár mellett lehet a felvételeket elkészíteni. A retinális roststruktúra elemzéséhez a szemfenéki kép mellett egy roststruktúrát ábrázoló színekódolt térkép, és ennek a normatív adatbázishoz viszonyított deviációs térképe, valószínűségi értékekkel, illetve a könnyebb értékelés elősegítésére, színekódoltan ábrázolódik. Ezen felül a peripapilláris rostvastagság objektív, összehasonlítható paraméterei számszerűen is megjelenítettek (TSNIT average, Superior average, Inferior average, TSNIT std. deviation, Inter-Eye symmetry) és egy automata értékelő rendszer (NFI) – *Nerve Fiber Indicator* -, mely a klinikai kipróbálás során a glaukómás károsodás megítélésében a legmegbízhatóbb mutatónak bizonyult.



8. Ábra Scanning lézer polarimetriás regisztrátum: (felülről lefelé haladva) a szemfenéki kép, alatta egy roststruktúrát ábrázoló színekódolt térkép, majd ennek a normatív adatbázishoz viszonyított deviációs térképe, valószínűségi értékekkel, színekódoltan. Az alsó 3 négyzetben egymás mellett a peripapilláris rostvastagság jobb és bal oldali szemre, valamint közepen összehasonlított lefutása egymásra fektetve, valamint számszerűen is megjelenített értékekkel (TSNIT average, Superior average, Inferior average, TSNIT std. deviation, Inter-Eye symmetry) és egy automata értékelő rendszer az NFI.

A scanning lézer polariméter is rendelkezik a betegség nyomonkövetésére alkalmas progresszió analízis szofverrel (9. Ábra).



9. Ábra Scanning lézer polarimetriás regisztrátum: progresszió analízis (Advanced Serial Analysis) a peripapilláris rostrajzolat egymásra fektetve az egymást követő vizsgálatok szerint, az egyes paraméterek csökkenése trend analízissel, majd a színekódolt kép, a valószínűségi kép az egymást követő vizsgálati időpontokban, és a regisztrátum jobb oldali oszlopában a látóidegrost pusztulás progressziójának térbeli megjelenítése, számszerű és százalékos rögzítéssel együtt.

Optikai koherencia tomográfia

A Pécsi Tudományegyetem Szemészeti Klinikáján 2002 óta működik a Stratus OCT készülék, vizsgálatainkat is e műszer segítségével végeztük. Az optikai koherencia tomográfia technikai hátterét, a gyakorlati alkalmazhatóságát részletesebben ismertetem.

Az optikai koherencia tomográfia, mint képalkotó eljárás

Az optikai koherencia tomográfia (Optical Coherence Tomography, OCT) nagy felbontást biztosító, keresztmetszeti képalkotó eljárás [Huang és mtsai 1991]. A laboratóriumi fejlesztéseket követően a kereskedelmi forgalomban az 1990-es évek közepén jelentek meg az első műszerek, a legutóbbi fejlesztésű, háromdimenziós képalkotásra alkalmas spectral-domain OCT nemrég került gyakorlati felhasználásra. Az ezt megelőző képalkotó diagnosztikus eszköz, a time-domain OCT (OCT I, OCT II, illetve Stratus OCT, Carl Zeiss Meditech, Dublin, CA) jelenleg nemzetközi viszonylatban szemészek által széleskörben használt képalkotó eljárás a macula betegségeiben, a vitreoretinális diagnosztikában illetve glaukómában.

Az interferometrián alapuló módszer során a 820 nm hullámhosszúságú fénysugár keresztüljutva a szöveteken, különféle eltolódással verődik vissza az egyes struktúrákról, akárcsak az ultrahang, vagy rádióhullám esetén, melynek idő- vagy frekvenciaeltolódása referenciasugárhoz viszonyított. A szemészetben használt első és második generációs készülékek fevételenként 100 (transverzális) x 500 (axiális) képpontot rögzítettek 1 másodperc alatt. Az árnyaltabb megjelenítés érdekében szürke vagy hamis szinkódolt skála a jel amplitúdójának megfelelően a struktúrák jobb elkülönítését segíti. Az ultrahanghoz képest a fény előnyei a vizsgálatnál: egyrészt a fény hullámhossza (~0.001 mm) rövidebb az ultrahangénál (~0.1 mm), ezért az OCT térbeli felbontóképessége sokkal jobb, másrészt az ultrahanggal ellentétben nem igényel vizsgálófej-szövet kontaktust vagy immerziós anyagot, mivel a levegő-szövet határon könnyen áthalad. A harmadik generációs

készülékek - ehhez tartozik a Stratus OCT- axiális szöveti felbontóképessége 8-10 μm , 512 (transverzális) x 1024 (axiális) képpontot rögzít 1.25 másodperc alatt. Megemelve az A-scanek számát, azzal a képminőség javul, de ezzel együtt a képalkotáshoz szükséges idő meghosszabbodik, ez a szemmozgások miatt mérési hibát is eredményezhet [Paunescu és mtsai 2004]. Keresztmetszeti szeleteket (tomográfia) képezve, szövettani metszetekhez hasonlítható minőségű képet kapunk, természetesen mindenféle szöveti károsítás nélkül. Ezért az OCT-t non-invazív biopsziának is nevezhetjük.

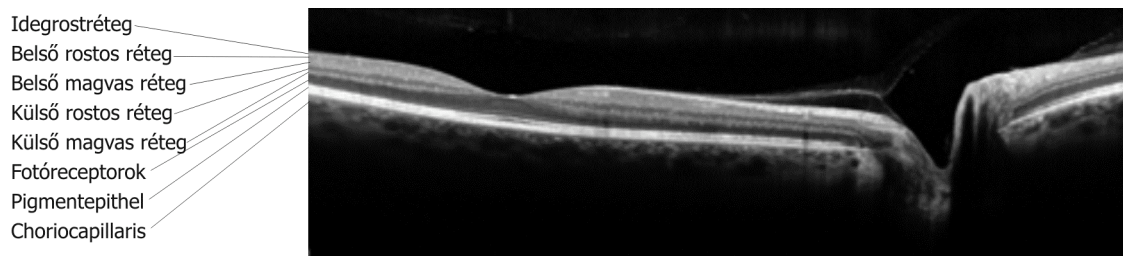
A módszer legelőször a szemészeti klinikai gyakorlatban került alkalmazásra. A biopszia tisztaságú kép és a non-invazív jelleg teszik ezen képalkotó eljárás felhasználhatóságát egyre széleskörűbbé. Ha összevetjük egyéb non-invazív radiológiai vizsgálómódszerekkel, a radiográfiával, computer tomográfiával, mágneses rezonanciával és az ultrahangos diagnosztikával, melyek a szervezet különféle strukturális elváltozásait hivatottak kimutatni, felbontóképességük 100 μm és 1 mm közt változik. Bizonyos betegségekben, beleértve a korai malignus elváltozásokat, sokkal nagyobb szöveti felbontóképességre van szükség a pontos diagnózis felállításához [Fujimoto és mtsai 2000].

A teljesség igénye nélkül, megemlíthető még gyakorlati alkalmazása a gasztroenterológia területén, ahol az endoszkópos OCT (EOCT) nagy felbontása előnyt jelent a betegségek korai diagnosztikájában, a biopszia helyének megválasztásában [Evans és mtsai 2006, Testoni és mtsai 2008, Consolo és mtsai 2008]. Olyan helyeken pedig, ahol biopszia vételére nincs is lehetőség, pl. a coronária erekben, ez a módszer kiválóan alkalmazható. A kardiológia, angiológia területét illetően az endovascularis OCT jól ábrázolja az érfalak meszes plakkjait, lipid depozitumait [Tearney és mtsai 2003, Stamper és mtsai 2006], az érfali disszekciókat, sztent trombózist, egyben rációfolva arra az elképzelésre, hogy a módszer működéséhez az optikailag tiszta, homogén közeg elengedhetetlen [Bourma és mtsai 2003, Farooq és mtsai 2009]. A gyakorlatban jelenleg használt konvencionális angiográfia illetve az intravascularis ultrahang (IVUS) mellett egyre biztatóbb felhasználásra számíthatunk, hiszen a szöveti felbontóképessége az előzőnél 10x nagyobb. Az

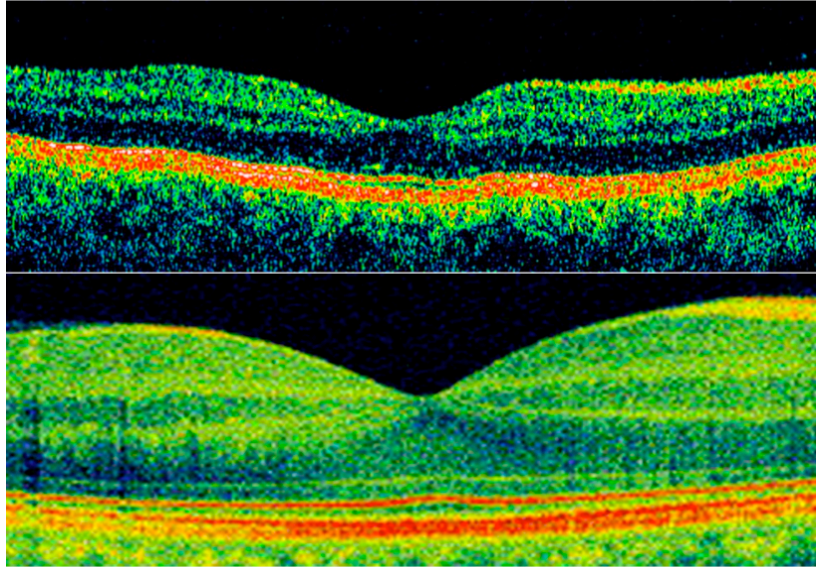
érfali plakk morfológiai meghatározása a sztenozisok rizikóbesorolásában elengedhetetlen mind a coronaria mind a carotis rendszerben. Az utóbbi esetén a mágneses rezonancia képalkotás (MRI), főként gadolinium kontrasztanyag alkalmazásával már igen jó plakk tipizálást biztosít. Az OCT technika, kevésbé megterhelő jellege miatt e területen, ugyanúgy mint a perifériás érfali betegségek diagnosztizálásában is biztos jövő elé néz. A bőrgyógyászat [Steiner és mtsai 2003], a tüdőgyógyászat [Coxson és mtsai 2008], a nőgyógyászat [Pitris és mtsai 1999, Escobar és mtsai 2004], az urológia [Tearney és mtsai 1997] az OCT technológia kiváló, szövettani biopsziához hasonlítható felbontóképességét használja fel a non-invazív diagnosztikában. Legújabban, pilot-study szintjén humán vonatkozásban is bizonyított az az optikai koherencia elvét hasznosító vizsgálati technika, mely során a vércukorszint folyamatos monitorozása is lehetségessé válik [Larin és mtsai 2002, Sapozhnikova 2006].

Az optikai koherencia tomográfia a szemészetben

Az OCT technikát legelőször a retina betegségeinek diagnosztizálására használták, annak elváltozásai szinte anatómiai pontossággal jeleníthetők meg. Az idegrostréteg, a pigmentepithelium és a choriocapillaris nagy reflektivitású, míg a belső és külső rostos réteg közepes intenzitással különül el az alacsony aktivitású magvas rétegektől. A fotoreceptor réteg alacsonyabb reflektivitású, a retina erei pedig magas intenzitásuk és a pigmentepithel és choriocapillaris reflexióra vetülő árnyék alapján azonosíthatók, míg a chorioidea nagyobb erei fekete úrként láthatók. Az OCT kép akár fekete fehér skálán,



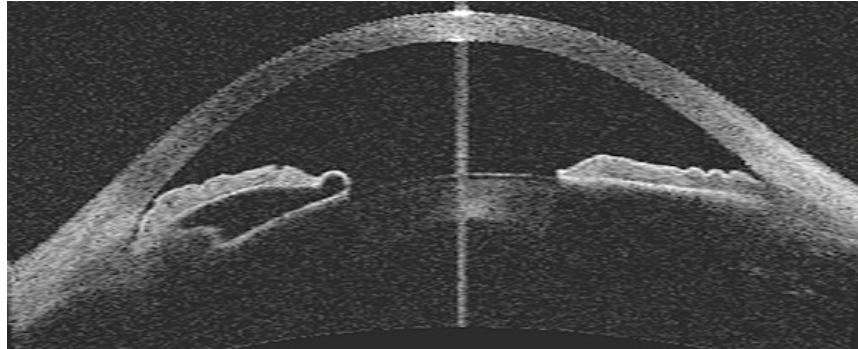
akár hamis színekkel rendszerben ábrázolható, a különféle reflexiójú struktúrák látványosabb elkülönítése érdekében (10. Ábra).



10. Ábra A retina részletgazdag ábrázolása a maculáris régió területéről time-domain OCT (felső ábra) illetve spectral-domain OCT (alsó ábra) szerinti részletgazdagságban.

A fent demonstrált részletgazdagság miatt a módszer számos, a retina valamint a vitreomaculáris határfelület diagnosztikájában használható, mint pl. maculaoedema, időskori macula degeneráció (AMD), choroidea érújdonképződés (CNV), pigmentepithel leválás (PED), maculalyuk, diabeteses retinopathia, centrális serosus chorioretinopathia, epiretinalis membrán, vitreoretinalis, vitreomacularis trakció, chorioretinitisek, retinadisztrófiák illetve retinális érelzáródások. Ezt követően került a glaukóma diagnosztikájában alkalmazásra, jól reprodukálhatóan bizonyított elsősorban a peripapilláris idegrostréteg, de a látóidegfő vizsgálatára is.

A fentiekén túlmenően a jelenleg forgalomban levő elülső szegmens OCT készülék (Visante AS-OCT, Carl Zeiss Meditech, Dublin, CA) jól reprodukálható képalkotásra képes a szaruhártya, az elülső csarnok, a szivárványhártya patológiás folyamatainak vizsgálatában, a csarnokzug gonioszkópiát meghaladó pontosságú megítélésben [Li és mtsai 2007]. Alkalmazható a szemlencse korrall járó, illetve patológiás elszürkülésének objektív megítélésében. A katarakta klasszifikálásában használt LOCS III (Lens Opacity Classification System Version III), részben szubjektív besorolási rendszerrel ellentétben itt a készülék a nagyfokú felbontóképességének köszönhető denzitásméréssel, pontosabban pixel intenzitás alapján objektíven, számszerűen regisztrálja a szemlencse átlátszatlanságát, elszürkülését [Wong és mtsai 2009].



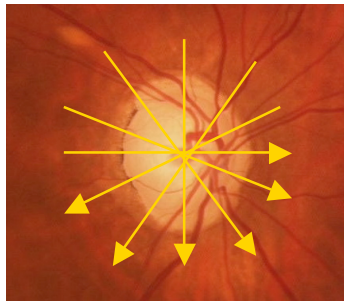
11. Ábra Elülső szegmens OCT (Visante AS-OCT, Carl Zeiss Meditech, Dublin, CA): a szaruhártya, az elülső csarnok, a szivárványhártya, a csarnokzúg és zúgképletek, a szemlencse megjelenítésével.

A Color Doppler OCT (CD-OCT) humán retina esetében is alkalmazható mind az artériás, mind a vénás áramlási profil mérésére, a retina perfúziós jellemzőinek meghatározására. A non-invazív diagnosztikus módszerek között, elsőként az 1970-es évek elején írták le, és kiterjedten vált használttá a Laser Doppler Velocimetry (LDV), mely egy adott ponton mért áramlási kapacitást detektálta, mélységi felbontás nélkül. Ezen a téren a Scanning Laser Doppler Flowmetry (SLDF) is igen jó eredményeket mutatott, viszont kb. 300 μm axiális felbontóképességéhez képest az optikai koherencia technológia 10-20 μm érzékenységet biztosít. Ezen túlmenően a visszavert fényt csökkentve, a jel/zaj arány (signal-to-noise ratio) magasabb lesz, javul a képminőség, magasabb hullámhosszú fényt alkalmazva pedig a szem károsító hatását is csökkenthetjük, bár a vizsgálati idő ezáltal meghosszabodik [Yazdanfar és mtsai 2003]. Mindezek a jövőben nagy segítséget jelentenek a retina patológiás állapotainak felderítésében és a terápia megtervezésében.

Az elülső szegmens SD-OCT (spectral domain OCT) legújabb alkalmazási területe a kifinomult rezolúciós képességnek megfelelően a kétcsatornás, kétfókuszú optikai koherencia tomográfia, amellyel a szem teljes akkomodációs képessége vizualizálható. Szimultán, valós idejű képek sorozatának elemzéséből - beleértve a cornea, az elülső csarnok, a szivárványhártya, a szemlencse elülső és hátsó felszínének görbületi változásait - a rendszert sikeresen tesztelték az akkomodáció vizsgálatára [Zhou és mtsai 2009].

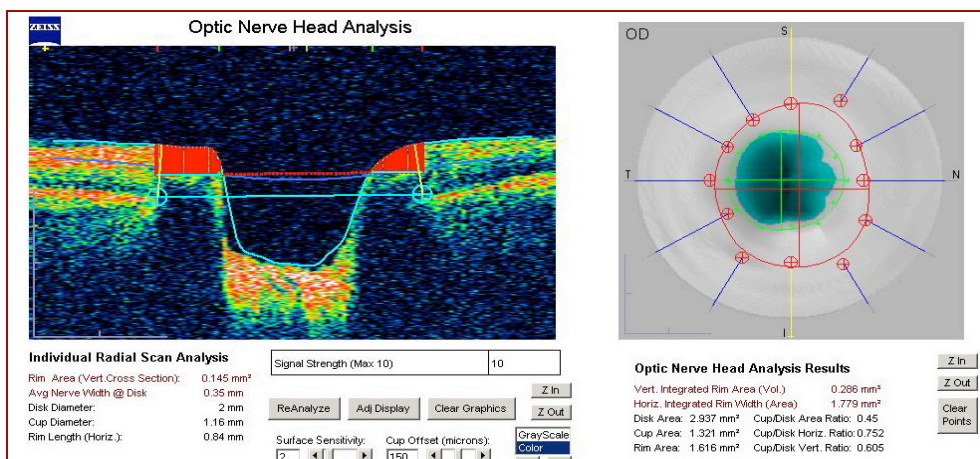
Az optikai koherencia tomográfia glaukómában

A glaukóma diagnózisában és a betegség nyomonkövetésében elengedhetetlen a látóideg fő dokumentációja egyrészt az aktuális glaukómás károsodás megítélése, másrészt a progresszió detektálása szempontjából. A korábban említésre került szubjektív módszerekkel szemben erre az optikai koherencia tomográfia is lehetőséget nyújt. Tudjuk azt is, hogy a glaukóma korai diagnosztikájában a peripapillaris régióban történt morfológiai eltérések akár a glaukómás látóideg fő elváltozás megjelenése előtt a betegség valószínűségét támasztják alá. Ezen régió feltérképezése, dokumentációja és nyomonkövetése a modern retinális képalkotás különböző módszereivel egyre nagyobb teret nyer a mindennapi gyakorlatban.



