

A könnyfilm és dinamikájának vizsgálata szemészeti képalkotó eljárásokkal

Doktori értekezés

Dr. Kosina-Hagyó Krisztina

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Németh János egyetemi tanár, az MTA doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Módis László egyetemi docens, Ph.D.
Dr. Kovács Illés egyetemi tanársegéd, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Holló Gábor egyetemi tanár, az MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Füst Ágnes egyetemi adjunktus, Ph.D.
Dr. Hidasi Vanda főorvos, Ph.D.

Budapest
2011

TARTALOMJEGYZÉK

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	6
2. BEVEZETÉS	7
3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	9
3.1. A könny eloszlása, a meniszkusz és a könnyfilm szerkezete	9
3.2. A száraz szem betegség és kapcsolata az allergiás kötőhártya-gyulladással ..	13
3.3. A könnyfilm korszerű, nem invazív vizsgáló módszerei.....	16
3.4. A könnyfilm felépülése, hatásai és vizsgálata	20
4. CÉLKITŰZÉSEK	24
4.1. Könnyfilm jellemzők és száraz szem panaszok szezonális allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő betegeknél pollen szezonon kívüli időszakban	24
4.2. A könnyben mért komplement aktiváció mértéke szezonális allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő betegeknél pollen szezonon kívüli időszakban és kapcsolata a könnyfilm paraméterekkel	24
4.3. A könnymeniszkusz magasság megítélésének megbízhatósága.....	24
4.4. A corneatopográfias indexek és a corneális magasabb rendű aberrációk pislogást követő változásai	25
4.5. A könnyfilm lipid réteg áramlási idő értéke normál populációban, és az áramlási idő kapcsolata egyéb könnyfilm jellemzőkkel	25
4.6. Hullámfront-analizátorral mért szferocilindrikus törőerő, valamint a magasabb rendű aberrációk pislogást követő változásai	26
4.7. A szferocilindrikus törőerő és a magasabb rendű aberrációk változékonysága és a könnyfilm állapota közötti kapcsolat.....	26
5. MÓDSZEREK	27
5.1. Vizsgálati módszerek	27
5.1.1. Klasszikus könnyfilm vizsgálatok	27
5.1.2. Nem invazív könnyfilm vizsgálatok	27
5.1.3. Hullámfront-analízis	34
5.1.4. Corneatopográfia	37
5.1.5. Komplement aktiváció vizsgálata könnyben	41

5.2. Etikai engedély	42
5.3. Vizsgálati protokollok.....	42
5.3.1. Könnyfilm jellemzők és száraz szem panaszok szezonális allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő betegeknél pollen szezonon kívüli időszakban.	42
5.3.1.1. Vizsgált betegcsoport	42
5.3.1.2. A vizsgálat menete.....	42
5.3.1.3. Statisztikai elemzés.....	43
5.3.2. A könnyben mért komplement aktiváció mértéke szezonális allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő betegeknél pollen szezonon kívüli időszakban és kapcsolata a könnyfilm paraméterekkel.....	44
5.3.2.1. Vizsgált betegcsoport	44
5.3.2.2. A vizsgálat menete.....	44
5.3.2.3. Statisztikai elemzés.....	44
5.3.3. A könnymeniszkus magasság megítélésének megbízhatósága.....	44
5.3.3.1. Vizsgáltban résztvevők.....	44
5.3.3.2. A vizsgálat menete.....	44
5.3.3.3. Statisztikai elemzés.....	45
5.3.4. A corneatopográfias indexek és a corneális magasabb rendű aberrációk pislogást követő változásai	46
5.3.4.1. Vizsgáltban résztvevők.....	46
5.3.4.2. A vizsgálat menete.....	46
5.3.4.3. Statisztikai elemzés.....	46
5.3.5. A könnyfilm lipid réteg áramlási idő értéke normál populációban, és az áramlási idő kapcsolata egyéb könnyfilm jellemzőkkel.....	48
5.3.5.1. Vizsgáltban résztvevők.....	48
5.3.5.2. A vizsgálat menete.....	48
5.3.5.3. Statisztikai elemzés.....	49
5.3.6. Hullámfront-analízátorral mért szferocilindrikus törőerő valamint a magasabb rendű aberrációk pislogást követő változásai.	49
5.3.6.1. Vizsgálatban résztvevők.....	49

5.3.6.2. A vizsgálat menete.....	49
5.3.6.3. Statisztika	50
5.3.7. A szferocilindrikus törőerő és a magasabb rendű aberrációk változékonysága és a könnyfilm állapota közötti kapcsolat	51
5.3.7.1. Vizsgáltban részvevők.....	51
5.3.7.2. A vizsgálat menete.....	51
5.3.7.3. Statisztika	52
6. EREDMÉNYEK.....	53
6.1. Könnyfilm jellemzők és száraz szem panaszok szezonális allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő betegeknél pollen szezonon kívüli időszakban	53
6.2. A könnyben mért komplement aktiváció mértéke szezonális allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő betegeknél pollen szezonon kívüli időszakban és kapcsolata a könnyfilm paraméterekkel	56
6.3. A könnymeniszkusz magasság megítélésének megbízhatósága.....	58
6.4. A corneatopográfias indexek és a corneális magasabb rendű aberrációk pislogást követő változásai	63
6.5. A könnyfilm lipid réteg áramlási idő értéke normál populációban, és az áramlási idő kapcsolata egyéb könnyfilm jellemzőkkel	67
6.6. Hullámfront analízátorral mért szferocilindrikus törőerő valamint a magasabb rendű aberrációk pislogást követő változásai	68
6.7. A szferocilindrikus törőerő és a magasabb rendű aberrációk változékonysága, valamint a könnyfilm állapota közötti kapcsolat	71
7. MEGBESZÉLÉS.....	73
7.1. Allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő betegek szemfelszínének állapota és könny státusza pollen szezonon kívüli időszakban.....	73
7.2. Az alsó könnymeniszkusz magasság mérés megbízhatósága.....	77
7.3. A corneatopográfia alkalmazhatósága a korai könnyfilm-dinamika vizsgálatában.....	80
7.4. A korai könnyfilm változások hatása a hullámfront mérésekre	86
8. KÖVETKEZTETÉSEK, ÚJ EREDMÉNYEK.....	92

8.1. Allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő betegek szemfelszínének állapota és könny státusza pollen szezonon kívüli időszakban.....	92
8.2. Az alsó könnymeniszkusz magasság mérés megbízhatósága.....	92
8.3. A corneatopográfia alkalmazhatósága a korai könnyfilm-dinamika vizsgálatában.....	93
8.4. A korai könnyfilm változások hatása a hullámfront mérésekre	93
9. ÖSSZEFOGLALÁS	95
10. SUMMARY	96
11. VIDEÓ MELLÉKLETEK LEÍRÁSAI	97
12. IRODALOMJEGYZÉK	98
13. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	111
14. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	113

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

- ADDE – aqueous deficient dry eye – csökkent könnytermeléssel járó száraz szem betegség
- BUT – break up time – könnyfilm felszakadási idő
- COV – coefficient of variation – variációs együttható
- EDE – evaporative dry eye – evaporatív (fokozott könnyvesztéssel járó) száraz szem betegség
- HOA – higher order aberration – magasabb rendű aberráció
- IgE – immunglobulin E
- IL-1 β – interleukin 1 béta
- IL-8 – interleukin 8
- LFU – lacrimal functional unit – lakrimális funkcionális egység
- LTMH – lower tear meniscus height – alsó könnymeniszkusz magassága
- LTMR – lower tear meniscus radius – alsó könnymeniszkusz felszíni görbülete
- MAPK – mitogen-activated protein kinase – mitogén aktivált protein kináz
- MGD – meibomian gland dysfunction – Meibom-mirigy diszfunkció
- MMP – matrix metalloproteinase – mátrix metalloproteináz
- MTF – modulation transfer function – modulációs átviteli függvény
- NF κ B – nuclear factor kappa B – nukleáris faktor kappa B
- NIBUT – non-invasive break up time – nem invazív könnyfilm felszakadási idő
- NSSDE – non-Sjögren syndrome dry eye – nem Sjögren-szindrómához kapcsolódó száraz szem betegség
- OCT – optical coherence tomography – optikai koherencia tomográfia
- RMS – root mean square – négyzetösszeg középértékének négyzetgyöke
- SAI – surface asymmetry index – felszíni asszimetria index
- SRI – surface regularity index – felszíni regularitási index
- SSDE – Sjögren syndrome dry eye – Sjögren-szindrómához kapcsolódó száraz szem betegség
- TMH – tear meniscus height – könnymeniszkusz magassága
- TMR – tear meniscus radius – könnymeniszkusz felszíni görbülete
- TNF α – tumor necrosis factor alpha – tumor nekrozis faktor alfa

2. BEVEZETÉS

Az egészséges szemfelszín fenntartásához nélkülözhetetlen a megfelelő mennyiségű és minőségű könny, amely táplálja, nedvesíti és védi a szaru- illetve a kötőhártyát. A szaruhártyát borító vékony könnyfilm egyenletes és sima optikai határfelszín képez, amely az első törőfelszín a szem összetett optikai rendszerében, és elengedhetetlen a megfelelő minőségű látáshoz.

A könny kóros mennyiségi és minőségi eltérései leggyakrabban száraz szem betegség képében jelentkeznek, amely nem önálló kórkép, hanem gyűjtőfogalom, multifaktoriális betegségcsoport. A száraz szem betegséget a szem diszkomfort érzésével, látáspanaszokkal és könnyfilm instabilitással járó könny- és szemfelszín-eltérések jellemzik, melyek a szemfelszín definitív károsodásával párosulhatnak (Lemp és mtsai 2007b). Számos rizikó faktora ismert, ezek között szerepel az allergiás kötőhártya-gyulladás. Az allergén jelenlétében kifejlődő lokális szemfelszíni gyulladás könnyfilm instabilitáshoz, és fokozott könnyvesztéssel járó (evaporatív) száraz szem betegség kialakulásához vezethet (Lemp és mtsai 2007b, Suzuki és mtsai 2006, Toda és mtsai 1995). Szezonális allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedőknél a kötőhártyában morfológiai eltérések fedezhetőek fel nem csak a pollen szezon alatt, hanem a szezonon kívüli időszakban is (Anderson és mtsai 1997, Hughes és mtsai 2006). Kutatásainkban megvizsgáltuk, hogy pollen szezonon kívüli időszakban – a morfológiai eltérések mellett - kimutathatóak-e a szezon időszakára jellemző könnyfilm eltérések is.

A szemfelszín és a könnyfilm épségét védő, a könnymirigyeket, a szemfelszín, a szemhéjakat, valamint a hozzájuk kapcsolódó szenzoros és motoros idegeket magába foglaló „lakrimális funkcionális egység” (LFU) rendkívül érzékeny a külső hatásokra. Az LFU vizsgálata során a tradicionális vizsgáló módszerek mellett (Schirmer-próba, a kötő- és a szaruhártya festődés, fluoreszcenciával vizsgált könnyfilm felszakadási idő) egyre nagyobb hangsúlyt kapnak a nem vagy minimálisan invazív vizsgáló módszerek (Lemp és mtsai 2007a, Yokoi és Komuro 2004). A modern készülékek egy része kifejezetten a szemfelszín vizsgálatára született és a hagyományos eljárásokat helyettesítő illetve kiegészítő könnyfilm paraméterek mérésére szolgál. Ilyen műszer a Tearscope Plus, amely a szemfelszín összetett vizsgálatára alkalmas. A készülék

segítségével a nem invazív módon mérhető könnyfilm felszakadási idő (NIBUT) mellett direkt módon vizsgálható a könnyfilm lipid rétegének mintázata, annak mozgása, valamint a szemhéjszél mentén elhelyezkedő könnymeniszkusz is (Guillon 1998). További korszerű vizsgáló eljárások születtek úgy, hogy a szem más szempontú vizsgálatára kifejlesztett eszközök esetén fedezték fel a kutatók, hogy a szaruhártyát fedő könnyfilm finom eltérései befolyásolták a mért eredményeket. A szaruhártya topográfias és a szem hullámfront térképén egészséges személyek esetén is markáns változásokat okoznak a könnyfilm fiziológiás változásai (Goto és mtsai 2003b, Kojima és mtsai 2004, Koh és mtsai 2002, Mihashi és mtsai 2006, Montés-Micó és mtsai 2004b, Németh és mtsai 2001). Továbbá a száraz szem betegségben, a szemfelszíni eltérések miatt a topográfias indexek és a magasabb rendű aberrációk értéke eltér a nem száraz szemű személyeknél mérhetőtől (Liu és Pflugfelder 1999, Montés-Micó és mtsai 2004c). Mind a corneatopográfia, mind a hullámfront-analízis új lehetőséget jelentett a könnyfilm eltérések indirekt, nem invazív vizsgálatában.

Kutatásaink során elemeztük a Tearscope Plus segítségével végezhető nem invazív könnymeniszkusz magasság mérési módszer pontosságát. Megvizsgáltuk a szemnyitás utáni korai könnyfilm változások hatását a hullámfront mérésekre, valamint értékeltük az egyes corneatopográfias indexek alkalmazhatóságát a természetes könnyfilm dinamika jellemzésében. Összevetettük a könnyfilm lipid interferencia mintázat pislogást követő mozgásának és a corneatopográfias mérések alapján leírható könnyfilm változásoknak az időbeli lefolyását.

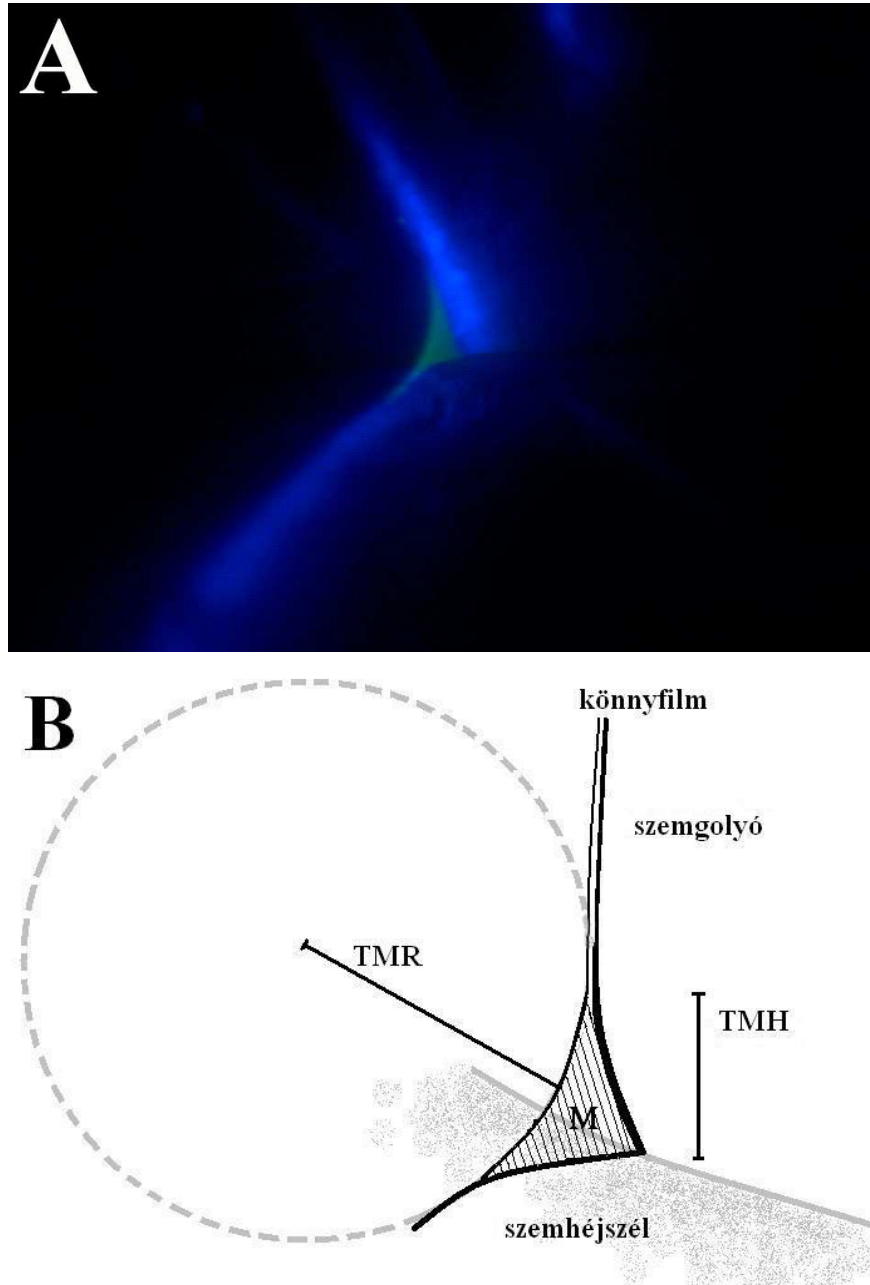
3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

3.1. A könny eloszlása, a meniszkusz és a könnyfilm szerkezete

A könny - nyitott szemrés mellett - három területen oszlik el (Abdel-Latif és mtsai 1993). A szemrésben található könny mennyiségének legnagyobb része, hozzávetőleg 75-90 %-a szemhéjszélek mentén elhelyezkedő könnymeniszkuszokban található (Craig és mtsai 2002), ebből a készletből táplálkozik a bulbáris kötőhártya és a szaruhártya felszínét beborító könnyfilm. A könny mennyiségének további része az áthajlásokban helyezkedik el. A könnymeniszkusz és a könnyfilm fedi a szemfelszínnek a külső hatásoknak leginkább kitett, a környezettel közvetlenül érintkező részét. E két utóbbi egység felépítésének ismerete, és vizsgálata kiemelt jelentőségű a szemfelszín betegségek diagnosztikájában.

Könnymeniszkusznak a szemhéjszél és a szemgolyó találkozásánál összegyűlt könnyet nevezzük, amely körben az alsó és felső szemhéj mentén helyezkedik el. A meniszkusz átmetszeti képe közel háromszög alakú, és a levegővel érintkező határfelületének konkáv (Golding és mtsai 1997, Yokoi és mtsai 2004) (1. ábra). A meniszkusz szemgolyó felületére simuló felső része a könnyfilmben folytatódik. A könnymeniszkusz méretét elsősorban magasságával (TMH) (Johnson és Murphy 2006, Mainstone és mtsai 2006), illetve a felszíni görbületének sugarával (TMR) jellemezhetjük (Yokoi és Komuro 2004, Yokoi és mtsai 2004). A meniszkusz magassága nem egyenletes; a szemhéj temporális illetve nasalis régiójában eltérő érték mérhető, mint a centrális régióban (García-Resúa és mtsai 2009, Jones és mtsai 2004), valamint az alsó szemhéj mentén nagyobb a meniszkusz magassága, mint a felső szemhéj mentén (Shen és mtsai 2008). A könnymeniszkusz időbeli változékonyságot is mutat; mind görbületi sugara, mind magassága pislogás után gyorsan nő, majd néhány másodperc elteltével már kisebb mértékben változik (Johnson és Murphy 2006). A meniszkusz vizsgálatának jelentősége, hogy kvantitatív paraméterei szignifikánsan korrelálnak a termelt könny mennyiségével (Johnson és Murphy 2006, Yokoi és Komuro 2004, Yokoi és mtsai 2004), így jól alkalmazhatóak száraz szem betegek diagnosztikájában és követésében (Golding és mtsai 1997, Mainstone és mtsai 2006, Uchida és mtsai 2007). A klinikai vizsgálatoknál elsősorban a technikailag jól

vizsgálható, alsó centrális régióban meghatározott meniszkusz magasságot (LTMH) és görbületi sugár (LTMR) értéket alkalmaznak a könny mennyiség jellemzésére (Golding és mtsai 1997, Oguz és mtsai 2000).



1. ábra. (A) A könnymeniszkusz a szemhéjszél mentén elhelyezkedő folyadékgyülem, melynek átmetszeti képe közel háromszög alakú. (B) A könnymeniszkusz (M) kvantitatív jellemzéséhez a meniszkusz magasság értékét (TMH), és a meniszkusz levegő felé eső, konkáv felszínének görbületi sugarát (TMR) használjuk.

A szaruhártyát fedő könnyfilm négy fő feladatot lát el. (1) A szaruhártya epithelium felszíni egyenetlenségeit kitölti, ezáltal sima optikai felszínt biztosít. (2) A könnyfilm a felszínt befedve nedvesíti a szaruhártyát, elősegíti a törmelékek eltávolítását, és a csökkenti a pislogások során a szemhéj tarsalis felszíne és a szaruhártya között súrlódást. (3) Az avaszkuláris szaruhártya táplálásában vesz részt. (4) A könnyben lévő antibakteriális aktivitású enzimek révén a könnyfilm a szemfelszínen elsődleges védelmi vonalat képez (Craig és mtsai 2002). A szaruhártyát fedő könnyfilm teljes vastagságáról nincsenek egyértelmű irodalmi adatok, a kutatási eredmények 3-40 µm közötti értékeket mutatnak (Bron és mtsai 2004, Pryndal és mtsai 1992), az utóbbi években korszerű, nem invazív módszerekkel végzett vizsgálatok hozzávetőleg 3-6 µm vastagságúnak vélelményezik (Wang és mtsai 2003, Hosaka és mtsai 2011, King-Smith és mtsai 2000). A precorneális könnyfilm három, egymástól élesen nem elkülönülő rétegből álló, komplex szerkezetű képlet. Hagyományosan három részt; lipid, vizes és mucin fázist különböztetünk meg.

A könnyfilm külső határfelületét a lipid réteg alkotja, amely a szemhéjakra ágyazott holokrin típusú Meibom-mirigyek által termelt zsírokból áll. A lipid réteg könnyfilmben ellátott főbb feladatai: (1) szemnyitáskor a vizes fázis felszínén szétterülve sima optikai felszínt biztosít, (2) vastagítja a precorneális könnyfilmet, (3) csökkenti a felületi feszültséget, (4) csökkenti a párolgást és (4) barriert képez a szemfelszínre jutó törmelékkel, porszemcsékkel szemben (Bron és mtsai 2004). A lipid rétegben poláris és nem poláris zsírok egyaránt megtalálhatóak. A nem poláris lipideket főleg viasz észterek, koleszterol- és szterol-észterek, melyek a lipidek hozzávetőleg 60-70%-át alkotják (Nicolaidis és mtsai 1981). A poláris lipidek elsősorban glikolipidek és fosfolipidek, mindezek felül szabad zsírsavak, mono- és digliceridek is megtalálhatóak a lipid rétegben (Bron és mtsai 2004). McCulley és munkatársainak tanulmányai alapján a lipid réteg kétfázisú; a felszíni nem poláris lipidek által alkotott réteget a poláris lipidek által képzett réteg kapcsolja a mélyebben elhelyezkedő vizes és mucin komponenseket tartalmazó réteghez (McCulley és Shine 2004).

A vizes fázis alkotja a könnyfilm 80-90%-át. A vizes réteg termelését a járulékos könnymirigyek és az orbita felső külső harmadában elhelyezkedő fő könnymirigy végzi. A bazális könnytermelés 2/3-át a kötőhártya áthajlásokban elhelyezkedő Krause-féle

járulékos könnymirigyek, 1/3-át a tarsusok orbitális szélénél fellelhető Wolfring-féle járulékos mirigyek végzik (Abdel-Latif és mtsai 1993, Craig és mtsai 2002). A fő könnymirigy felelős a reflexes könnytermelésért. A vizes fázis tartalmaz elektrolitokat, fehérjéket, enzimeket és különféle metabolitokat. A vizes rétegben oldott hidrogén ionok mennyisége határozza meg a könny pH értékét, amelynek normál értéke 7,5 körüli (Yamada és mtsai 1997). A fehérjék feladata többek között az ozmolaritás szabályozása, emellett csökkentik a felületi feszültséget. A vizes fázisban jelenlévő immunglobulinok, enzimek, valamint a lizozim és laktoferrin hozzájárul az antimikrobiális védelemhez (Craig és mtsai 2002).

A könnyfilm harmadik összetevője a mucin fázis. A szemfelszíni mucinok szerkezetileg glikoproteinek, melyeket szerinben és treoninban gazdag, többszörösen ismétlődő, gazdagon glikolizált proteínláncból álló központi fehérjeszerkezet jellemez (Gipson 2004, Mantelli és Argüeso 2008). A mucinok részben a kötőhártya kehelysejtjeiben, részben a fő és járulékos könnymirigyekben, valamint a szaru- illetve kötőhártya epithel rétegében termelődnek (Paulsen és mtsai 2004, Inatomi és mtsai 1996, Inatomia és mtsai 1995). Megkülönböztetünk a sejtfalhoz kötődő, gél képző és oldott mucin molekulákat (Gipson 2004, Mantelli és Argüeso 2008). A sejtfalhoz kötődő mucinok egy hozzávetőleg 300nm vastagságú ún. glyocalix réteget alkotnak a szaruhártya epithel sejtjeinek mikrovillusait befedve (Nichols és mtsai 1983). A nagyméretű gél képző és a kis szolúbilis mucin molekulák a vizes fázissal keveredve vannak jelen a könnyfilmben. A vizes és a mucin fázis kapcsolata révén újabban három fázisúnak, de két rétegűnek tekintjük a könnyfilmet. A mucin molekulák hidrofil tulajdonságuk révén teszik nedvesíthetővé a szaruhártya felszínét, hozzájárulnak a környezeti ágensek, pollenek és törmelékek eltávolításához, emellett a glyocalix réteg csökkenti pislogáskor, illetve alváskor a tarsalis kötőhártya és a szaruhártya epithel rétegének közvetlen súrlódását (Gipson 2004, Mantelli és Argüeso 2008, Sumiyoshi és mtsai 2008).

Bármelyik réteg minőségi vagy mennyiségi eltérése megakadályozza, hogy a könnyfilm ellássa funkcióit, ezáltal a szemfelszín károsodásához és szempanaszok kialakulásához, azaz száraz szem betegséghez vezethet.