12. Ábra A látóideg fő átmetzeti leképezése optikai koherencia tomográfival

A **time-domain OCT** készülék (Stratus OCT) a visszaverődött fény referenciasíkhöz viszonyított időbeli eltolódását regisztrálja pontonként (A-scan), melyek soronként összeadódva ezután egy kétdimenziós képet adnak (B-scan). A látóideg fő vizsgálati protokoll (Optic Nerve Head Analysis) alkalmazásával 6 db, egyenként 4 mm hosszú, vonal irányú átmetzeti B-scan készül (12. Ábra). A regisztrátumon demonstrálható a papilla keresztmetzeti képe (13. Ábra), illetve sémásan a látóideg fő (disc) – határa piros körrel jelölve - és a cup - helye zölddel jelölve. Számszerűen a papilla peremterülete, a disc, a cup mm-ben kifejezve, illetve ezek arányai láthatók. Szükség lehet a papillaátmérő manuális megjelölésére, amennyiben ezt a készülék automatikusan nem végzi el - némely peripapillaris patológiás elváltozások miatt -, ezért ez a vizsgálatnak bizonyos szubjektivitást adhat.



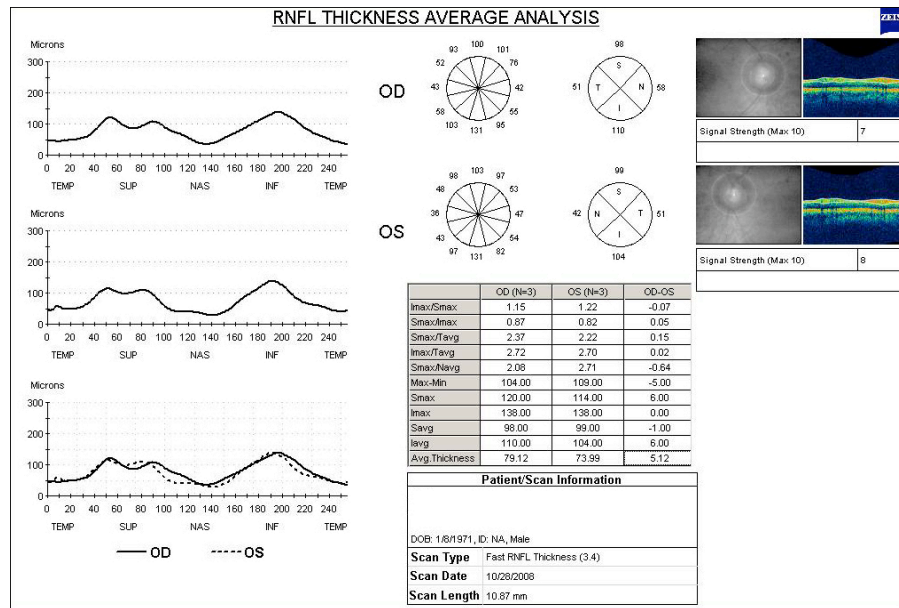
13. Ábra A látóidegfő time-domain OCT-vel történő digitális leképezése, a vizsgált paraméterek megjelenítésével.

A glaukómás károsodás megítélésében a látóidegfő morfológiával szemben a peripapilláris rostvastagság meghatározását jobban megbízhatónak, reprodukálhatóbbnak találták. Ezen vizsgálati módozatban 3 db, 3.46 mm átmérőjű körben történik a leképezés, egyenként 256 illetve 512 A-scan készül, kevesebb mint 2 másodperc alatt (14. Ábra). Átlagértékeléssel kapjuk meg a peripapilláris régióra jellemző adatokat, a szoftver által történő elemzéssel együtt.



14. Ábra A papillára centrálisan történő 3.46 mm-es sugarú peripapilláris látóidegrost vizsgálat time-domain OCT-vel (Stratus OCT)

Az értékeléshez a kör alakban történt leképezés kiterítve kerül bemutatásra, mind az átmetszeti, mind a grafikus ábrázolásban, melyből kiolvashatjuk a 12 szeletnek, a kvadránsoknak (Temporal-Superior-Nasal-Inferior) megfelelő vastagsági értékeket, valamint az átlagos peripapilláris rostvastagságot, illetve több egyedi átlag és maximális értékeket, ezek arányát, a két szem közti különbségekkel együtt. A vizsgálat értékelhetőségét a jó papilla centrálás, a megfelelő jelerősség valamint az idegrostréteghatár felismerő algoritmus adja, és ezek a regisztrátumon szintén megjelenítésre kerülnek (15. Ábra).

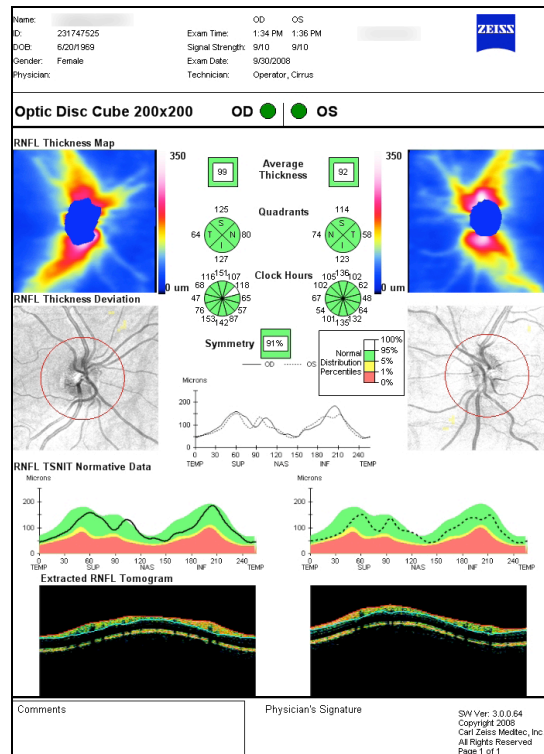


15. Ábra Optikai koherencia tomográfias regisztrátum (Stratus OCT): A peripapilláris rostvastagság (RNFL Average Analysis) elemző leírása: a peripapilláris rostrajzolat jobb és bal szemre valamint összehasonlító képen, számszerűen megjelenítve a 12 óraszelet és kvadransok szerint. A vizsgálat értékelhetőségét a jelerősség (Signal Strength) és a jól centrált képrögzítés biztosítja, melyet a jobb oldali felső négyzetekben láthatunk.

A **spectral-domain OCT** készülék (egyik típusa a Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditech, Dublin, CA, USA) ezzel szemben egy háromdimenziós látóidegfő kockát képez egyenként 200 db A-scanból álló 200 db B-scan felhasználásával (200x200 Optic Disk Cube protocol), mely így a papilla mint középpont körül levő 6 mm² területet foglalja magába. Ebből számítható ki a peripapilláris vastagsági térkép, 1.73 µm sugarú körben, szintén 3.46 µm átmérővel peripapillárisan, 256 db A-scan felhasználásával [Sung 2009]. Ez a technika a visszavert fénysugarak frekvenciaeltolódását regisztrálva az előző time-domain rendszerhez képest kb. 70x gyorsabb (27 000 vs. 400 A-scan/másodperc), egyben nagyobb szöveti felbontást biztosítva (5 µm vs. 10 µm) [Vizzeri és mtsai 2009].

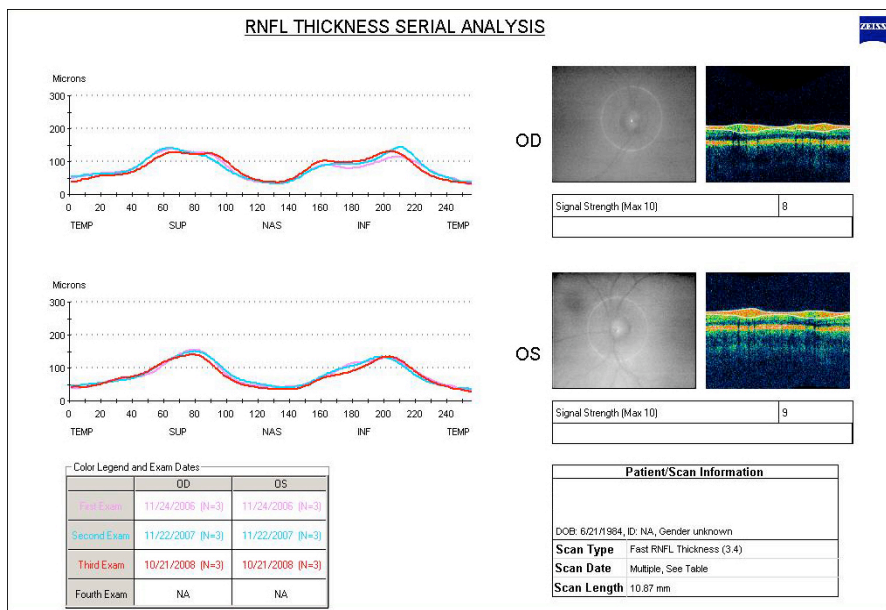
A Stratus OCT készülékkel összevetve glaukómásokban nagyobb arányban lehetett jó minőségű regisztrátumokat rögzíteni, a vizsgálatok szenzitivitás/specifitás mutatói viszont hasonlóan bizonyultak [Moreno-Montanes és mtsai 2010]. Nem különbözött a struktúra és funkció kapcsolatának megítélésében a két készülék teljesítménye, annak ellenére, hogy a spectral-domain mérések alacsonyabb vizsgálati variabilitást mutattak [Leung és mtsai 2009]. A glaukómás betegek nyomonkövetésében fontos, hogy a korábban regisztrált adataink egy új készülékkel mérttel összevethetők legyenek. A time-

domain készülék a peripapillaris rostvastagság mérését a papilla köré manuálisan illesztett módon végzi, ellentétben a spectral-domain készülékkel, ahol szoftver segítségével ez az illesztés automatikusan történik. Kimutatott, hogy a rostvastagság mérésében a két típusú készülék között eltérések mutatkoznak, de ez a papilla körüli pontos centrálással statisztikailag szignifikáns mértékben csökkenthető [Kim és mtsai 2010].

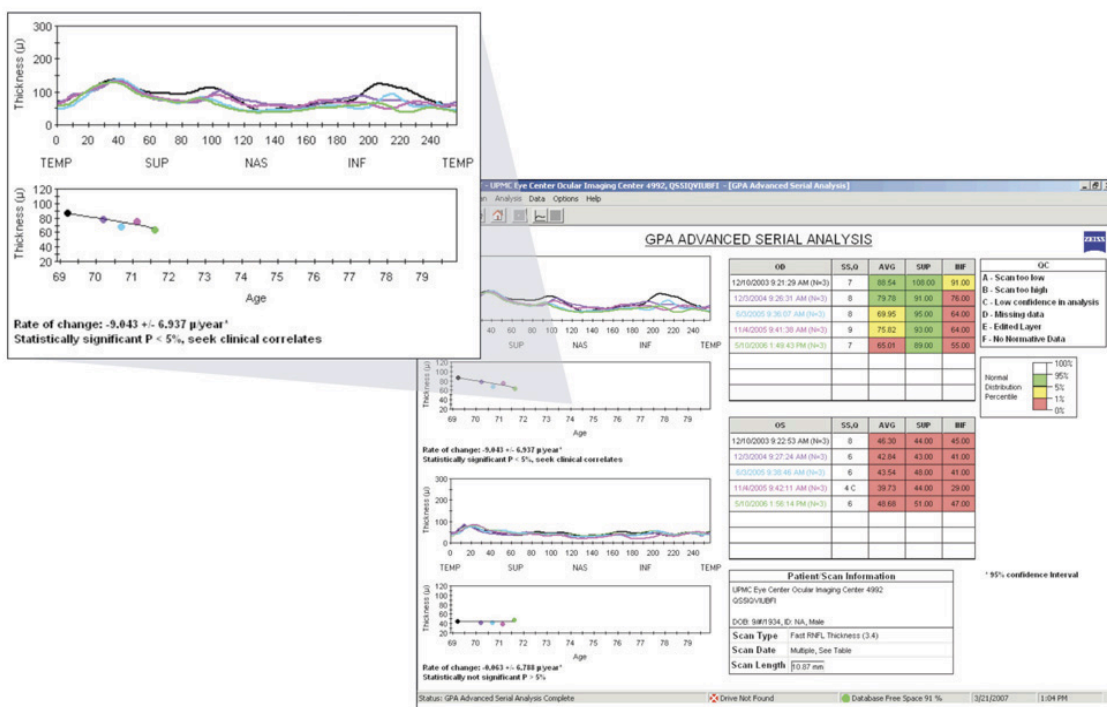


16. Ábra Optikai koherencia tomográfias regisztrátum (Cirrus HD-OCT): A peripapillaris rostvastagság szinkódolt és deviancia térképe, a peripapillaris rostrajzolat normatív értékekhez képest, a jobb-bal oldal összehasonlító megjelenítése, valamint számszerűen a 12 óraszelet és kvadránsok szerint.

A nyomonkövetés során az egyes vizsgálatok egymással összehasonlíthatók. Az időben egymást követő mérések és az esetleges progresszió mind képileg (RNFL Thickness Serial Analysis), mind számszerűen, akár trendjében értékelhető, a regresszió üteme jellemezhető (GPA™ – Advanced Serial Analysis).



17a. Ábra Optikai koherencia tomográf nyomonkövetésre alkalmas összehasonlító programja (RNFL Thickness Serial Analysis) egymásra fekteti az egyes regisztrátumokat (jobb szem, illetve bal szem külön-külön).



17b. Ábra Optikai koherencia tomográf nyomonkövetésre alkalmas progresszió analízis program (GPA Advanced Serial Analysis), mely a változás ütemét és ennek valószínűségi (p) értékét is megjeleníti, a normatív adatbázishoz is viszonyított átlagos peripapillaris-, valamint az alsó illetve a felső peremterületnél mérhető rostvastagság értékeket, az egyes mérések jelerőssége is feltüntetésével.

Dolgozatomban a glaukóma diagnózisában és nyomonkövetésében jelentkező problémákra és kihívásokra keresem a választ, annak a három „arany-standard” vizsgálómódszernek megfelelően, amit a bevezetésben részletesen kifejtettem.

Középpontban áll a glaukóma, mint betegségfolyamat és annak egyik legfőbb jellemzője, a látóidegrost pusztulása. Elemzésre kerül a látóidegrost vesztés mértékének és a következményes látótér defektus létrejöttének összefüggése, a kettő kapcsolatának feltárása, a standard automata perimetriának a glaukóma korai diagnózisában betöltött szerepe, a szemnyomás és a látóidegrost pusztulás kapcsolatának megítélése, valamint korai, ún. preperimetriás glaukómában a betegség progressziója során tapasztalható morfológiai változások feltérképezése.

Mindezen kérdések megválaszolásához a látótér vizsgálatára a standard automata küszöbperimetriát, a retinális képalkotó diagnosztikai módszerek közül az optikai koherencia tomográfiát és a szemnyomás meghatározására a Goldmann applanációs tonometriát használtam.

A vizsgálatokat a Pécsi Orvostudományi és Egészségtudományi Központ Regionális Kutatás-Etikai Bizottsága által jóváhagyott protokoll szerint végeztük. Minden vizsgálatunk a Helsinki Deklarációnak megfelelően került kivitelezésre, a betegek részletes felvilágosításával és beleegyezésével.

Dolgozatom az irodalmi áttekintés, a célkitűzések, a beteganyag és módszer, az eredmények és a megbeszélés fejezetekben külön-külön tárgyalja a feltett kérdéseket az alábbi címek szerint:

1. Struktúra-funkció kapcsolatának vizsgálata
2. Morfológiai és funkcionális paraméterek preperimetriás glaukómában
3. A szemnyomás és a látóidegrost pusztulás kapcsolatának vizsgálata
4. Morfológiai változások a preperimetriás glaukóma progressziójában

1. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

1.1. Struktúra-funkció kapcsolatának vizsgálata

A glaukóma a retinális ganglionsejtek és axonjaik lassú, progresszív elfajulása, mely a retinális rostréteg pusztulását, a látóidegfő excavatióját és következményes látótérdefektust okoz.

A retinális rostréteg pusztulása az egyik legkorábban kimutatható, glaukómára jellemző elváltozás [Tuulonen 1993]. Mivel ez a folyamat alapján visszafordíthatatlan, a korai diagnózis és a további károsodás megakadályozása, lassítása elsőrendű. A látóidegfő és a peripapilláris idegrostréteg vizsgálata alapvető fontosságú a betegség diagnózisában és nyomonkövetésében. A képalkotó eljárások és ezek folyamatosan tartó gyors fejlődése lehetővé teszi a retinális rostréteg objektív és kvantitatív vizsgálatát [Holló és mtsai 1997, Blumenthal és mtsai 2000, Lemij 2001, Schumann és mtsai 2003, Carpineto és mtsai 2003, Da Pozzo és mtsai 2005].

Az optikai koherencia tomográfia non-invazív, non-kontakt vizsgáló módszer a retina réteges struktúrájának mérésére [Schuman és mtsai 1995, Jaffe és mtsai 2004]. Az OCT keresztmetszeti leképezést ad a retináról, és egyben reprodukálhatóan képes akár diffúz, akár fokális rostdefektusokat is detektálni [Pieroth és mtsai 1999, Mok és mtsai 2003, Jeoung és mtsai 2005, Windisch és mtsai 2009], melyek megfelelnek a talált látótérkieséseknek [Weinreb és mtsai 1995, El Beltagi és mtsai 2003, Paunescu és mtsai 2004, Leung és mtsai 2005/1]. Mind a makuláris mind a peripapilláris rostvastagság OCT-vel történő meghatározása szignifikánsan egyezett a glaukómás károsodás mértékével, a glaukóma diagnózisában elsősorban az utóbbi mutatkozott a legjobb paraméternek [Guedes és mtsai 2003, Wollstein és mtsai 2004, Leung és mtsai 2005/2].

1.2. Morfológiai és funkcionális paraméterek preperimetriás glaukómában

A glaukómás károsodás fogalmát a retinális idegrostrétegben és a látóidegfőn történő strukturális változások, funkcionális értelemben a látótérdefektusok jellemzik. A betegség korai diagnózisát elősegítő, a glaukómára gyanús vagy már glaukómával diagnosztizált betegek nyomonkövetésére alkalmas többféle diagnosztikus technika is napvilágot látott az elmúlt időszakban. Ezek a retinális rostréteg morfológiai feltérképezését illetve a vizuális funkció megjelenítését segítik.

Az optikai koherencia tomográfia olyan nagy felbontást biztosító diagnosztikus képalkotó technika, mellyel a peripapilláris idegrostréteg reprodukálható mérését, annak fokális és diffúz károsodását diagnosztizálását. Többszörösen igazolt, hogy ez a vizsgálati módszer képes a glaukómás károsodást elkülöníteni az egészségesektől [Budenz és mtsai 2005, Bowd és mtsai 2001, Nouri-Mahdavi és mtsai 2004]. Korlátozott számúak azon adatok az irodalomban, melyek olyan korai, ún. preperimetriás glaukómás (PPG) esetekkel foglalkoznak, ahol standard automata küszöbperimetriával (SAP) látótérdefektust nem észlelünk, de látóidegfő/látóidegrost pusztulás már kimutató [Quigley 1989, Mardin és mtsai 1999, Holló és mtsai 2001, Reus és Lemij 2004/1].

Korábbi tanulmányok szerint, a strukturális regresszió megelőzi a látótér károsodását [Sommer és mtsai 1991]. A vizuális funkciókárosodás megítélését szolgáló készülék sokaságával széles irodalmi áttekintés foglalkozik, mégis aranystandardként a SAP a legelterjedtebb a glaukóma gondozásban. Van-e ilyen latencia a struktúra-funkció kapcsolatában, vagy csupán a gyakorlatban leginkább elterjedt, legnagyobb tapasztalati háttérrel rendelkező SAP a betegség korai fázisának diagnosztizálására korlátozottan alkalmas? A feltett kérdésre kerestük a választ tanulmányunkban, melynek során a morfológia feltérképezése mellett a funkciókárosodást standard automata perimetria korai glaukómában való diagnosztikus képességével vizsgáltuk.

1.3. A szemnyomás és a látóidegrost pusztulás kapcsolatának vizsgálata

A megemelkedett szemnyomás és a glaukómás optikus neuropátia oki összefüggését először Albrecht von Graefe írta le 1857-ben [von Graefe 1857], mely után több mint 60 évvel, 1922-ben Felix Lagrange [Lagrange 1922] ezt írja: „a glaukómás szem: egy beteg szem a beteg szervezetben”. Észrevétele arra irányult, hogy nem emelkedett szemnyomás értékek mellett is glaukómás optikus neuropátiát talált, és azt egyéb szisztémás faktorokkal hozta összefüggésbe. Ezzel természetesen nem a szemnyomás szerepe kérdőjeleződött meg, hanem egyéb, lokális és szisztémás rizikófaktorok szerepe is igazolódott [Boland és mtsai 2007].

A glaukómás optikus neuropátia kialakulásában a szemnyomásnak vitathatatlan szerepe van, akár magas-, akár alacsony-nyomású glaukómáról legyen szó [CNTGS Group 1998/A, 1998/B, AGIS(7) 2000, Heijl és mtsai 2002, Leske és mtsai 2003]. Ezt multicentrikus nemzetközi tanulmányok többszörösen igazolták [Kass és mtsai 2002, Heijl és mtsai 2002, AGIS Investigators 2000]. Mindennapi glaukómás gondozásunk során a meglévő glaukómás károsodásához képest határozzuk meg azt az elérni kívánt - megcélzott (target pressure) - szemnyomástartományt, ahol a fent említett tanulmányok eredményeit egybevetve igazolódott, hogy a glaukómás progresszió lassítására a legjobb lehetőségünk van. Természetesen egyéb okuláris és szisztémás rizikótényezőket is figyelembe kell vennünk ennek meghatározásában.

A betegség patomechanizmusa a glaukóma egyes típusai szerint nagyon különböző lehet. A leginkább tanulmányozott a szemnyomás, a látóidegfő keringési zavara, a lamina cribrosa strukturális átrendeződése, és különböző olyan tényezők melyek a retinális ganglionsejtek és axonjaik szintjén fejtik ki hatásukat. A megemelkedett szemnyomás a legismertebb rizikófaktor, de nem a betegség maga. Ennek ellenére a szemnyomás csökkentése az egyetlen bizonyított terápia a glaukóma kezelésében.

Egy alcsoportként elkülöníthetjük az ún. alacsony-nyomású glaukómát, melynek jellemzője a statisztikailag normális (16 Hgmm \pm 2 SD) tartományon belül mérhető szemnyomás [Colton és Ederer 1980]. Ebben a glaukóma típusban a szemnyomás mellett egyéb, nem nyomásfüggő rizikófaktorral is számolnunk kell, ezek javarészt vaszkuláris eredetűek. Ezt igazolja az a megfigyelés is, hogy papillavérzéssel járó alacsony-nyomású glaukómában a szemnyomás csökkentésnek sokkal kisebb hatását tudták detektálni, a glaukóma egyéb típusaihoz viszonyítva. [Anderson és mtsai 2003]. Több tanulmányban is arra a következtetésre jutottak, hogy összefüggés van a látótér defektus kiterjedése és a szemnyomás mértéke között [Poinosawmy és mtsai 1998, Haefliger és mtsai 1990]. Ezzel ellentétben a témában egy újabb közlemény [Greenfield és mtsai 2007], akik nem találtak összefüggést a két paraméter között. Ez továbbra is a glaukómás látótér defektus és a mért szemnyomás tisztázatlan kapcsolatát erősíti.

1.4. Morfológiai változások a preperimetriás glaukóma progressziójában

A glaukóma progresszív optikus neuropátia. Ez azt jelenti, hogy a betegség nyomonkövetése, a betegek gondozása során elengedhetetlen a morfológiai és funkcionális paraméterek időszakos kontrollja és ezek dokumentációja akár szubjektív akár objektív módszerekkel. Az utóbbi természetesen nagy előnyt jelenthet a betegség során az esetleges progresszió számszerű megjelenítésében. Ennek a szempontnak a retinalis képpalkotó diagnosztikus eszközök megfelelnek, nem csak a meglévő glaukómás károsodást képesek szentíven detektálni, de a progresszió kimutatására is alkalmasak [Wollstein és mtsai 2005, Sehi és Greenfield 2006, Lee és mtsai 2009]. Másrészről az is igazolt, hogy akár az okuláris hipertenzió nyomonkövetésében, akár glaukómás progresszió során nem minden esetben felel meg a strukturális és funkcionális állapotromlás egymást követő jellege, nem egyszer tapasztaljuk, hogy a morfológiai változás nem jelent egyszerre funkcionális eltérést is és a két folyamat csak részben mutatható ki együtt

[Strouthidis és mtsai 2006, Chauhan és mtsai 2001]. Ez magyarázza, hogy a kétféle vizsgálat miért egymás mellett és nem egymást helyettesíthetően fontos a glaukóma diagnózisában és nyomonkövetésében.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1 Struktúra-funkció kapcsolatának vizsgálata

- van-e kapcsolat az optikai koherencia tomográfiával (OCT) mérhető látóidegrost vesztes és a látótérdefektus mértéke között
- van-e összefüggés a strukturális és funkcionális változás között
- milyen jellegű és erősségű a talált összefüggés egészséges egyéneknél, látótérdefektussal még nem rendelkező korai glaukómában és perimetriás glaukómás esetekben
- melyik paraméterrel jellemezhető legjobban a struktúra-funkció kapcsolata
- meghatározható-e non-invazív módszerrel az a kritikus mértékű látóidegrostvesztés, ahol a látótérdefektusok megjelenése valószínűsíthető

2.2 Morfológiai és funkcionális paraméterek preperimetriás glaukómában

- megtudni, hogy a peripapilláris morfológiában objektíven meghatározható-e eltérés a szubjektív módszerekkel meghatározott preperimetriás glaukóma és egészséges egyének vizsgálatakor
- a standard automata perimetria globális mutatóinak meghatározása normál egyéneknél és preperimetriás glaukómában
- meghatározható-e olyan strukturális vagy funkcionális paraméter, mely a normál egyénektől biztonsággal elkülöníti a glaukóma ezen korai stádiumú betegeit
- kimutatható-e standard automata küszöbperimetriával a retinális küszöbérzékenység csökkenése a glaukóma preperimetriás stádiumában

2.3. A szemnyomás és a látóidegrost pusztulás összefüggésének vizsgálata

- van-e kapcsolat a klinikai körülmények között detektált szemnyomás és morfológiai elváltozások, a glaukómás látóidegrost pusztulás mértéke között
- milyen mértékű a szemnyomás hatása az átlagos peripapilláris rostvastagság mérhető értékeire egészséges egyéneknél, okuláris hipertenzióban (olyan egyéneknél ahol a mért szemnyomásérték >21 Hgmm, de glaukómára jellemző elváltozás sem strukturálisan sem funkcionálisan nem mutatható ki), valamint alacsony-, illetve magas-nyomású glaukómában

2.4. Morfológiai változások a preperimetriás glaukóma progressziójában

Az átlag 3.7 éves nyomonkövetési időszak alatt

- feltérképezni a progresszió lehetőségét és gyakoriságát a kiinduláskor funkcionálisan ép, de morfológiai értelemben már korai glaukómás károsodást mutató ún. preperimetriás glaukómában
- a strukturális progresszió mértékének felmérése
- a strukturális változások mintázatának, lokalizációjának meghatározása
- megállapítani, hogy mennyire megbízható a morfológiai progresszió a betegség nyomonkövetése során

3. BETEGANYAG ÉS MÓDSZER

3.1. Struktúra-funkció kapcsolatának vizsgálata

A Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Szemészeti Klinika Glaukóma Szakambulanciájának gondozásában levő 266 beteg anyagát dolgoztuk fel 2004 november és 2005 szeptember között.

A tanulmányba való bekerülés feltételei az alábbiak voltak: 35 év feletti életkor, glaukómás optikus neuropátia (GON), nyitott csarnokzug, jó minőségű OCT-vel mért peripaplláris regisztrátum (jel/zaj arány 35 fölött), megbízható standard automata perimetriás (SAP) vizsgálat, refrakciós hiba ± 4 szférikus, illetve ± 2 cylindrikus határon belül. Kizártunk minden beteget, akiknek a legjobb korrigált látásélessége (BCVA) a Snellen táblán 0.5 alatt volt, bármilyen törőközegi homály esetén, mely zavarta a szemfenék vizsgálatát akár tágítatlan pupilla mellett, olyan szignifikáns parapapilláris atrófia fennállásakor, ami akár a látótér, akár a rostvastagság mérés eredményét módosíthatta. Természetesen papilla fejlődési rendellenesség, beleértve a ferdén belépő opticust, bármilyen üvegtesti és retinális betegség is kizáró okként szerepelt.

Ezen tanulmányunkban betegeink mért szemnyomás adatai nem szerepeltek klasszifikációs paraméterként, mert vizsgálatunk elsődleges célja volt meghatározni a talált rostpusztulás mértékét a látótér tükrében, függetlenül a glaukóma alacsony vagy magas nyomású jellegétől.

A látótér vizsgálat SAP Humphrey Field Analyser SITA Standard 30-2 programmal történt (Humphrey Systems Model 750, Dublin, California, USA). Glaukómás látótérkiesést állapítottunk meg minden esetben, ha a valószínűségi táblán kettő vagy több érintkező ponton a küszöbérzékenység $p < 0.01$, három vagy több érintkező ponton $p < 0.05$, de az egyik pont szenzitivitás csökkenése $p < 0.01$ vagy 10 dB különbség detektálható a nasalis horizontális felezővonal mentén, a megbízhatósági indexek minden esetben 20% alatt voltak. A betegek már tapasztaltak voltak a vizsgálat kivitelezésében. Az összehasonlító elemzésekhez a küszöbérzékenység életkori normatív adatbázishoz viszonyított eltérését jellemző (mean deviation, MD) értéket, a látótér szenzitivitási

térképéről kiszámított átlagos szenzitivitást (mean sensitivity, MS) és a látótér lokális érzékenység különbségeit leíró paramétert (pattern standard deviation, PSD) használtuk.

Az optikai koherencia tomográfias vizsgálatot Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA) 3.0 szoftverével, a látóidegfő körül 3 egymás utáni 3.4 mm körben végzett gyors programmal (RNFL Thickness Average Analysis Report Fast RNFL Thickness scan) végeztük.

1. Táblázat Az eredmények értékeléséhez felhasznált optikai koherencia tomográfias és automata küszöbperimetriás paraméterek

Rövidítés	Elnevezés	Definíció
MD	Mean Deviation	Az átlagos érzékenység (dB) eltérés az életkornak megfelelő normálértéktől
MS	Mean Sensitivity	Az átlagos retinális érzékenység
PSD	Pattern Standard Deviation	A lokális kieséseket jellemző érték (dB)
AVG	Average NFL	Peripapillaris átlagos látóidegrostvastagság (μm)

A glaukómás optikus neuropátia diagnózisát a látóidegfő körülírt vagy diffúz peremterület vesztesége, vagy ezek kombinációja támasztotta alá.

Ezen szempontok alapján 266 beteget választottunk be a tanulmányba. Minden esetben random kiválasztott egy-egy szemet értékeltünk. Így 102 preperimetriás primer nyitott-zugú glaukómás esetet (PPG), 164 perimetriás primer nyitott-zugú glaukómás esetet (PG) és kontrollként (N) 45 beteg random kiválasztott egy-egy ép szemét használtuk. A besorolás feltételeit a 2. Táblázat tartalmazza.

2. Táblázat A beteg illetve a kontroll csoportba sorolás feltételei

Csoport	Szemnyomás	Papilla	Látótér
N	21 Hgmm alatt	ép	ép
PPG	–	glaukómás károsodás	ép
PG	–	glaukómás károsodás	glaukómás károsodás

N: normál PPG: preperimetriás glaukóma PG: perimetriás glaukóma

A statisztikai elemzéseket Microsoft Excel 11.0 és SPSS 11.0 szoftverrel végeztük. A többszörös összehasonlításokat post hoc teszttel kiegészített egy-szemponútú ANOVA analízissel, a rostvastagság és látótérdefektus összefüggését Pearson korrelációs vizsgálattal, szenzitivitás-specifitász elemzést ROC görbe generálásával, illetve a struktúra-funkció kölcsönhatását regressziós analízissel állapítottuk meg. Minden esetben statisztikailag szignifikánsnak a 0.05-nál kisebb p értéket tekintettük.

3.2. Morfológiai és funkcionális paraméterek preperimetriás glaukómában

Vizsgálatunkba 114 olyan beteget (átlagéletkor 55.21 ± 10.92 év) válogattunk be, akiknél ép látóteret, de glaukómás optikus neuropátiára jellemző látóidegfő elváltozást találtunk, párhuzamosan 92 egészséges (átlagéletkor 54.93 ± 9.17 év), korban hasonló személlyel együtt. Minden esetben random kiválasztott egy-egy szem adatát dolgoztuk fel. Teljes általános és szemészeti alapvizsgálat (látásélesség, szemnyomásmérés, biomikroszkópia, indirekt ophthalmoszkópia) után 35 évnél idősebb betegeket, akiknek jó minőségű tomográfias képet (Stratus OCT 4.0.1 szoftver, peripapilláris átlagos rostvastagság meghatározás, jelerősség a 10-es skálán ≥ 7) és megbízható látótér leletet (Humphrey Systems Model 750, SITA Standard 30-2 program) kaptunk. A látótérdefektus kritériumát, a megbízhatóság feltételeit megelőző tanulmányunkban már részleteztettek szerint állapítottuk meg. Az összehasonlítás funkcionális paraméterei a mean deviation (MD), a mean sensitivity (MS) és a pattern standard deviation (PSD) voltak. A Humphrey Field Analyser standard automata periméter az átlagos érzékenységet (MS) a globális indexek mellett nem jeleníti meg, ezért a látótér szenzitivitási térképén levő egyedi értékeket pontonként összesíteni majd átlagolni kellett.

A statisztikai számításokat Microsoft Excel 11.0 és SPSS 11.0 szoftverrel végeztük. Az összehasonlító elemzést független-mintás t-próbával, az egyes

paraméterek szenzitivitás-specifitás mutatóit ROC görbe felvételével határoztuk meg. Statisztikailag szignifikánsnak a 0.05-nél kisebb p értéket tekintettük.

3.3. A szemnyomás és a látóidegrost pusztulás összefüggésének vizsgálata

Ebbe a vizsgálatba azon glaukómás betegeket válogattunk be, akiknél a glaukómás terápia megkezdése előtt diurnális szemnyomás meghatározás történt. A kezelés megkezdése előtt regisztrált napi legmagasabb szemnyomásérték alapján csoportosítottuk betegeinket és a kontroll személyeket.

3. Táblázat A beteg illetve a kontroll csoportba sorolás feltételei

Csoport	Szemnyomás	Papilla	Látótér
N1	16 Hgmm alatt	ép	ép
N2	17-21 Hgmm között	ép	ép
N3	21 Hgmm fölött	ép	ép
G1	16 Hgmm alatt	glaukómás károsodás	glaukómás károsodás
G2	17-21 Hgmm között	glaukómás károsodás	glaukómás károsodás
G3	21 Hgmm fölött	glaukómás károsodás	glaukómás károsodás

N1, N2 = normál; N3 = okuláris hipertenzió, G1, G2, G3 = glaukómás

A beválasztás feltételei röviden: 35 évnél idősebb életkor, glaukómás optikus neuropátia, nyitott csarnokzug, jó minőségű peripapillaris látóidegrostrétegvastagság mérés OCT-vel (jelerősség \geq 7), jól kivitelezett, értékelhető standard automata perimetriás vizsgálat, melyet az OCT vizsgálathoz képest 1 hónapon belül végeztünk \pm 4 szférikus \pm 2 cylindrikus dioptria tartomány mellett. Glaukómás optikus neuropátia diagnózisát a papilla excavatiója, diffúz vagy fokális peremterület vesztesége jelentette. A szemnyomás meghatározását Goldmann applanációs tonometriával végeztük.

A diurnális méréseket a betegek ülő helyzetében reggel 7 és 8 óra között, délután 14 és 15 óra között, valamint este 20 és 21 óra között mért értékkel jellemeztük. Kizárási kritériumaink az előző tanulmányokban leírtakkal megegyeztek.

A küszöbperimetriás vizsgálatokat Humphrey Systems Model 750 SITA Standard 24-2 programjával, az értékelhetőséget az Európai Glaucoma Társaság ajánlásainak megfelelően állapítottuk meg [EGS 2003].

A látóidegrostréteg vastagságát az optikai koherencia tomográf harmadik generációs készülékével (Stratus OCT) mértük és a 4.0.1 szoftverrel elemeztük. Minden esetben pupillatágításban végeztük el a vizsgálatainkat, a látóidegfőre centrált 3.4 mm átmérőjű körben, a készülék gyors programjával.

A statisztikai számításokhoz Microsoft Excel 11.0 és SPSS 11.0 programcsomagot használtuk, egyszempontú ANOVA analízis (Tukey és Games-Howell post hoc teszttel) a többszörös összehasonlításokat tette lehetővé. A szembenyomás és az idegrostréteg vastagság közötti kapcsolatot Pearson-féle korreláció, a szemnyomás és struktúra kölcsönhatását regressziós analízis mutatta. Szignifikánsnak a $p < 0.05$ értéket fogadtuk el.

3.4. Morfológiai változások a preperimetriás glaukóma progressziójában

Első nyomonkövetéses vizsgálatunk az a 2004 óta tartó, átlagos 3.7 éves nyomonkövetés eredménye, melybe a 3.2 fejezetben részletezett módszerek szerint válogattuk be látótér defektust még nem mutató, de optikus neuropatiával rendelkező ún. preperimetriás betegeinket.

A nyomonkövetés során évente elvégzett optikai koherencia tomografiás (Stratus OCT) regisztrátumok - alkalmanként 3 egymást követő Fast Peripapillary Protocol szerint-, illetve 4-6 havonta standard automata küszöbperimetria (Humphrey Systems Model 750) SITA Standard 24-2 látótérvizsgálat történt. A morfológiai elemzéshez a peripapilláris átlagos-, a kvadráns- és a 12 szeletre osztott rostvastagságot használtuk. A funkcionális teszt a progresszió során akkor minősült bizonyosnak, ha azt a beteg a

nyomonkövetés során következő két vizsgálattal megerősítette. A progresszió kritériuma: a látótérdefektus megjelenése, melyet a Glaucoma Hemifield Test (beépített normatív adatbázishoz viszonyított elemző program) kórosnak – Outside Normal Limits -, vagy a Pattern Standard Deviation (PSD) globális index $p < 0.05$ értéket mutatott.