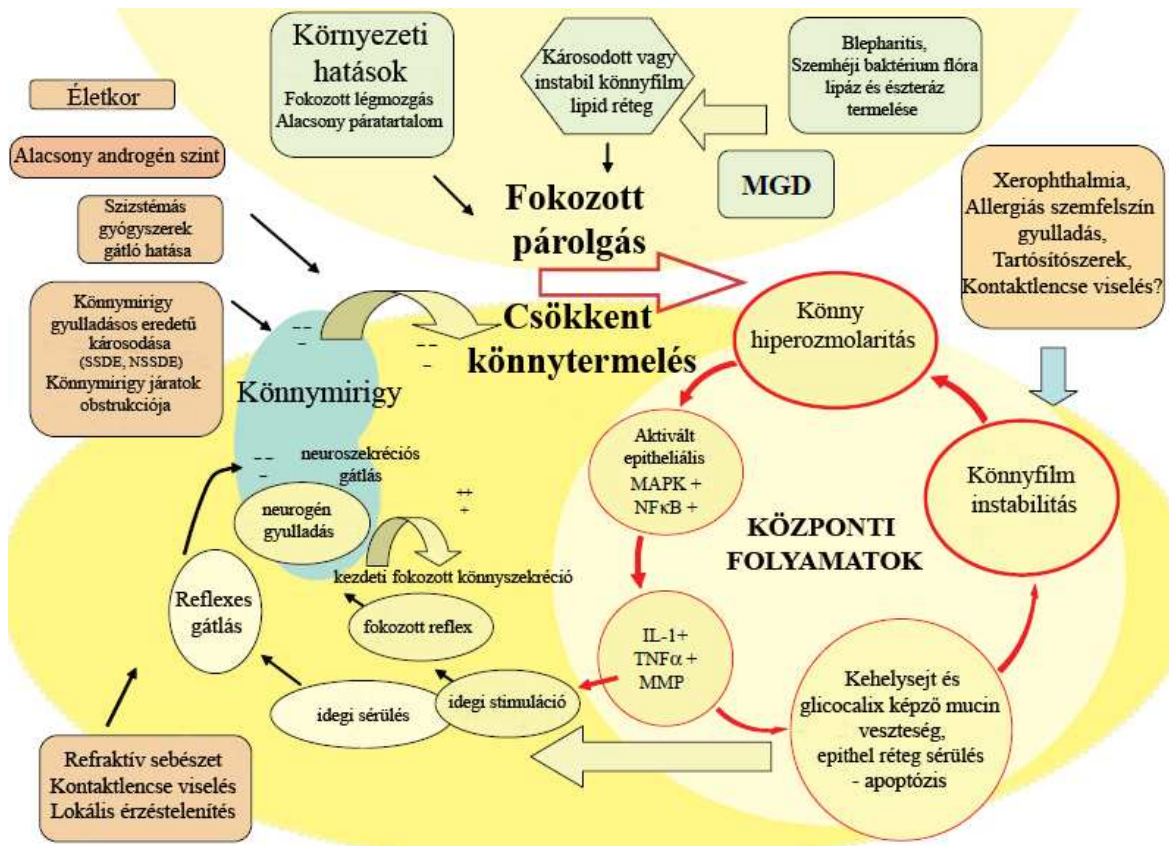
3.2. A száraz szem betegség és kapcsolata az allergiás kötőhártya-gyulladással

A legújabb, 2007-ben közzétett nemzetközi definíció szerint a száraz szem betegség multifaktoriális betegségcsoport, melyet a könnyfilm instabilitása, látási panaszok, diszkomfort érzés és esetlegesen a szemfelszín károsodása jellemez. A kórkép könny hiperozmolaritással és szemfelszíni gyulladással párosul. (Lemp és mtsai 2007b). A száraz szem betegséget hagyományosan két nagy alcsoportra, csökkent könnytermeléssel járó (aqueous deficient dry eye – ADDE), illetve fokozott könnyvesztéssel járó száraz szem betegségre (evaporative dry eye – EDE) osztjuk. Nem éles a határ a két alcsoport között, mert idővel, a szemfelszíni károsodások fokozódásával és a szervezet kompenzatórikus mechanizmusainak kimerülésével összetett szemfelszín károsodás alakulhat ki. (Bron 2010). A csökkent könnytermeléssel járó betegségcsoporton belül elkülönítjük a Sjögren-szindrómát (Sjögren syndrome dry eye – SSDE), valamint az egyéb – szintén a termelt könny mennyiségének csökkenésével járó – a könnytermelő mirigyeket érintő illetve reflexes hiposzekréciót okozó nem Sjögren-jellegű száraz szem betegségeket (non-Sjögren syndrome dry eye – NSSDE). A fokozott könnyvesztéssel járó esetekben megkülönböztetünk a belső faktorokra (például: Meibom-mirigy diszfunkció, a szemhéj állásának elégtelensége), valamint külső okokra (például: allergiás szemfelszín betegség, kontaktlencse viselés, tartósítószer ártalom) visszavezethető száraz szem betegséget (Lemp és mtsai 2007b). A száraz szem patomechanizmusára vonatkozó legfrissebb kutatások alapján valamennyi kórkép közvetve vagy közvetlenül egy központi circulus vitiosust aktivál, melynek két alappillére a könny hiperozmolaritás és a könnyfilm instabilitás (2. ábra).

Mind az elégtelen mennyiségű könnytermelés, mind a fokozott könnyvesztés növeli a könny ozmolaritását. A hyperosmolaritás MAPK (mitogén aktivált protein kináz) és NF κ B (nukleáris faktor kappa B) jelátviteli utakon keresztül gyulladást okozó faktorok (IL-1 β (interleukin 1 béta), IL-8 (interleukin 8), TNF α (tumor nekrosis faktor alfa)) és mátrix metalloproteinázok (MMP) felszabadulását okozza, valamint a corneális epithel sejtek apoptózisát indukálja. (Lemp és mtsai 2007b, Li és mtsai 2004, Li és mtsai 2006, Lou és mtsai 2007). Szintén gyulladást okozhat a száraz szem betegségben tapasztalt conjunctivális hámsérülés és a kehelysejtek pusztulása, amely eltérések a gyulladást gátló cyclosporin kezelés hatására

mérséklődnek (Avunduk és mtsai 2003, Kunert és mtsai 2002, Módis és mtsai 2007). A kehelysejtek sérülése a mucin réteg károsodásához, ezáltal könnyfilm instabilitáshoz vezethet (Argueso és mtsai 2002, Lemp és mtsai 2007b, Zhao és mtsai 2001).

A fenti mechanizmuson túl a szemfelszín károsodás stimulálhatja a könnytermelést, amely a csökkent könnyelválasztással járó esetekben már eleve elégtelen, és még a kezdetben egészséges könny szekrécióval járó esetekben is annak kimerüléséhez vezethet. (Lemp és mtsai 2007b)



2. ábra. A száraz szem betegség patomechanizmusa és az egyes hajlamosító tényezők támadáspontja (Lemp és mtsai 2007b). MGD = Meibom-mirigy diszfunkció, SSDE = Sjögren-szindrómához kapcsolódó száraz szem betegség, NSSDE = nem Sjögren-szindróma eredetű száraz szem betegség, MAPK = mitogén aktivált protein kináz, NFκB = nukleáris faktor kappa B, IL-1 = interleukin-1, TNF-α = tumor nekrozis faktor alfa, MMP = mátrix metalloproteináz

Egyes kórképekben, mint az allergiás kötőhártya-gyulladás, nem a könny hiperozmolaritás, hanem közvetlenül, az alapbetegséghez társuló kórfolyamatok

kapcsán kialakult könnyfilm instabilitás aktiválhatja a száraz szem központi patomechanizmusát.

A fokozott könnyvesztéssel - jellegzetesen csökkent könnyfilm felszakadási idővel - járó száraz szem betegség hátterében egyes esetekben allergiás jellegű kötőhártya-gyulladás állhat (Toda és mtsai 1995). Fujishima és munkatársai vizsgálatában azon személyek között, akiknél a klinikai kép és a panaszok alapján allergiás kötőhártya-gyulladást diagnosztizáltak, csupán részben sikerült diagnosztikus mértékű antigén specifikus szérum IgE (immunglobulin E) szintet kimutatni. Eredményeikből arra következtettek, hogy ilyen esetekben a panaszok mögött nem allergiás gyulladás, hanem száraz szem betegség húzódik, és rámutattak, hogy a két kórkép esetén a klinikai képben jelentős átfedések tapasztalhatóak (Fujishima és mtsai 1996).

Az allergiás kötőhártya-gyulladásban a szenibilizált személyeknél az allergén jelenlétében I-es típusú, IgE mediált túlérzékenységi reakció következik be. A gyulladási folyamatok korai és késői fázisra bonthatóak (Falus 1998a, Chigbu 2009). A korai fázisban a szöveti hízósejtekből biológiailag preformált (például hisztamin), illetve újonnan szintetizált aktív mediátorok szabadulnak fel, melyek többek között vazodilatáció, érpermeabilitás fokozódás és simaizomösszehúzódás révén felelősek a jellegzetes tünetekért, mint vörösség, viszketés, könnyezés, chemosis. A kemotaktikus faktorok további gyulladási sejtek (eozinophil, neutrophil és bazophil granulociták) szöveti infiltrációját okozzák, melyek megjelenése a késői fázishoz kötődik. A szezonális és perenniális allergiás szemfelszín gyulladásra a korai fázis reakció jellemző, a vernalis és atópiás allergiás gyulladásban pedig a krónikus hízósejt és T-limfocita aktivációval, sejt infiltrációval járó a késő fázis dominál (Chigbu 2009).

Akut szezonális allergiás kötőhártya-gyulladásban csökkent könnyfilm felszakadási idő, könny instabilitás és - feltehetően kompenzatórikus mechanizmusokon keresztül - megvastagodott könnyfilm lipid réteg tapasztalható (Lemp és mtsai 2007b, Suzuki és mtsai 2006, Toda és mtsai 1995). A könnyfilm instabilitás kialakulásának mechanizmusa nem tisztázott. Állatkísérletekben allergén provokációt követően a kötőhártyában a kehelysejtek száma, a gél képző MUC5AC, valamint a kötőhártya epithelsejtjeiben termelődő sejtfalhoz kötődő MUC4 mucin gének expressziója csökken (Kunert és mtsai 2001, Toda és mtsai 1995). Allergiás betegektől vett impresszós

citológiaiokban Dogru és mtsai szintén csökkent kehelysejtszámot találtak, amely olopatadine kezelés hatására normalizálódott (Dogru és mtsai 2002). Allergiás kötőhártya-gyulladásban a könnyfilm instabilitás feltehetően a kehelysejtekben és a mucin rétegben tapasztalt eltérések kapcsán alakul ki.

A szezonális allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő betegek allergiás panaszai, tünetei az allergén mennyiségének évszaki ingadozásának megfelelően időszakos jellegűek. A szövettani vizsgálatok alapján, az allergén szezonon kívüli időszakban is eltérések tapasztalhatóak az allergiás szembetegek kötőhártyáján. Anderson és munkatársai szezonális allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő betegeknél a kötőhártya lamina propria-jában a kontroll csoporthoz képest mérsékelten emelkedett, de a szezonális gyulladásra jellemzőnél kisebb számú hízósejtet találtak szezonon kívüli időszakban (Anderson és mtsai 1997). Hughes és munkatársai szintén szezonon kívüli időszakban a kötőhártya epithel sejtjeiben az E-cadherin és a CD44 adhéziós fehérjék csökkent expresszióját detektálták. Az E-cadherin kiemelt jelentőségű a sejtek közötti kapcsolatok, ezáltal az epithelium barrier funkciójának fenntartásában. A talált eltérések a hámréteg strukturális gyengeségére és a környezeti ágensekkel szemben csökkent védekezőképességre utalnak (Hughes és mtsai 2006). A kimutatott szemfelszíni funkcionális és morfológiai eltérések alapján felmerül, hogy az allergiás szemfelszín gyulladás tartós, szezonon kívüli időszakban is fennmaradó könnyfilm eltéréseket okozhat. Ennek igazolásához kutatásunkban szezonális allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő betegeken, szezonon kívüli időszakban megvizsgáltuk a könnyfilm állapotát és a szemfelszíni gyulladás jelenlétét, mértékét.

3.3. A könnyfilm korszerű, nem invazív vizsgáló módszerei

A szemfelszín rendkívül érzékeny a külső behatásokra, így már régóta él a törekvés, hogy a hagyományos, a szem érintésével járó vizsgálati módszerek helyett a szemfelszín diagnosztikában új, nem vagy kevéssé invazív vizsgáló eljárásokat alkalmazzanak.

A könnyfilm vizsgálatának klasszikus triászja; a termelődött könny mennyiségét jellemző Schirmer-próba, a szaruhártya és a kötőhártya hámjának károsodását kimutató szemfelszín festési eljárások, valamint a könnyfilm stabilitását, a mucin réteg funkcióját

jellemző könnyfilm felszakadási idő (Bron 2001, Bron és mtsai 2003, Lemp és mtsai 2007a). Mindhárom eljárás hátránya az invazivitás. A Schirmer-próba esetén a szemrésbe akasztott itatóspapír – érzéstelenítés nélkül – jelentős reflexkönnyezést okozhat (Yokoi és Komuro 2004). A könnyfilm felszakadási idő méréséhez és a kötő- illetve szaruhártya hám festéséhez leggyakrabban alkalmazott fluoreszcein festék szemfelszínre juttatása – történjen akár cseppentéssel, akár papírra impregnált festék felszínre való kenésével – a rendelkezésre álló egyéb festékekhez viszonyítva (rose bengal, lisszamin zöld) ugyan kisebb mértékben, de irritációt okozhat. Az irritatív hatás befolyásolja a vizsgálat kimenetelét, és csökkentheti az eredmények megbízhatóságát, ismételhetőségét (Lemp és mtsai 2007a, Nichols és mtsai 2004, Yokoi és Komuro 2004). A tesztek megbízhatósága mellett fontos szempont, hogy elsősorban a szemfelszín valós, nem irritált állapotát szeretnénk vizsgálni, ezen kívül az invazív vizsgálatok befolyásolják a további tesztek eredményét is (Lemp és mtsai 2007a). A szemfelszíni hám károsodását jelző festési eljárások nem helyettesíthetők nem invazív módszerrel, azonban a könnyfilm felszakadási idő és a Schirmer-próba helyett alkalmazhatóak kevésbé irritáló hatású, alternatív módszerek.

A nem invazív könnyfilm felszakadási idő (NIBUT) vizsgálatának alapja a legtöbb esetben, hogy valamilyen mintázatnak a szemfelszínen, illetve a könnyfilmen való tükröződésének időbeli változását elemezzük. A könnyfilm egyenetlenné válását, felszakadását a tükröződő minta torzulása jelzi (Mengher és mtsai 1986). Elterjedten alkalmazzák a Tearscope Plus készüléket a NIBUT meghatározására (Guillon 1998), ahol a készülékbe helyezhető rácsmintázat torzulását szubjektíven a vizsgáló ismeri fel, és méri a pislogástól a torzulásig eltelt időt. A tükröződő mintázat torzulásán alapuló NIBUT értékek jellemzően hosszabbak, mint a fluoreszcein festés alkalmazása mellett mérhető eredmények, de a teszt szenzitivitása és specificitása magas a száraz szem betegség diagnosztikája szempontjából (Mengher és mtsai 1986).

Corneatopográfias vizsgálatok során a készülékek által alkalmazott koncentrikus Placido gyűrűk tükröképének a könnyfilm elvékonyodása, egyenetlenné válása miatt kialakult változásai hatást gyakorolnak a készülék által megjelenített törőerő térképre, keratometriás értékekre és a topográfias regularitási indexekre (Erdélyi és mtsai 2005, Erdélyi és mtsai 2006b, Erdélyi és mtsai 2006c, Németh és mtsai 2001). A könnyfilm okozta változás objektíven mérhető, továbbá a kétdimenziós törőerő térképen a

könnyfilm felszakadás miatt szabálytalanná vált terület nagysága is nyomon követhető. A Goto és munkatársai által kifejlesztett eljárásban a szaruhártya bármely pontján, a 0,5 dioptriát meghaladó törőerő változás kialakulásának a pislogástól mért idejét tekintik topográfias NIBUT-nak (Goto és mtsai 2004, Goto és mtsai 2003b). A topográfias NIBUT érték jól korrelál a fluoreszcein módszerrel mérhető könnyfilm felszakadási idővel, azonban a topográfias módszer nem invazív és objektívebb, azonban például a módszer reprodukálhatóságával kapcsolatban nincsenek irodalmi adatok.

A hullámfront-analizátorok szintén alkalmazhatóak a könnyfilm felszakadási idő mérésére, mert a könnyfilm egyenetlenné válásakor megnőnek a mérhető magasabb rendű aberrációk értéke (Montés-Micó és mtsai 2004b, Mihashi és mtsai 2006, Koh és mtsai 2002).

A Schirmer-próba alkalmazása helyett a könnytermelés jellemzéséhez elterjedten alkalmazzák a szemhéjszél menti könnymeniszkusz vizsgálatát, meniszkusz magasság (LTMH) illetve a meniszkusz felszín görbületi sugarának mérését (LTMR). A két meniszkusz paraméter jól korrelál egymással, valamint a termelt könny mennyiségével (Golding és mtsai 1997, Johnson és Murphy 2006, Oguz és mtsai 2000, Yokoi és Komuro 2004), és a száraz szem diagnosztika szempontjából jó szenzitivitású és specificitású mérőszámnak tekinthetőek (Mainstone és mtsai 1996, Shen és mtsai 2009). Az LTMH és LTMR értéke azonban jelentősen függ a választott mérési technikától (Ibrahim és mtsai 2010, Johnson és mtsai 2005).

A meniszkusz hagyományos réslámpás vizsgálattal is látható, és az LTMH a résfény szélesség változtatásával, fotódokumentációval vagy az okulárba helyezett mérőskála segítségével mérhető is (Fodor és mtsai 2010, Golding és mtsai 1997, Oguz és mtsai 2000, Santodomingo-Rubido és mtsai 2006). A pontosabb elemzéséhez azonban szükséges lehet fluoreszcein festék alkalmazása, amely nélkül a meniszkusz határai réslámpával kevésbé jól definiálhatóak (Oguz és mtsai 2000).

A meniszkusz nem invazív vizsgálatának kedvelt módja az ún. „reflektometriás” eljárás (Yokoi és mtsai 1999, Yokoi és mtsai 2000, Yokoi és Komuro 2004), amely során a meniszkusz konkáv tükörként funkcionáló felszínén tükröződő fekete-fehér sávminta képét elemzik, és a sávok képének méretéből következtetnek a meniszkusz görbületi sugarára (LTMR).

Valamennyi, a könnyemeniszkuszt vizsgáló eljárás közül a jelenleg elismert legpontosabb módszer az elülső szegmentum optikai koherencia tomográfias (OCT) vizsgálat (Ibrahim és mtsai 2010, Zhou és mtsai 2009). A készülék segítségével nagy felbontású keresztmetszeti képet készíthetünk a szem elülső szegmentumáról, és többek között a szemhéjszél menti könny meniszkuszról (Németh G és mtsai 2009, Filkorn és Nagy 2010, Shen és mtsai 2009). A műszer beépített szoftvere segítségével mérhető a meniszkusz magassága, a felszínének görbületi sugara, valamint a meniszkusz keresztmetszeti képének területe is (Shen és mtsai 2009, Zhou és mtsai 2009). Az így végzett vizsgálat gyors, nagy számban ismételhető, könnyen kiértékelhető és nem invazív. A módszer hátránya, hogy költséges és kevésbé elterjedt a klinikai gyakorlatban.

A szemhéjszéli meniszkusz vizsgálatára alkalmazható a Tearscope Plus könnyfilm vizsgáló készülék, melynek fehér, belső világítással rendelkező, cső alakú vizsgálófejének képe tükröződik a meniszkusz felszínén, ezáltal a készüléken keresztül vizsgálva meniszkusz fehér sávként ábrázolódik (Guillon 1998). A műszer segítségével a meniszkusz jól ábrázolódik, és fotódokumentáció segítségével a LTMH is meghatározható. Uchida és munkacsoportja ezt a módszert alkalmazta, hogy Sjögren-szindrómában szenvedő betegek könny mennyiségét vizsgálja, és szignifikánsan kisebb meniszkusz magasságot detektált a betegcsoportban a normál kontrollokhoz viszonyítva (Uchida és mtsai 2007). Az eredmények alapján közepesen erős korrelációt találtak a réslámpával, fluoreszcein festék alkalmazása mellett mért LTMH és a Tearscope Plus segítségével meghatározott LTMH értékek között. Fodor és munkatársai szintén összehasonlították a réslámpával (fluoreszcein használatával és anélkül) meghatározható, valamint a Tearscope Plus segítségével mérhető LTMH értékét (Fodor és mtsai 2010), és nem találtak különbséget a különböző módszerekkel mért eredmények között, azonban a Tearscope Pluszal végzett meniszkusz magasság mérés ismételhetősége jobbnak bizonyult. Az eddig ismert eredmények mellett is a módszer alkalmazhatósága, megbízhatósága kevésbé ismert. Kutatásaink során megvizsgáltuk a módszerrel mérhető LTMH értékének változékonyságát és viszonyát a „gold standard”-nak tekinthető OCT módszerrel mért eredményekhez.

A gyakorlatban elterjedt, hagyományos könnyfilm vizsgáló eljárások nem terjednek ki a könnyfilm lipid réteg minőségének megítélésére, azonban a réteg

funkcionális jelentősége miatt vizsgálata javasolt könnyfilm eltéréssel járó betegségekben. A könnyfilm lipid vastagságának értékeléséhez a réteg interferencia mintázatának vizsgálatát használjuk. A lipid-levegő illetve lipid-víz határfelszínekről visszaverődő fénysugarak interferenciája változatos, a lipid réteg vastagságától függő mintázatot eredményez, ahol a szürkés mintázat vékonyabb, a színes mintázat vastagabb lipid réteget jelent (Yokoi és mtsai 1996). A lipid réteg interferencia képét a mintázat típusa, szabályossága illetve a megjelenő színek alapján szemikvantitatív módszerrel osztályozhatjuk, de Goto és munkacsoportja által kidolgozott számítógépes program segítségével az interferenciakép objektíven elemezhető (Goto és mtsai 2003a). A lipid réteg interferencia mintázata megváltozik száraz szem betegségben (Yokoi és Komuro 2004). Tekintettel a réteg párolgás-mérséklő hatására a mintázat összefüggést mutat a könnyfilm stabilitás mértékével, a könnyfilm felszakadási idővel (Yokoi és mtsai 1996). Sem a túl vékony, sem pedig a túlságosan vastag lipid réteg nem képes megfelelően ellátni a funkcióját. A fokozott könnyvesztéssel járó száraz szem betegségben általában vékonyabb lipid réteget, míg a csökkent könnytermeléssel járó esetekben vastagabb és esetenként a szaruhártya területén jelentős alsó-felső vastagsági asszimetriát mutató réteget találunk (Goto és mtsai 2003a, Goto és Tseng 2003b).

A fejezet a dolgozat módszerválasztását hivatott alátámasztani, ezért csupán disszertációban szereplő vizsgálatok során felmerülő eljárásokat tartalmazza, és az összefoglaló nem terjed ki az irodalomban fellelhető egyéb korszerű vizsgáló eljárásokra (például könny ozmolaritás mérése, meibometria).

3.4. A könnyfilm felépülése, hatásai és vizsgálata

A háromfázisú könnyfilm nem stabil képlet, az egyes pislogások között dinamikusan változik. A szemnyitást követően bizonyos idő szükséges, amíg felépül a funkcionálisan és strukturálisan stabil könnyfilm, ezt követően egyéenként és helyzetenként változó ideig megőrzi a stabilitását, majd elvékonyodik, megbomlik a hármas strukturális egység, és a könnyfilm helyenként felszakad (Benedetto és mtsai 1984, Holly 1973, King-Smith és mtsai 2008, Szczesna és Iskander 2010). A könnyfilm-dinamika egyes fázisait több tanulmány vizsgálta, és valamennyi lépés esetén vannak tisztázatlan részletek. A legnagyobb kihívást mégis a könnyfilm

kialakulásának mechanizmusa jelenti, mert hagyományos réslámpás megtekintéssel nem, és más bonyolultabb technikai megoldásokkal is nehezen vizsgálható, elemezhető.

Szemnyitáskor az alsó szemhéj centruma temporális irányú, a felső szemhéj pedig jelentős felfelé és kissé temporál felé irányuló mozgást végez. A pislogás nyitódási fázisa hozzávetőleg 0,2 másodpercet vesz igénybe (Veres és Németh 2007). A könnyfilm felépülésekor - a felső szemhéj mozgásához hasonlóan - dominánsan felfelé irányuló mozgást tapasztalhatunk (Benedetto és mtsai 1984, Owens és Phillips 2001). A Holly által leírt modell szerint a lipid réteg terül el először a szemfelszínen, és ezt követi a mucin réteg áramlása (Holly 1973). Benedetto és munkatársai fluorofotometriás méréseik alapján azonban azt a megállapítást tették, hogy a lipid réteg mozgását megelőzi a vizes fázis elterülése a mucin réteg által nedvesíthetővé tett szemfelszínen (Benedetto és mtsai 1984). A lipid réteg áramlása további vizes komponenst visz magával, ennek révén a könnyfilm megvastagszik. Brown és Dervichian által végzett in vitro kísérletek szintén Benedetto és munkacsoportjának megfigyeléseit támasztják alá (Brown és Dervichian 1969). A lipid réteg kétfázisú, poláris és nem poláris lipidekből áll, és feltételezhetően a könnyfilm felépülésének első fázisában következik be a gyorsan mozgó poláris lipid réteg szétterülése, és ezt követi a második fázisban a nem poláris réteg lassú áramlása (Bron és mtsai 2004, McCulley és Shine 2004, Szczesna és Iskander 2010). Ezt az elméletet támasztják alá azok interferometriás eredmények, melyek alapján a lipid réteg kezdeti gyors, felfelé irányuló mozgását lassabb áramlás követi (King-Smith és mtsai 2009).

A könnyfilm felépülésének időbeli lefolyásáról is eltérő eredmények születtek. Benedetto és munkatársainak megállapítása szerint 2-3 másodpercet vesz igénybe a stabil könnyfilm felépülése (Benedetto és mtsai 1984). Owens és Philips kis partikulomoknak a pislogást követő mozgását vizsgálva $1,05 \pm 0,30$ másodpercnek mérték a könny stabilizálódásának idejét (Owens és Phillips 2001). Goto és Scheng a lipid réteg mozgását interferometriás módszerrel elemezve, a lipid réteg áramlásának idejét egészségesekben mindössze $0,36 \pm 0,22$ másodpercnek találták, ami jelentősen megnő mind evaporatív ($3,54 \pm 1,86$ mp), mind csökkent könnytermeléssel járó száraz szem betegségeknél ($2,2 \pm 1,1$ mp) (Goto és Tseng 2003a, Goto és Tseng 2003b).

A könnyfilm változásai kihatással vannak a szem optikai tulajdonságait vizsgáló mérőműszerekre, így a corneatopográfiás, valamint a hullámfront mérésekre. Nagy

gyakorisággal készített sorozat topográfiai mérések eredményei alapján Németh és munkatársai írták le először, hogy nem csupán a könnyfilm felszakadásával járó erőteljes változások, hanem a szemnyitást követő, korai könnyfilm mozgások, a könnyfilm felépülése is kihat a mérhető regularitási indexek értékére (Németh és mtsai 2002). Eredményeik alapján a szemnyitást követően 3-10 másodperccel a regularitási indexek értéke lecsökken, egyenletesebb szemfelszín kialakulását, stabil könnyfilm kialakulását jelezve. Montés-Micó és munkatársai szintén sorozat topográfiai felvételek alapján elemezték a corneális magasabb rendű aberrációk pislogást követő változását. Hasonlóan a Németh és munkacsoportja által talált eredményekhez, az aberrációs értékek csökkenését tapasztalták hozzávetőleg 6 másodperccel a szemnyitás után (Montés-Micó és mtsai 2004a). A munkacsoport további vizsgálata során száraz szem betegekben hasonló, korai csökkenést és minimumot, majd fokozatosan növekedést mutató mintázatot talált, azonban a magasabb rendű aberrációk rövidebb idő alatt, hozzávetőleg 3 másodperccel a pislogás után érték el a minimum értéket (Montés-Micó és mtsai 2005). A minimum eléréséhez szükséges idő mind az egészségesek, mind a száraz szem betegek esetén jól korrelált a résztvevőknél mért könnyfilm felszakadási idővel.

A corneát fedő könnyfilm hozzájárul, hogy megfelelő minőségű kép keletkezzen a látóhártyán. A könnyfilm felszakadása jelentősen rontja a látott kép minőségét (Tutt és mtsai 2000, Albarran és mtsai 1997), a könnyfilm felépülése feltehetően javítja. Ezt igazolja Montés-Micó és munkacsoportja által végzett vizsgálat, amely szerint a szem optikai tulajdonságát jellemző MTF (modulation transfer function – modulációs átviteli függvény) hozzávetőleg 6 másodperccel a szemnyitás után érte el az optimális szintet, és ez az idő egybeesik a corneatopográfiai módszerrel meghatározható könnyfilm felépülési idővel (Montés-Micó és mtsai 2004a). Azt ezidáig azonban nem sikerült igazolni, hogy a könnyfilm felépülése okoz-e szubjektíven megélehető javulást a látás minőségében. Munkacsoportunk korábbi tanulmányában a pislogások gyakoriságát vizsgáltuk különböző szituációban (Hagyó és mtsai 2005). Beszélgetés közben átlagosan 3, egy részletdús kép figyelése közben 7, míg számítógépes monitor nézése során 11 másodperc telt el két pislogás között. Az eredmények alapján beszélgetés alatt nem telik el elegendő idő két pislogás között a könnyfilm felépüléséhez, azonban ilyen esetekben a külvilágból származó információ főleg verbális úton jut el hozzánk. Olyan

élethelyzetben, mint egy kép megfigyelése, vagy számítógép használata a pislogások gyakorisága lecsökken, és már kialakulhat az optikailag ideálisabb állapot, mindezen folyamatok azonban valószínűleg nem tudatosulnak.