Statistikai elemzéseinkhez SPSS 16.0 programcsomagot használtunk, független mintás t-próbát illetve regressziós analízist végeztünk, a progresszió ütemének meghatározására.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Struktúra-funkció kapcsolatának vizsgálata

A korai glaukómás elváltozásokban az optikai koherencia tomográf által mért átlagos peripapillaris rostvastagság adatai szignifikáns mértékben különböztek a normál csoporttól. Természetesen ekkor mindkét csoportban a látótér még teljesen érintetlen, melyet a perimetriás indexek (MD, PSD) is alátámasztanak. Fontos továbbá, hogy biztonsággal elkülöníthető a glaukómás (PG) csoport a normáltól, sőt a preperimetriás (PPG) és a perimetriás glaukómás (PG) csoport is szignifikánsan különbözik egymástól mind a morfológiai mind a funkcionális paraméterekben. Eredményeinket a 4. Táblázatban összegeztük.

4. Táblázat A vizsgálati csoportok statisztikai összehasonlító jellemzése

	PG*	PPG**	N	<i>p</i>₁ N-PG	<i>p</i>₂ N-PPG	<i>p</i>₃ PPG-PG
n	164	102	45			
MD (dB)	-4.3 ±5.0	-1.2 ±1.0	-0.8 ±0.9	<0.001†	n.s.†	<0.001†
PSD (dB)	4.1 ±3.3	1.6 ±0.3	1.5 ±0.2	<0.001†	n.s.†	<0.001†
MS (dB)	23.9 ±4.8	27.5 ±1.3	28.5 ±1.0	<0.001†§	<0.001†	<0.001†§
AVG (µm)	78.0 ±17.1	90.6 ±11.0	96.5 ±8.2	<0.001†§	0.002†	<0.001†§
KOR (év)	63.3 ±10.2	55.5 ±9.6	55.3 ±8.5	<0.001†	n.s.‡	<0.001†

minden adat átlagérték ± SD formában * PG – perimetriás glaukoma, ** PPG – pre-perimetriás glaukoma, N= normál (egészséges), One-way ANOVA analízis †Games-Howell vagy ‡Tukey HSD post hoc teszttel többszörös összehasonlításokban, n.s. – nem szignifikáns ($p>0.05$), § AVG értékek életkorra korrigálva

Amint az a 4. Táblázatból kiolvasható, a perimetriás csoport életkora szignifikánsan különbözött a másik két csoporttól, ezért a peripapillaris idegrostréteg (AVG) és az átlagos szenzitivitás (MS) összehasonlító számításainál életkorra való korrekciót végeztünk (a táblázat statisztikai számításai már így készültek). A normalizációs számításban 0.36 µm/év ($r=-0.37$, $p<0.05$, $R^2=0.136$) idegrostréteg vastagság és 0.0569 dB/év ($r=-0.46$,

$p < 0.01$, $R^2 = 0.215$) szenzitivitás csökkenést kaptunk, melyet normál egyéneket tartalmazó adatbázisunkból nyertünk.

Mivel az átlagos (AVG) peripapilláris idegrostrétegvastagság egy objektív, kvantitatív paraméter, először a számított MS értékhez való viszonyát értékeltük. Azt feltételeztük, hogy az MD-vel ellentétben, mely valójában egy viszonyszám, az MS a retinális szenzitivitás aktuális állapotát tükrözi, és mint olyan, szorosabb korrelációt mutat az AVG-vel kapcsolatban. Az összehasonlító számításokat az MD és PSD esetében is elvégeztük.

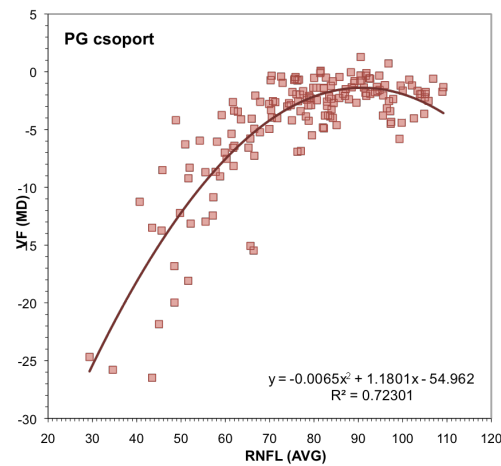
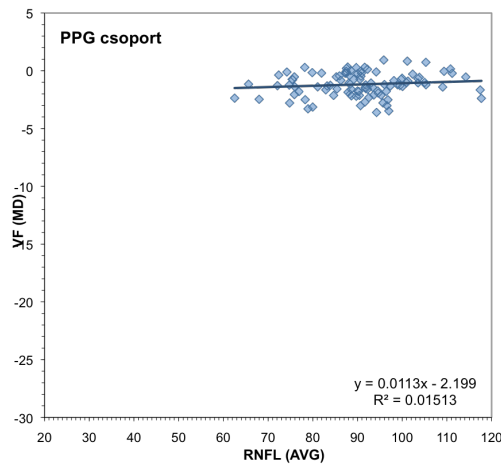
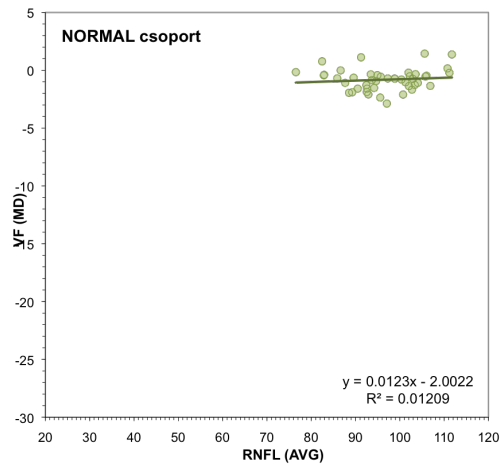
Mind a három paraméter szignifikáns összefüggést mutatott a strukturális mutatóval perimetriás primer nyitott-zugú glaukóma esetén, de sem a preperimetriás glaukómában, sem normálokban ilyen összefüggés nem mutatkozott. Az MD és az MS között a korrelációs analízis tekintetében szignifikáns különbséget kimutatni nem tudtunk.

5. Táblázat A peripapilláris RNFL AVG és a látótér MD, MS, PSD Pearson korrelációs analízise normál, PG and PPG csoportokban

	PG	PPG	N	PG	PPG	N	PG	PPG	N
	MD			MS			PSD		
AVG	0.718**	0.123	0.027	0.733**	0.147	0.105	-0.689**	-0.034	0.004

**= $p < 0.001$, PG=perimetriás glaukóma, PPG=preperimetriás glaukóma, N=normál (egészséges), AVG=átlagos peripapilláris rostvastagság

A regressziós analízissel arra vártunk választ, hogy milyen mértékben felelős a rostvastagság csökkenése a talált látótér kiesés létrejöttéért. A válasz a 18. Ábrán leolvasható, miszerint normál ($R^2 = 0.0121$) és preperimetriás glaukóma ($R^2 = 0.0151$) esetén a strukturális eltérés semmilyen hatással nem bír a funkcionális állapot kialakulásában. Ezzel ellentétben perimetriás glaukómával kezelt ($R^2 = 0.723$) betegeinkben a mért idegrostréteg vastagságnak nagy hatása van a látótér elváltozások kialakulására.



18. Ábra Regressziós analízis Normál, PPG és PG csoportokban

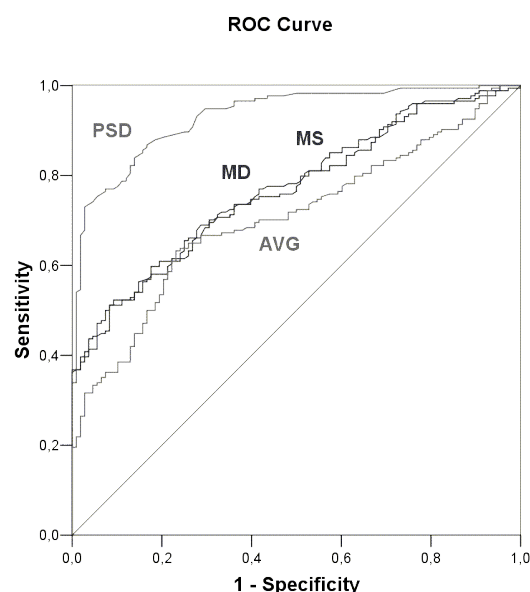
Azonban jól látható az ábrákból az is, hogy ha egymásra vetítjük őket, nagy az átfedés a normál, a PPG és a korai PG esetén. Ezért új diszkriminációs paramétert generáltunk, hogy eldönthessük, melyik képes az eredeti standard

automata perimetrián alapuló szétválasztáshoz hasonlóan csoportjaink elkülönítésére. Ehhez ROC (Receiver Operating Characteristics) görbe generálásával jutottunk el, az egyes paraméterek szenzitivitását fix specificitás ($\geq 90\%$) mellett detektáltuk (19. Ábra, 6. Táblázat). A legjobb diszkriminációt a perimetriás és preperimetriás betegek között a PSD érték adta. 78% szenzitivitás és 90.2% specificitás mellett a határérték 1.9 dB-nek adódott. Ha a kapott 1.9 dB szerint újraosztjuk a két glaukómás csoportot, a preperimetriás minden tekintetben változatlan marad. A perimetriás glaukómások esetén az 1.9 dB-nél rosszabb látótér és a hozzá tartozó rostréteg vastagság továbbra is szoros kapcsolatot mutat ($r=0.727$, $p<0.01$, $R^2=0.711$), míg ezen érték fölött elveszti a két paraméter korábbi szoros kölcsönhatását, a preperimetriás csoporthoz hasonló korrelációs és regressziós értéket mutat.

6. Táblázat A vizsgált paraméterek Area Under the ROC Curve jellemzésével.

Teszt paraméter	Terület
MD	0.776**
PSD	0.937**
MS	0.792**
AVG	0.716**

** $p < 0.001$, AVG=átlagos peripapilláris rostvastagság, MD=mean deviation, MS=mean sensitivity, PSD=pattern standard deviation



19. Ábra ROC görbe: Az egyes paraméterek szenzitivitás/specificitás mutatóinak meghatározására

4.2. Morfológiai és funkcionális paraméterek preperimetriás glaukómában

A látótér defektust nem mutató ún. preperimetriás glaukómás betegek és egészséges egyének leíró elemzése szerint (7. Táblázat) a konvencionális globális indexekben eltérést nem találtunk. Ezzel ellentétben az átlagszenzitivitás (MS), amely már nem egy viszonyszám, hanem a retina aktuális érzékenységét jelölő paraméter, szignifikáns eltérést mutatott, ugyanúgy mint az átlagos peripapilláris rostvastagság, mely ugyanolyan, egy adott egyénre jellemző aktuális paraméter. A viszonyítás alapja természetesen az egészséges vizsgálati csoport, mely korban teljes egészében megegyezett a preperimetriás korosztállyal.

7. Táblázat A vizsgált csoportok statisztikai, összehasonlító leírása

	PPG*	NORMÁL	<i>p</i> **
n	114	92	
MD (dB)	-1.16 ±1.02	-0.98 ±0.89	n.s.
PSD (dB)	1.60 ±0.27	1.54 ±0.23	n.s.
MS (dB)	27.48 ±1.35	28.48 ±1.04	<0.001
AVG (µm)	90.56 ±10.96	96.48 ±8.24	<0.001
KOR (év)	55.52 ±9.59	55.33 ±8.47	n.s.

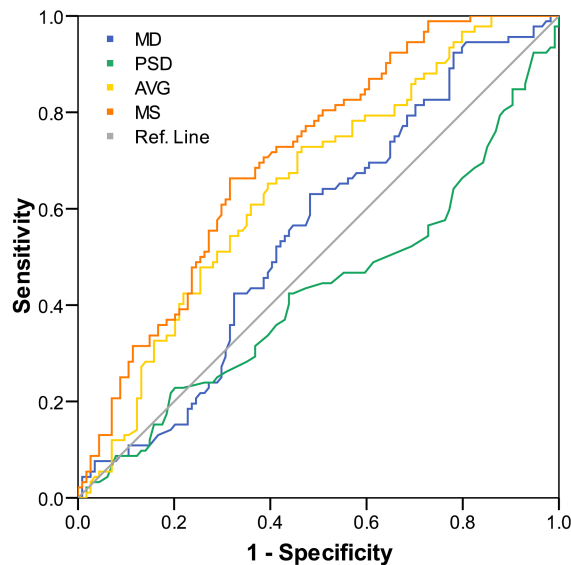
Az adatok átlagérték±SD formában feltüntetve. * PPG - preperimetriás glaukóma ** Normál és PPG csoport közötti átlagértékek összehasonlító vizsgálatának szignifikanciája, n.s.=nem szignifikáns, AVG=átlagos peripapilláris rostvastagság, MD=mean deviation, MS=mean sensitivity, PSD=pattern standard deviation

Az egyes paraméterek szenzitivitás/specifitász mutatóit a ROC görbe felvételével (20. Ábra) illetve a görbe alatti terület (AROC = Area Under the ROC) meghatározásával jellemezhetjük (8. Táblázat). Az átlagos peripapilláris rostvastagság (AVG) és az átlagos retinális érzékenység (MS) a konvencionális funkcionális indexeknél jobb eredményt adtak, de önálló diszkriminatív értékeléshez nem elegendőek (AVG szenzitivitás 74%, specificitás 53%, MS szenzitivitás 88%, specificitás 64%).

8. Táblázat Area under the ROC curve a vizsgált paraméterekre

Teszt paraméter	Terület
MD	0.550*
PSD	0.429*
AVG	0.648**
MS	0.704**

* $p > 0.05$ ** $p < 0.001$, AVG=átlagos peripapilláris rostvastagság, MD=mean deviation, MS=mean sensitivity, PSD=pattern standard deviation



20. Ábra ROC görbe: Az egyes paraméterek szenzitivitás/specifititás mutatóinak meghatározására

4.3. A szemnyomás és a látóidegrost pusztulás összefüggésének vizsgálata

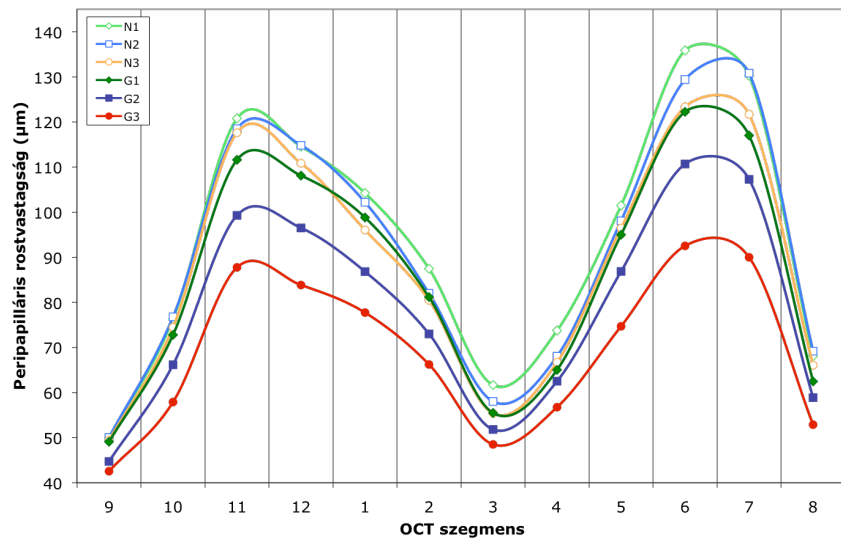
A normotenzív glaukómás csoportot, annak érdekében, hogy a szemnyomásértékekhez még pontosabban kapcsolható morfológiai elváltozásokat detektálhassunk, további két alcsoportra osztottuk (G1 és G2). Ennek megfelelő beosztást követve a normál csoportban is két alacsony nyomású (N1 és N2) alcsoportot képeztünk. Így az okuláris hipertenziós csoport (N3) egyrészt a magasnyomású glaukómás betegekkel (G3), másrészt saját csoportján belül az alacsony-nyomású normál egyénekkel vált

összehasonlíthatóvá. Az egyes csoportok leíró paramétereit a 9. Táblázat tartalmazza. Ebből rögtön feltűnik a normál és a glaukómás csoportok átlagéletkorában fennálló különbség, mely szignifikánsnak adódott. Emiatt kor szerinti hozzáigazítást kellett végeznünk [Alamouti és mtsai 2003, Kanamori és mtsai 2003, Ajtony és mtsai 2007], amikor a normál és a glaukómás csoportokat egymással akartuk összehasonlítani. Természetesen a csoportokon belüli elemzésekben az amúgy nem szignifikáns korkülönbség mellett ez nem volt akadály. A leíró jellegű 9. Táblázatban az eredeti, míg az átlag rostvastagság összehasonlításában (10. Táblázat) már a korrigált értékekkel számoltunk. A grafikus megjelenítéshez az OCT regisztrátum, a peripapilláris idegrostréteg tizenkét részre osztott, az óramutató járásának megfelelően elnevezett szeleteit használtuk fel, az egyes pontok átlagértékeit számolva, az eredeti regisztrátumhoz hasonlóan, vagyis temporal-superior-nasal-inferior kvadránsok szerint.

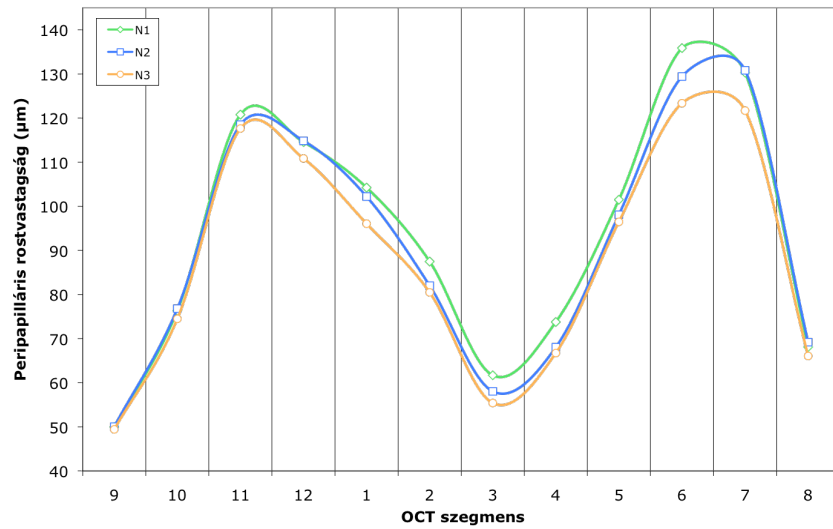
9. Táblázat Az egyes csoportok jellemzői a glaukómás károsodás mértékét (MD, PSD), az átlagos rostvastagságot, a szemnyomást és a kort figyelembe véve. Az értékek átlagot, standard deviációt, illetve a 95%-os konfidencia intervallumot jelölnek.