Németh és munkacsoportja valamint Montés-Micó és munkatársai által kapott, egymással összhangban lévő topográfiai eredmények kapcsán feltételezhető, hogy a corneatopográfiai indexek és a corneális magasabb rendű aberrációk egymással párhuzamosan változnak, és a pislogás után tapasztalt változási mintázatok jól tükrözik a szemfelszínen bekövetkező könnyfilm-mozgásokat. A feltételezés igazolására kutatásunk során ugyanazon corneatopográfiai felvételekből számolt regularitási indexek és corneális magasabb rendű aberrációk időbeli változási mintázatát vizsgáltuk, valamint kapcsolatot kerestünk topográfiai paraméterek és a könnyfilm lipid réteg áramlási ideje között.

A hullámfront méréseknél a könnyfilm elvékonyodása és felszakadása hatására a magasabb rendű aberrációk értékében tapasztalt eltérések (Montés-Micó és mtsai 2004b, Koh és mtsai 2002) felvetik a lehetőségét, hogy a korai könnyfilm mozgások, a könnyfilm felépülése – a cornea topográfiához hasonlóan – szintén detektálható eltérést okoz a hullámfront térképeken is. Koh és munkatársai a teljes szem magasabb rendű aberrációinak könnyfilm függő változásait egy másodperces gyakorisággal készített hullámfront felvételek segítségével vizsgálták, és három különböző lefutási mintázatot sikerült elkülöníteniük egészséges résztvevők esetén (stabil, enyhén fluktuáló és fűrészfog) (Koh és mtsai 2006). Ezen mintázatok egyike sem hasonlít egyértelműen a cornea topográfiájánál tapasztalt korai csökkenést és minimumot mutató változási mintázathoz (Montés-Micó és mtsai 2004a, Németh és mtsai 2002). A fűrészfog mintázatot szubklinikus szintű száraz szem betegség jelenlétével magyarázták. Későbbi vizsgálatukban a fűrészfog mintázat és a száraz szem kapcsolatát nem sikerült igazolni (Koh és mtsai 2008).

Kutatásunk során nagy gyakorisággal készített hullámfront mérések alapján vizsgáltuk a magasabb rendű aberrációk pislogást követő, könnyfilm-dinamikával összefüggő korai változásait, és vizsgáltuk a corneatopográfiájánál tapasztalt változási mintázat jelenlétét.

4. CÉLKITŰZÉSEK

4.1. Könnyfilm jellemzők és száraz szem panaszok szezonális allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő betegeknél pollen szezonon kívüli időszakban

A szezonális allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő betegek szemfelszínén az allergén jelenlétében aktivizálódó gyulladós folyamatok könnyfilm instabilitást okoznak és száraz szem panaszok jelentkezhetnek (Lemp és mtsai 2007b, Suzuki és mtsai 2006). Kutatásunk során arra a kérdésre kerestük a választ, hogy az ismétlődő szezonális gyulladás okoz-e tartós, a szezonon kívüli időszakban is fennálló objektív szemfelszíni eltérést, könnyfilm instabilitást, melyek szempanaszokat tarthatnak fent.

4.2. A könnyben mért komplement aktiváció mértéke szezonális allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő betegeknél pollen szezonon kívüli időszakban és kapcsolata a könnyfilm paraméterekkel

A könnyben mért C3a komplement a szemfelszíni gyulladás egyik mediátora (Bonini és mtsai 1989). Kutatásunk célja volt a C3a komplement mérésének segítségével megvizsgálni, hogy a szezonális allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő betegek szemfelszínén, szezonon kívül is kimutatható-e gyulladós aktivitás, amely könnyfilm instabilitást tarthat fent.

4.3. A könnymeniszkusz magasság megítélésének megbízhatósága

A Keeler Tearscope Plus a szemfelszín és a könnyfilm több szempontú vizsgálatára alkalmas készülék. Speciális lehetőséget nyújt a szemhéjszéli könnymeniszkusz láthatóvá tételére és a meniszkusz magasság nem invazív mérésére (Guillon 1998, Uchida és mtsai 2007). Kutatásunkban célul tűztük ki, hogy dolgozzuk ki a Tearscope Plus és réslámpás fotódokumentáció felhasználásával végezhető könnymeniszkusz magasság mérési technikát és értékeljük annak megbízhatóságát. Vizsgálatunk célja volt továbbá, hogy az általunk használt és a nagy

pontosságú optikai koherencia tomográfia (OCT) segítségével végzett meniszkusz magasság mérési módszert (Ibrahim és mtsai 2010, Zhou és mtsai 2009) összehasonlítsuk.

4.4. A corneatopográfias indexek és a corneális magasabb rendű aberrációk pislogást követő változásai

A corneatopográfias mérések alapján számolt szemfelszíni regularitási indexek valamint a corneális magasabb rendű aberrációk a szemnyitást követően jellegzetes változási mintázatot mutatnak, amely a könnyfilm dinamikus változásával magyarázható (Németh és mtsai 2002, Montés-Micó és mtsai 2004a, Montés-Micó és mtsai 2005, Erdélyi és mtsai 2006b, Erdélyi és mtsai 2006c). Kutatásunk célja volt, hogy egyazon topográfias sorozatfelvételtől számított corneatopográfias indexek és corneális magasabb rendű aberrációk változási mintázatai közötti összefüggést vizsgáljuk és értékeljük, valamint hogy melyik vizsgált paraméter a leginkább specifikus a korai könnyfilm változások kimutatására.

4.5. A könnyfilm lipid réteg áramlási idő értéke normál populációban, és az áramlási idő kapcsolata egyéb könnyfilm jellemzőkkel

A könnyfilm legkülső rétege vékony lipid réteg, amely a pislogás segítségével kerül szét a szemfelszínen. Feladata a könnyfilm stabilizálása, valamint a vizes fázis párolgásának csökkentése, ezáltal a könny tartósabban fedi és nedvesíti a szemfelszínt (Bron és mtsai 2004). A Keeler Tearscope Plus segítségével a könnyfilm lipid rétege direkt módon vizsgálható (Guillon 1998) és a pislogást követő mozgása digitális réslámpa segítségével detektálható. Kutatásunk célja volt a normál populációra jellemző lipid réteg áramlási idő meghatározása. Továbbá arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a direkt módon mért lipid áramlási idő mutat-e kapcsolatot a corneális topográfias indexek és magasabb rendű aberrációk pislogás utáni változási mintázatával.

4.6. Hullámfront-analizátorral mért szferocilindrikus törőerő, valamint a magasabb rendű aberrációk pislogást követő változásai

A könnyfilm felszakadását követően a hullámfront-analizátorral mért teljes szemre jellemző magasabb rendű aberrációk értéke megnő (Montés-Micó és mtsai 2004b, Koh és mtsai 2002), a száraz szem betegségben szenvedő betegeknél pedig nagyobb mértékű magasabb rendű aberrációk mérhetőek, mint egészséges személyeknél (Montés-Micó és mtsai 2004c). Kutatásunkban arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a szemnyitást követő korai könnyfilm változások - a könnyfilm felszakadásához hasonlóan - kihatással vannak-e a szferocilindrikus törőerő és magasabb rendű aberrációk értékére, annak változási mintázatára.

4.7. A szferocilindrikus törőerő és a magasabb rendű aberrációk változékonysága és a könnyfilm állapota közötti kapcsolat

A száraz szem betegségben szenvedő betegek vizsgálatakor a corneális magasabb rendű aberrációk változásának időbeli jellemzői eltértek az egészséges személyeknél tapasztaltakhoz viszonyítva (Montés-Micó és mtsai 2004a, Montés-Micó és mtsai 2005). Kutatásunk során arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a hullámfront-analizátorral mérhető, a teljes szemre vonatkozó magasabb rendű aberrációk és a szferocilindrikus törőerő változási mintázata különbözik-e egészséges és kóros könnyfilm állapotú személyeknél.

5. MÓDSZEREK

5.1. VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

5.1.1. Klasszikus könnyfilm vizsgálatok

Schirmer I-próba:

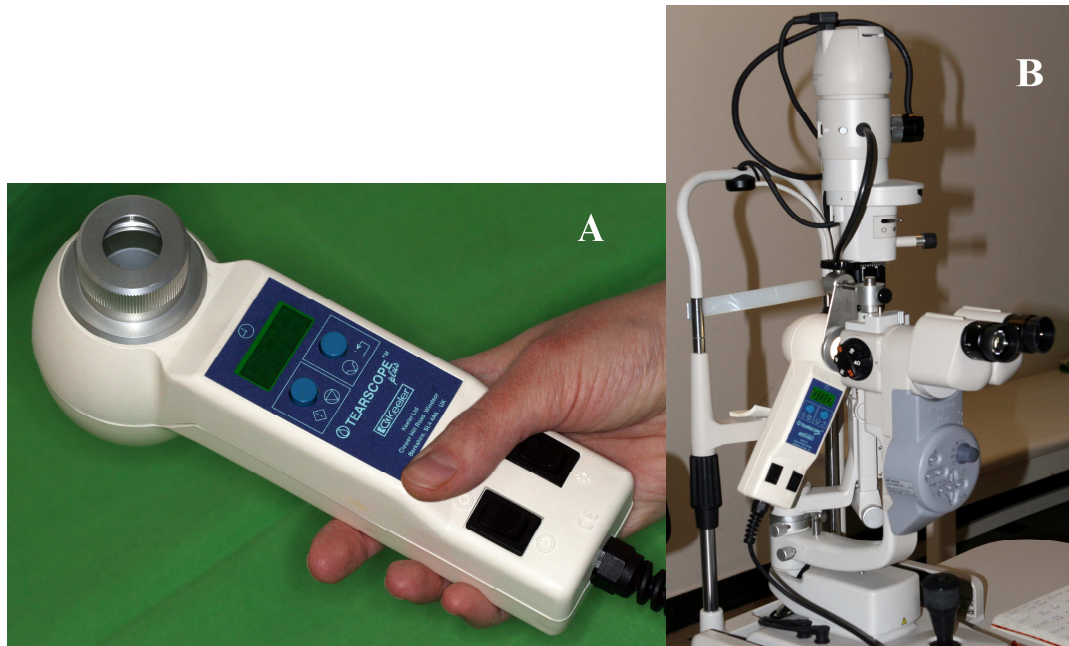
Kereskedelmi forgalomban kapható (Schirmer-papír, Dr. Mann Pharma, Bausch&Lomb, 135871, Berlin, Germany) standard méretű (0,5 x 30 mm) mérőpapír behajlított végét az alsó szemhéj temporális része alá helyeztük. A vizsgálatot érzéstelenítés nélkül végeztük. Az itatóspapír átnedvesedet részének hosszát határoztuk meg milliméterben a behelyezéstől számított 5 perc elteltével (Süveges 2004). A <10mm/5perc értéket tekintettük kórosnak (Berta 1991).

Könnyfilm felszakadási idő (break up time – BUT):

Fluorescein festék használatával, felszólításra végzett pislogást követően, kobalt kék fényű megvilágítás mellett mértük a precorneális könnyfilm felszakadását jelző sötét, festékmentes foltok megjelenésének pislogástól számított idejét másodpercben. A <10 másodperc értéket tekintettük kórosnak (Berta 1991, Bron 2001, Németh és Pokorny 1985, Süveges 2004).

5.1.2. Nem invazív könnyfilm vizsgálatok

A Tearscope Plus (Keeler Instruments, Clewer Hill Road, Windsor, Berkshire SL4 4AA, UK) a szemfelszín összetett, nem invazív vizsgálatára nyújt lehetőséget (Guillon 1998, Introduction of Tearscope 1998). A műszer cső alakú, diffúz fehér fényt kibocsátó vizsgálófejből és a kézi használathoz segítséget nyújtó fogó részből áll (3.A ábra). A Tearscope Plus könnyen réslámpához csatlakoztatható, így nagyobb nagyításban vizsgálható a szemfelszín (3.B ábra). A műszer segítségével információt nyerhetünk a könnyfilm lipid rétegének vastagságáról, nem invazív módon mérhetjük a könnyfilm felszakadási időt, valamint a szemfelszín érintés illetve festék alkalmazása nélkül vizsgálhatjuk a szemhéjszéli könnymeniszkuszt (Guillon 1998).



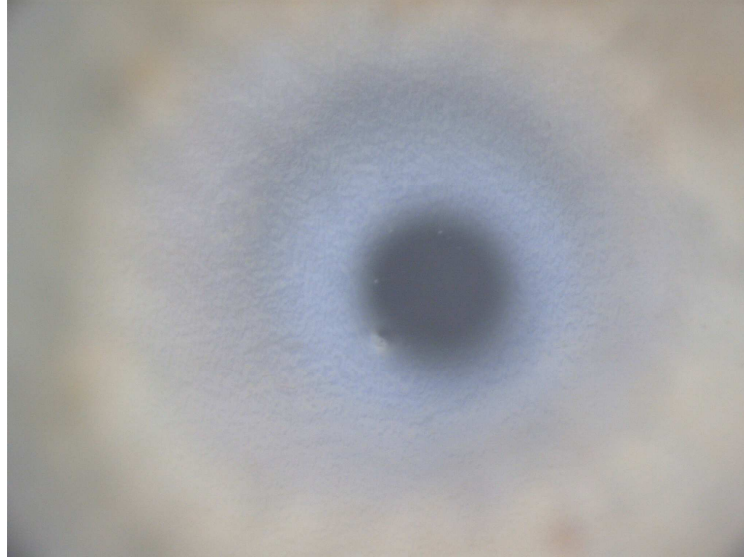
3. ábra. Tearscope Plus készülék kézi műszerként (A) és réslámpához csatlakoztatva (B) is használható.

A könnyfilm lipid rétegének vizsgálata:

A készülék által kibocsátott diffúz fehér fény részben visszaverődik a könnyfilm elülső levegő-lipid réteg illetve a lipid-víz réteg határán, és a levegő-lipid határfelületén a visszaverődött fény fázisváltást szenved. A két rétegről érkező fényhullámok találkozásukkor aktuális fázisuknak megfelelően erősítik, gyengítik, esetleg kioltják egymást. Állandó beesési szög és adott hullámhosszúságú fény esetén az erősítés és gyengítés a két reflektáló felület közötti távolságtól függ. Amennyiben a két fénysugár által megtett utak különbsége az alkalmazott fény hullámhosszának egész számú többszöröse (tekintettel a levegő-lipid felszínen szenvedett fázisváltásra), akkor maximális gyengítés, kioltás következik be, azonban ha a különbség a hullámhossz $k+1/2$ szerese (k = pozitív egész szám), akkor maximális erősítés tapasztalható (King-Smith és mtsai 1999). Kifejezetten vékony réteg esetén széles hullámhossztartományban gyengítés következik be, a réteg szürkés-feketének látszik. A készüléken keresztül látott interferencia kép mintázatából következtetni tudunk a lipidrétteg vastagságára (Guillon 1998).

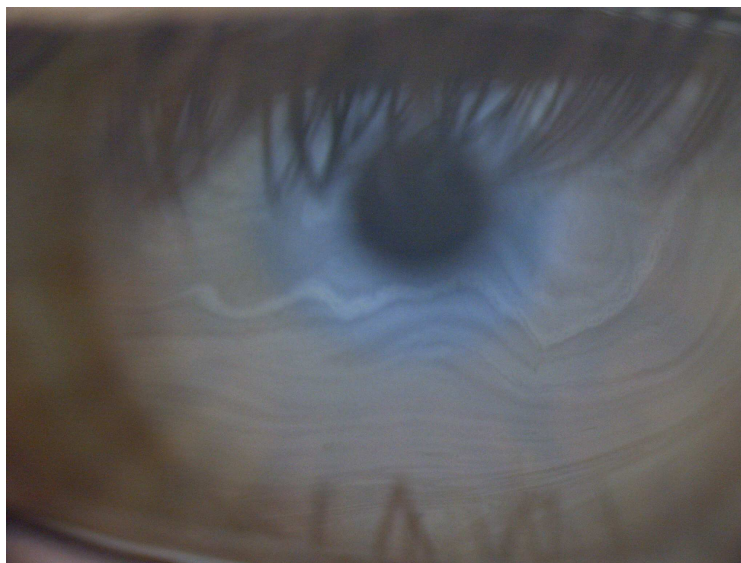
A műszer útmutatója alapján a következő mintázatokat különíthetjük el (Introduction of Tearscope 1998):

1. *Laza rácsos mintázat (1. típus):* jellegzetessége, hogy alig észrevehető a lipid réteg, többnyire pislogás után mozgásában látható, ha van is kivehető mintázat többnyire szürkés, ahol a sötétebb területek vékonyabb rétegre utalnak.

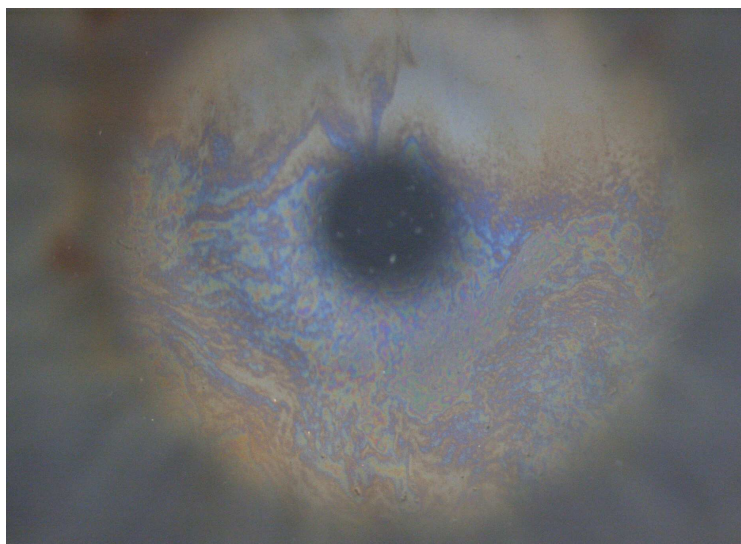


4. ábra. Márvány mintázatú lipid interferencia kép

2. *Márvány mintázat (2. típus):* többnyire egyenletes eloszlású szürkés, márvány rajzolatú mintázat, a lipid vastagság 15-50 nm közötti. (4. ábra)
3. *Hullám mintázat (3. típus):* jellegzetes hullámok láthatóak, hozzávetőleg 50-80 nm vastag lipid réteget jelöl. (5. ábra)
4. *Amorf mintázat (4. típus):* egyenletes világos mintázat (80-90nm)
5. *Normális színes (5. típus):* általában barna és kék árnyalatú színes mintázat, a barna jelöli a vékonyabb (90-140 nm) lipid réteget, a kék a vastagabbat (180nm) (6. ábra)
6. *Kóros színes mintázat:* A barna és kék színű terület kevesebb és megjelennek a zöld valamint piros színű területek, ez utóbbi kettő már 180-200 nm feletti lipid vastagságra utal



5. ábra. Hullám mintázatú lipid interferencia kép



6. ábra. Normál színes, túlnyomóan barnás-kék színárnyalatokat mutató lipid interferencia kép, kis kiterjedésű vastagabb (piros-zöld) lipid réteget jelző területtel.

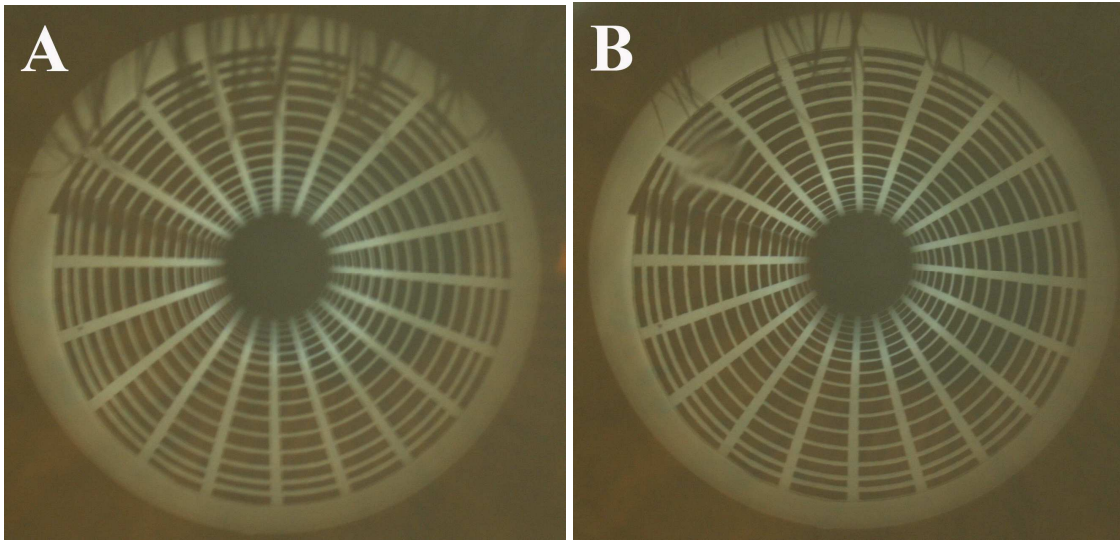
Vizsgálataink során a Tearscope Plus készüléket digitális réslámpához (Topcon SL-D7 + DC-1, Topcon Corp., Tokyo, Japan) csatlakoztattuk, a készülékkel látott képet 40x nagyítási beállítás mellett 2048x1536 felbontásban rögzítettük, és jpg formátumban tároltuk. A képrögzítéskor a Tearscope Plus saját belső világításán kívül további megvilágítás, vakut nem alkalmaztunk. A képeken utólagos képmanipuláció nem történt.

Lipid áramlási idő:

A Tearscope Plus készüléken keresztül láthatóvá váló lipid interferencia mintázat segítségével követhető a lipid réteg mozgása (1-2. videó), a könnyfilm egyenetlenné válása, illetve felszakadásai is (3. videó). A lipid réteg mozgását digitális fotórészlámpa segítségével 15 kép/másodperc gyakoriságú, 320x240 felbontású, felszólításra végzett komplett pislogást követően készített, hozzávetőleg 10 másodperc hosszú videofelvételeken rögzítettük. Minden résztvevő lipid rétegének mozgásáról három különböző pislogást követően készítettünk ismételt videofelvételt. A felvételeket három független vizsgáló elemezte és meghatározta a pislogástól a lipid réteg áramlásának befejeződéséig eltelt időt (lipid áramlási idő). Az elemzésnél kizártuk azokat a felvételeket, amelyek során bármely elemző értékelése alapján a lipid mozgás megállása előtt az áttekintett területen könnyfilm-felszakadás volt detektálható, kifejezett szemmozgások akadályozták az elemzést, vagy a lipid réteg nem volt jól vizualizálható, illetve a megelőző felvételhez képest kevesebb, mint 1 perc telt el. Amennyiben már a felvétel rögzítésekor a problémák bármelyikét észleltük, ismételt felvételt készítettünk.

Nem invazív könnyfilm felszakadási idő (NIBUT):

A Tearscope Plus készülék cső alakú vizsgálófejébe helyezett rács mintázatú fólia alkalmazásakor a fekete-fehér mintázat a szemfelszínen tükröződik. A reguláris mintázat eltorzulása jelzi a könnyfilm szabálytalanná válását, felszakadását (7. ábra), amelynek szemnyitástól számított kialakulási ideje tekinthető a nem invazív könnyfilm felszakadási időnek (Guillon 1998).

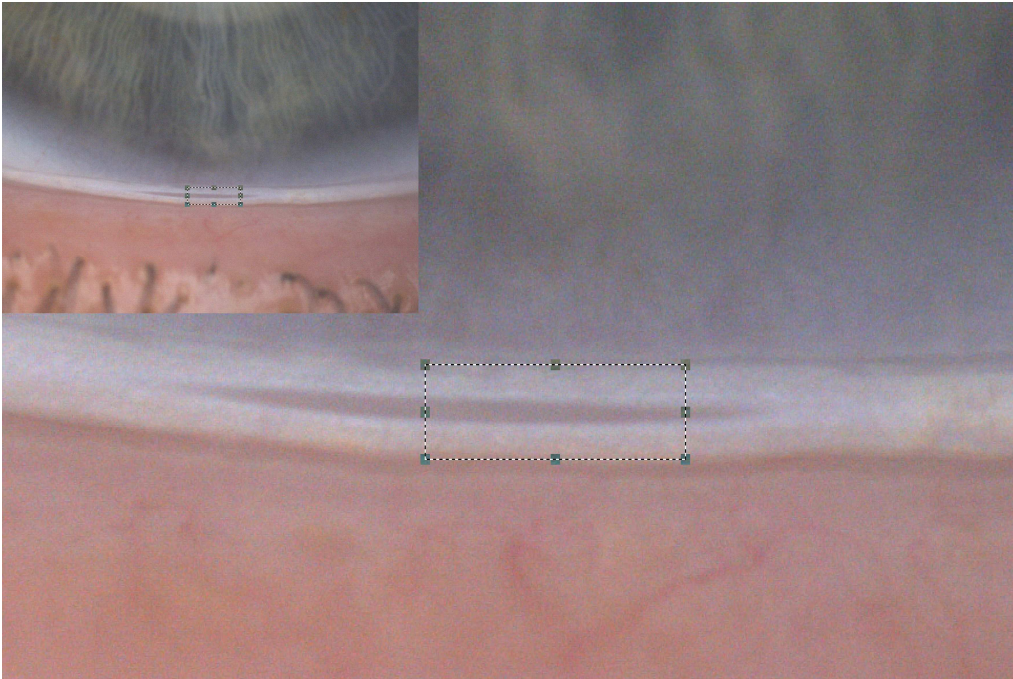


7. ábra. A szemfelszínen tükröződő rács mintázat (A), amely a könnyfilm felszakadásával szabálytalanná válik (B).

Alsó könnymeniszkusz magasság (LTMH) mérés Tearscope Pluszal :

A Tearscope Plus segítségével a szemhéjszél menti könny meniszkusz festék alkalmazása nélkül válik láthatóvá. A meniszkusz fehér sávként ábrázolódik, melynek középvonalaiban fekete csík látható (8. ábra), a fehér sáv magasságának mérésével meghatározható a könnymeniszkusz magassága (Uchida és mtsai 2007). A kapott kép a Tearscope Plus vizsgáló fejének a konkáv tükörként viselkedő meniszkusz felszínén tükröződő képe. Vizsgálataink során a digitális réslámpához csatlakoztatott készülékkel 40x nagyítási beállítás mellett készítettünk 2048x1536 felbontású fotókat a könnymeniszkuszról, melyeket jpg formátumban tároltuk. A képrögzítéskor a Tearscope Plus saját belső világításán kívül további megvilágítás, vakut nem alkalmaztunk. A képeken utólagos képmanipuláció nem történt.