	N1	N2	N3	G1	G2	G3
n	59	137	33	62	167	89
MD (dB)	-1.1±1.0	-1.0±1.0	-1.3±1.1	-2.8±4.0	-4.0±4.4	-7.1±7.7
95% CI	-1.4 – -0.8	-1.2 – -0.8	-1.7 – -0.9	-3.9 – -1.8	-4.7 – -3.4	-8.7 – -5.4
PSD (dB)	1.6±0.3	1.6±0.3	1.6±0.3	3.1±2.7	3.6±2.7	5.2±3.9
95% CI	1.5 – 1.7	1.6 – 1.7	1.5 – 1.7	2.4 – 3.8	3.2 – 4.0	4.4 – 6.0
AVG (µm)	93.7±9.8	91.6±10.9	88.2±11.5	86.8±16.0	78.8±15.3	69.3±20.3
95% CI	91.2 – 96.3	89.7 – 93.4	84.1 – 92.3	82.8 – 90.9	76.5 – 81.1	65.0 – 73.6
IOP (Hgmm)	13.5±1.2	18.0±1.7	23.9±3.5	13.7±1.2	18.6±1.5	26.1±5.7
95% CI	13.2 – 13.8	17.8 – 18.4	22.7 – 25.1	13.4 – 14.0	18.4 – 18.9	24.9 – 27.3
KOR (év)	56.6±10.9	55.1±10.9	53.0±12.7	62.1±10.9	64.8±11.4	62.1±13.5
95% CI	53.7 – 59.4	53.3 – 57.0	48.5 – 57.6	59.3 – 64.8	63.1 – 66.6	59.3 – 65.0

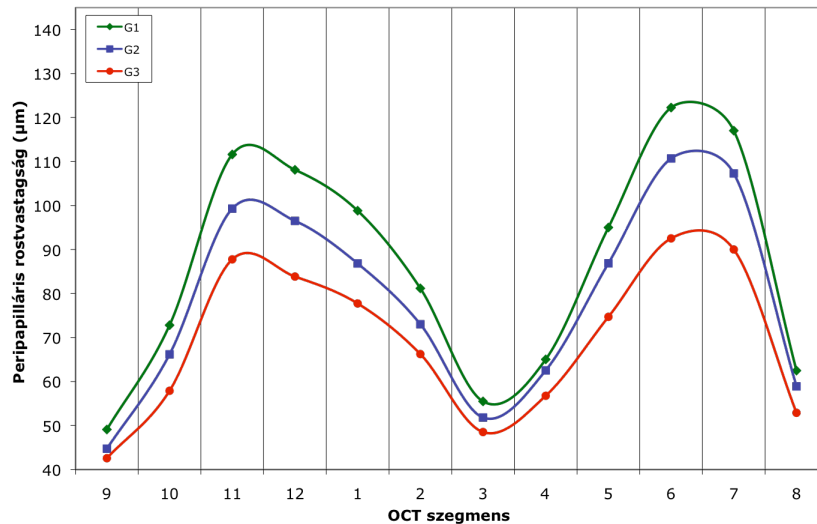
N1, N2 = normál; N3 = okuláris hipertenzió; G1, G2, G3 = glaukómás;
 AVG=átlagos peripapilláris rostvastagság, MD=mean deviation, MS=mean sensitivity,
 PSD=pattern standard deviation; IOP=intraocular pressure (szemnyomás)



21.a Ábra Az irodalomban korábban kettős púpnak (double hump) nevezett peripapillaris látóidegrost kétdimenziósan kiterített képe, az összes csoport összehasonlíthatóságára. Az egyes OCT szegmensek jobb szemre vetítve, óramutató járásának megfelelően elnevezve. Az 5-6-7 az inferior, a 11-12-1 a superior, míg a 8-9-10 a temporális, a 2-3-4 a nasalis kvadránst jelölik.



21.b Ábra N1, N2, N3 normál csoportok peripapillaris rostvastagsága (µm)



21.c Ábra G1, G2, G3 glaukómás csoportok peripapilláris rostvastagsága (µm)

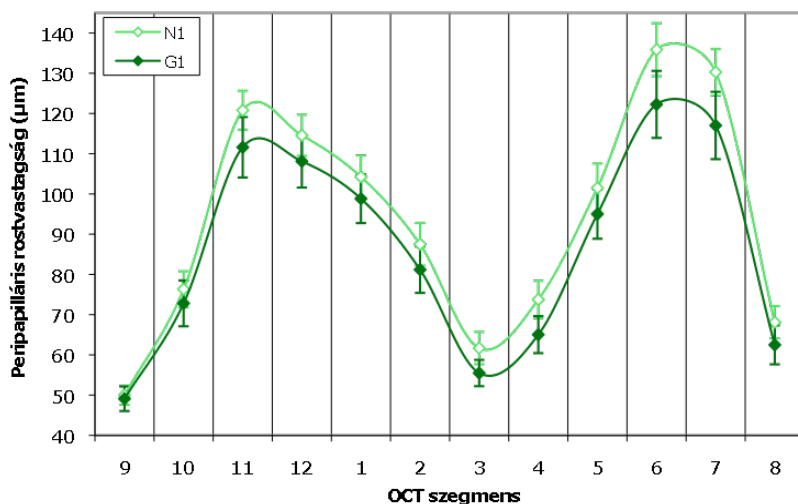
Külön ábrázoltuk az egyes normál és glaukómás csoportok (N1-G1, N2-G2, N3-G3) szemnyomásértékek szerinti összehasonlítását (21.d, 21.e és 21.f Ábra).

Az átlagos rostvastagságértékek (AVG) különbségének szignifikanciaszintje egyenként a 10. Táblázatból leolvasható.

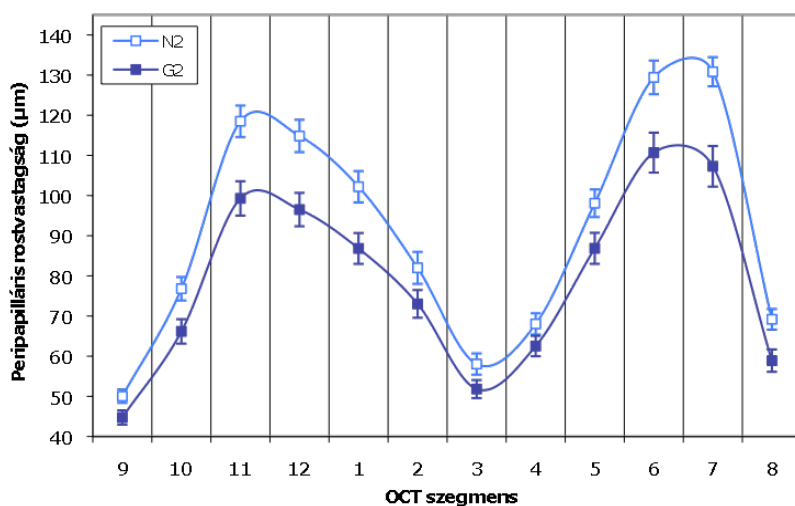
10. Táblázat Egyszempontú ANOVA az átlagos rostvastagságértékek (AVG) különbségének összehasonlítására, statisztikailag szignifikáns p értékkel.

	N1	N2	N3	G1	G2	G3
N1		n.s.	n.s.	n.s.	<0.001	<0.001
N2	n.s.		n.s.	n.s.	<0.001	<0.001
N3	n.s.	n.s.		n.s.	<0.05	<0.001
G1	n.s.	n.s.	n.s.		<0.05	<0.001
G2	<0.001	<0.001	<0.05	<0.05		<0.05
G3	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.05	

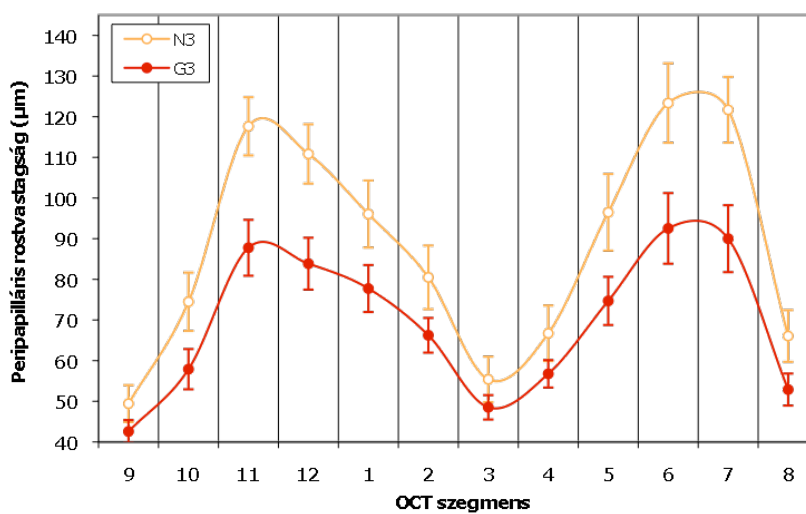
N1, N2 = normál; N3 = okuláris hipertenzió; G1, G2, G3 = glaukómás



21.d Ábra N1 normál és G1 glaukómás csoportok peripapilláris rostvastagsága (µm)



21.e Ábra N2 normál és G2 glaukómás csoportok peripapilláris rostvastagsága (µm)



21.f Ábra N3 normál és G3 glaukómás csoportok peripapilláris rostvastagsága (µm)

Amint az a grafikus ábrából is szembetűnik, a magasabb szemnyomású csoportokban egyre nagyobb különbség mutatkozik az egészséges és glaukómás betegek egymásnak megfeleltetett peripapilláris rostvastagságai közt. Számításunk szerint is, statisztikailag kimutatható, hogy míg a G1-N1 csoport AVG értékei közt nincs szignifikáns különbség, addig a G2-N2 és a G3-N3 csoport közt ez markánssá válik ($p < 0.001$). Ha a normál alcsoportokat vetjük össze, azokon belül nincs szignifikáns különbség, míg a glaukómás csoportok egyértelműen szignifikáns különbséget mutatnak.

Második kérdésünk az volt, hogy vajon van-e összefüggés, valamilyen kapcsolat a szemnyomás és a látóidegrost pusztulás között. A 11. Táblázatban részletezett Pearson-féle korrelációs analízissel válaszolhatunk a feltett kérdésre: mind a kontrol, mind az alacsony nyomású glaukómás csoport esetén az eredmény nem szignifikáns, nem találunk összefüggést, csak a magasnyomású glaukómás esetekben, ahol közel közepes fokú korrelációs koefficiens ($r = -0.432$) mellett szignifikáns a két paraméter kapcsolata.

11. Táblázat Az átlagos rostvastagság és a szemnyomás Pearson-féle korrelációs analízise

CSOPORT	r	p
N1	-0.134	n.s.
N2	-0.021	n.s.
N3	-0.118	n.s.
G1	-0.075	n.s.
G2	-0.093	n.s.
G3	-0.432	<0.001

n.s.: nem szignifikáns, r: Pearson-féle korrelációs koefficiens

Ez nagyban alátámasztja a korábbi megfigyeléseket, miszerint az alacsony nyomású glaukómás optikus neuropátiában egyéb faktorok patogén szerepével feltétlenül számolnunk kell, ellentétben a magasnyomású glaukómás esetekkel, ahol ez a kapcsolat lényegesen kifejezettebb.

A szemnyomás és a rostvastagság összefüggését jellemző regressziós analízis értékeit a 12. Táblázatban részleteztem.

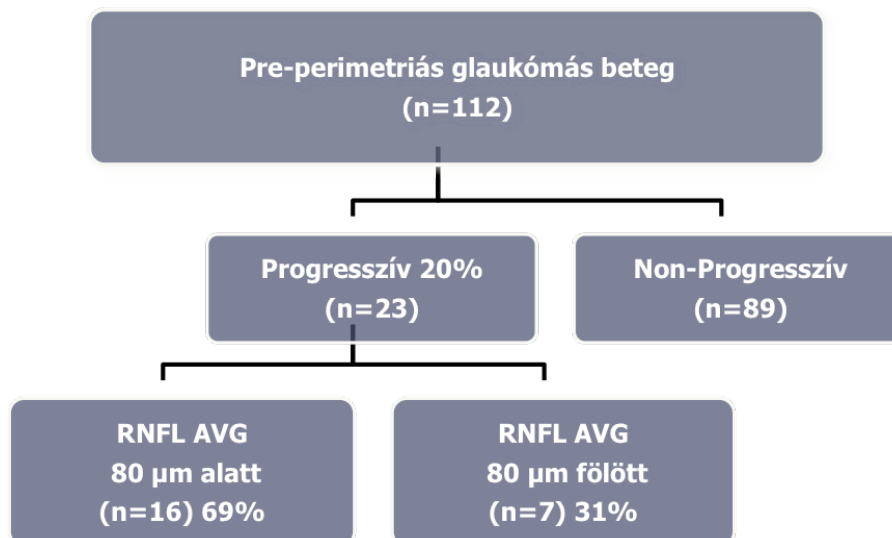
12. Táblázat Regressziós analízis a szemnyomás és az átlagos peripapilláris rostvastagság kapcsolatában

CSOPORT	R ²
N1	0.063
N2	0.001
N3	0.013
G1	0.007
G2	0.007
G3	0.221

R²: regressziós koefficiens

4.4. Morfológiai változások a preperimetriás glaukóma progressziójában

A tanulmányba sorolt 112 preperimetriás beteg közül 23 esetben (20%) találtunk látótér progressziót. Ezen esetek csaknem 70%-a az OCT-vel meghatározott 80 µm alatti átlagos peripapilláris rostvastagsági értékkel rendelkezett a nyomonkövetési periódus elején. Így a talált eseteket két csoportra osztottuk a 80 µm határérték szerint. A nyomonkövetés során kialakult progresszív és non-progresszív esetek eloszlását a 22. Ábra mutatja.



22. Ábra Az egyes csoportokba sorolás megoszlása. RNFL: retinal nerve fiber layer (látóidegrostréteg), AVG: average (átlagos peripapilláris rostvastagság)

13. Táblázat A non-progresszív (stabil) és a progresszív csoport összehasonlító leírása.

	Stabil (n=89)	Progresszív (n=23)	p
Életkor (év)	57.9±11.0	63.0±9.4	< 0.05
MD kezdeti (dB)	-1.2±1.0	-1.6±1	n.s.
MD végső (dB)	-1.1±1.4	-1.5±1.3	n.s.
PSD kezdeti (dB)	1.6±0.3	1.6±0.2	n.s.
PSD végső (dB)	1.6±0.6	1.96±0.5	< 0.05
AVG kezdeti (µm)	89.1±11.9	80.0±11.5	< 0.05
AVG végső (µm)	87.4±11.5	77.3±10.7	< 0.001
CCT (µm)	552.3±31.2	550.0±39.6	n.s.

AVG=átlagos peripapilláris rostvastagság, MD=mean deviation, PSD=pattern standard deviation, CCT=centrális szaruhártya vastagság

Tanulmányunk alapvetően a progresszív csoport strukturális tulajdonságainak feltérképezését célozta, de a teljes vizsgálati populáció kiindulási paraméterei is figyelemreméltóak (lásd 13. Táblázat). Szignifikáns különbség olvasható le a non-progresszív csoporttal történő összehasonlításban ezen paraméterek közül az életkor és az átlagos rostvastagság tekintetében. Ezzel ellentétben nem találtunk különbséget a centrális szaruhártyavastagság (CCT) értékekben [Medeiros és mtsai 2003].

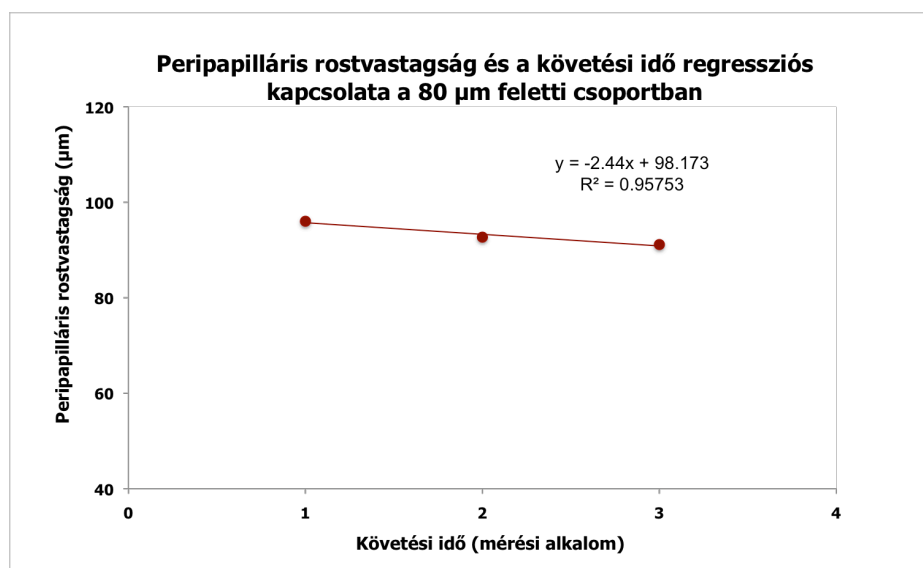
A progresszív eseteinket a továbbiakban részletesen vizsgáltuk: az AVG 80 µm alatti csoportot (A csoport) összehasonlítottuk az AVG 80 µm fölöttivel (B csoport). Életkor tekintetében nem mutatkozott szignifikáns különbség a két csoport közt, így az életkorral járó fiziológiás idegrostréteg vastagság csökkenés miatt korrekciót nem kellett végeznünk. A látótér globális indexei közül a kezdeti MD különbözőnek látszott, de a glaukómás károsodás mértékét jellemző PSD érték a két összehasonlított csoportban megegyezett (14. Táblázat)

14. Táblázat A progresszív csoportok átlagértékeinek összehasonlítása.

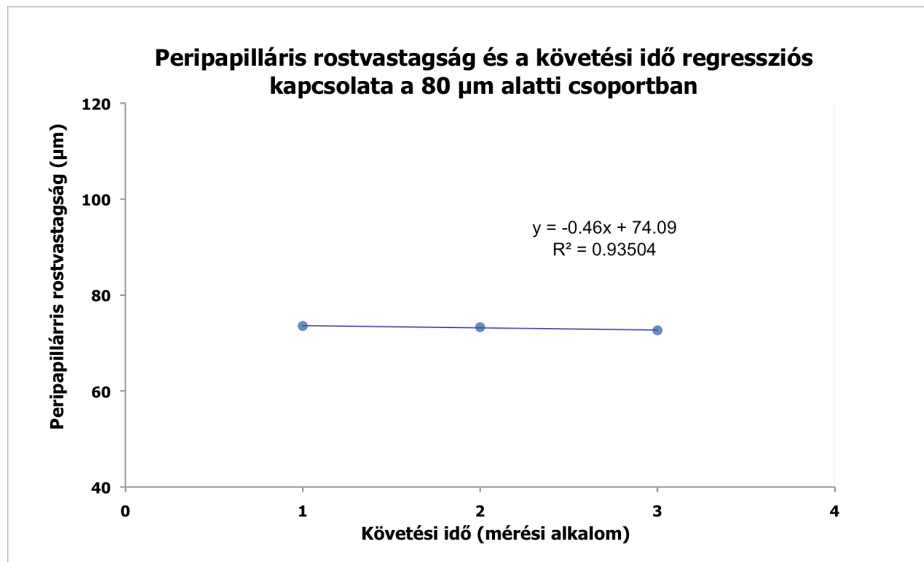
	A csoport (n=16)	B csoport (n=7)	p
Életkor (év) 95% CI	64.3 ± 8.2 60.0 - 68.6	60.0 ± 12.0 48.9 - 71.0	n.s
MD kezdeti (dB) 95% CI	-1.9 ± 0.6 -2.3 - -1.6	-0.8 ± 1.3 -2.0 - 0.33	< 0.05
MD végső (dB) 95% CI	-1.9 ± 1.0 -2.4 - -1.3	-0.7 ± 1.7 -2.3 - 0.85	n.s
PSD kezdeti (dB) 95% CI	1.6 ± 0.3 1.4 - 1.8	1.5 ± 0.1 1.4 - 1.7	n.s
PSD végső (dB) 95% CI	2.0 ± 0.6 1.8 - 2.4	1.7 ± 0.3 1.5 - 2.0	n.s
AVG kezdeti (µm) 95% CI	73.3 ± 5.0 70.6 - 76.0	95.3 ± 5.6 90.3 - 100.4	< 0.001
AVG végső (µm) 95% CI	72.1 ± 6.9 68.5 - 75.8	91.2 ± 4.5 86.4 - 95.9	< 0.001

AVG=átlagos peripapilláris rostvastagság, MD=mean deviation, PSD=pattern standard deviation

Az évenkénti átlagos idegrostréteg vastagság csökkenés a 80 µm fölötti csoportban 2.44 µm/év (R^2 0.957), míg a 80 µm alatti csoportban 0.46 µm/év (R^2 0.935) volt (23. Ábra és 24. Ábra).