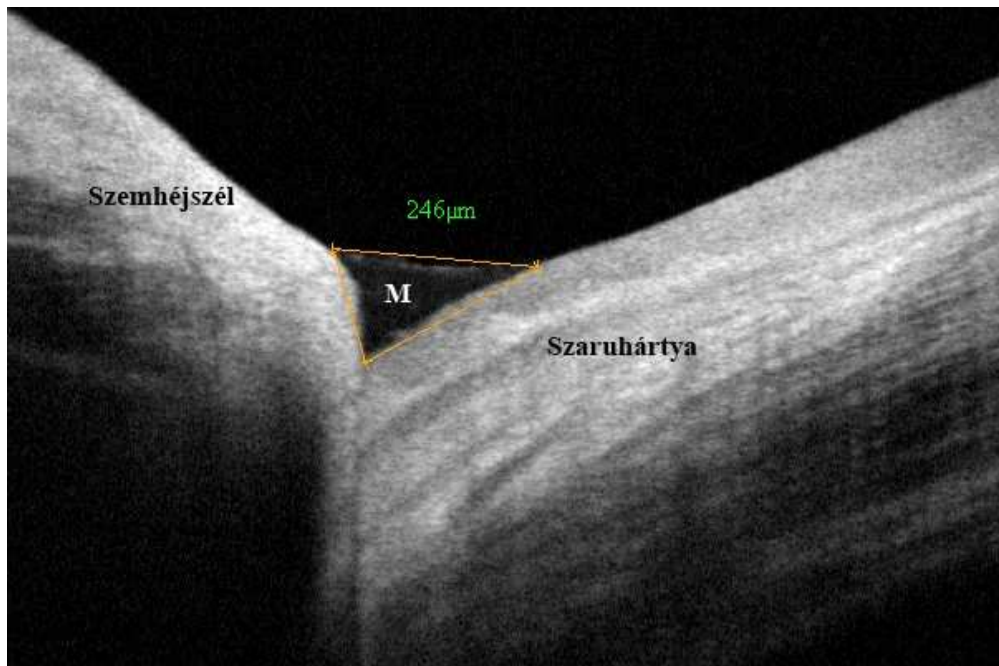
A meniszkusz magasságát Windows Photo Editor szoftver segítségével három független vizsgáló mérte le pixelben. Ismert méretű fekete-fehér sávmintáról - a könny meniszkusz fényképezésénél alkalmazott feltételek mellett - készített felvételek segítségével megállapítottuk egy pixel magasságát, amely 0,00315 mm-nek adódott.



8. ábra. A szemhéjszél menti könnymeniszkusz Tearscope Plus segítségével vizsgálva fehér sávként ábrázolódik, melynek középvonalaiban fekete csík látható.

Alsó könnymeniszkusz magasság (LTMH) mérés RTVue-100 típusú optikai koherencia tomográfal (OCT):

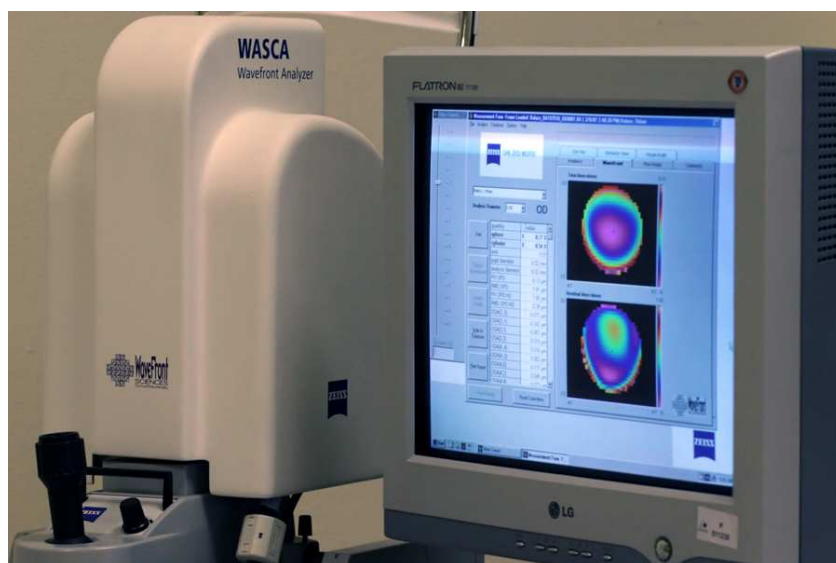
Az optikai koherencia tomográfia az alacsony koherenciájú interferometria fizikai elvét használja (Németh és mtsai 2009). Az elülső szegmentum nem invazív vizsgálatára alkalmas készülékekkel nagy felbontású keresztmetszeti kép készíthető a meniszkuszról, szaruhártyáról, az elülső csarnokról, a csarnokzugról, az irisről, és az egyes képletek biometriai adatai nagy pontossággal meghatározhatóak (Filkorn és Nagy 2010, Ibrahim és mtsai 2010, Németh és mtsai 2009, Zhou és mtsai 2009). Kutatásunkhoz RTVue-100 Fourier domain OCT (Optovue Inc., Fremont, California) készüléket használtuk. A műszerrel rövid fókuszu „corneal adaptor” használata mellett, vertikális 2 mm nagyságú metszési vonal alkalmazásával, az alsó szemhéj középvonalaiban keresztmetszeti képet készítettünk az alsó könnymeniszkuszról (9. ábra). A betegek egyenes előre tekintés mellett, felszólításra komplett pislogást végeztek, melyet követően 2-3 másodperccel készítettünk felvételt (Johnson és Murphy 2006). A keresztmetszeti képen a vizsgáló által kijelölt meniszkusz-alsó szemhéj és meniszkusz-cornea találkozási pontok alapján, a készülékbe épített szoftver segítségével meghatároztuk a meniszkusz magasságát.



9. ábra. RTVue-100 OCT készülékkel készített keresztmetszeti kép az alsó könnyemeniszkuszról (M).

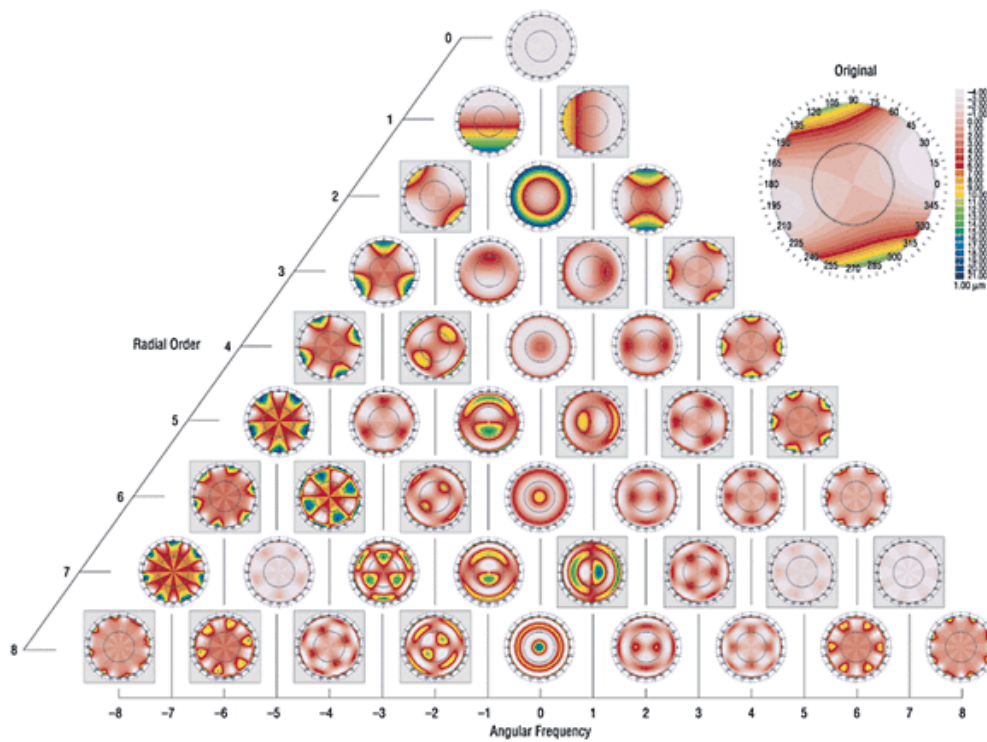
5.1.3. Hullámfront-analízis

Kutatásunk során WASCA Asclepion Zeiss (Wavefront Analyzer, SW 1.41.6.; Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany), Hartman-Shack típusú hullámfront-analizátor készüléket alkalmaztunk (10. ábra).

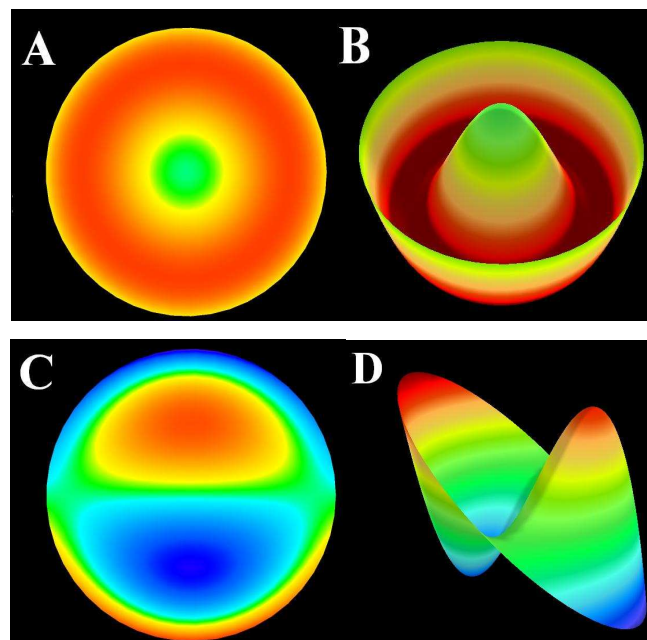


10. ábra. A WASCA Asclepion Zeiss hullámfront-analizátor

A hullámfront-analizátor monokromatikus, alacsony energiájú infravörös lézer síkhullámot vetít a vizsgált szembe, majd detektálja a szemből emittálódó, törőközegeinek hibái miatt torzult síkhullámot, és egy reguláris referencia-síkhullámhoz viszonyított eltéréseit vizsgálja (Nagy és mtsai 2002). A szemből kilépő síkhullám a hullámfront készülék szenzorában elhelyezkedő lencserendszeren keresztül pontokból álló mintázatként leképeződik. A mintázat tartalmazza a beeső síkhullám fázis- és intenzitás-különbségeiből származó információkat, melyet hullámfront képként jelenít meg a készülék (Nagy és mtsai 2002). A hullámfront kép mutatja a vizsgált teljes szem aberrációit, melyeket a Zernicke-féle polinomok segítségével jellemezhetünk (11. ábra). A hullámfront mérés segítségével vizsgálhatjuk az alacsonyabb rendű, szferocilindrikus aberrációkon túl a magasabb rendű aberrációkat, melyek a szem finomabb fénytörési hibáit mutatják. Az egyes magasabb rendű aberrációk nem egyenrangúak a látás minősége szempontjából (Applegate és mtsai 2002). A szférikus (Z^4_0) és coma (Z^3_{-1} , Z^3_1) jellegű aberrációk a mértéküket és jelentőségüket tekintve kiemelkednek a magasabb rendű aberrációk közül (Salmon és Van de Pol 2006, Wang és Koch 2003) (12. ábra). A könnyfilm-dinamika hatásai jellegzetesen a coma-jellegű aberrációk változásaiban mutatkoznak meg (Montés-Micó és mtsai 2004a, Montés-Micó és mtsai 2005). Az aberrációk egyes csoportjait matematikailag a polinomok koefficienseiből számolt úgynevezett RMS (közéértékek négyzetösszegének négyzetgyöke) értékkel jellemezhetjük (Nagy és mtsai 2002).



11. ábra. Zernike polinomok nyolcadik rendig ábrázolva (Smolek és mtsai 2002).



12. ábra. A szférikus aberráció (Z_4^0) (A, B) és a vertikális coma (Z_3^{-1}) (C, D) két- és háromdimenziós képe.

Kutatásunkban az alábbi RMS értékeket vizsgáltuk:

HOA (higher order aberration) RMS (root mean square): Harmadiktól a hatodik rendbe tartozó magasabb rendű aberrációs koefficiensből számolt RMS érték.

Coma RMS: Z_3^1 , Z_3^{-1} , Z_5^1 , Z_5^{-1} koefficiensből számolt RMS (Salmon és Van de Pol 2006).

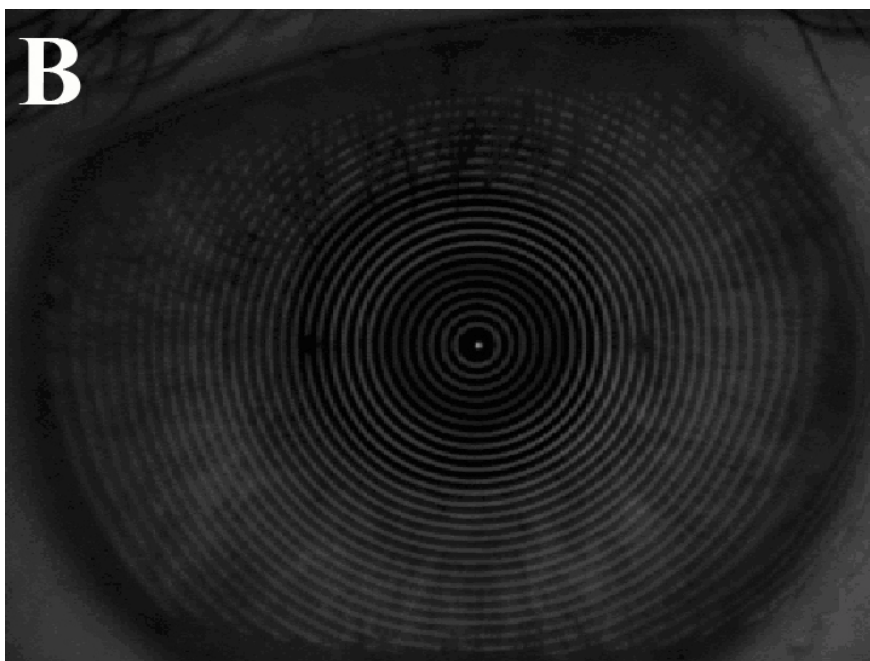
Szférikus RMS: Z_6^0 és a Z_4^0 koefficiensből számolt RMS (Salmon és Van de Pol 2006).

A kutatásunkhoz használt készülék speciális, egyénileg beépített szoftvere segítségével alkalmassá vált nagy sebességű, 5-7 felvétel/másodperc gyakoriságú hullámfront kép rögzítésére (Németh és mtsai 2004). A készülék nem volt képes rá, hogy egységes időközönként készítsen felvételeket, azonban valamennyi kép rögzítésének pontos időpontját századmásodperc pontossággal megőrizte. Vizsgálatunk során, elsötétített szobában, a résztvevők jobb szeméről 150 hullámfront mérést tartalmazó sorozatfelvételt készítettünk. A résztvevők a felvételek indításakor felszólításra komplett pislogást végeztek, a mérés további részében arra kértük ismételt pislogást már ne végezzenek. Amennyiben a felvételen nem volt észlelhető, vagy csupán részleges volt az első pislogás, illetve, ha a résztvevőnél a felvétel során további akaratlan pislogást, fej- vagy szemmozgást tapasztaltunk, akkor ismételt felvételt készítettünk. A felvételek első, a felszólításra végzett komplett pislogástól számított 15 másodpercét értékeltük. A készülék szoftvere segítségével hatodik rendig meghatároztuk a magasabb rendű aberrációkat 4 mm-es pupilla átmérőre. Az aberrációk koefficiensait felhasználva meghatároztuk a HOA, Coma és Szférikus RMS értékét.

5.1.4. Corneatopográfia

Corneatopográfias vizsgálat alatt a szaruhártya törőerejének és görbületi sugarának a szaruhártya egész területén történő meghatározását, térképszerű ábrázolását értjük (Berta és mtsai 1994). Kutatásunkhoz a Placido elven működő TMS-1 típusú (TMS-1; Computed Anatomy Inc., New York, NY) corneatopográfot használtuk (13.A ábra). A TMS-1 készülék vizsgálófejében 25 koncentrikus gyűrű alakban, 128 meridiánban elrendeződő zöld fényforrások helyezkedik el, melyek képe a vizsgált szaruhártya felszínén tükröződik (13.B ábra). A készülék ezt a tükröződő mintázatot rögzíti és a 6400 vizsgálati pont helyzetének azonosítása alapján a tükröződő kép

torzulását meghatározza, valamint a vizsgáló részére térképszerűen ábrázolja a szaruhártya görbületét és törőerejét (TMS-1 Technical training 1994).



13. ábra. TMS-1 corneatopográf (A). A corneatopográf vizsgálófejében elhelyezkedő gyűrű alakú fényforrások szaruhártyán tükröződő képe (B).

A szemfelszín egyenletességének, szabályosságának jellemzésére két, a topográfiai törőerőterkép alapján számolt jelzőszámot alkalmaztunk.

SRI (surface regularity index): a centrális szaruhártya felszín egyenletességét jellemzi. Az SRI értékének meghatározásánál a készülék (a belső 10 gyűrű területén, mind a 256 hemimeridiánban) egy adott mérési pontban és a szomszédos (belsőbb illetve külsőbb gyűrűn elhelyezkedő) pontokban meghatározott törőerő értékek átlaga közötti különbséget méri, a törőerő lokális ingadozását elemzi (Wilson és Klyce 1991a, Wilson és Klyce 1991b).

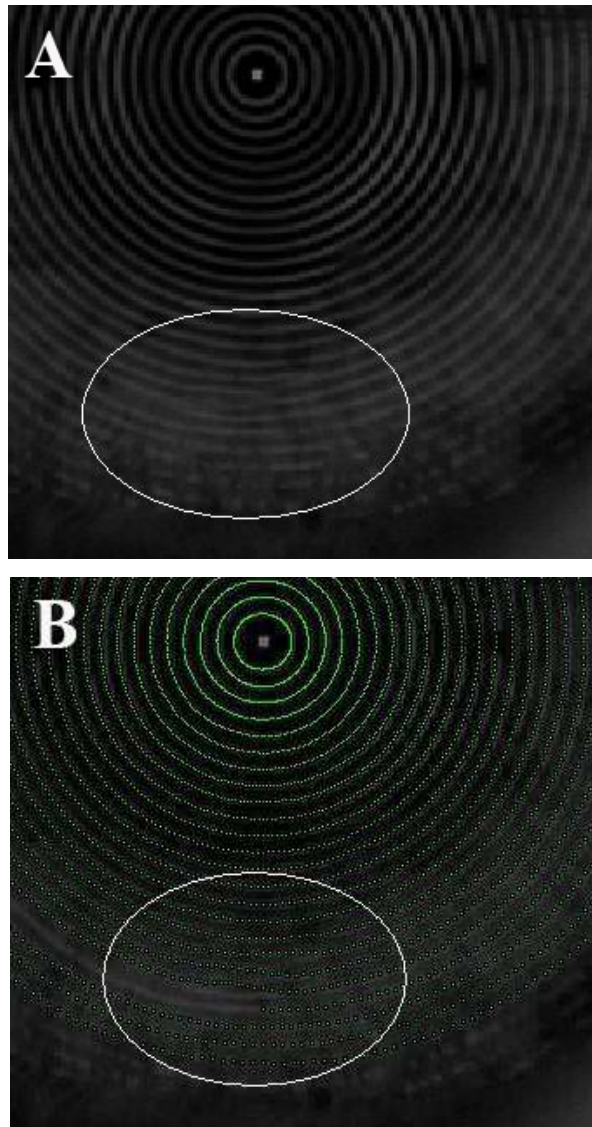
SAI (surface asymmetry index): A teljes vizsgált felszín aszimmetriáját írja le. Az egyes gyűrűk egymással átellenes pontjaiban mért törőerő értékek közötti különbségek súlyozott átlagából számolja a készülék (Wilson és Klyce 1991a, Wilson és Klyce 1991b).

Nagy sebességű videotopográfia:

A szemfelszín pislogást követő változásaink elemzéséhez a Semmelweis Egyetem és a Számítástechnikai és Automatizálási Kutató Intézet (SZTAKI) együttműködése révén továbbfejlesztett TMS-1 készüléket használtuk, amely alkalmassá vált nagy sebességű, 1-10 felvétel/másodperc gyakoriságú topográfiai kép rögzítésére (Németh és mtsai 2002). A továbbfejlesztett készülék TMS-1 corneatopográfából és egy hozzá speciálisan csatlakoztatott kiegészítő számítógépből áll, melynek egyéni fejlesztésű programja alkalmas a corneatopográf által látott kép adott gyakorisággal történő rögzítésére. A rögzítést követően az adatokat a corneatopográf adatbázisába visszamásolástuk, és a sorozatfelvételeket az eredeti számolási algoritmusok alkalmazásával, de egy szintén egyedi fejlesztésű program segítségével elemeztük. A speciális rögzítő szoftver nem képes a szemmozgások követésére, így a vizsgálat során a résztvevők tekintetének folyamatos fixálását igényli, és az esetleges finom fixációs hibák az elemzés során manuálisan korrigálhatóak. A felvételek elemzése során a készülék meghatározta az egyes mérésekből kalkulált szaruhártya törőerőterképét, valamint a felszínre jellemző topográfiai indexeket. A készülék a topográfiai mérőszámokat csupán a képernyőn jeleníti meg, amelynek további manuális rögzítése szükséges.

A topográfias felvételek további, utólagos elemzésére, a corneális magasabb rendű aberrációk meghatározására a kereskedelmi forgalomban kapható VOL-CT szoftvert (VOL-CT version 6.89, Sarver and Associates Inc., Carbondale, IL, USA) alkalmaztuk. Vizsgálatunk során 3 felvétel/másodperc gyakoriságú sorozatfelvételeket készítettünk, melyek indítását követően a résztvevők felszólításra végzett komplett pislogást végeztek és ezt követően folyamatos fixálás mellett hozzávetőleg 15-20 másodperces felvételt készítettünk a résztvevők jobb szeméről. Minden sorozat esetén az első felvételt kizártuk az elemzésből az esetlegesen még részleges szemnyitásból, a bulbus szemnyitást követő korai, a fixációt megelőző finom szemmozgásaiból származó mérési bizonytalanság miatt. A rögzített felvételek pislogástól számított 10 másodpercét elemeztük. A rögzített sorozatok közül az elemzésből kizártuk azokat, melyek feldolgozásakor azt tapasztaltuk, hogy a kezdeti pislogás nem volt egyértelműen detektálható, a felvétel során a résztvevő akaratlanul pislogott, a rögzített topográfias kép bármely átmérője kevesebb volt, mint 4mm, vagy kifejezetten irreguláris gyűrűmintázat alakult ki a könnyfilm felszakadása miatt (14. ábra).

A TMS-1 corneatopográf saját szoftverének segítségével meghatároztuk az egyes felvételekhez tartozó SRI és SAI értékeket. A feldolgozott topográfias felvételeket VOL-CT szoftver segítségével ismételtelen elemeztük, és meghatároztuk a 4mm-es átmérőre vonatkoztatott corneális magasabb rendű aberrációkat, majd kiszámoltuk a HOA RMS, a Coma RMS és a Szférikus RMS értékét minden felvétel esetén.



14. ábra. A könnyfilm szabálytalanná válása miatt (A) a topográfias felvételen a tükröződő gyűrűk felismerése pontatlan lehet (B).

5.1.5. Komplement aktiváció vizsgálata könnyben

Az allergiás gyulladás a komplement rendszer aktivációjával jár (Bonini és mtsai 1989, Mezei és mtsai 2001). A gyulladásos folyamatok aktivitásának jellemzése érdekében C3a aktivált komplement mennyiségének mérését végeztünk. Üveg kapilláris segítségével a külső szemzúgból – a bulbust lehetőség szerint nem érintve – nem reflexes könnymintát gyűjtöttünk. A könnymintában a C3a-desArg komplement aktivációt kereskedelmi forgalomban kapható ELISA kit (Quidel®, San Diego, US)

segítségével határoztuk meg. A C3a mennyiségének méréséhez olyan monoklonális antitesteket alkalmaztunk, melyek a C3a neo-epitójához kötődtek.

5.2. ETIKAI ENGEDÉLY

Vizsgálatainkat a Helsinki Deklaráció elveinek betartása mellett, a Semmelweis Egyetem Kutatásetikai Bizottsága által engedélyezett kutatási terv alapján végeztük. A résztvevők a részletes tájékoztatást és írásos beleegyező nyilatkozat aláírását követően vettek részt kutatásainkban.

5.3. VIZSGÁLATI PROTOKOLLOK

5.3.1. Könnyfilm jellemzők és száraz szem panaszok szezonális allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő betegeknél pollen szezonon kívüli időszakban.

5.3.1.1. Vizsgált betegcsoport

Vizsgálatunkba 41 (18 szezonális allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő és 24 nem allergiás) személyt vontunk be. Az allergiás betegek esetén a beválogatási kritériumok a következők voltak: a legalább két parlagfű szezonon keresztül tapasztalt allergiás szemgyulladás, a Prick-bőrteszttel igazolt parlagfű allergénnel szembeni hiperszenzitivitás, a szezonon kívüli időszakban tapasztalt panaszmentesség. Kizárási kritériumok a teljes vizsgált betegcsoportban: a rossz együttműködő képesség, a dohányzás, az anamnézisben szereplő szemészeti műtét, a szemfelszín állapotát tartósan érintő megbetegedés, aktív szemészeti betegség illetve kezelés, rendszeres kontaktlencse viselés. A résztvevők közül 36 személy felelt meg a vizsgálati kritériumoknak. 13 allergiás beteget (5 nő és 8 férfi, átlag életkor: $24,0 \pm 8,02$ év) és 23 (16 nő és 7 férfi, átlag életkor: $28,04 \pm 2,31$ év) normál kontroll személyt vizsgáltunk.

5.3.1.2. A vizsgálat menete

A résztvevőket, két egymást követő évben, novembertől májusig terjedő időszakban vizsgáltuk. Valamennyi résztvevőt kikérdeztünk az aktuálisan tapasztalt szempanaszaikról (viszketés, idegentest érzés, égő érzés, könnyezés, szem szárazság,

szemhéjduzzanat, szem vörösség). Az egyes panaszok gyakoriságát 0-4 –ig tartó skálán (1=soha, 2=2-3-szor hetente, 3= szinte minden nap, 4=folyamatosan), a panasz erősségét 1-10-ig (1= nagyon enyhe, 10 kifejezetten súlyos) tartó skálán jellemezték. Valamennyi résztvevő jobb szemét vizsgáltuk. Tearscope Plus® segítségével 5 különböző pislogást követően digitális réslámpa fotót készítettünk a résztvevők könnyfilm lipid mintázatáról és alsó könnymeniszkuszáról. A könnyfilm lipid rétegének mintázatát és a LTMH értékét az 5.1.2. pontban leírtak alapján három független vizsgáló értékelte. A vizsgált személyeknél egymást követően háromszor ismételt NIBUT mérést végeztünk.

5.3.1.3. Statisztikai elemzés

Az egyes panaszokat jellemző pontszámot a súlyosságot és a gyakoriságot jelző pontérték szorzataként számoltuk, majd panaszok pontértékének összegével jellemeztük az egyes betegeket. A lipid mintázat valamint a meniszkusz magasság esetén felvételenként meghatároztuk a vizsgálók értékelésének mediánját valamint átlagát, a személyenként készített öt felvétel eredményéből, pedig szintén a medián illetve az átlag kiszámításával meghatároztuk az egyes személyekre jellemző értéket. Valamennyi résztvevőnél a háromszor ismételt NIBUT mérés átlagával számoltunk. Az allergiás és a kontroll csoport panaszainak összpontszámát, az átlagos LTMH és az átlagos NIBUT értéket Mann-Whitney-próba segítségével hasonlítottuk össze. A két vizsgálati csoport lipid mintázatának összehasonlítását khi-négyzet-próbával végeztük el. A lipid mintázat, az LTMH és a NIBUT értékek közötti kapcsolatot Spearman-féle illetve Kendall tau-b rangkorrelációs próba segítségével vizsgáltuk.

5.3.2. A könnyben mért komplement aktiváció mértéke szezonális allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő betegeknél pollen szezonon kívüli időszakban és kapcsolata a könnyfilm paraméterekkel

5.3.2.1. Vizsgált betegcsoport

A betegcsoport megegyezik az 5.3.1.1. pontban leírt vizsgálatával.

5.3.2.2. A vizsgálat menete

Valamennyi résztvevő esetén üveglencsés segítségével nem reflexes könnymintát gyűjtöttünk, melyben az 5.1.5. pontban leírt módszer segítségével meghatároztuk az aktivált C3a komplement mennyiségét. Négy kontroll személy esetén nem sikerült elegendő mennyiségű könnymintát gyűjteni.