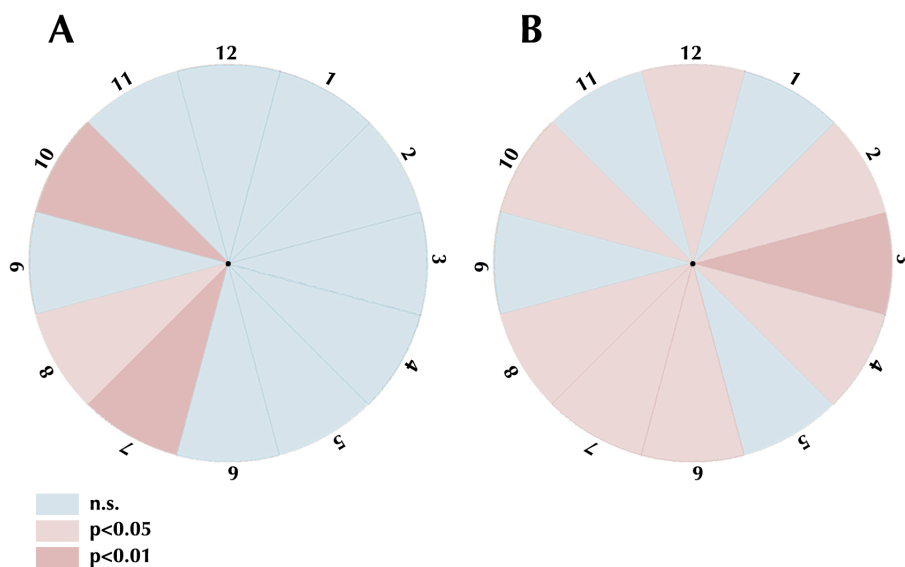


23. Ábra Regressziós egyenes a 80 µm fölötti csoportban



24. Ábra Regressziós egyenes a $80 \mu\text{m}$ alatti csoportban

Továbbmenve, az átlagos peripapilláris rostvastagság feltérképezésén túl, a rostvesztés mintázata a 12 órászeletnek megfelelően is különbözőnek bizonyult: míg a kezdetben vékonyabb rostvastagsággal rendelkezőknél (A csoport) a temporális régióban detektálhattunk szignifikáns rostvesztést, addig a kezdetben vastagabb rosttal rendelkezők (B csoport) csaknem a teljes peripapillaris régióra kiterjedő, diffúz csökkenéssel jellemezhetők.



25. Ábra A rostpusztulás mintázata a peripapilláris régió szegmetjeire vonatkoztatva, a nyomkövetés során detektált szignifikancia értékekkel kiemelve.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Struktúra-funkció kapcsolatának vizsgálata

A glaukóma helyes gondozási protokollja szerint elsődleges a glaukómás károsodás mértékének a megállapítása. Ezt alapjában a betegség által károsítható strukturális elemek - a retinális idegrostréteg és a látóidegfő - gondos vizsgálatával illetve a látótér károsodás mértékének megállapításával érjük el. Fontos a betegség kimenetelében tisztázni, hogy a strukturális eltérések mennyiben befolyásolják a vizuális funkciót.

Tanulmányunkban a látóidegrost objektív módon optikai koherencia tomográfiával meghatározott kvantitatív értékét hoztuk kapcsolatba a látótér szintén objektív és kvantitatív paramétereivel, az átlagos retinális érzékenységet kifejező MS értékkel, és az átlagos retinális érzékenység korcsoporti átlagtól való eltrését jellemző MD globális mutatóval, mely az előbbtől eltérően egy normatív adatbázishoz igazított paraméter. Ennek a különbségnek megfelelően az volt az kiindulási feltételezésünk, hogy a szintén aktuálisan mért strukturális paraméterrel, az átlagos peripapilláris rostvastagsággal majd szorosabb korrelációt fogunk meghatározni. Ezzel ellentétben minden korrelációs és regressziós értékelésünkben a két paraméter egyformán viselkedett, ezért akármelyik vagy akár mindkettő használható eredményeink bemutatására.

A retinális idegrostréteg vastagság és a retinális érzékenység is korral csökkenő tendenciát mutat, az összehasonlító elemzésekhez életkori korrekciót kellett végezzünk. A peripapilláris átlagos rostvastagság évenkénti 0.36 μm -es csökkenését találtuk, melyet korábban Alamouti és mtsai -0.44 $\mu\text{m}/\text{év}$, Kanamouri és mtsai -0.22 $\mu\text{m}/\text{év}$ mértékben határoztak meg. A látótér szenzitivitás Humphrey perimetriával meghatározva évenként 0.06 dB-lel csökken [EGS 2003], méréseink is -0.056 dB/év értéket adtak.

Az irodalomban találunk korábbi közleményeket a struktúra-funkció kapcsolatáról [Kwon 2000, Reus 2004/2, Leung 2005/3]. A mi

tanulmányunkban látótér defektussal még nem rendelkező preperimetriás és látótérdefektust már mutató glaukómás betegek strukturális és funkcionális paramétereit vizsgáltuk. Az optikai koherencia tomográfia képes a glaukómás látóidegrost pusztulás mértékét elkülöníteni az egészségestől. Adatainkat mi is normál egyénekével vetettük össze, mégis kutatásunk fő célja a preperimetriás és a perimetriás glaukóma elkülönítése volt, vagyis azt vizsgáltuk, hogy a strukturális veszteség milyen mértékben befolyásolja a funkcionális teljesítményt, mennyi az a rostpusztulás, melynél a látótérdefektus megjelenik.

Először is elemeznünk kellett a retinális átlagos rostvastagság és a különböző látótér paraméterek kapcsolatát. Nem találtunk semmilyen összefüggést a preperimetriás glaukómások esetében, de szoros kapcsolat volt a perimetriás nyitott-zugú glaukómás eseteinkben. Ebből adódott, hogy új differenciálási paramétert alkalmaztunk, mellyel a két csoportot elkülönítettük. Erre a legalkalmasabbnak a PSD adódott, melynek 1.9 dB (78% szenzitivitás és 90.2% specificitás) küszöbértéke szerint alkottuk meg új csoportjainkat. Így a kisebb defektust mutató, azaz PSD 1.9 dB alatti esetek a preperimetriás korrelációs és regressziós értékeket vették fel, míg e fölött a szoros kapcsolat változatlan maradt [Nouri-Mahdavi és mtsai 2004]. Korai károsodással rendelkező glaukómásokat vizsgálva (MD: -2.9 dB) szintén arra a megállapításra jutottak, hogy a látótér MD/PSD mutatói és az átlagos peripapilláris rostvastagság között semmilyen korreláció nem mutatható ki OCT 2000 készüléket használva. Korábban már utaltak arra, hogy a korai glaukómában esetleg egy funkcionális rezerv lenne kimutatható, de ez valószínűleg a látótér logaritmikus decibelskála következménye, illetve annak tudható be, hogy a logaritmus skála magas dB értékeknél minimalizálja az érzékenységváltozás mértékét, míg alacsony dB értéknél ezzel ellentétben, maximalizálja azokat [Schlottmann és mtsai 2004]. Tanulmányunk is ezt a tényt valószínűsítette, mert mind a peripapilláris rostvastagság, mind a látótér szenzitivitás tekintetében nagy átfedést találtunk a normál, preperimetriás és korai glaukómás eseteinkben. Az is külön figyelmet érdemel, hogy csaknem az összes preperimetriás glaukómás beteg látóideg rostvastagsága 68.0 μm fölött

volt, és csoportjaink PSD érték szerinti csoportosítása is csaknem ezt az értéket mutatta (70.73 μm).

Az OCT-vel mérhető átlagos peripapilláris rostvastagság normál egyéneknél 90 és 128 μm között mutatkozik [Mok és mtsai 2003, Guedes és mtsai 2003, Leung és mtsai 2005/1, 2005/2, 2005/3, Hoh és mtsai 2000, Kanamori és mtsai 2003], saját méréseinkben ez az érték $96.48 \pm 8.24 \mu\text{m}$ értékűnek bizonyult. Így, a megállapított 70 μm , még az interindividuális variabilitást is beleszámolva, a glaukómás strukturális változásokban küszöbértéknek tekinthető. Eredményeink a korábban megnevezett hisztológiai tanulmányokkal összevethetők.

5.2. Morfológiai és funkcionális paraméterek preperimetriás glaukómában

A képalkotó eljárások lehetőséget adnak arra, hogy a glaukómás betegeket a normál egyénektől elkülönítsük. Természetesen minden ilyen diszkriminatív tesztben annál érzékenyebb a vizsgálati paraméter, minél előrehaladottabb betegségű egyéneket hasonlítunk az egészségesekhez. Így van ez glaukóma esetén is. Budenz és mtsai közepesen előrehaladott állapotú glaukómás betegek esetén (MD -8.4 dB) 84%-os szenzitivitást találtak 98%-os specificitás mellett, az átlagos peripapillaris rostvastagságra (AROC AVG:0.966) [Budenz és mtsai 2005]. Korai glaukómás károsodás esetén (MD -4.27 dB) a szenzitivitás már 65%, 92% specificitás mellett (AROC AVG:0.850) [Nouri-Mahdavi és mtsai 2004]. Preperimetriás esetekben 14.3% csupán a szenzitivitása ugyanennek a paraméternek [Kim és mtsai 2007]. A retinális szenzitivitáscsökkenés, mint a glaukóma korai jele már régebben megfigyelt és dokumentált az irodalomban [Motolko és Phelps 1984, Anctil és mtsai 1984, Hawkins és mtsai 2003]. Legújabb optikai koherencia vizsgálatokkal az is kimutatott, hogy a macula belső rétegei már a preperimetriás fázisban regisztrálható elvékonyodást mutatnak [Tan és mtsai 2008]. A standard automata küszöbperimetriánál érzékenyebbnek tartott egyéb látótér vizsgáló

módszerekkel viszont már leírtak olyan értékelhető funkcióbeli károsodást, melyet előzőleg a strukturális eltérést detektáló optikai koherenciával és scanning lézer polarimetriával történt mérések is megerősítettek [Bagga és mtsai 2006].

Vizsgálatunkból kiderült, hogy a retinális érzékenység csökkenés (MS) a strukturális károsodással együtt megindul, a standard automata küszöbperimetriával mért átlagos retinális érzékenységcsökkenés az egészségesekhez képest szignifikáns eltérést mutat. Ezt az igen korai eltérést az MD értékkel (mely a küszöbperimetria egyik globális indexe és egyben a glaukómás károsodás és stádiumbeosztás egyik alapparamétere) nem lehet kimutatni, valószínűleg azért, mert ez egy populációhoz képest alkotott viszonyszám, és nem egy aktuális egyéni paraméter. A látóidegrostréteg pusztulás egyéb képalkotó diagnosztikai módszerrel is kimutatható ebben a populációban [Mardin és mtsai 1999, Holló és mtsai 2001, Reus és Lemij 2004/1]. Ennek mértéke viszont klinikailag még nehezen értékelhető azon oknál fogva, hogy az átlagos rostvastagság igen nagy interindividuális átfedést mutat. Ezért többféle akár csak morfológiai, akár morfológiai és strukturális paraméter kombinációjával a diszkriminatív képesség növelhető [Medeiros és mtsai 2005, Shah és mtsai 2006, Huang és mtsai 2007, Tóth és mtsai 2007, Lu és mtsai 2008], bár ezen közlemények elsősorban olyan glaukómás eseteket dolgoztak fel, amikor a papillakárosodás mellett a látótérdefektus is megjelent.

A standard küszöbperimetriás vizsgálattal kimutatható szenzitivitáscsökkenés a glaukóma ezen korai stádiumában a normatív adatbázishoz viszonyított MD értékkel nem jellemezhető.

Vizsgálatunk alátámasztotta, hogy glaukómában a morfológiai károsodással együtt a funkcionális hanyatlás is megindul, az átlagos retinális szenzitivitás (MS) szignifikáns csökkenésével ezt igazolni is tudtuk.

Kihívást jelent a glaukóma ezen korai stádiumában olyan paramétert vagy ezek kombinációját megtalálni, mellyel a betegség reprodukálhatóan jellemezhető. Az MS érték feltétlenül ezen paraméterek közé sorolandó.

5.3. A szemnyomás és a látóidegrost pusztulás összefüggésének vizsgálata

Tanulmányunkban azt a kérdést tettük fel, hogy van-e a szembelnyomásnak látóidegrost károsodást befolyásoló hatása. Külön elemeztük az összefüggést alacsony- és magasnyomású glaukómában, valamint okuláris hipertenzióban. Összehasonlító elemzéseinket egészséges egyének adataival is összevetettük.

A szemnyomás fogalma a glaukóma modern definíciójából eltűnt [Gupta és mtsai 1997], melyet a primer nyitott zugú glaukómák közel felében észlelt normális szemnyomás mellett kialakult esetek is alátámasztanak. Ismerjük egyéb lokális és szisztémás faktorok kóroki szerepét, de azt is, hogy minden glaukóma típusban számolnunk kell a szemnyomásértékkel. Pontosan az alacsony nyomású glaukómák jelenléte miatt nem beszélhetünk jó és rossz szemnyomásértékről: minden értéket az egyén egyéb szemészeti funkcionális és morfológiai paraméteréhez és egyéb szisztémás rizikótényezőihez kell viszonyítanunk.

Jelen vizsgálatunkban a szemnyomás ezen kóroki szerepét próbáltuk feltérképezni, meghatározni alacsony és magas szembelnyomás mellett mind normál, mind glaukómás esetek adatainak felhasználásával.

A glaukómás optikus neuropátia szemnyomásfüggő betegség? Tanulmányok igazolják, hogy a szemnyomás csökkentése mindenképpen jótékony hatású a betegség progressziójában [CNTGS 1998, Jonas és mtsai 1998, Suzuki és mtsai 2006], de nem minden esetben. Ez vonatkozik a normotenzív glaukómára ugyanúgy, mint a magas-nyomású esetekre, vagy akár az okuláris hipertenzióra, ahol a kezelés 50%-kal csökkentette a glaukóma kialakulásának esélyét [Kass és mtsai 2002].

Saját beteganyagunk feldolgozása során egyértelműen kiderült, hogy a betegek jelentkezésekor, vagyis a még nem kezelt esetekben, a glaukóma felfedezésének idején talált peripapilláris idegrostréteg vastagság arányosan csökken szemnyomás érték szerint klasszifikált glaukómás csoportjainkban (AVG G1: 86.8 μm , AVG G2:78.8 μm , AVG G3: 69.3 μm). Természetesen

sosem tudhatjuk, hogy a betegség maga az adott betegben mennyi ideje állt fenn, vagy mennyi idő alatt csökkent a talált értékre, mennyi volt a látóidegrostréteg kezdeti vastagsága, a klinikai gyakorlatban csupán a betegség diagnosztizálásakor talált értékkel tudunk számolni.

Másik megállapításunk, miszerint csak a magas-nyomású glaukómás esetekben detektálható korreláció a szembelnyomás és a látóidegrost pusztulás közt (G3: $r=0.47$) alátámasztja azokat a megfigyeléseket, hogy az alacsony-nyomású glaukómában egyéb kóroki tényezők fontos szerepével is számolnunk kell. Így, bár a szemnyomás csökkentés minenképp jótékony hatású a betegség progressziójának megakadályozásában, lassításában [Jonas és mtsai 1998], kóroki szerepének mértéke a normotenzív glaukóma kialakulásában a továbbiakban is tisztázatlan [Greenfield és mtsai 2007].

Magas nyomású glaukómában a szembelnyomásnak az átlagos peripapilláris látóidegrostréteg vastagságra gyakorolt hatása 22%-ban állapítható meg. Méréseinket klinikai körülmények közt - de ezen belül kiterjesztett időtartamú szemnyomásprofil mellett - végeztük. Ez nem jelenti azt hogy ez az összefüggés egyéb kísérletes körülmények közt nem módosítható, de mindenképp rávilágít arra, hogy mindennapi glaukómás gondozásunk során egyéb, akár okuláris, akár szisztémás rizikófaktorok jelenlétét is aktívan keressük.

5.4. Morfológiai változások a preperimetriás glaukóma progressziójában

A glaukóma gondozásban a progresszió megítélése kritikus, ez befolyásolja további ténykedésünket, hiszen a folyamat hosszútávú, a beteg életminőségének megőrzése pedig tevékenységünk alapvető célja.

Korábbi irodalmi adatok szerint a betegség lefolyása során kimutatott, hogy a strukturális átrendeződés évekkal megelőzheti a funkcionális hanyatlást [Sommer és mtsai 1991, Zeyen és Caprioli 1993]. Másrésről az irodalomban közölt az a tény is, hogy akár okuláris hipertenzióban [Strouthidis és mtsai

2006], akár a glaukóma korai stádiumában [Chauhan és mtsai 2001] a strukturális progresszió nem minden esetben előzi meg a látótérdefektusok kialakulását.

Saját tanulmányunk a korai, ún. preperimetriás glaukóma strukturális változásait boncolgatta, mégpedig a vizsgálat végpontjaként meghatározott funkcionális károsodás kialakulásának tükrében.

Ismert tény, hogy a retinális peripapilláris idegrostréteg vastagság nagy interindividuális variabilitást mutat. Ezt feltétlenül figyelembe kell vennünk minden esetben amikor a glaukómás betegség progresszióját, a morfológiai változásokat értékeljük. Átlagosan 3.7 éves nyomonkövetésünk során a 112 preperimetriás betegből 23 mutatott funkcionális konverziót (20%). Ezen eseteink morfológiai változásait fogalmaztuk meg eredményeinkben.

Mindenekelőtt kimutatható volt, hogy a progressziót mutató betegek közel 70%-a vékonyabb kezdeti átlagos peripapilláris rostvastagsággal rendelkezett. Ez módot adott arra, hogy két csoportot tetszőlegesen alakítsunk ki, a peripapilláris retinális vastagság alapján.

Másrészről ugyanazon látótér progresszió eléréséhez (PDS végső 2.0 ± 0.6 db, illetve 1.7 ± 0.3 db, $p=n.s.$) az évenkénti átlagos idegrostréteg vastagságcsökkenés 80 μm alatti csoportban $0.46 \mu\text{m}/\text{év}$ (r^2 0.935), míg a 80 μm fölötti csoportban $2.44 \mu\text{m}/\text{év}$ (r^2 0.957) volt, az elváltozás jellegének különbözősége mellett, vagyis az előbbi csoportban sokkal fokálisabb, a temporális szegmentumra terjedő, az utóbbiban sokkal inkább diffúz peripapilláris rostpusztulást detektálhattunk.