5.3.2.3. Statisztikai elemzés

Az allergiás és a kontroll csoportban mért C3a szintet Mann-Whitney-próba segítségével hasonlítottuk össze. A C3a és a vizsgált könnyfilm paraméterek (lipid mintázat, LTMH, NIBUT) közötti kapcsolatot Spearman-féle illetve Kendall tau-b rangkorrelációs próba segítségével vizsgáltuk.

5.3.3. A könnymeniszkusz magasság megítélésének megbízhatósága

5.3.3.1. Vizsgáltban résztvevők

A kutatás első részében vizsgált betegcsoport megegyezik az 5.3.1.1. pontban leírt vizsgálatával. A kutatás második részében 14 (8 nő, 6 férfi, átlag életkor $36,6 \pm 7,7$ év) személy vett részt. A vizsgálati csoport részleges átfedést mutatott az első vizsgálati részben szereplő populációval. Tekintettel a vizsgálat technikai jellegű célkitűzésére a jó kooperáción kívül további beválogatási illetve kizárási kritériumot nem állítottunk fel.

5.3.3.2. A vizsgálat menete

Az első vizsgálati részben a résztvevőknél Tearscope Plus segítségével - 5 különböző pislogást követően - az alsó meniszkuszról készített digitális réslámpa fotót 3 független vizsgáló elemezte. A felvételeket a pislogást követően 2-3 másodperccel

készítettük, tekintettel a meniszkusz magasság szemnyitást követő változékonyságára (Johnson és Murphy 2006). A vizsgálók a képek elemzés során Windows Photo Editor program segítségével 100%-os nagyítás mellett, hozzávetőleg 6h-nál meghatározták a fehér sávként megjelenő könnymeniszkusz magasságát. Pár hónap elteltével egy – az elemzési feltételeket pontosító - megbeszélést követően a három vizsgáló ismételten értékelte a felvételeket. Ezúttal 25% nagyítás mellett egy 250 pixel szélességű négyszöget helyeztek el a szoftver segítségével el a pupilla és az iris mintázat alapján megítélt 6h-ás pozícióban, ezt követően 100%-os nagyítás mellett a négyszög középvonalában, annak magasságát úgy változtatták, hogy az megfeleljen az adott helyen látható fehér sáv magasságának. Amennyiben a fehér sáv szélei elmosódottan ábrázolódtak, az átmeneti zóna közepén kellett a mérési pontokat pozícionálni.

A vizsgálat második részében 14 résztvevő alsó könnymeniszkuszáról Tearscope Plus háromszor ismételt, és RTVue-100 OCT készülék segítségével egy-egy keresztmetszeti képet készítettünk, melyeken ugyanaz a vizsgáló meghatározta a meniszkusz magasságát.

5.3.3.3. Statisztikai elemzés

A vizsgálat első felében mind a megbeszélés előtt, mind utána Friedman-próba segítségével összehasonlítottuk a három vizsgáló által mért eredményeket, valamint Spearman-féle rangkorrelációs próba alkalmazásával az eredmények közötti korrelációt vizsgáltuk. A mérési eredményekből meghatároztuk a pislogások közötti különbségből, illetve a vizsgálók közötti különbségből számolt variációs együtthatót ($COV = (sd/átlag) * 100$). A vizsgálók eredményeit felvételenként átlagolva személyenként 5 adatot nyertünk, amelyek az egyes pislogáshoz tartozó meniszkusz magasságot jellemzik az adott személy esetén. A kapott 5 adat átlagát és szórását felhasználva határoztuk meg a pislogások közötti COV értékét. Az egy adott személyhez tartozó felvételekről egy adott vizsgáló által mért értékeket átlagolva személyenként 3 adatot nyerünk, melyek a három vizsgáló három különböző véleményét tükrözik, ebből határoztuk meg a vizsgálók közötti COV értéket. A megbeszélés előtt és után a pislogásokra, illetve a vizsgálókra jellemző COV értékeket hasonlítottuk össze Wilcoxon előjeles rangpróba alkalmazásával.

A második vizsgálati részben az RTVue-100 OCT és a Tearscope Plus segítségével kapott eredmények közötti összefüggést Spearman-féle rangkorrelációs próbával és Wilcoxon előjeles rangpróbával elemeztük. A Tearscope Pluszal mért meniszkusz magasság OCT módszerhez viszonyított torzításának megítéléséhez Blant-Altman plot analízist alkalmaztunk.

5.3.4. A corneatopográfiás indexek és a corneális magasabb rendű aberrációk pislogást követő változásai

5.3.4.1. Vizsgáltban résztvevők

A vizsgálati csoport megegyezett az 5.3.1.1. pontban bemutatott vizsgálat kontroll csoportjával. A 23 résztvevő közül egy esetében a sorozatfelvételek során jelentkező heves pislogás miatt, több próbálkozás után sem sikerült értékelhető felvételt készítenünk.

5.3.4.2. A vizsgálat menete

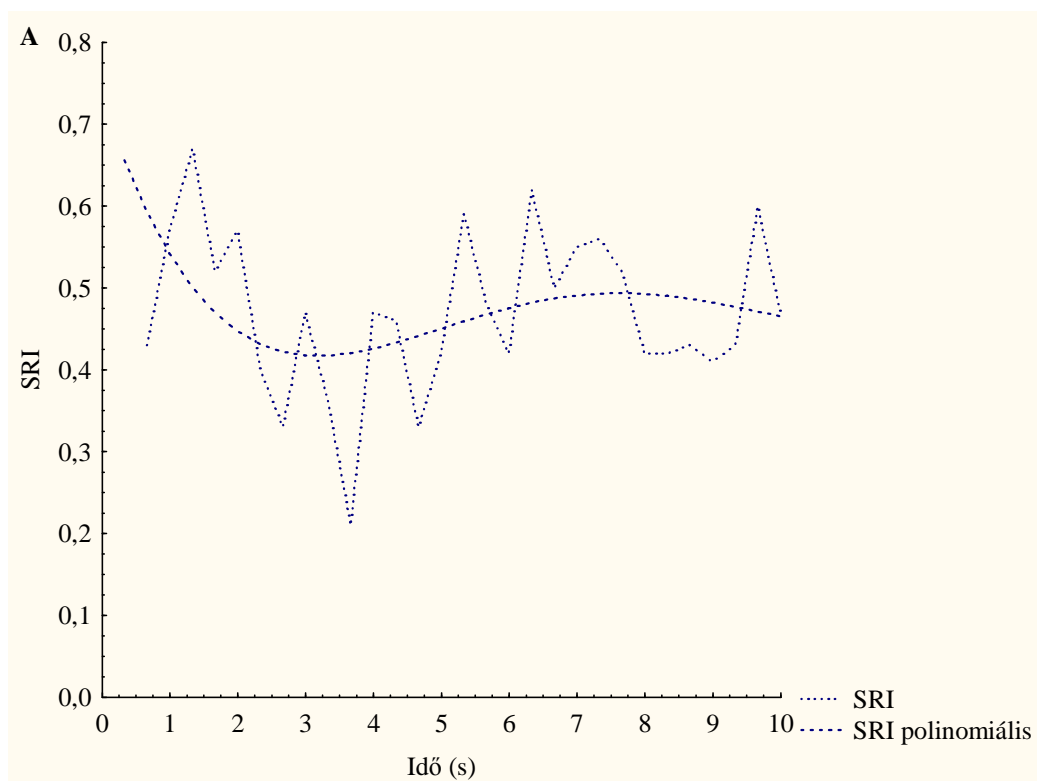
A résztvevőkről az 5.1.4. fejezetben ismertetett módszerrel négy sorozatfelvételt készítettünk, néhány perces szünetek meghagyása mellett. A TMS-1 saját beépített szoftverével valamint VOL-CT szoftver segítségével a felvételek alapján meghatároztuk a SRI, SAI indexek valamint a HOA RMS, Coma RMS és Szférikus RMS értékek pislogást követő változásait.

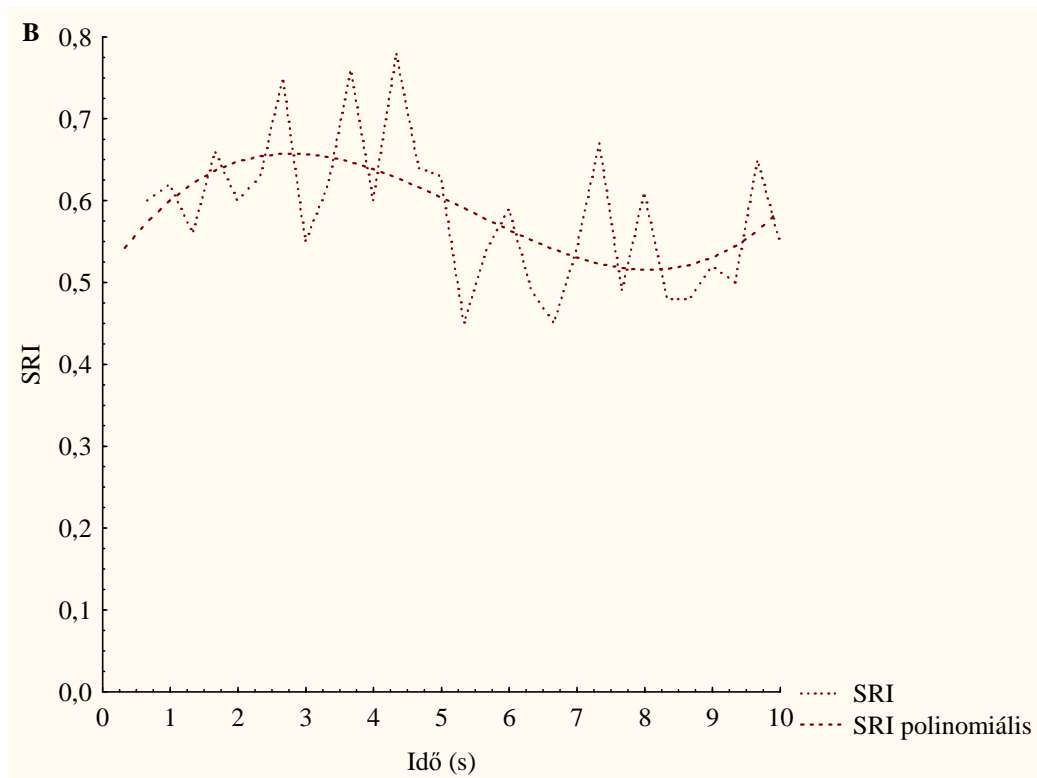
5.3.4.3. Statisztikai elemzés

A vizsgált paraméterek pislogást követő változásait leíró görbék első 10 másodpercét elemeztük, és a görbékre negyedrendű polinomiális trendvonalakat illesztettünk a polinomiális regresszió módszerével. A polinomiális trendek lefutása alapján három típusút különböztettünk meg. Azokat a trendeket, amelyek a szemnyitást követően csökkenést mutattak és korai szignifikáns (legalább 10 %-os csökkenés) minimum értéket vettek fel 1-es típusú trendeknek neveztük (15.A ábra). A kezdeti növekedést jelző és korai szignifikáns (legalább 10 %-os növekedés) maximumot mutató trendeket 2-es típusba soroltuk (15.B ábra). A további lefutási típusokat 0-ás típusként jellemeztük. A típusok elkülönítésének alapja a korábbi közleményekben kimutatott – az 1-es típusú trendhez hasonlító- pislogást követő változási mintázat

felkeresése volt (Németh és mtsai 2002, Montés-Micó és mtsai 2004a). Az 1-es típusú trendek esetén meghatároztuk a korai minimum bekövetkezésének idejét és annak értékét. A vizsgálatban résztvevőkről készült ismételt felvételek típusa alapján meghatároztuk az egyes személyekre jellemző trendtípust. Amennyiben valamelyik résztvevőnél az egyes előforduló trendtípusok az ismétlések során azonos gyakorisággal jelentkeztek, ezen résztvevőket egy negyedik, jellemző trenddel nem rendelkező csoportba soroltuk.

Meghatároztuk az egyes topográfias indexek valamint magasabb rendű aberrációk esetén az egyes jellemző trendtípusok gyakoriságát. Kiszámoltuk az 1-es típusú trendek minimum értékét és minimum eléréséhez szükséges idő átlagát paraméterenként. Spearman féle illetve Kendall tau-b rangkorrelációs próba alkalmazásával vizsgáltuk az egyes paraméterek esetén az 1-es típusú trendekhez tartozó minimum idők közötti kapcsolatot, valamint a minimum idők és az 5.3.1. pontban bemutatott vizsgálat során meghatározott NIBUT, LTMH és lipid mintázatok közötti összefüggést.





15. ábra. A szemnyitást követően csökkenést mutató és korai szignifikáns (legalább 10 %-os csökkenés) minimum értéket elérő trendeket 1-es típus trendnek neveztük (A). A kezdeti növekedést és korai szignifikáns (legalább 10 %-os növekedés) maximumot mutató trendeket 2-es típusba soroltuk (B).

5.3.5. A könnyfilm lipid réteg áramlási idő értéke normál populációban, és az áramlási idő kapcsolata egyéb könnyfilm jellemzőkkel

5.3.5.1. Vizsgáltban résztvevők

A vizsgálati csoport megegyezett az 5.3.1.1. pontban bemutatott vizsgálat kontroll csoportjával.

5.3.5.2. A vizsgálat menete

A résztvevőknél az 5.1.2. pontban ismertetett módszer segítségével felvételt készítettünk a könnyfilm lipid rétegének pislogást követő mozgásáról. Valamennyi résztvevőnél három felvételt készítettünk, melyeket három független vizsgáló értékelt,

akik meghatározták a pislogás és a látható lipid mozgás megszűnése között eltelt időt, melyet a továbbiakban lipid áramlási időnek nevezünk.

5.3.5.3. Statisztikai elemzés

Meghatároztuk a vizsgált csoportra jellemző átlagos lipid áramlási időt. Wilcoxon előjeles rangpróba valamint Mann-Whitney-próba segítségével vizsgáltuk a három vizsgáló által meghatározott lipid áramlási idő közötti különbséget. A vizsgálók eredményei közötti korreláció mértékét Spearman-féle rangkorrelációs próba segítségével határoztuk meg. Szintén Spearman-féle rangkorrelációs próba alkalmazásával vizsgáltuk a lipid áramlási idő és az 5.3.4. pontban ismertetett vizsgálat során mért, topográfias indexekre valamint corneális magasabb rendű aberrációkra jellemző, az 1-es típusú változásai mintázatoknál meghatározott minimum idők közötti kapcsolatot. A lipid mintázat, a LTMH és a NIBUT értékek valamint a lipid áramlási idő közötti összefüggést Kendall tau-b, illetve Spearman-féle rangkorrelációs próbákkal vizsgáltuk.

5.3.6. Hullámfront-analizátorral mért szferocilindrikus törőerő valamint a magasabb rendű aberrációk pislogást követő változásai.

5.3.6.1. Vizsgálatban résztvevők

Kutatásunk során 42 egészséges résztvevőt válogattunk be. Kizárási kritérium volt: a szemészeti sérülés illetve műtét, az akut allergiás kötőhártya-gyulladás, a keratoconus, a szürkehályog, a diabetes mellitus, a lágyszemlencse viselés a vizsgálatot megelőző három napban. 38 résztvevő (20 nő, 18 férfi, átlag életkor $25,1 \pm 2,6$ év) esetén sikerült értékelhető hullámfront felvételsorozatot készítenünk.

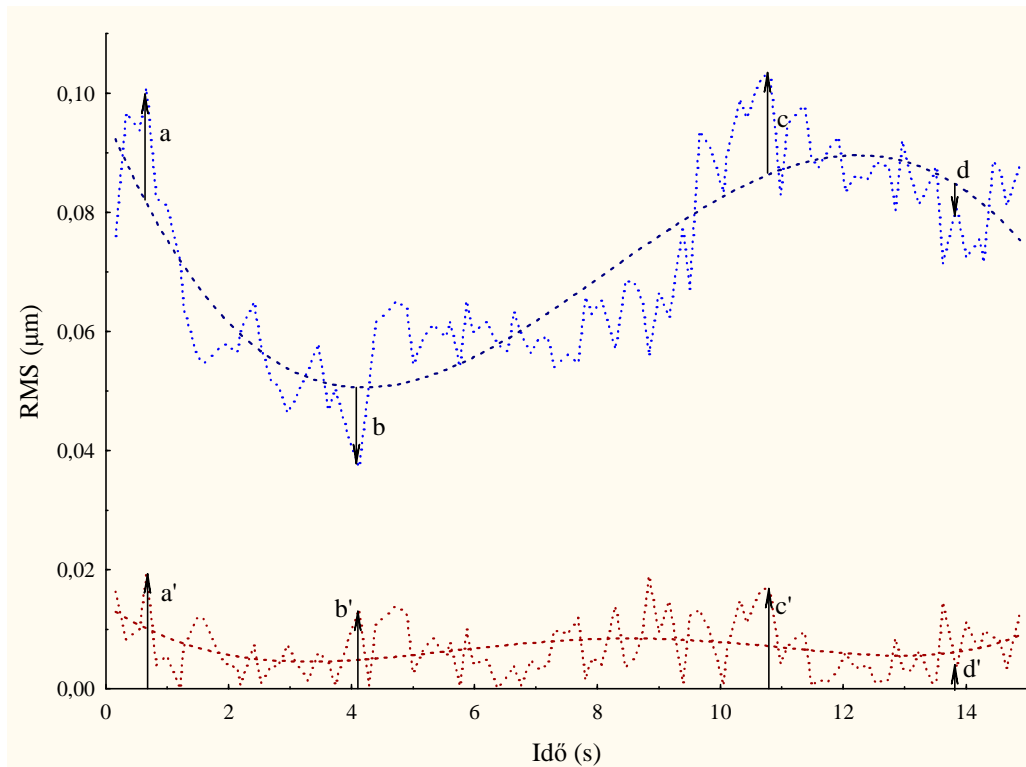
5.3.6.2. A vizsgálat menete

A résztvevőkről az 5.1.3. pontban leírt módszer segítségével sorozat hullámfront mérést készítettünk. A Wasca Asclepion Zeiss hullámfront-analizátor által 4 mm-es pupilla átmérőnél mért magasabb rendű aberrációk felhasználásával meghatároztuk a HOA, Coma és Szférikus RMS értékeket.

5.3.6.3. Statisztika

A változások értékeléséhez először egy csoport szintű adatelemzést végeztünk. A mért szferocilindrikus refrakciók, a HOA, Coma és Szférikus RMS értékek változásának értékelése során a felszólításra végzett pislogástól számított 15 másodperces időtartamban mért értékekből három másodperces időszakokra vonatkoztatva meghatároztuk a mért értékek átlagát, valamint az adott időszakban a mért eredmények értéktartományának szélességét. Az öt három másodperces időszakra számolt átlagokat és az értéktartományok szélességét előjelpróbával hasonlítottuk össze.

A szferocilindrikus refrakciók, a HOA, Coma és Szférikus RMS értékek változásait egyéenként is értékeltük. A változási görbékre polinomiális regresszió segítségével ötöd rendű polinomiális trendvonalakat illesztettünk, melyeket érték-trendeknek nevezünk. A valós mért eredmények érték-trendtől való eltérését az idő függvényében szintén ábrázoltuk, melyre ismét ötöd rendű polinomiális trendvonalat illesztettünk (16. ábra). Az érték-trendtől való eltérésre illesztett polinomiális trendeket szórás-trendeknek nevezünk. Az érték- és szórás-trendeket lefutásuk alapján csoportokba soroltuk. A kezdeti, szignifikáns (legalább 10 %-os) minimum vagy maximum értékeket felvevő trendeket reguláris trendeknek nevezük. A kezdeti szignifikáns minimumot mutató reguláris trendeket 1-es típus trendeknek, a kezdeti szignifikáns maximumot mutató reguláris trendeket 2-es típusú trendeknek nevezük. Az egyéb lefutást mutató érték- illetve szórás-trendeket irreguláris trendeknek nevezük. A reguláris trendek között az 1-es illetve 2-es típusú trendek megoszlási arányát binomiális teszttel vizsgáltuk valamennyi mért paraméter esetén.



16. ábra. A vizsgált paraméterek szemnyitást követő változásait leíró görbére (kék pontozott vonal) ötöd rendű polinomiális trendvonalat illesztettünk (kék szaggatott vonal), melyet érték-trendnek neveztünk. Az eredeti mért eredmények érték-trendtől való eltérését (a, b, c, d) az idő függvényében ábrázoltuk (a', b', c', d', piros pontozott vonal), melyre ismételten ötöd rendű polinomiális trendet illesztettük (piros szaggatott vonal), melyet szórás-trendnek neveztünk.

5.3.7. A szferocilindrikus törőerő és a magasabb rendű aberrációk változékonysága és a könnyfilm állapota közötti kapcsolat

5.3.7.1. Vizsgáltban résztvevők

A vizsgálati csoport megegyezik az 5.3.6.1. pontban szereplő vizsgálati csoporttal.

5.3.7.2. A vizsgálat menete

Az 5.1.3. pontban ismertetett módszer segítségével a résztvevők esetén nagy gyakoriságú sorozat hullámfront mérést végeztünk, és az 5.3.6.3. pontban leírt elemzési módszer segítségével megvizsgáltuk a szferocilindrikus refrakció, valamint a HOA, Coma és Szférikus RMS értékek szemnyitást követő változásának mintázatát.

Valamennyi résztvevőnél fluoreszcein festés segítségével meghatároztuk a könnyfilm felszakadási időt (BUT), valamint Schirmer-próbát végeztünk.

5.3.7.3. Statisztika

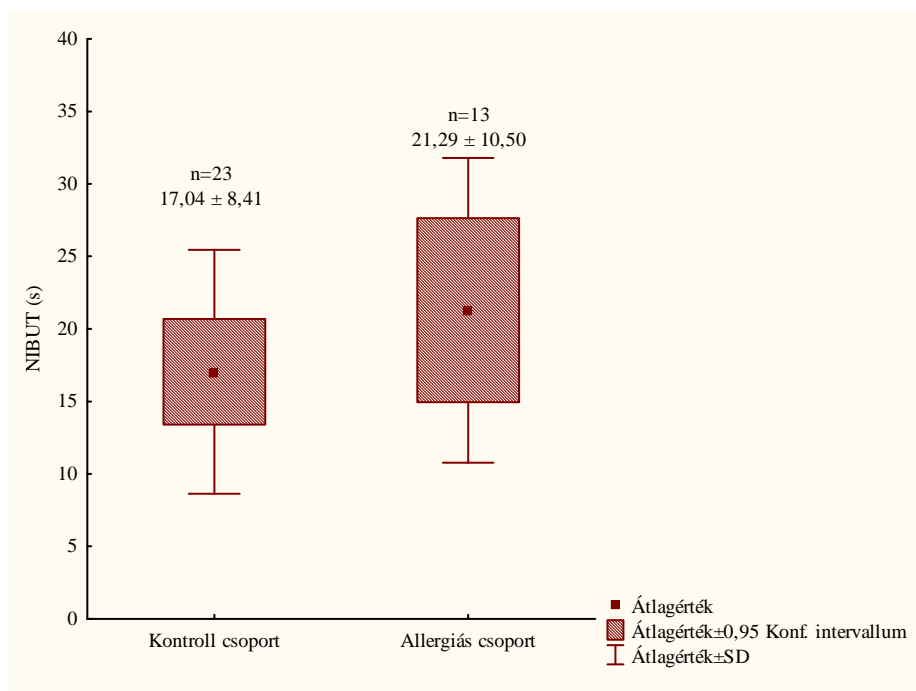
A résztvevőket a BUT mérés és a Schirmer-próba eredményei alapján kóros, illetve normál könnyfilm státuszú csoportba soroltuk. A kóros könnyfilm státusz kritériuma volt a 10 másodperc alatti BUT vagy 10mm/5 perc érték alatti Schirmer-próba eredmény. A két csoportban az 5.3.6.3. pontban ismertetett elemzési módszer segítségével meghatároztuk az 1-es, valamint a 2-es típusú mintázatok gyakoriságát valamennyi vizsgált paraméter esetén. A gyakorisági eloszlásokat a kóros és normál könnyfilm státuszú csoport között Fisher-féle egzakt próbával elemeztük. A normál könnyfilm státuszú csoportban meghatároztuk az 1-es típusú érték- és szórás-trendek esetén a pislogástól a kezdeti szignifikáns minimum érték eléréséhez szükséges időt.

A kutatásaink során végzett statisztikai elemzésekhez Statistica 7.1, valamint SPSS 15.0 statisztikai szoftvereket használtunk, a 0,05-nél kisebb p-értéket tekintettük szignifikánsnak, és többszörös összehasonlítás esetén a szignifikancia szint korrekcióját alkalmaztuk.

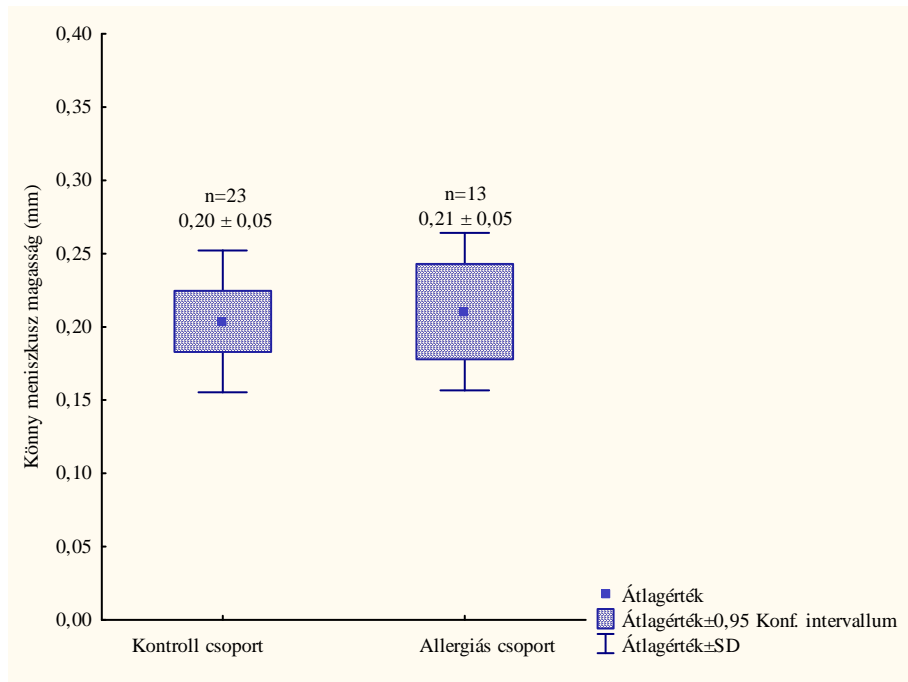
6. EREDMÉNYEK

6.1. Könnyfilm jellemzők és száraz szem panaszok szezonális allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő betegeknél pollen szezonon kívüli időszakban

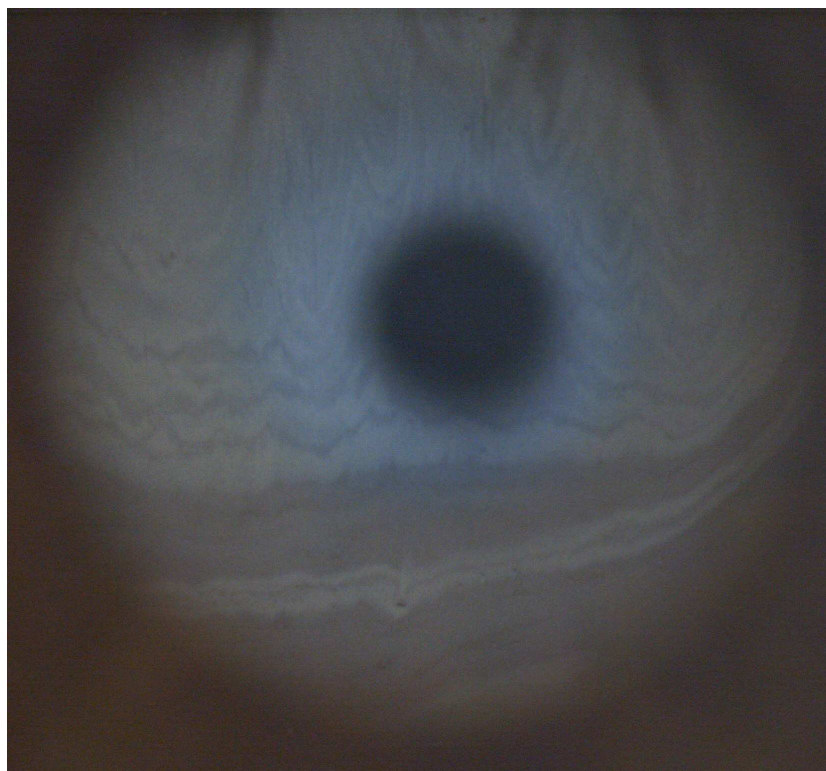
Az átlagos NIBUT $17,04 \pm 8,41$ másodperc, az LTMH pedig $0,20 \pm 0,05$ mm volt a kontroll, $21,29 \pm 10,5$ másodperc és $0,21 \pm 0,05$ mm az allergiás vizsgálati csoportban. Az eredmények nem mutattak statisztikailag szignifikáns különbséget a két vizsgált populáció között ($p_{\text{NIBUT}}=0,223$, $p_{\text{LTMH}}=0,869$, Mann-Whitney-próba) (17-18. ábra). Mindkét vizsgálati csoportban a legnagyobb gyakorisággal a hullám jellegű lipid mintázat volt tapasztalható (19. ábra), és az egyes mintázatok gyakorisági eloszlása nem tért el szignifikánsan a két csoport esetén ($p=0,758$, khi-négyzet próba) (20. ábra). Az egyes könnyfilm jellemzők nem mutattak egymással szignifikáns kapcsolatot ($p>0,101$, Spearman-féle és Kendal tau-b rangkorrelációs próba) (1. táblázat).



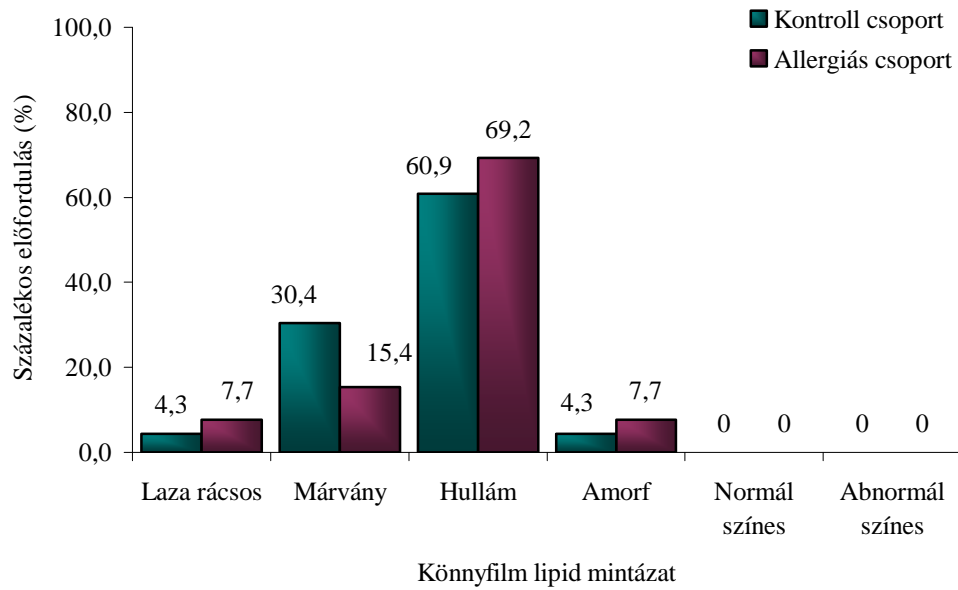
17. ábra. A nem invazív könnyfilm felszakadási idő (NIBUT) az egészséges és az allergiás betegcsoportban pollenszezonon kívül



18. ábra. Az alsó szemhéjszél mentén elhelyezkedő könnymeniszkus magasság az allergiás betegcsoportban pollenszezonon kívül és a kontroll csoportban



19. ábra. Egy 32 éves női résztvevő könnyfilm lipid rétegének hullám mintázatot mutató interferencia képe.

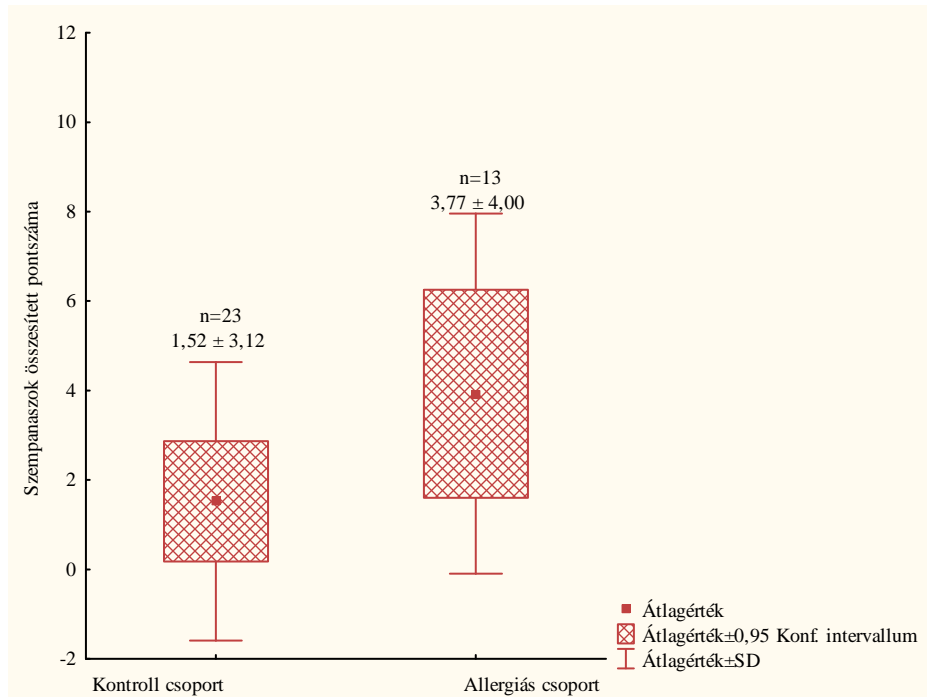


20. ábra. Az egyes lipid mintázatok gyakorisági eloszlása az egészséges és az allergiás betegcsoportban pollenszezonon kívül

1. táblázat. Az egyes könnyfilm paraméterek nem mutattak egymással szignifikáns kapcsolatot (*Spearman-féle és **Kendall tau-b rangkorrelációs próba).

Korrelációs együttható (r) / szignifikancia (p)	NIBUT	LTMH
LTMH	-0,100 / (0,561)*	-
Lipid mintázat	-0,004 / (0,974)**	0,221 / (0,101)**

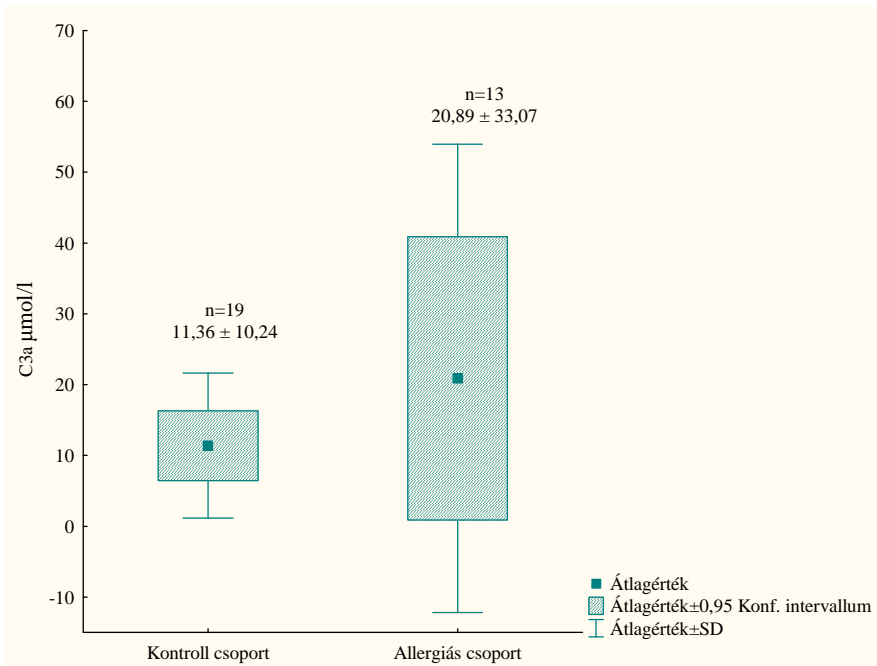
Az allergiás vizsgálati csoportban szempanaszok összesített pontértéke ($3,77 \pm 4,00$) meghaladta a nem allergiás kontrollok esetén kapott értéket ($1,52 \pm 3,12$), azonban ezen eltérés nem volt statisztikailag szignifikáns ($p=0,062$ Mann-Whitney-próba) (21. ábra).



21. ábra. A szubjektív szempanaszok összesített pontszáma az egészséges és az allergiás betegcsoportban pollenszezonon kívül

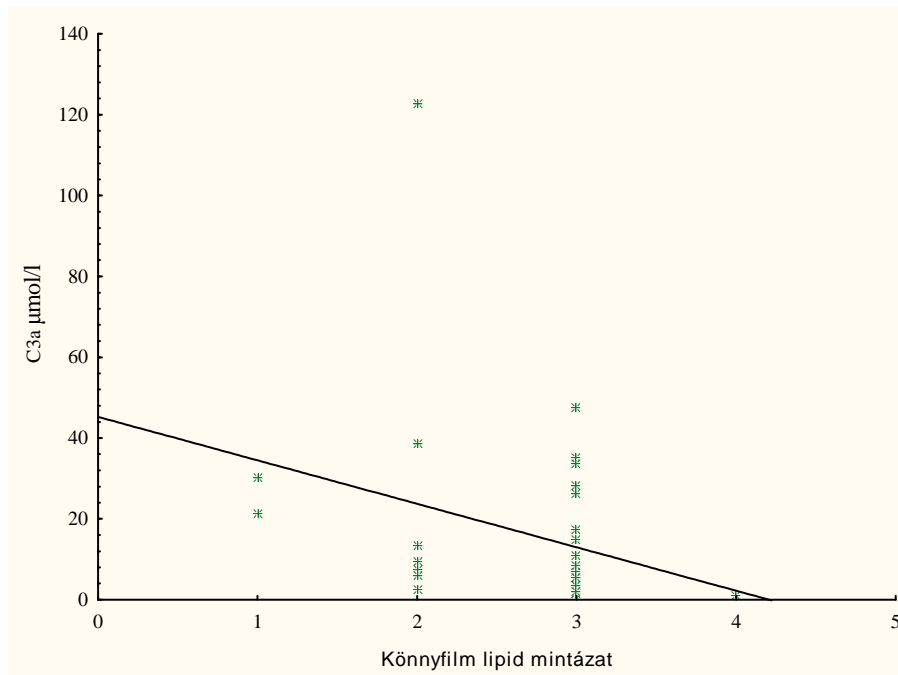
6.2. A könnyben mért komplement aktiváció mértéke szezonális allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő betegeknél pollen szezonon kívüli időszakban és kapcsolata a könnyfilm paraméterekkel

A szemfelszíni gyulladás aktivitását jellemző, a gyűjtött könnyben mérhető C3a komplement aktiváció jelentősebb mértékű volt az allergiás csoportban ($20,89 \pm 33,07 \mu\text{mol/l}$) a normál kontrollokéhoz viszonyítva ($11,38 \pm 10,24 \mu\text{mol/l}$), azonban az eltérés nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak ($p=0,924$, Mann-Whitney-próba). (22. ábra)



22. ábra. A könnyben mért C3a komplement aktiváció mértéke az egészséges és az allergiás betegcsoportban pollenszezonon kívül

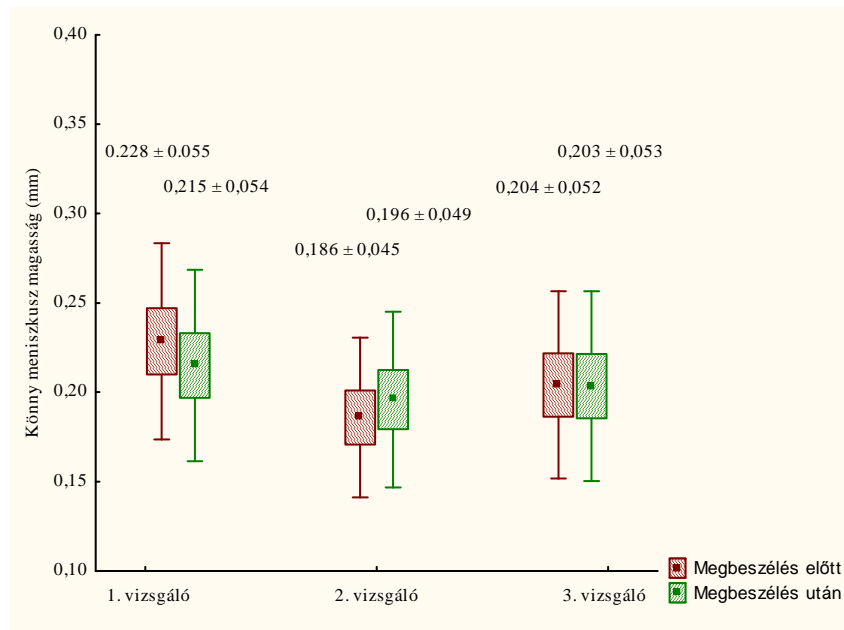
A szemfelszíni komplement aktiváció szignifikáns és inverz korrelációt mutatott a szemikvantitatív módon meghatározott könnyfilm lipid réteg vastagsággal ($r=-0,343$, $p=0,017$, Kendall tau-b rangkorrelációs próba) (23. ábra). A C3a komplement aktiváció nem mutatott szignifikáns kapcsolatot a további vizsgált könnyfilm paraméterekkel és a szubjektív szempanaszokkal sem ($|r| < 0,119$, $p > 0,179$, Spearman-féle rangkorrelációs próba).



23. ábra. A könnyben mért C3a komplement aktiváció és a könnyfilm lipid mintázata között statisztikailag szignifikáns korreláció igazolódott.

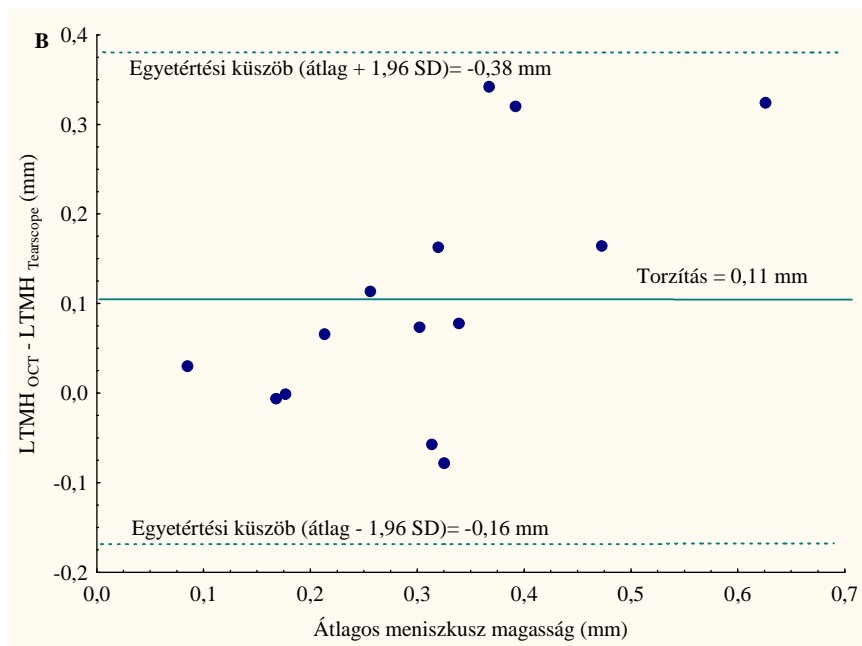
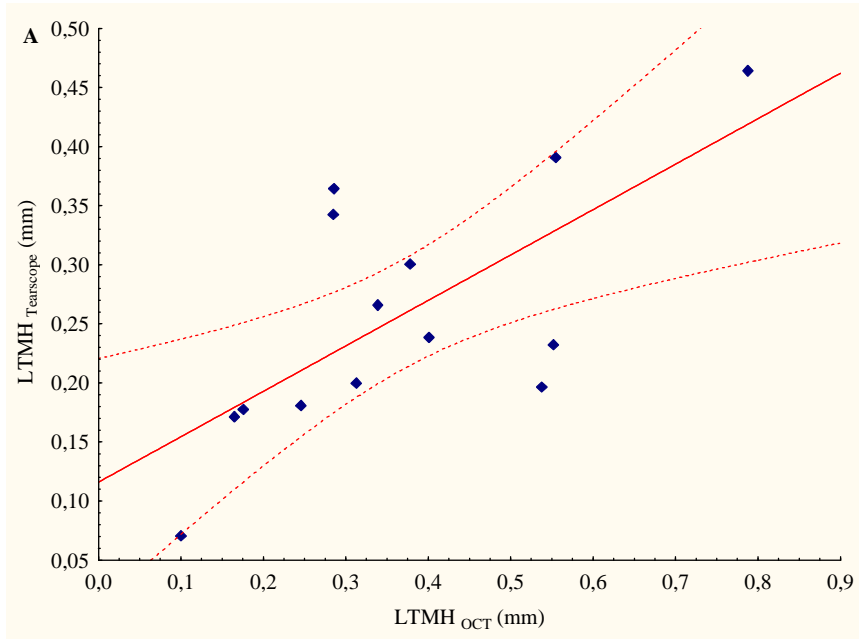
6.3. A könnymeniszkusz magasság megítélésének megbízhatósága

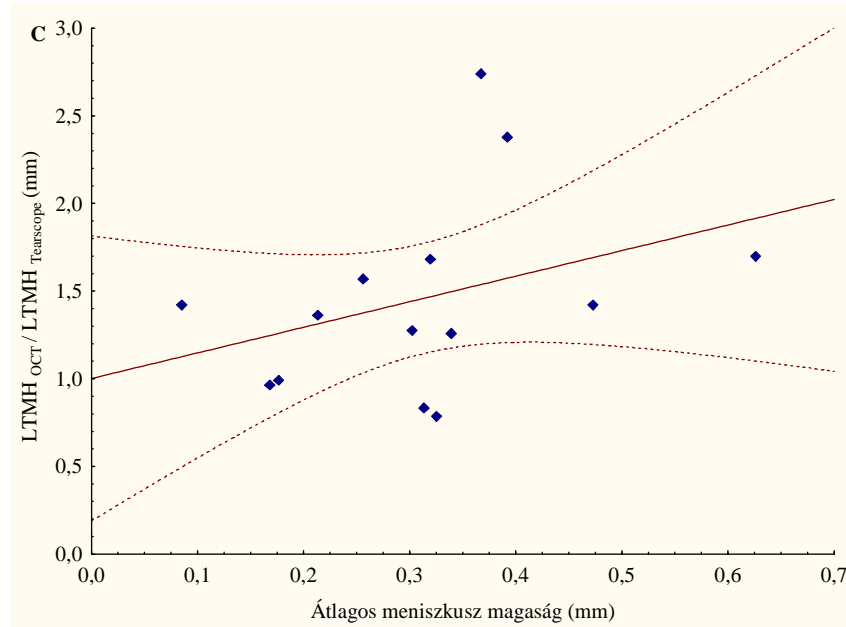
A három független vizsgáló által mért átlagos LTMH szignifikáns eltérést mutatott ($p=0,001$, Friedman-próba) (24. ábra). A három vizsgálóra jellemző COV 11.3 %, míg a különböző pislogásokhoz tartozó variációs együttható 9,88 % volt, melyek között szignifikáns különbség nem volt ($p=0,293$, Wilcoxon előjeles rangpróba). Az egyes vizsgálók eredményei között szignifikáns korrelációt találtunk ($r>0,912$, $p<0,001$, Spearman-féle rangkorrelációs próba). A könnymeniszkuszt ábrázoló fotókat a vizsgálók a szigorúbb elemzési feltételeket bevezető megbeszélést követően ismételt értékelték. A megbeszélés utáni mérések esetén a három vizsgáló mérési eredményei között továbbra is szignifikáns eltérést találtunk ($p<0,001$, Friedman-próba) erős és szignifikáns korreláció mellett ($r>0,884$, $p<0,001$, Spearman-féle rangkorrelációs próba). A három független elemző méréseiből meghatározott variációs együttható értéke (6,89%) azonban statisztikailag szignifikáns mértékben a pislogások közötti változékonyságot jellemző COV értéke (10,30%) alá csökkent ($p=0,003$, Wilcoxon előjeles rangpróba).



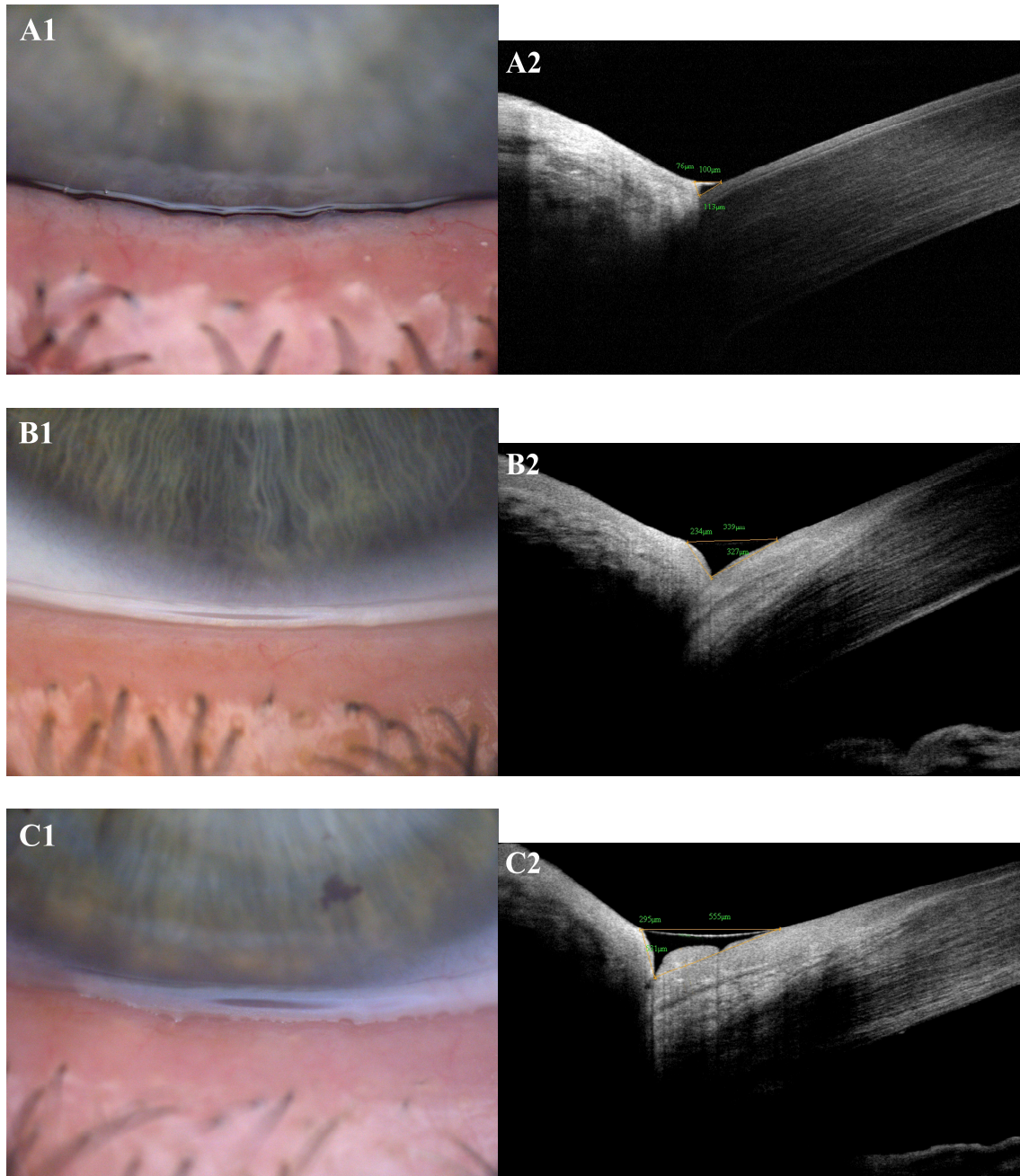
24. ábra. A három független vizsgáló által mért könnymenizkus magasság megbeszélés előtt és után. (■= átlag érték, □=konfidencia intervallum, I = standard deviáció).

A vizsgálat második részében a Tearscope Plus ($0,257 \pm 0,105$ mm) és az OCT készülékkel mért menizkus magasságok ($0,366 \pm 0,188$ mm) szignifikáns korrelációt mutattak ($r=0,692$, $p=0,006$ Spearman-féle rangkorrelációs próba) (25.A ábra), azonban az OCT készülékkel szignifikánsan nagyobb értékeket mértünk ($p=0,019$, Wilcoxon előjeles rangpróba). A Blant-Altman plot alapján a torzítás mértéke $0,11$ mm-nek adódott (24. B ábra). A két LTMH közötti különbség és a két mérés aránya is a menizkus magasság növekedésével jelentősen nőtt (25.B-C ábra). Tapasztalataink alapján nagyobb menizkus magasság esetén a menizkus szélei laposabban fekszenek rá a szemhéjszél, illetve a szaruhártya felszínére (26.A-C ábra).





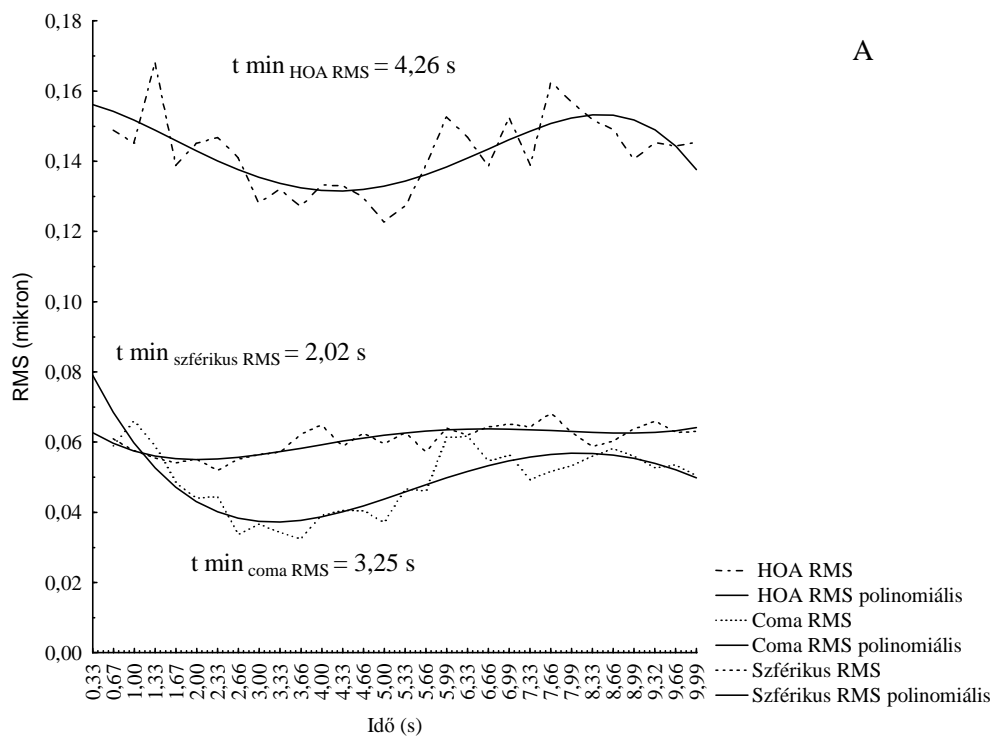
25. ábra. Az RTVue-100 OCT készüléssel és a Tearscope Plusszal mért meniszkuszmagasság értékek szignifikáns korrelációt mutattak (A). Az OCT készüléssel mért értékek nagyobbak bizonyultak, és Blant-Altman plot alapján a torzítás mértéke 0,11 mm volt (B). A két módszerrel mért meniszkusz magasság aránya a meniszkusz magasságának növekedésével nőtt (C).