Eredményeinket többszörösen értékesnek tartjuk abból a szempontból, hogy kimutatható volt, hogy a glaukómás folyamat morfológiai progressziója nem egyenletes a betegség során, esetleg valamiféle funkcionális rezervkapacitás feltételezhető a korai stádiumban [Parisi és mtsai 2006]

Másrészt, a korábbi tanulmányunkban Stratus OCT-vel (time-domain) meghatározott 70 μm körüli átlagos peripapilláris rostvastagság továbbra is fordulópont lehet a funkcionális változások kialakulásában [Ajtony és mtsai 2007], melyet spectral-domain OCT vizsgálatok is igazolni látszanak [Wollstein és mtsai 2009].

A betegség folyamán tapasztalt különféle rostpusztulási tendencia magyarázatot adhat arra a tényre, hogy miért nem találjuk minden esetben a strukturális és a funkcionális progressziót egyidejűleg. Ilyen értelemben a mi tanulmányunkban szereplő előrehaladottabb, vagyis a kezdeti vékonyabb peripapilláris rostvastagsággal rendelkező csoportunk (és ez volt a betegeink több mint 2/3-a), a strukturális progresszióban csaknem elhanyagolható változást mutatott, őket morfológiai értelemben stabilnak vehetnénk funkcionális progressziójuk mellett.

Így megállapítható, hogy azon betegek, akik a betegség kezdetén vékonyabb átlagos peripapilláris rostvastagsággal rendelkeztek, a betegség progresszióját igazolják funkcionális állapotuk romlásával, minimális morfológiai változás mellett. Ezzel ellentétben, a vastagabb peripapilláris rostvastagsággal rendelkező egyénekben a funkció súlyosbodása a morfológiai paraméter csökkenésével párhuzamosan kimutatható.

Ezen esetekben az optikai koherencia tomográfiával meghatározható átlagos peripapilláris rostvastagság érzékeny mutatója lehet a betegség progressziójának.

Irodalmi adatok a kezdeti átlagos peripapilláris rostvastagságot, a kiindulási szemnyomásértéket, a centralis cornea vastagságot és az életkort találták predisponáló értékűnek a progresszió kialakulásában [Medeiros és mtsai 2003, Lalezary és mtsai 2006]. Tanulmányunkban ezt csak a rostvastagsági értékekben és az előrehaladottabb életkorral tudtuk megerősíteni, a másik két paraméter szignifikáns eltérést nem mutatott [Bernád és mtsai 2009].

6. AZ ÉRTEKEZÉS EREDMÉNYEINEK ÖSSZEFOGLALÁSA, AZ ÚJ EREDMÉNYEK GYAKORLATI JELENTŐSÉGE

6.1. Struktúra-funkció kapcsolatának vizsgálata

Az irodalomban elsőként írtuk le glaukómás károsodás során a látóidegrostréteg pusztulás számszerű értékét a látótérdefektus tükrében, melyet non-invazív módon Stratus OCT-vel határoztunk meg [Ajtony és mtsai 2007].

- a) A struktúra-funkció kapcsolata a peripapillarisan mért átlagos peripapilláris idegrostréteg vastagság $70 \mu\text{m}$ körüli tartományában válik szignifikánsan szorossá, a funkcionális mutató, a PSD 1.9 értéke mellett.
- b) Az OCT-vel mérhető $90\text{-}128 \mu\text{m}$ körül talált egészséges peripapilláris vastagságot figyelembe véve ez az eredmény egybevág azon hisztológiai tanulmányok eredményeivel, miszerint *25-40%-os* is lehet a rostpusztulás mértéke mielőtt a látótérdefektusok megjelennek [Quigley 1989, Kerrigan-Baumrind 2000].

6.2. Morfológiai és funkcionális paraméterek preperimetriás glaukómában

- a) A funkcionális hanyatlás a strukturális károsodással együtt elkezdődik a glaukómás betegségfolyamat során, mely a standard automata küszöbperimetriával meghatározott átlagos szenzitivitással (MS) jellemezhető.
- b) az átlagos peripapillaris rostvastagság csökkenése kifinomult indikátora a kezdeti glaukómás károsodásnak, de önálló diszkriminatív értékkel nem bír [Ajtony és mtsai 2009/2].

6.3. A szemnyomás és a látóidegrost pusztulás összefüggésének vizsgálata

- a) Alacsony-nyomású glaukóma esetén korábbi tanulmányok a szemnyomás és a talált látótérveszteség között ok-okozati kapcsolatot nem találtak. Vizsgálatunk a látótérkárosodást megelőző morfológiai hanyatlás mutatójával, a peripapilláris rostpusztulással sem tudta ezt a kapcsolatot megerősíteni.
- b) Magas-nyomású glaukómában a szemnyomás rostveszteséget befolyásoló hatása kb. 22%-ra tehető, amely mindenképp felveti további rizikófaktorok jelenlétét [Ajtony és mtsai 2008].

6.4. Morfológiai változások a preperimetriás glaukóma progressziójában

- a) A funkcionális progresszió során preperimetriás glaukómában nem egyenletes a strukturális hanyatlás mértéke.
- b) A látóidegrost pusztulás mértéke és jellege különbséget mutat a kezdetben vékonyabb illetve vastagabb átlagos rostvastagsággal rendelkező betegekben a progresszió során [Ajtony és mtsai 2009/1].

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a glaukómás patológia objektív strukturális és funkcionális feltérképezése során olyan megállapításokat nyertünk, mely mind a további tudományos kutatásainkat, mind gyakorlati ténykedésünket befolyásolják. Feltártuk a struktúra és funkció kritikus kapcsolatát, a standard automata küszöbperimetria használhatóságát akár a korai glaukómában. A mindennapok gyakorlati szemszögéből jellemeztük a szemnyomás szerepét a glaukómás strukturális patológia kialakulásában, eredményeink a megelőző funkcionális összefüggéseket feltáró vizsgálatokkal összevethetők. A progresszió glaukómában oly' fontos megítéléséhez adtunk segítséget annak feltárásával, hogy a strukturális hanyatlás nem egyenletes és nem egyforma jellegű a betegség folyamán. Eredményeinket a retinális képalkotó diagnosztika gyakorlati hasznosíthatóságával, a standard automata küszöbperimetria és a konvencionális applanációs tonometriával végzett vizsgálatainkkal írtuk le.

IRODALOMJEGYZÉK

Ajtony C, Balla Z, Somoskeoy S & Kovacs B (2007): Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48: 258-63.

Ajtony C, Füstös R, Somoskeöy S, Balla Z & Kovacs B (2008): Relationship Between IOP and Nerve Fiber Layer Loss in Primary Open-Angle Glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 49: E-Abstract 1591.

Ajtony C, Bernad Z, Fustos R, Horvath A, Biro Z (2009/1): Visual field changes in the progression of preperimetric glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50: E-Abstract 4393.

Ajtony C, Nemes V, Haszonits B, Biró Zs (2009/2): Funkcionális és morfológiai jellemzők preperimetriás glaukómában. *Szemészet* 146: 3-6.

Alamouti B & Funk J (2003): Retinal thickness decreases with age: an OCT study. *Br J Ophthalmol* 87: 899-901.

Ancil JL & Anderson DR (1984): Early foveal involvement and generalized depression of the visual field in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 102: 363-70.

Anderson DR, Drance SM, Schulzer M; Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. (2003): Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 136: 820-29.

- Bernád Z, Ajtony Cs, Biró Zs (2009): Strukturális jellemzők a preperimetriás glaukóma progressiójában. Szemészet 146 (S1).
- Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, Girkin CA, Berry CC & Zangwill LM (2000): Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology* 107: 2278-82.
- Boland MV & Quigley HA (2007): Risk factors and open-angle glaucoma: classification and application. *J Glaucoma* 16: 406-18.
- Bouma BE, Tearney GJ, Yabushita H, Shishkov M, Kauffman CR, DeJoseph Gauthier D, MacNeill BD, Houser SL, Aretz HT, Halpern EF & Jang IK (2003): Evaluation of intracoronary stenting by intravascular optical coherence tomography. *Heart* 89: 317-20.
- Bowd C, Zangwill LM, Berry CC, Blumenthal EZ, Vasile C, Sanchez-Galeana C, Bosworth CF, Sample PA & Weinreb RN (2001): Detecting early glaucoma by assessment of retinal nerve fiber layer thickness and visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42: 1993-2003.
- Budenz DL, Michael A, Chang RT, McSoley J & Katz J (2005): Sensitivity and specificity of the StratusOCT for perimetric glaucoma. *Ophthalmology* 112: 3-9.
- Burr JM, Mowatt G, Hernandez R, Siddiqui MA, Cook J, Lourenco T, Ramsay C, Vale L, Fraser C, Azuara-Blanco A, Deeks J, Cairns J, Wormald R, McPherson S, Rabindranath K & Grant A (2007): The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 11: iii-iv, ix-x, 1-190.

- Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppari E, Falconio G, Doronzo E & Mastropasqua L (2003): Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 110: 190-5.
- Chauhan BC, McCormick TA, Nicoletta MT & LeBlanc RP (2001): Optic disc and visual field changes in a prospective longitudinal study of patients with glaucoma: comparison of scanning laser tomography with conventional perimetry and optic disc photography. *Arch Ophthalmol* 119: 1492-99.
- Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group (1998): Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol* 126: 487-97.
- Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group (1998): The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 126: 498-505.
- Colton T & Ederer F (1980): The distribution of intraocular pressures in the general population. *Surv Ophthalmol* 25: 123-29.
- Consolo P, Strangio G, Luigiano C, Giacobbe G, Pallio S & Familiari L (2008): Optical coherence tomography in inflammatory bowel disease: prospective evaluation of 35 patients. *Dis Colon Rectum* 51: 1374-80.
- Coxson HO, Quiney B, Sin DD, Xing L, McWilliams AM, Mayo JR & Lam S (2008): Airway wall thickness assessed using computed tomography and optical coherence tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 177: 1201-6.

- Da Pozzo S, Fuser M, Vattovani O, Di Stefano G & Ravalico G (2006): GDx-VCC performance in discriminating normal from glaucomatous eyes with early visual field loss. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244: 689-95.
- El Beltagi TA, Bowd C, Boden C, Amini P, Sample PA, Zangwill LM & Weinreb RN (2003): Retinal nerve fiber layer thickness measured with optical coherence tomography is related to visual function in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 110: 2185-91.
- Escobar PF, Belinson JL, White A, Shakhova NM, Feldchtein FI, Kareta MV & Gladkova ND (2004): Diagnostic efficacy of optical coherence tomography in the management of preinvasive and invasive cancer of uterine cervix and vulva. *Int J Gynecol Cancer* 14: 470-74.
- European Glaucoma Society (2003): Terminology and Guidelines for Glaucoma 2nd ed. Savona, Italy.
- Evans JA, Poneros JM, Bouma BE, Bressner J, Halpern EF, Shishkov M, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Nishioka NS & Tearney GJ (2006): Optical coherence tomography to identify intramucosal carcinoma and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 38-43.
- Familiari L, Strangio G, Consolo P, Luigiano C, Bonica M, Barresi G, Barresi V, Familiari P, D'Arrigo G, Alibrandi A, Zirilli A, Fries W & Scaffidi M (2006): Optical coherence tomography evaluation of ulcerative colitis: the patterns and the comparison with histology. *Am J Gastroenterol* 101: 2833-40.
- Farooq MU, Khasnis A, Majid A & Kassab MY (2009): The role of optical coherence tomography in vascular medicine. *Vasc Med* 14: 63-71.

- Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA & Brezinski ME (2000): Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia* 2: 9-25.
- Greaney MJ, Hoffman DC, Garway-Heath DF, Nakla M, Coleman AL & Caprioli J (2002): Comparison of optic nerve imaging methods to distinguish normal eyes from those with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43: 140-5.
- Greenfield DS, Liebmann JM, Ritch R & Krupin T (2007): Visual field and intraocular pressure asymmetry in the low-pressure glaucoma treatment study. *Ophthalmology* 114: 460-5.
- Greenfield DS & Weinreb RN (2008): Role of optic nerve imaging in glaucoma clinical practice and clinical trials. *Am J Ophthalmol* 145: 598-603.
- Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, Wollstein G, Correnti A, Mancini R, Lederer D, Voskanyan S, Velazquez L, Pakter HM, Pedut-Kloizman T, Fujimoto JG & Mattox C (2003): Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology* 110: 177-89.
- Gupta N & Weinreb RN (1997): New definitions of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 8: 38-41.
- Haefliger IO & Hitchings RA (1990): Relationship between asymmetry of visual field defects and intraocular pressure difference in an untreated normal (low) tension glaucoma population. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 68: 564-7.

- Hawkins AS, Szlyk JP, Ardickas Z, Alexander KR & Wilensky JT (2003): Comparison of contrast sensitivity, visual acuity, and Humphrey visual field testing in patients with glaucoma. *J Glaucoma* 12: 134-8.
- Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L & Hussein M (2002): Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 120: 1268-79.
- Hoh ST, Greenfield DS, Mistlberger A, Liebmann JM, Ishikawa H & Ritch R (2000): Optical coherence tomography and scanning laser polarimetry in normal, ocular hypertensive, and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 129: 129-35.
- Hollo G, Suveges I, Nagymihaly A & Vargha P (1997): Scanning laser polarimetry of the retinal nerve fibre layer in primary open angle and capsular glaucoma. *Br J Ophthalmol* 81: 857-61.
- Hollo G, Szabo A & Vargha P (2001): Scanning laser polarimetry versus frequency-doubling perimetry and conventional threshold perimetry: changes during a 12-month follow-up in preperimetric glaucoma. A pilot study. *Acta Ophthalmol Scand* 79: 403-7.
- Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA & et al. (1991): Optical coherence tomography. *Science* 254: 1178-81.
- Huang XR & Knighton RW (2005): Microtubules contribute to the birefringence of the retinal nerve fiber layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 4588-93.
- Jaffe GJ & Caprioli J (2004): Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 137: 156-69.

- Jampel HD, Friedman D, Quigley HA, Vitale S, Miller R, Knezevich F & Ding Y (2009): Agreement among glaucoma specialists in assessing progressive disc changes from photographs in open-angle glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 147: 39-44 e1.
- Jeoung JW, Park KH, Kim TW, Khwarg SI & Kim DM (2005): Diagnostic ability of optical coherence tomography with a normative database to detect localized retinal nerve fiber layer defects. *Ophthalmology* 112: 2157-63.
- Jonas JB, Grundler AE & Gonzales-Cortes J (1998): Pressure-dependent neuroretinal rim loss in normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 125: 137-44.
- Kanamori A, Escano MF, Eno A, Nakamura M, Maeda H, Seya R, Ishibashi K & Negi A (2003): Evaluation of the effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Ophthalmologica* 217: 273-8.
- Kanamori A, M Nakamura, MF Escano, R Seya, H Maeda & A Negi (2003): Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 135: 513-20.
- Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR & Gordon MO (2002): The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 120: 701-13; discussion 829-30.
- Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF & Mitchell RS (2000): Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with

threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 741-8.

Kim J, Ishikawa H, Gabriele ML, Wollstein G, Bilonick RA, Kagemann L, Fujimoto JG, Schumann JS (2010): Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurement Comparability between Time Domain Optical Coherence Tomography (OCT) and Spectral Domain OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51: 896-902

Kwon YH, Hong S, Honkanen RA & Alward WL (2000): Correlation of automated visual field parameters and peripapillary nerve fiber layer thickness as measured by scanning laser polarimetry. *J Glaucoma* 9: 281-8.

Lagrange F (1922): *Du glaucome et de l'hypotonie; leur traitement chirurgical*. Paris: Librairie Octave Doin.

Lalezary M, Medeiros FA, Weinreb RN, Bowd C, Sample PA, Tavares IM, Tafreshi A & Zangwill LM (2006): Baseline optical coherence tomography predicts the development of glaucomatous change in glaucoma suspects. *Am J Ophthalmol* 142: 576-82.

Larin KV, Eledrisi MS, Motamedi M & Esenaliev RO (2002): Noninvasive blood glucose monitoring with optical coherence tomography: a pilot study in human subjects. *Diabetes Care* 25: 2263-7.

Lee EJ, Kim TW, Park KH, Seong M, Kim H & Kim DM (2009): Ability of Stratus OCT to detect progressive retinal nerve fiber layer atrophy in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50: 662-8.

- Lemij HG (2001): The value of polarimetry in the evaluation of the optic nerve in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 12: 138-42.
- Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L & Komaroff E (2003): Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 121: 48-56.
- Leung CK, Chan WM, Chong KK, Yung WH, Tang KT, Woo J & Tse KK (2005/1): Comparative study of retinal nerve fiber layer measurement by StratusOCT and GDx VCC, I: correlation analysis in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 3214-20.
- Leung CK, Chan WM, Yung WH, Ng AC, Woo J, Tsang MK & Tse RK (2005/2): Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 112: 391-400.
- Leung CK, Chong KK, Chan WM, Yiu CK, Tso MY, Woo J, Tsang MK, Tse KK & Yung WH (2005/3): Comparative study of retinal nerve fiber layer measurement by StratusOCT and GDx VCC, II: structure/function regression analysis in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 3702-11.
- Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, Qiu Q, Liu S, Li H, Xu G, Fan N, Huang L, Pang CP & Lam DS (2009): Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology* 116: 1257-63, 1263 e1-2.
- Li H, Leung CK, Cheung CY, Wong L, Pang CP, Weinreb RN & Lam DS (2007): Repeatability and reproducibility of anterior chamber angle measurement with anterior segment optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 91: 1490-2.

- Mai TA, Reus NJ & Lemij HG (2007): Structure-function relationship is stronger with enhanced corneal compensation than with variable corneal compensation in scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48: 1651-8.
- Mardin CY, Horn FK, Jonas JB & Budde WM (1999): Preperimetric glaucoma diagnosis by confocal scanning laser tomography of the optic disc. *Br J Ophthalmol* 83: 299-304.
- Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM, Bowd C, Aihara M & Weinreb RN (2003): Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 136: 805-13.
- Michelson G & Groh MJ (2001): Screening models for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 12: 105-11.
- Mok KH, Lee VW & So KF (2003): Retinal nerve fiber loss pattern in high-tension glaucoma by optical coherence tomography. *J Glaucoma* 12: 255-9.
- Moreno-Montanes J, Olmo N, Alvarez A, Garcia N & Zarranz Ventura J (2010): Cirrus High-Definition Optical Coherence Tomography Compared to Stratus Optical Coherence Tomography in Glaucoma Diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51: 335-43
- Motolko MA & Phelps CD (1984): Contrast sensitivity in asymmetric glaucoma. *Int Ophthalmol* 7: 45-59.

- Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Tannenbaum DP, Law SK & Caprioli J (2004): Identifying early glaucoma with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 137: 228-35.
- Oddone F, Centofanti M, Iester M, Rossetti L, Fogagnolo P, Michelessi M, Capris E & Manni G (2009): Sector-based analysis with the Heidelberg Retinal Tomograph 3 across disc sizes and glaucoma stages: a multicenter study. *Ophthalmology* 116: 1106-11 e1-3.
- Parisi V, Miglior S, Manni G, Centofanti M & Bucci MG (2006): Clinical ability of pattern electroretinograms and visual evoked potentials in detecting visual dysfunction in ocular hypertension and glaucoma. *Ophthalmology* 113: 216-28.
- Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, Stark PC, Beaton S, Ishikawa H, Wollstein G & Fujimoto JG (2004): Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45: 1716-24.
- Pieroth L, Schuman JS, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker J, Mattox C, Pedut-Kloizman R, Puliafito CA, Fujimoto JG & Swanson E (1999): Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 106: 570-9.
- Poinosawmy D, Fontana L, Wu JX, Bunce CV & Hitchings RA (1998): Frequency of asymmetric visual field defects in normal-tension and high-tension glaucoma. *Ophthalmology* 105: 988-91.
- Qiu K, Leung CK, Weinreb RN, Liu S, Chueng CY, Li H, Zhang MZ, Pang CP & Lam DS (2009): Predictors of atypical birefringence pattern in scanning laser polarimetry. *Br J Ophthalmol* 93: 1191-4.

- Quigley HA (1996): Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 80: 389-93.
- Quigley HA & Broman AT (2006): The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 90: 262-7.
- Quigley HA, Dunkelberger GR & Green WR (1989): Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 107: 453-64.
- Reus NJ & Lemij HG (2004/1): Scanning laser polarimetry of the retinal nerve fiber layer in perimetrically unaffected eyes of glaucoma patients. *Ophthalmology* 111: 2199-203.
- Reus NJ & Lemij HG (2004/2): The relationship between standard automated perimetry and GDx VCC measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45: 840-5
- Reus NJ, Lemij HG, Garway-Heath DF, Airaksinen PJ, Anton A, Bron AM, Faschinger C, Holló G, Iester M, Jonas JB, Mistlberger A, Topouzis F & Zeyen TG (2010): Clinical assessment of stereoscopic optic disc photographs for glaucoma: the European Optic Disc Assessment Trial. *Ophthalmology* 117: 717-23.
- Sandhu SS, Chattopadhyay S, Birch MK & Ray-Chaudhuri N (2005): Frequency of goldmann applanation tonometer calibration error checks. *J Glaucoma* 14: 215-8.
- Sapozhnikova VV, Prough D, Kuranov RV, Cicinaite I & Esenaliev RO (2006): Influence of osmolytes on in vivo glucose monitoring using optical coherence tomography. *Exp Biol Med (Maywood)* 231: 1323-32.

- Schuman JS, Hee MR, Arya AV, Pedut-Kloizman T, Puliafito CA, Fujimoto JG & Swanson EA (1995): Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol* 6: 89-95.
- Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP, Hertzmark E, Izatt JA, Swanson EA & Fujimoto JG (1995): Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 113: 586-96.
- Schuman JS, Wollstein G, Farra T, Hertzmark E, Aydin A, Fujimoto JG & Paunescu LA (2003): Comparison of optic nerve head measurements obtained by optical coherence tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol* 135: 504-12.
- Sehi M, Greenfield DS (2006): Assessment of retinal nerve fiber layer using optical coherence tomography and scanning laser polarimetry in progressive glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 142: 1056-59.
- Sehi M, DC Guaqueta DC, Feuer WJ & Greenfield DS (2007): Scanning laser polarimetry with variable and enhanced corneal compensation in normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 143: 272-9.
- Shah NN, Bowd C, Medeiros FA, Weinreb RN, Sample PA, Hoffmann EM & Zangwill LM (2006): Combining structural and functional testing for detection of glaucoma. *Ophthalmology* 113: 1593-602.
- Shen B, Zuccaro G Jr., Gramlich TL, Gladkova N, Trolli P, Kareta M, Delaney CP, Connor JT, Lashner BA, Bevins CL, Feldchtein F, Remzi FH, Bambrick ML & Fazio VW (2004): In vivo colonoscopic optical coherence

tomography for transmural inflammation in inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2: 1080-7.

Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Richter RC & Witt KA (1991): Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. Arch Ophthalmol 109: 77-83.

Stamper D, Weissman NJ & Brezinski M (2006): Plaque characterization with optical coherence tomography. J Am Coll Cardiol 47: C69-79.

Steiner R, Kunzi-Rapp K, Scharffetter-Kochanek K (2003): Optical Coherence Tomography: Clinical Applications in Dermatology. Med. Laser Appl. 18: 249-259.

Strouthidis NG & Garway-Heath DF (2008): New developments in Heidelberg retina tomograph for glaucoma. Curr Opin Ophthalmol 19: 141-8.

Strouthidis NG, Scott A, Peter NM & Garway-Heath DF (2006): Optic disc and visual field progression in ocular hypertensive subjects: detection rates, specificity, and agreement. Invest Ophthalmol Vis Sci 47: 2904-10.

Sung KR, Kim DY, Park SB & Kook MS (2009): Comparison of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measured by Cirrus HD and Stratus Optical Coherence Tomography. Ophthalmology 116: 1264-70.e1

Suzuki Y, Iwase A, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, Kuwayama Y, Mishima HK, Shimizu H, Tomita G, Inoue Y & Kitazawa Y (2006): Risk factors for open-angle glaucoma in a Japanese population: the Tajimi Study. Ophthalmology 113: 1613-7.

- Tearney GJ, Brezinski ME, Southern JF, Bouma BE, Boppart SA & Fujimoto JG (1997): Optical biopsy in human urologic tissue using optical coherence tomography. *J Urol* 157: 1915-9.
- Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, Kauffman CR, Shishkov M, Halpern EF & Bouma BE (2003): Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation* 107: 113-9.
- Testoni PA & Mangiavillano B (2008): Optical coherence tomography in detection of dysplasia and cancer of the gastrointestinal tract and bilio-pancreatic ductal system. *World J Gastroenterol* 14: 6444-52.
- The AGIS Investigators (2000): The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 130: 429-40.
- Toth M & Hollo G (2005): Enhanced corneal compensation for scanning laser polarimetry on eyes with atypical polarisation pattern. *Br J Ophthalmol* 89: 1139-42.
- Tóth M, Kóthy P, Molnár A, Vargha P, Holló G (2006): A glaucomaszűrés új műszeres lehetőségei. *Szemészet* 143: 225-230.
- Tuulonen A, Lehtola J & Airaksinen PJ (1993): Nerve fiber layer defects with normal visual fields. Do normal optic disc and normal visual field indicate absence of glaucomatous abnormality? *Ophthalmology* 100: 587-97; discussion 597-8.
- Vaahtoranta-Lehtonen H, Tuulonen A, Aronen P, Sintonen H, Suoranta L, Kovanen N, Linna M, Laara E & Malmivaara A (2007): Cost effectiveness

and cost utility of an organized screening programme for glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 85: 508-18.

Vizzeri G, Bowd C, Medeiros FA, Weinreb RN & Zangwill LM (2009): Effect of Signal Strength and Improper Alignment on the Variability of Stratus Optical Coherence Tomography Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurements. *Am J Ophthalmol* 148: 249-55.

Vizzeri G, Weinreb RN, Gonzalez-Garcia AO, Bowd C, Medeiros FA, Sample PA & Zangwill LM (2009): Agreement between spectral-domain and time-domain OCT for measuring RNFL thickness. *Br J Ophthalmol* 93: 775-81.

von Graefe A (1857): Amaurose mit Sehnerven excavation. *Arch Ophthalmol* 3: 484-487.

Weinreb RN, Shakiba S, Sample PA, Shahrokni S, van Horn S, VS Garden VS, Asawaphureekorn S & Zangwill LM (1995): Association between quantitative nerve fiber layer measurement and visual field loss in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 120: 732-8.

Windisch BK, Harasymowycz PJ, See JL, Chauhan BC, Belliveau AC, Hutchison DM & Nicolela MT (2009): Comparison between confocal scanning laser tomography, scanning laser polarimetry and optical coherence tomography on the ability to detect localised retinal nerve fibre layer defects in glaucoma patients. *Br J Ophthalmol* 93: 225-30.

Wollstein G, Garway-Heath DF, Fontana L, Hitchings RA (2000): Identifying Early Glaucomatous Changes. Comparison between Expert Clinical Assessment of Optic Disc Photographs and Confocal Scanning Ophthalmoscopy. *Ophthalmology* 107: 2272-77.

- Wollstein G, Schuman JS, Price LL, Aydin A, Beaton SA, Stark PC, Fujimoto JG & Ishikawa H (2004): Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. *Am J Ophthalmol* 138: 218-25.
- Wollstein G, Schuman JS, Price LL, Aydin A, Stark PC, Hertzmark E, Lai E, Ishikawa H, Mattox C, Fujimoto JG & Paunescu LA (2005): Optical coherence tomography longitudinal evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 123: 464-70.
- Wollstein G, Bilonick RA, Kagemann L, Ishikawa H, Gabriele ML, Noecker RJ, Schuman JS (2009): Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) and Visual Function Loss: The Tipping Point. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50: E-Abstract 3511.
- Wong AL, Leung CK, Weinreb RN, Cheng AK, Cheung CY, Lam PT, Pang CP & Lam DS (2009): Quantitative assessment of lens opacities with anterior segment optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 93: 61-5.
- Yazdanfar S, Rollins AM & Izatt JA (2003): In vivo imaging of human retinal flow dynamics by color Doppler optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 121: 235-9.
- Zeyen TG & Caprioli J (1993): Progression of disc and field damage in early glaucoma. *Arch Ophthalmol* 111: 62-5.
- Zhou C, Wang J & Jiao S (2009): Dual channel dual focus optical coherence tomography for imaging accommodation of the eye. *Opt Express* 17: 8947-55.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

Ajtony C, Balla Z, Somoskeoy S, Kovacs B

Relationship Between Visual Field Sensitivity And Retinal Nerve Fiber Layer Thickness As Measured By Optical Coherence Tomography
Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48: 258-263. (IF:3.528)

Ajtony C, Balla Z, Kovacs B

Structure-Function Relationship In The Process Of Primary Open-Angle Glaucoma - An OCT Study
Acta Ophthalmol Scand 2007;85,suppl.240, p 0-0 (IF:1.848)

Ajtony C, Fustos R, Somoskeoy S, Balla Z, Kovacs B

Relationship Between IOP And Nerve Fiber Layer Loss In Primary Open-Angle Glaucoma
Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49: E-Abstract 1591. (IF:3.528)

Ajtony Csilla, Nemes Vanda, Haszonits Bálint, Biró Zsolt

Funkcionális és morfológiai jellemzők preperimetriás glaukómában
Szemészet 2009;146(1):3-6

Ajtony C, Bernad Z, Fustos R, Horvath A, Biro Z

Visual field changes in the progression of preperimetric glaucoma
Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:E-Abstract 4393. (IF:3.528)

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁVAL KAPCSOLATOS PREZENTÁCIÓK

Ajtony C. Dry eye syndrome may significantly alter visual field analysis data in POAG patients. 5th International Glaucoma Symposium (IGS), 2005, Cape Town, South Africa

Balla Z, **Ajtony C**, Kovacs B: Retinal nerve fiber layer measurement by OCT in primary open angle glaucoma in patients with perimetric abnormalities. Joined 15th European Society of Ophthalmology (SOE) and 103rd German Society of Ophthalmology (DOG) Congress 2005, Berlin, Germany

Ajtony Cs, Kovács B. Glaucomás betegek funkcionális vizsgálatainak összehasonlítása cataracta műtét előtt és után. Magyar Műlencse Implantációs Társaság (SHIOL) 2006 évi kongresszusa, Keszthely

Ajtony Cs. Az OCT a glaukóma diagnosztikájában. Szemhétvége – szemészeti továbbképzés szemész szakorvosok részére, 2006, Siófok

Ajtony Cs, Balla Zs, Kovács B: A peripapillaris idegrostréteg és látótérdefektus összefüggésének vizsgálata glaucomában. A Magyar Szemorvostársaság 2006 évi Kongresszusa, Sopron (Szemészet 2006;143: S1)

Ajtony Cs. Automata perimetria glaucomában. Továbbképző kurzus szemész szakorvosok részére, Zalaegerszeg, 2006. október

Ajtony Cs. A megcélzott szemnyomás szerepe a glaucoma therápiájában. Glaucoma Meeting Pécs, 2006. december

Ajtony C, Nemes V, Haszonits B, Kovacs B. Standard Automated Perimetry And Retinal Nerve Fiber Layer Thickness As Measured By StratusOCT In Normal And Preperimetric Glaucomatous Eyes. 6th International Glaucoma Symposium (IGS) 2007, Athens, Greece

Ajtony Cs. Az OCT a glaukómás betegségfolyamat nyomonkövetésében. A Magyar Szemorvostársaság 2007 évi Kongresszusa, Debrecen (Szemészet 2007;144: S1)

Ajtony Cs., Balla Zs., Kovács B. Megbecsülhető-e a glaukómás károsodás során bekövetkező szignifikáns látóidegrost veszteség morfológiai mérőműszerrel? – OCT tanulmány. A Magyar Szemorvostársaság 2007 évi Kongresszusa, Debrecen (Szemészet 2007;144: S1)

Balla Zs., **Ajtony Cs.**, Kovács B. Az idegrostréteg vastagság finom eltéréseinek vizsgálata primer nyitott zugú és normotenzív glaukómás szemek alcsoportjaiban OCT módszerrel mérve. A Magyar Szemorvostársaság 2007 évi Kongresszusa, Debrecen (Szemészet 2007;144: S1)

Ajtony C, Balla Z, Kovacs B. The Effect Of Aging On Glaucomatous Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Changes As Measured By StratusOCT. 2nd World Glaucoma Congress (WGC) 2007, Singapore

Ajtony C, Balla Z, Kovacs B. Structure-Function Relationship In The Process Of Primary Open-Angle Glaucoma – an OCT Study. Annual Meeting of the European Association for Vision and Eye Research (EVER), 2007, Portoroz, Slovenia

Ajtony C, Balla Z, Fustos R, Kovacs B. The Actual Effect Of IOP On The Nerve Fiber Layer Loss In Primary Open-Angle Glaucoma. 7th International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics (ISOPT), 2008, Budapest, Hungary

- Ajtony Cs.** Automata perimetria: értékelési szempontok, buktatók
Szemhétvége – szemészeti továbbképzés szemész szakorvosok részére,
Siófok, 2008 április
- Ajtony C,** Fustos R, Somoskeoy S, Balla Z, Kovacs B. Relationship between IOP and nerve fiber layer loss in primary open-angle glaucoma. Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), 2008, Fort Lauderdale, Florida, USA
- Ajtony Cs,** Nemes V, Haszonits B, Kovács B. Standard automata perimetria és peripapilláris rostvastagság preperimetriás glaukómában
A Magyar Szemorvostársaság 2008 évi Kongresszusa, Pécs (Szemészet 2008;145: S1)
- Ajtony C,** Fustos R, Gaal J, Kovacs B. The effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness changes as measured by Stratus OCT. The 8th European Glaucoma Society Congress (EGS), 2008, Berlin
- Ajtony Cs.** A glaukóma szűrése. Regionális Glaucoma Szimpózium, Tapolca, 2008. szeptember
- Ajtony Cs.** Képző eljárások glaukómában. Glaucoma Meeting Pécs, 2008. november
- Ajtony Cs.** Glaukóma a gyakorlatban. A Magyar Szemorvostársaság és a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikájának tudományos ülése 2008. november
- Ajtony Cs.** OCT a glaukóma diagnosztizálásában. Nemzetközi OCT Workshop, Budapest, 2008. november
- Ajtony Cs.** Struktúra és funkció kapcsolata glaukómában. 1. Pécsi Glaukóma Nap - Regionális Glaucoma Szimpózium, Villány, 2009. március

Ajtony Cs. Morfológiai elváltozások értékelése glaukómában. 1. Pécsi Glaukóma Nap - Regionális Glaucoma Szimpózium, Villány, 2009. március

Ajtony C, Bernad Z, Fustos R, Horvath A, Biro Z. Visual field changes in the progression of preperimetric glaucoma. Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), 2009, Fort Lauderdale, Florida, USA

Bernád Zs, **Ajtony Cs,** Biró Zs. Strukturális jellemzők a preperimetriás glaukóma progressiójában. A Magyar Szemorvostársaság 2009 évi Kongresszusa, Budapest (Szemészet 2009;146: S1)

Ajtony Cs. Modern műszeres diagnosztika. A Magyar Szemorvostársaság 2009 évi Kongresszusa, Budapest (Szemészet 2009;146: S1)

Ajtony C, Bernad Z, Fustos R, Horvath A, Biro Z. Analyzing the structural progression of preperimetric glaucoma. 6th Congress of South-East European Ophthalmological Society (SEEOS), 2009, Budapest

Ajtony C, Bernad Z, Fustos R, Horvath A, Biro Z. Analyzing the structural progression of preperimetric glaucoma. 3rd World Glaucoma Congress (WGC), 2009, Boston, USA

Ajtony Cs. Képképző eljárások jelentősége glaukómában. 2. Pécsi Glaukóma Nap - Regionális Glaucoma Szimpózium, Siófok, 2010. március

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBAN ELNYERT DÍJAK

International Glaucoma Symposium (IGS) 2005 – Poster 2nd Prize

MSD Magyarország Szemészet Díj 2007: I. díj

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Prof. Dr. Komoly Sámuelnek mindenekelőtt, amiért Doktori Iskolájába fogadott.

Prof. Dr. Dóczi Tamás akadémikusnak a dolgozat témavezetői feladataiért, lelkes útmutatásaiért.

Prof. Dr. Kovács Bálintnak, aki a glaukóma gondozás feladatát bízta rám, és ezzel rengeteg feladat és siker birtokosává tett.

Prof. Dr. Biró Zsoltnak, aki mint a Pécsi Tudományegyetem Szemészeti Klinikájának intézetvezetője aki orvosi és kutatói munkámat tovább segítette, köszönetem a dolgozat megírásában nyújtott tanácsaiért.

Dr. Szabó Ilonának, aki a szemészet mint diszciplína elsajátításában a kezdetektől fogva a nehézségek és a szépségek felfedezését tárta elém.

Prof. Dr. Kellermayer Miklósnak és Prof. Dr. Ludány Andreának, akik mint harmadéves diákköröst a Központi Laborba befogadtak, egykori orvostanhallgatóként pezsgő tudományos élettel és életreszóló kutatói kíváncsisággal ajándékoztak meg.

Prof. Dr. Holló Gábornak, példaértékű kutatói precizitásáért, éleslátású, minden esetben építő jellegű kritikájáért, tanácsaiért.

Fiatal kollégáimnak, akik mint kezdő rezidensek (név szerint: Nemes Vanda, Haszonits Bálint, Horváth Adrienn, Füstös Réka, Bernád Zsuzsanna) az optikai koherencia tomográfia nyújtotta retinális képalkotásban végeztek kivételesen precíz, jól értékelhető vizsgálatokat.

Minden szemészeti asszisztensnek, akik a betegek pontos látótérvizsgálatainak kivitelezésében segédkeztek, alkalmanként az adatgyűjtés fáradságos feladatát is vállalva.

Férjemnek, Dr. Somoskeöy Szabolcsnak, aki a munka és a kutatás fáradságos feladataiban és örömében mindig velem osztozott, építő jellegű tanácsait ezúton is köszönöm.

Gyermekeimnek, Tamás, Balázs és Ákos fiamnak kitartásukért, amiért elfogadták, hogy annyi mindent félretettem ezen dolgozat megszületéséért.

És akik nélkül az egész még el sem kezdődhetett volna, köszönöm szüleimnek, Ajtony Pálnak és Elzának a munka, a kitartás, a tökéletesség hitét, amivel az életbe bocsátottak.