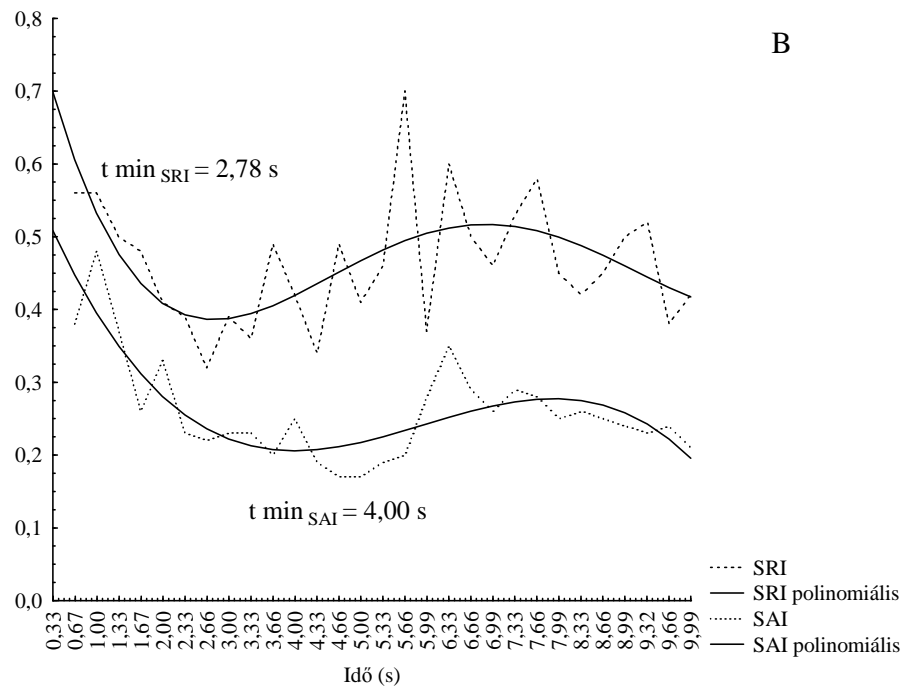


26. ábra. Különböző magasságú könny meniszkuszokról Tearscope Plus segítségével valamint RTVue-100 OCT segítségével készített képek. A felvételeken látható, hogy nagyobb könny meniszkuszok esetén a meniszkusz széle laposabban fekszik rá a szaruhártya felszínére. (A1) $LTMH_{\text{Tearscope}}=0,070$ mm, (A2) $LTMH_{\text{OCT}}=0,100$ mm. (B1) $LTMH_{\text{Tearscope}}=0,266$ mm, (B2) $LTMH_{\text{OCT}}=0,339$. (C1) $LTMH_{\text{Tearscope}}=0,391$ mm, (C2) $LTMH_{\text{OCT}}=0,555$ mm.

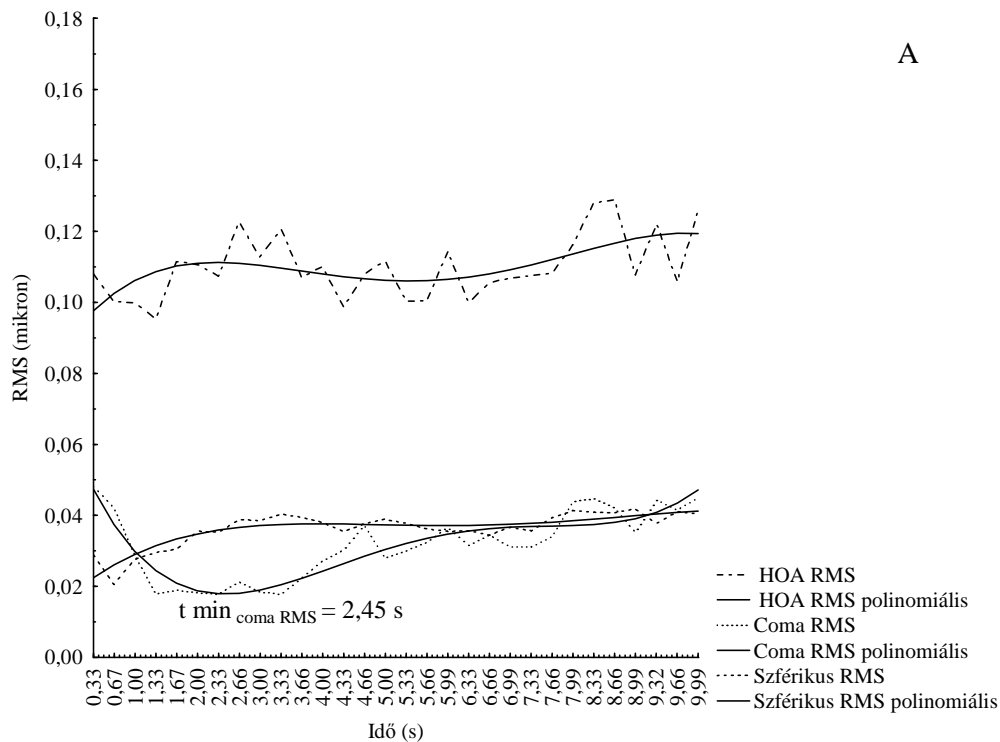
6.4. A corneatopográfiai indexek és a corneális magasabb rendű aberrációk pislogást követő változásai

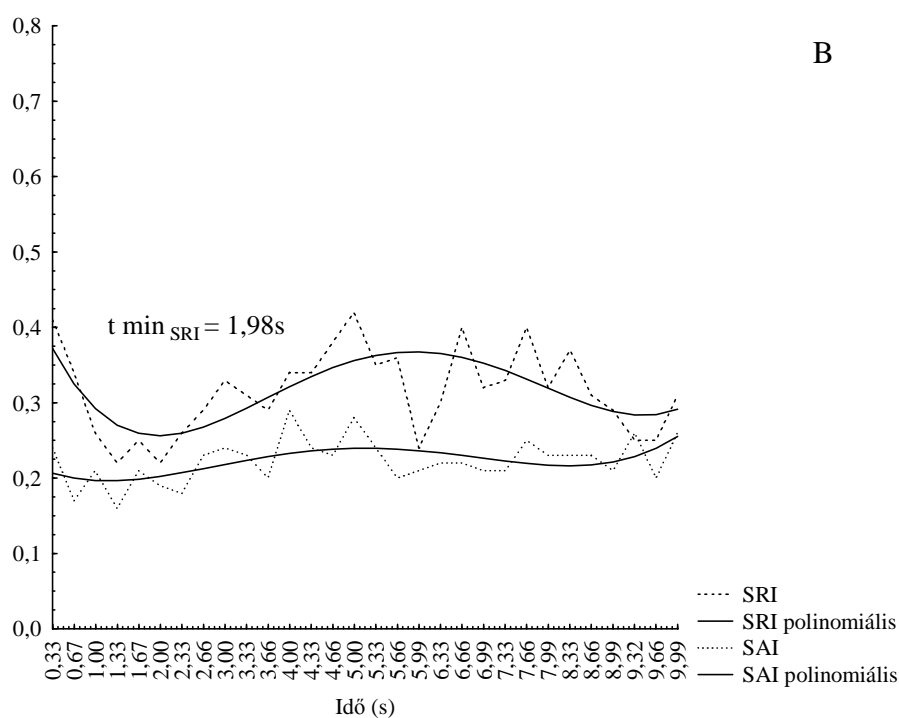
A vizsgált corneatopográfiai indexek és magasabb rendű corneális aberrációk esetén - a Coma RMS kivételével - a legnagyobb gyakorisággal az 1-es típusú, kezdeti csökkenést és korai minimumot mutató mintázat (1-es típus) fordult elő (27. ábra). A Coma RMS aberráció esetén az 1-es és 2-es típusú mintázatok egyenlő arányban jelentkeztek. A magasabb rendű aberrációk esetén jelentős gyakoriságban tapasztaltunk 2-es típusú, kezdeti növekedést korai maximumot mutató mintázatot (28. ábra). A SRI topográfiai index esetén a 1-es típusú mintázat gyakorisága kiemelkedően nagy, 82% volt. (2. táblázat)





27. ábra. 27 éves férfi résztvevő ugyanazon corneatopográfias sorozatfelvétélből számolt corneális magasabb rendű aberrációk (A) és topográfias indexek (B) változási mintázata. Valamennyi vizsgált paraméterre 1-es típusú kezdeti csökkenést, korai minimumot mutató mintázat volt jellemző.





28. ábra. 29 éves férfi résztvevő ugyanazon corneatopográfias sorozatfelvételéből számolt corneális magasabb rendű aberrációk (A) és topográfias indexek (B) változási mintázata. A SRI indexre és a Coma RMS aberrációra az 1-es típusú, míg a további paraméterekre a 2-es típusú mintázat volt jellemző.

2. táblázat. A corneatopográfias indexek és a magasabb rendű aberrációk pislogást követő változási mintázatának típus szerinti megoszlása.

Trend típus	Esetszám és százalékos gyakoriság			
	0	1	2	nincs
HOA RMS	6 (27%)	7 (32%)	5 (23%)	4 (18%)
COMA RMS	0 (0%)	8 (36%)	8 (36%)	6 (27%)
Szférikus RMS	3 (14%)	12 (55%)	5 (23%)	2 (9%)
SRI	0 (0%)	18 (82%)	1 (5%)	3 (14%)
SAI	2 (9%)	10 (46%)	4 (18%)	6 (27%)

Az 1-es típusú változási mintázatot mutató corneatopográfias indexek és corneális aberrációk esetén a minimum érték eléréséhez átlagosan 3-4 másodperc volt szükséges (3. táblázat). Az egyes topográfias indexekre és magasabb rendű aberrációkra jellemző minimum értékeket a 3. táblázat foglalja össze.

3. táblázat. Az 1-es típusú változási mintázatok esetén a korai minimum eléréséhez szükséges idő és minimum értékek az egyes vizsgált paraméterek esetén.

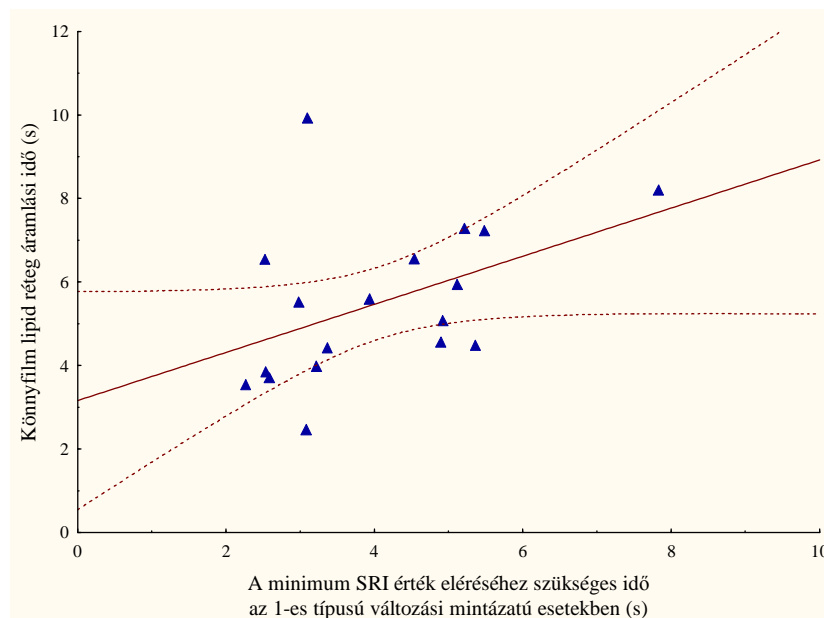
	1-es típusú mintázatok	
	Átlagos (\pm sd) minimum idő (mp)	Átlagos (\pm sd) minimum érték (μ m/-)
HOA RMS	3,62 (\pm 1,10)	0,112 (\pm 0,031)
COMA RMS	3,53 (\pm 1,20)	0,041 (\pm 0,021)
Szférikus RMS	3,08 (\pm 1,01)	0,041 (\pm 0,013)
SRI	4,05 (\pm 1,46)	0,40 (\pm 0,120)
SAI	3,77 (\pm 1,57)	0,24 (\pm 0,030)

A topográfias indexek és a magasabb rendű aberrációk minimum értékének eléréséhez szükséges idők nem mutattak statisztikailag szignifikáns összefüggést sem egymással, sem a vizsgált személyek NIBUT, LTMH értékeivel és könnyfilm lipid rétegének interferencia mintázatával ($|r| < 0,657$, $p > 0,054$, Spearman-féle és Kendall tau-b rangkorrelációs próba).

6.5. A könnyfilm lipid réteg áramlási idő értéke normál populációban, és az áramlási idő kapcsolata egyéb könnyfilm jellemzőkkel

Az átlagos lipid áramlási időt $5,09 \pm 1,90$ másodpercnek találtuk. A három független vizsgáló közül egy által mért lipid áramlási idő mutatott csupán statisztikailag szignifikáns eltérést a további két vizsgáló eredményeihez képest ($p < 0,009$, Mann-Whitney-próba). A három vizsgáló eredményei jól korreláltak egymással ($r = 0,694-0,891$, $p < 0,001$, Spearman-féle rangkorrelációs próba).

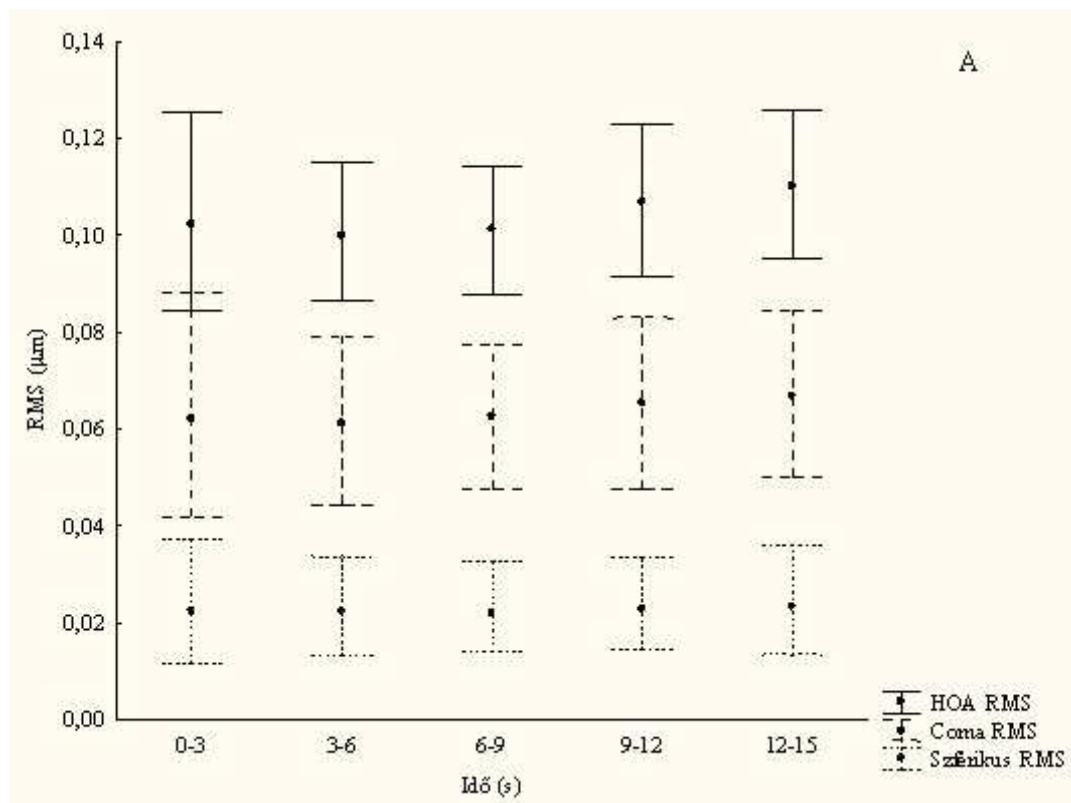
A könnyfilm lipid réteg áramlási ideje szignifikáns, de gyenge korrelációt mutatott az 1-es típusú változási mintázatott mutató SRI index minimum idejével ($r = 0,540$, $p = 0,021$, Spearman-féle rangkorrelációs próba) (29. ábra). A lipid réteg áramlási idő azonban nem mutatott összefüggést az SAI corneatopográfias index és a corneális magasabb rendű aberrációk hasonló étékeivel ($|r| < 0,429$, $p > 0,289$, Spearman-féle rangkorrelációs próba). A NIBUT, LTMH értékek és a könnyfilm lipid mintázat szintén nem mutatott szignifikáns kapcsolatot a mért lipid áramlási idővel ($|r| < 0,228$, $p > 0,186$, Spearman-féle és Kendall tau-b rangkorrelációs próba).

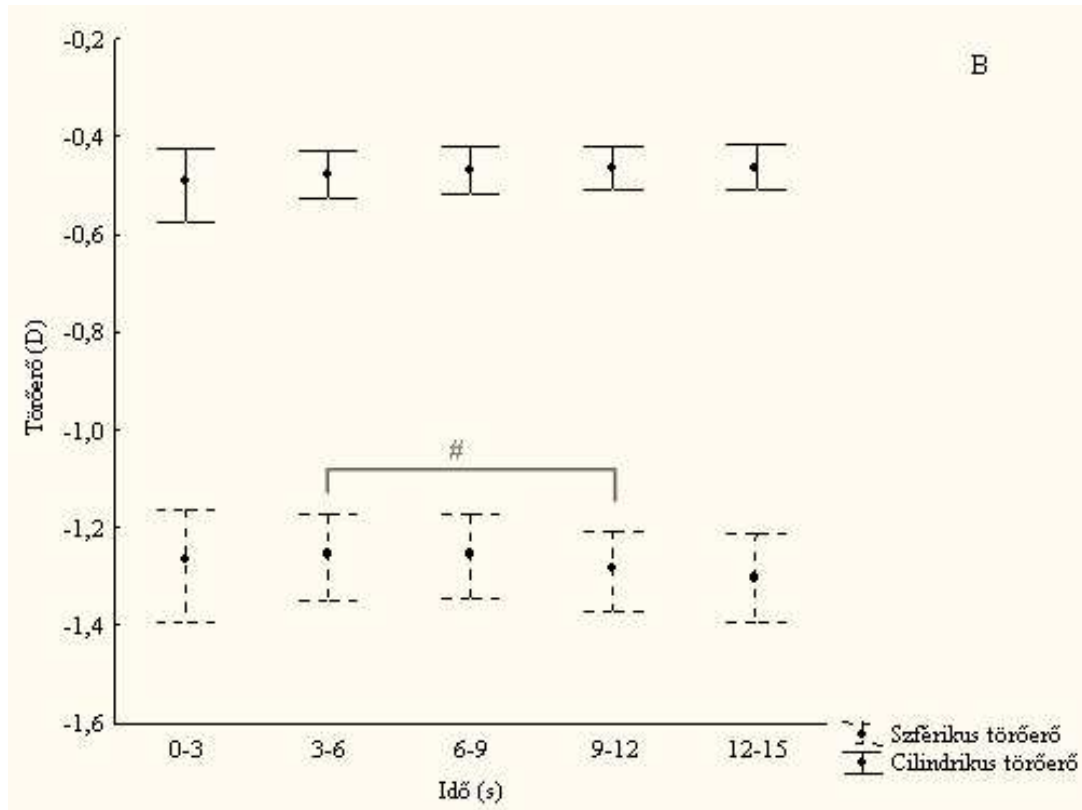


29. ábra. A könnyfilm lipid réteg áramlási idő és a minimum SRI érték eléréséhez szükséges idő közötti kapcsolat az 1-es típusú változási mintázatott mutató esetekben.

6.6. Hullámfront analizátorral mért szferocilindrikus törőerő valamint a magasabb rendű aberrációk pislogást követő változásai

A hullámfront analizátorral mért cilindrikus törőerő és magasabb rendű aberrációk esetén, a csoport szintű kiértékelés során a három másodperces időszakokban meghatározott átlagértékek nem mutattak egymáshoz viszonyítva szignifikáns változást, a szemnyitást követő 15 másodperces vizsgálati perióduson belül ($p \geq 0,035$, előjelpróba) (30.A ábra). A szférikus törőerő esetén statisztikailag szignifikáns ($p=0,006$, előjelpróba), azonban klinikailag nem jelentős (0,026D) csökkenést tapasztaltunk a 9-12 másodperces időszakban a 3-6 másodpercig terjedő intervallum eredményeihez képest (30. B ábra).

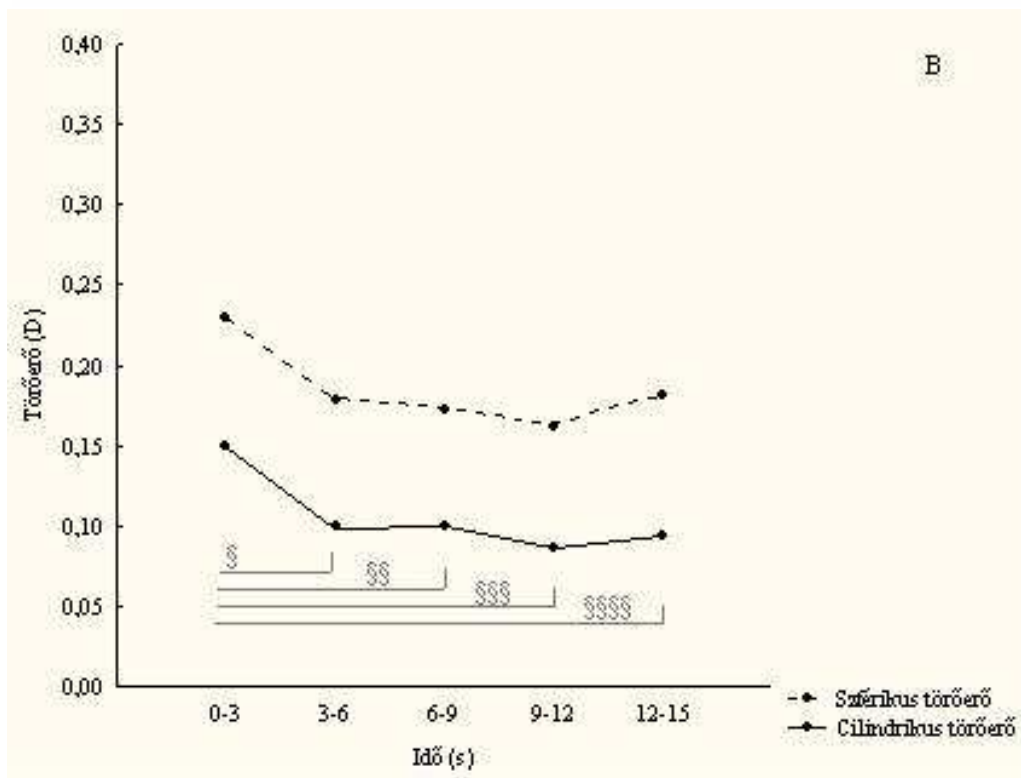
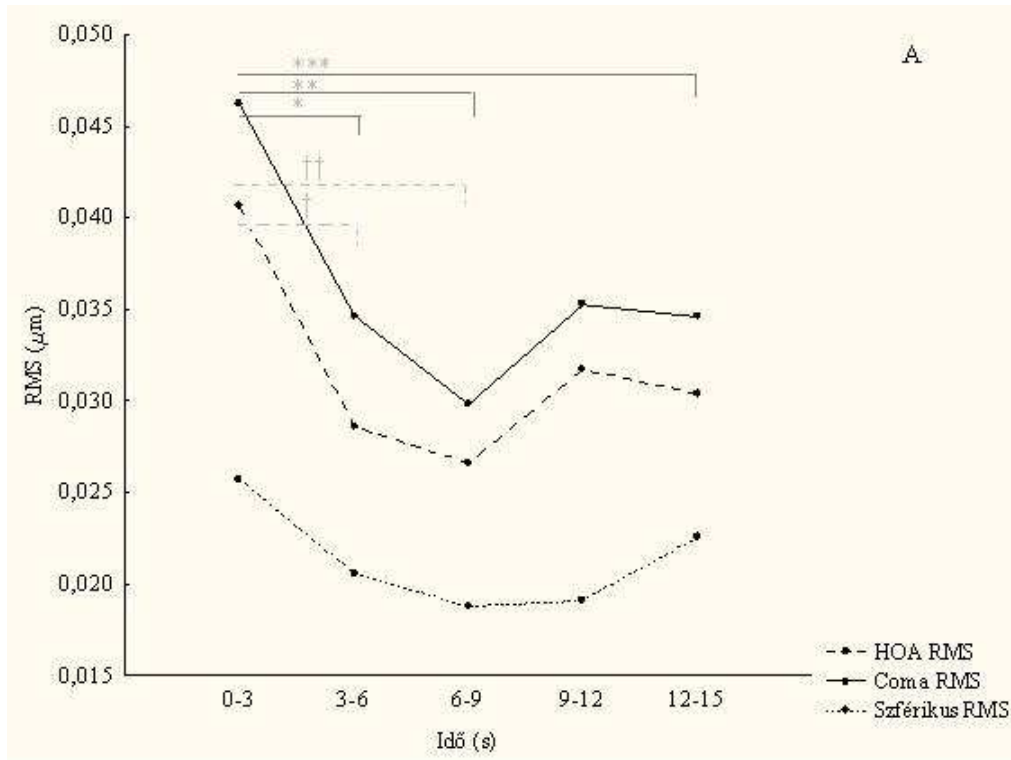




30. ábra. Magasabb rendű aberrációk (A) és a szferocilindrikus törőerők (B) szemnyitást követő változása. A pislogást követő három másodperces intervallumokra számolt átlagértékek (●) és az egyes időszakokra vonatkozó értéktartomány (I).

szignifikáns eltérés előjelpróba alapján, $p=0,006$.

Az egyes mérések átlag érték körüli fluktuációja, a mért értéktartomány szélessége szignifikáns változást mutatott a szemnyitás utáni időszakban (31. A-B ábra). A HOA RMS és a Coma RMS esetén a mért érték tartomány az első 3 másodperces időszakhoz képest szignifikánsan lecsökkent a 3-9 másodpercig tartó időszakban ($p \leq 0,006$, előjelpróba) (31.A ábra). A cilindrikus törőerő esetén valamennyi későbbi időszakban kisebb volt az átlag érték körüli fluktuáció, mint az első 3 másodperces mérési periódusban ($p < 0,001$, előjelpróba) (31.B ábra).



31. ábra. Magasabb rendű aberrációk (A) és a szferocilindrikus törőerők (B) szemnyitást követő három másodperces intervallumokra számolt értéktartománya. *, **, ***, †, †† = szignifikáns eltérés előjelpróba alapján, $p \leq 0,006$. §, §§, §§§, §§§§ = szignifikáns eltérés előjelpróba alapján, $p < 0,001$.

Az egyes egyénekre vonatkozó változási mintázatok értékelésekor mind a reguláris érték-, mind a reguláris szórás-trendek között ötven vagy ennél nagyobb százalékban 1-es típusú, az előzetes elemzéseknél is tapasztalt csökkenést és korai minimumot mutató mintázat fordult elő. Azonban csak a cilindrikus refrakció érték trendjei ($p=0,011$, binomiális teszt) és a HOA RMS szórás-trendjei esetén volt az 1-es típusú mintázat gyakorisága szignifikánsan nagyobb 50%-nál ($p=0,036$ binomiális teszt).

6.7. A szferocilindrikus törőerő és a magasabb rendű aberrációk változékonysága, valamint a könnyfilm állapota közötti kapcsolat

A résztvevőket a könnyfilm felszakadási idő és a Schirmer-próba eredményei alapján normál és kóros könnyfilm státuszú alcsoportokra osztottuk. A 38 résztvevő közül 29 került a normál, 9 pedig a kóros könnyfilm státusz csoportba. Az alcsoportok között a HOA és Coma RMS esetén eltérő pislogás utáni változási mintázatot találtunk. A normál könnystátuszú csoportban szignifikánsan nagyobb gyakorisággal ($p_{\text{HOA RMS}}=0,003$, $p_{\text{Coma RMS}}=0,041$, Fisher-féle egzakt próba) fordult az 1-es típusú szórás-trend, mint a kóros könnystátuszú csoportban (4. táblázat). A táblázat az irreguláris típusú szórás-trendek gyakoriságát a jobb áttekinthetőség érdekében nem tartalmazza.

4. táblázat. Az 1-es és 2-es típusú szórás-trend mintázatok megoszlása a normál és kóros könnyfilm státuszú csoport között.

	Könnyfilm státusz	1-es típusú szórás-trendek száma	2-es típusú szórás-trendek száma	p
Szférikus refrakció	normál	12	5	0,574
	kóros	2	2	
Clindrikus refrakció	normál	12	12	0,691
	kóros	5	3	
HOA RMS	normál	23	6	0,003
	kóros	2	7	
Coma RMS	normál	17	11	0,041
	kóros	1	7	
Szférikus RMS	normál	18	11	1,000
	kóros	5	3	

A normál könnyfilm státuszú vizsgálati csoportban az 1-es típusú érték- és szórás-trendek esetén a szemnyitástól a minimumérték eléréséig szükséges időtartamokat az 5. táblázat foglalja össze.

5. táblázat. A szemnyitástól a minimumérték eléréséig szükséges idő az 1-es típusú érték- és szórás-trendeknél a normál könnyfilm státuszú vizsgálati csoportban.

	1-es típusú trendek minimumidője (s)	
	Érték-trendek	Szórás-trendek
Szférikus refrakció	6,97 ± 4,28	4,32 ± 3,00
Cilindrikus refrakció	5,74 ± 3,00	4,08 ± 1,31
HOA RMS	6,55 ± 3,85	4,90 ± 2,91
Coma RMS	6,51 ± 3,25	5,06 ± 2,64
Szférikus RMS	6,17 ± 3,67	3,81 ± 1,83

7. MEGBESZÉLÉS

7.1. Allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő betegek szemfelszínének állapota és könny státusza pollen szezonon kívüli időszakban

Kutatásunk során nem invazív módszerekkel vizsgáltuk a szemfelszín állapotát allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő betegeknél pollen szezonon kívül. Az aktív allergiás szemfelszín gyulladás által okozott könnyfilm instabilitás evaporatív száraz szem betegség kialakulására hajlamosíthat (Toda és mtsai 1995, Lemp és mtsai 2007b). Szezonális allergiás szemgyulladásban szenvedőknél végzett szövettani vizsgálatok rámutattak, hogy ezen betegeknél a szemfelszín eltéréseket mutat az allergéntől mentes, szezonon kívüli időszakban is. Az allergiás immunreakció legfontosabb sejtes elemei közé tartozó hízósejtek a kötőhártya lamina propria rétegében szezonon kívüli időszakban is mérsékelten magasabb számban vannak jelen, ezen kívül a kötőhártyahámban a szöveti kapcsoló struktúrák és barrier funkció fenntartásában fontos fehérjék expressziója csökkent (Hughes és mtsai 2006, Anderson és mtsai 1997). A szövettani eredmények felvetik a lehetőségét, hogy az akut szemfelszíni gyulladás hatásai nem csupán a betegség aktív fázisában, hanem hosszú távon is kimutathatóak. Vizsgálatunk során pollen szezonon kívül kerestük az aktív szezonális időszakban jellegzetesen tapasztalt könnyfilm instabilitás objektív jeleit, az esetleges eltéréseket magyarázó szemfelszíni gyulladással kapcsolatos aktivitás jelenlétét, és mindezek szubjektív panaszokban történő megnyilvánulását.

Kutatásunkban az allergiás csoportnál egyik könny paraméter sem mutatott eltérést a nem allergiás kontroll csoport eredményeihez képest. Mindkét vizsgálati csoportban, valamennyi vizsgált könny paraméter esetén az irodalmi adatoknak megfelelő, egészséges résztvevőkre jellemző, normál értékeket találtunk.

A NIBUT értékét Tearscope Plus segítségével és rácsmintázat alkalmazása mellett, egészséges résztvevőknél Wang és munkatársai $16,7 \pm 7,6$ másodpercnek találták, amely alapján saját kutatásunkban egyik csoportnál sem (allergiás csoport: $21,29 \pm 10,50$, kontroll csoport: $17,04 \pm 8,41$ mp) sikerült igazolni az allergiás szezon időszakára jellemző könnyfilm instabilitást (Wang és mtsai 2008).

A meniszkusz magasságát egy, ezidáig ritkán alkalmazott módszerrel határoztuk meg. Uchida és munkatársai publikálták először a Tearscope Plus készülék alkalmazását meniszkusz magasságának méréséhez (Uchida és mtsai 2007). Kutatásukban egészséges résztvevőkön $0,22 \pm 0,065$ mm-nek találták a meniszkusz magasságát, míg csökkent könnytermeléssel járó Sjögren-szindrómás esetekben mindössze $0,13 \pm 0,042$ mm-nek mérték. Fodor és munkatársai egészséges résztvevőkön $0,21 \pm 0,07$ mm-nek mérték az LTMH értékét szintén Tearscope Plus alkalmazása mellett (Fodor és mtsai 2010). Saját vizsgálatunkban tapasztalt LTMH értékek mind az allergiás ($0,21 \pm 0,05$), mind a nem-allergiás kontroll csoportban ($0,20 \pm 0,05$) hasonlóak voltak a korábbi tanulmányokban tapasztalt, egészségesekre jellemző átlagos LTMH értékéhez.

A lipid interferencia mintázat vizsgálatokor mindkét csoportban a hullám jellegű mintázat mutatkozott legnagyobb gyakorisággal (allergiás csoport: 69,2 %, kontroll csoport: 60,9%), amely hozzávetőleg 50-80 nm vastagságú, normális lipid rétegnek felel meg (Introduction of Tearscope 1998). A lipid mintázatok közül az irodalmi adatok alapján is hullám mintázat a forduló elő a leggyakrabban (Introduction of Tearscope 1998, Patel és Wallace 2006). Kifejezetten vékony lipidet jelző mintázatot mindkét csoportban csupán egy-egy esetben, a kórosan vastag réteget mutató színes mintázatot viszont egyetlen esetben sem találtunk. Suzuki és munkatársai által az allergiás betegcsoportban, szezonban tapasztalt vastagabb lipid réteget nem sikerült kimutatni szezonon kívüli időszakban (Suzuki és mtsai 2006).

A könnyfilm felszakadási idő és a lipid réteg vastagsága közötti kapcsolatot több vizsgálat is igazolta (Craig és Tomlinson 1997, Suzuki és mtsai 2006, Yokoi és mtsai 1996). A könnymeniszkusz magasság kapcsolata a könnyfilm felszakadási idővel és a lipid réteg vastagsággal az irodalmi adatok alapján gyenge (Patel és Wallace 2006, Wang és mtsai 2008). Kutatásunkban a három vizsgált paraméter között nem sikerült szignifikáns összefüggést kimutatni, amely – elsősorban a lipid mintázat esetén – magyarázható a szélsőséges, kóros értékek hiányával, tekintettel arra, hogy mindkét vizsgálati csoport esetén normál könny státusz igazolódott.

A szubjektív szempanaszok vizsgálatánál nem találtunk szignifikáns különbséget az allergiás és a nem allergiás kontroll csoport között. Annak ellenére, hogy nem volt detektálható könnyfilm instabilitás az összesített szempanaszok esetén az allergiás csoportban az átlag pontszám több mint, a kétszerese volt az egészséges kontroll

csoporténak. A különbség részben magyarázható azzal, hogy a pollen szezonban kízó szempanaszoktól szenvedő allergiás betegek szezonon kívüli időszakban is érzékenyek a szemük komfort érzetére. Felmerül továbbá, hogy az allergiás csoportban szereplő kisebb esetszám hatása az eredményekre. Emellett, bár a résztvevők elsősorban szezonális allergiától szenvedtek, az allergiás bőrtesztek alapján a perreniális allergénekkal szemben kimutatott különböző mértékű pozitívitas miatt nem zárható ki az egyéb allergének okozta gyulladás jelenléte. Azonban a Prick-teszt pozitívitasnak önmagában kevés a klinikai relevanciája (Burbach és mtsai 2009) és az objektív könnyfilm tesztek eredménye szintén az aktív folyamatok ellen szól.

Több vizsgálat igazolta a komplement aktiváció kapcsolatát az allergiás gyulladás folyamatával (Gönczi és mtsai 1997, Hídvégi és mtsai 1995, Mezei és mtsai 2001). A komplement aktivációs folyamat során keletkező hasítási termékek szerepe feltételezhetően a hízó sejt degranulációjának triggerelése, ezáltal az aktiváció mértéke összefügg a kialakuló klinikai panaszok súlyosságával. Peltonen és munkatársai szintén fokozott komplement aktivációt találtak olyan személyektől gyűjtött könnymintában, akik munkahelyükön tartósan penészgomba expozíciónak voltak kitéve, és az expozíció megszűntével a komplement aktiváció mértéke csökkent. A szerzők a fokozott komplement aktivációt a penészgomba expozícióhoz illetve a munkahelyi légkondicionáláshoz kötődő száraz szem kialakulásával magyarázták (Peltonen és mtsai 2008). A komplement hasítási termékek közül kutatásunk során a C3a –t vizsgáltuk, amelynek ismert biológiai hatásai a simaizom-kontrakciónak, a hízósejtek és a bazofil sejtek degranulációjának, valamint az érfalpermeabilitás fokozásában nyilvánulnak meg (Falus 1998b). Kutatásunk során nem találtunk szignifikáns különbséget a könnyben mért C3a aktiváció mértékében az allergiás betegcsoport ($20,89 \pm 33,07 \mu\text{mol/l}$) és a kontroll csoport ($11,36 \pm 10,24 \mu\text{mol/l}$) között. Az allergiás csoportban az eredmények magasabb átlagértéket és nagyobb szórást mutattak. Az eredményeket részben magyarázhatja a két csoportban szereplő eltérő esetszám. Az eltérés azonban ismételt felveti egy szubklinikus gyulladás fennállásának lehetőségét. Az allergiás gyulladással állapotokban ismert az ún. „minimális perzisztáló gyulladás” (MPI) jelensége, amely panaszmentes állapotban, az allergén alacsony szintű jelenléte mellett a szemfelszínen, valamint a légutakban a gyulladással sejtek és mediátorok krónikus fokozott mennyiségét jelenti (Canonica és mtsai 2009, Ciprandi és mtsai 1995). A minimális

perzisztáló gyulladás jelenléte részben magyarázhatja eredményeinket. Emellett megjegyzendő, hogy a könnyben mért C3a aktivitás nem specifikus az allergiás szemgyulladásra. Bizonyos mértékű C3a aktivitás a könnyben egészséges személyek esetén is kimutatható, továbbá fiziológiás körülmények között, tartósan csukott szem mellett fokozott aktiváció tapasztalható (Willcox és mtsai 1997). Kutatásunk során gyenge, de szignifikáns korrelációt tapasztaltunk a könnyben mért C3a aktivitás és a lipid réteg vastagsága között. Vékonyabb lipid réteg jelenlétében tapasztaltunk magasabb komplement aktivációt, míg a normális vastagságú réteggel rendelkezőknél alacsonyabb volt a komplement aktiváció mértéke. Eredményeink csupán utalnak rá, de minden bizonnyal nem tárják fel a lipid réteg és a komplement aktiváció közötti valós összefüggést. Vizsgálatunkban kis számban találtunk kórosan vékony lipid rétegre jellemző interferencia mintázatot, és eseteink közül hiányoznak a szintén kórosnak tekinthető, különösen vastag lipid réteggel járó esetek. Suzuki és munkatársai aktív allergiás gyulladásban - feltételezhetően emelkedett komplement aktivációval járó állapotban - fokozott lipid réteg vastagságot találtak (Suzuki és mtsai 2006). A tapasztaltakat magyarázhatja részben a fokozott komplement aktivációval járó gyulladásos állapot Meibom-mirigyekre kifejtett esetleges károsító hatása (Lemp és mtsai 2007b), részben a nem megfelelő minőségű lipid réteg külső ágensekkel szembeni barrier funkciójának sérülése (Bron és mtsai 2004), ezáltal jelentősebb mennyiségű gyulladást generáló ágens jelenléte. A jelenség mindenképp további, célzott vizsgálatot igényel.

Eredményeink alapján szezonális allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedőknél pollen szezonon kívüli időszakban normális könnyfilm státuszt és jelentős gyulladásos aktivitástól mentes szemfelszínt találtunk. Kutatásunk alapján a pollen szezon alkalmával tapasztalt könnyfilm instabilitás az allergén expozíció megszűnésével normalizálódik.

Kutatásunkban kifejezetten nem invazív technikákat alkalmaztunk a könnyfilm státusz feltérképezéséhez, így eredményeink nem irritált, nyugalmi állapotot tükröznek. Az allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedők panaszmentes állapotban is az egészséges résztvevőkhöz képest fokozottabban reagálnak olyan nem specifikus stimulusokra, mint fény, hideg, por, szél cigaretta füst, vagy kísérletes körülmények között hiperozmoláris cukor oldat (Ciprandi és mtsai 1994, Saccheti és mtsai 2006). A

jelenség háttérében felmerül a minimális perzisztáló gyulladás jelenléte vagy a conjunctivális epithelium szezonon kívül tapasztalt fokozott permeabilitása is (Bonini és mtsai 2007). A pontos patomechanizmus nem tisztázott, és egyes vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a jelenség részben független lehet az allergiás gyulladással mechanizmusoktól (Saccheti és mtsai 2006). Mindezen irodalmi adatok felvetik a lehetőségét, hogy az általunk szezonon kívül tapasztalt normális könnyfilm állapot sérülékenyebb, mint a nem allergiás résztvevőknél és nem specifikus kisebb behatásokra is már panaszok, esetlegesen objektív könnyfilm eltérések jelentkezhettek. A hipotézis igazolása további klinikai vizsgálatokat igényel.

7.2. Az alsó könnymeniszkusz magasság mérés megbízhatósága

A meniszkusz magasságának mérése alternatív módszer a termelt könny mennyiségének megítélésére. A könnymeniszkusz szemhéjszélek mentén húzódó, réslámpával is vizsgálható folyadékgyülem (Fodor és mtsai 2010, Oguz és mtsai 2000, Santodomingo-Rubido és mtsai 2006). A réslámpával történő magasság mérést korlátozza, hogy a könny festése nélkül az áttetsző meniszkusz szélei esetenként nehezen megítélhetőek (Oguz Cornea 2000), a festék alkalmazása pedig egyes személyeknél irritációt okozhat. A meniszkusz méretének modern, nem invazív és pontos vizsgálati módszere az optikai koherencia tomográfia, amely nagy felbontású keresztmetszeti képet készít a meniszkuszról és beépített szoftvere részletes biometriai méréseket tesz lehetővé (Shen és mtsai 2009, Zhou és mtsai 2009). Kutatásunkban egy eddig kevésbé alkalmazott, nem invazív meniszkusz magasság mérési módszert vizsgáltunk, értékeltük megbízhatóságát és viszonyát az OCT mérési eljáráshoz.

A Tearscope Plus készülék segítségével az alsó könnymeniszkusz jól láthatóvá válik és fehér sávként ábrázolódik (Guillon 1998). A látott képet digitális réslámpával rögzítettük. A képelemzést három független vizsgáló végezte először egyszerű, általános mérési elvek, majd egy megbeszélés során pontosított mérési módszer alapján. Értékeljük az elemzés megbízhatóságát és a vizsgálók szubjektív megítélésből adódó variabilitást.

A megbeszélés előtti elemzés során a három vizsgáló eredményei szignifikáns eltérést mutattak, azonban az egyes vizsgálók által mért LTMH értékek között erős,

szignifikáns korrelációt találtunk. A mérés pontatlanságát okozhatta, hogy a szemhéjszél mentén a meniszkusz nem egyenletes magasságú (García-Resúa és mtsai 2009, Jones és mtsai 2004), valamint, hogy a konkáv felszínű meniszkusz (Yokoi és mtsai 2004) szélei szemből nézetben bizonytalanul megítélhetőek. A megbeszélés során pontosítottuk a mérés szemhéjszél menti helyzetének kiválasztási módját, valamint a meniszkusz alsó és felső élének meghatározási technikáját. A változtatásokat követően a vizsgálok eredményei közötti különbség lecsökkent, de továbbra is szignifikáns mértékű eltérést találtunk. A mérési technika pontosítása hatására az eredményeknek a három vizsgálok közötti eltérésből származó variabilitása lecsökkent, és szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a különböző pislogások utáni mérésből adódó variabilitás mértéke. A részletes keresztmetszeti képet adó OCT vizsgálati módszer sem mentes a vizsgálok szubjektív megítéléséből származó bizonytalanságtól. Az OCT kép elemzésekor szintén a vizsgálok jelöli ki a mérés alapjául szolgáló, a meniszkusz képét leíró háromszög csúcsainak helyzetét. Bitton és munkatársainak vizsgálata igazolta, hogy mérési pontok szubjektív megjelölése szignifikáns eltérést okoz az egyes vizsgálok által meghatározott eredmények között, és ez a pontatlanság a vizsgálok közötti módszertani megbeszéléssel kiküszöbölhető (Bitton és mtsai 2007).

A három vizsgálok eredményeiből számolt átlagos meniszkusz magasság mind a megbeszélés előtt ($0,21 \pm 0,05$ mm), mind a megbeszélést követően ($0,20 \pm 0,05$ mm) némileg alacsonyabb volt, mint Uchida és munkatársai által normál populációban, szintén Tearscope Plus segítségével történő képképzés, azonban elemző szoftver által végzett képelemzés mellett kapott átlagos LTMH érték ($0,22 \pm 0,065$ mm) (Uchida és mtsai 2007). A különbség feltételezhetően az eltérő képelemzési módszerből adódhatott.

Kutatásunk második részében ugyanazon résztvevőkön Tearscope Plus illetve a „gold standardnak” tekinthető OCT módszer segítségével mért LTMH eredményeket hasonlítottunk össze. Eredményeink alapján a két módszerrel nyert értékek szignifikáns mértékben korreláltak egymással, azonban az OCT technikával meghatározott meniszkusz magasságok szignifikánsan nagyobbak adódtak, az átlagos különbség 0,11 mm volt.

Ibrahim és munkatársai összehasonlították az elülső szegmens OCT-vel és réslámpás technikával (festék alkalmazása nélkül, milliméter skála használatával) mért LTMH értékét és a saját eredményeinkhez hasonló mértékű torzítást tapasztaltak

(Ibrahim és mtsai 2010), amely alapján a saját módszerünk nem tekinthető pontosabb eljárásnak a réslámpás mérési módszernél. Ez összhangban van Fodor és munkatársai eredményeivel, miszerint a Tearscope Plusszal mért LTMH értékek nem mutatnak különbséget a réslámpás technikával (fluoreszcein festéssel vagy anélkül) mért értékekhez képest, azonban elemzésük alapján a Tearscope Plusszal végzett mérés ismételhetősége jobbnak bizonyult (Fodor és mtsai 2010). A jobb ismételhetőséghez hozzájárul a Tearscope Plus módszernél alkalmazott digitális képrögzítési technika, amely a nagyobb képi felbontás miatt javítja a mérés ismételhetőségét (Santodomingo-Rubido és mtsai 2006).

A kutatásunkban vizsgált módszerek összehasonlításakor figyelembe kell vennünk, hogy a tapasztalt különbségek kialakulásában szerepet játszhat, hogy a mérések két külön készüléken, a fej újrapozicionálását követően, pár perces időkülönbséggel történtek, valamint, hogy a meniszkusz magasság mérések szemhéjszél menti helyzetét sem lehetett pontosan szinkronizálni. Mindemellett a Tearscope Plus az RTVue-100 OCT készülékhez képest jelentősebb megvilágítást használ, ami hozzájárulhat a tapasztalt különbség kialakulásához. A nagyobb fényerő kapcsán fellépő esetleges fokozottabb könnytermelés és hunyorgás azonban a tapasztaltakkal ellentétes irányú eltérést okozott volna a mérési eredmények között.

A Tearscope Plusszal illetve az OCT készülékkel végzett LTMH mérések esetén mind a két eredmény közötti eltérés értéke, mind a két mérés aránya nőtt a meniszkusz magasság növekedésével. Eredményeink alapján a két mérés közötti különbség hozzávetőleg az elülső szegmens OCT-vel mért LTMH esetén meghatározott száraz szem betegségre vonatkozó diagnosztikus határérték - 0,30 mm – (Ibrahim és mtsai 2010) felett válik kiemelkedővé. Így megítélésünk szerint száraz szem betegek vizsgálatára megbízhatóan használható.

A nagyobb meniszkusz magasságokhoz nagyobb görbületi sugár, kisebb felszíni görbület társul (Golding és mtsai 1997, Oguz és mtsai 2000), ezáltal a meniszkusz felső és alsó szélei laposabban fekszenek rá a szemhéjszél, illetve a szaruhártya felszínére. Ezzel magyarázható, hogy a Tearscope Plus módszernél látott szemből nézeti képen a könnymeniszkusz határai magasabb meniszkuszok esetén kevésbé pontosan megítélhetőek, mint a nagy felbontású OCT készülék által készített keresztmetszeti képen. Tapasztalataink szerint a jelenség a könnymeniszkusz felső széle és a

szaruhártya találkozásánál kifejezettebb (26. ábra), amely összhangban van Johnson és munkatársai eredményével, akik a meniszkusz felső részénél nagyobb felszíni görbületi sugarat mértek, mint az alsó részen (Johnson és Murphy 2006).

Eredményeink alapján a Tearscope Plus segítségével végzett mérési eljárás alkalmas a meniszkusz magasság mérésére. A képalkotási technika előnye, hogy nem invazív módon képes láthatóvá tenni a szemhéjszél mentén húzódó könny meniszkuszt. Az alkalmazott digitális képrögzítés révén a mérés újraelemezhető, így objektívebb megítélést tesz lehetővé. Az alkalmazott szubjektív képelemzési technika, a megfelelő méréstechnikai szabályok mellett – a meniszkusz természetes változékonyságához képest – kis mérési pontatlanságot eredményez. Több vizsgáló esetén javasolt méréstechnikai elvek pontos rögzítése, valamint a mérési hiba csökkentése érdekében az eredmények átlagolása. A vizsgáló módszer pontossága – az etalonnak tekintett OCT mérési eljáráshoz viszonyítva – magasabb könnymeniszkuszok mérése esetén romlik. Tekintettel arra, hogy a meniszkusz magasságának mérése gyakorlati szempontból elsősorban az alacsony meniszkusz magassággal járó kórképek esetén élvez kifejezett figyelmet, az általunk használt technikát alkalmas módszernek tekintjük a csökkent könnytermeléssel járó száraz szem betegségek vizsgálatára.

További vizsgálatok szükségesek annak feltérképezése érdekében, hogy a szubjektív képelemzés helyett alkalmazott szoftveres képfeldolgozás javítja-e a módszer OCT technikához viszonyított pontosságát. A gyakorlati alkalmazhatóság javítása érdekében, nagyszámú beteg bevonásával, érdemes meghatározni a száraz szem betegség vizsgálatában alkalmazható, kifejezetten a módszerre jellemző diagnosztikus LTMH határértéket.

7.3. A corneatopográfia alkalmazhatósága a korai könnyfilm-dinamika vizsgálatában

A szemfelszínt fedő könnyfilm dinamikusan változó képlet, a három fázisból (lipid, vizes és mucin réteg) álló funkcionális egység a pislogást követően épül fel és ér el egy stabil állapotot. Jelenlegi ismereteink szerint a precorneális könnyfilm felépülésekor feltételezhetően először a vizes fázis oszlik el a mucinnal fedett szaruhártya felszínén, és a folyamat lipid réteg vizes fázison történő szétterülésével

zárul (Benedetto és mtsai 1984, Brown és Dervichian 1969). Amíg a könnyfilm felszakadása markáns változásokat okoz a szemfelszínen, és ezáltal a látás minőségében (Albarran és mtsai 1997), addig a könnyfilm felépülése nehezen vizsgálható folyamat. A corneatopográfia a szaruhártya felszíni egyenetlenségeinek kimutatása révén alkalmas precorneális könnyfilm változásainak indirekt vizsgálatára. (Erdélyi és mtsai 2006a, Erdélyi és mtsai 2006b, Erdélyi és mtsai 2006c, Goto és mtsai 2003b, Goto és mtsai 2004, Iskander és Collins 2005, Végh és mtsai 1997) Németh és munkacsoportja mutatta ki először, hogy a nagy sebességű corneatopográfias mérések elemzésekor a felszín szabályosságát leíró topográfias indexek értéke a pislogást követően 3-7 másodperccel lecsökken, ezáltal szabályosabb, egyenletesebb felszínt jelez. A szabályosabb szemfelszín kialakulását egy egyenletesebb könnyfilm réteg kialakulásával magyarázták, és a pislogástól a legszabályosabb állapot elérésig eltelt időt könnyfilm felépülési időnek nevezték el (Németh és mtsai 2002). Hasonló eredményekkel zárult Montés-Micó és munkatársai vizsgálata, akik szintén corneatopográfia segítségével, de a topográfias mérések alapján meghatározott corneális magasabb rendű aberrációk esetén tapasztaltak hasonló tendenciát. Kutatásuk során egészségeseknél szemnyitást követően 6 másodperccel, száraz szem betegeknél pedig hozzávetőleg 3 másodperccel tapasztalták az aberrációk mértékének csökkenését (Montés-Micó és mtsai 2004a, Montés-Micó és mtsai 2005). Saját kutatásunkban megvizsgáltuk, hogy egyazon topográfias mérésorozatból meghatározott topográfias szabályossági indexek valamint magasabb rendű aberrációk valóban egymáshoz hasonló változási mintázatot mutatnak-e, hasonlóan a korábbi eredményekhez. Elemeztük továbbá, hogy a könnyfilm lipid réteg mozgásának időbeli lefolyása hogyan viszonyul a könnyfilm változások topográfias, indirekt leírásához.

Vizsgálatunk során az SRI topográfias index esetén – Németh és munkatársai által talált eredményekhez hasonlóan – a résztvevők nagy százalékában (82%) tapasztaltuk a korábbi leírásokból ismert kezdeti csökkenést és korai minimumot mutató, ún. 1-es típusú változási mintázatot. Az SAI indexek esetén, bár a résztvevők legnagyobb részére szintén az 1-es típusú mintázat volt jellemző, a keresett mintázat gyakorisága elmaradt a korábban leírttól. Ennek oka feltehetően az, hogy az SAI érték a perifériás területeken mért eredményeket is figyelembe veszi, ahol a szemhéjszél helyzete, a corneára kifejtett nyomó hatása befolyásolhatja a mért eredményeket

(Buehren és mtsai 2001). Ezzel szemben az SRI index a topográfias kép centrális területét jellemzi, ahol egyenes előre tekintésnél a szemhéjak hatása nem érvényesül (Buehren és mtsai 2001, Wilson és Klyce 1991a).

A topográfias indexekkel szemben a magasabb rendű aberrációk esetén az 1-es típusú változási mintázat - bár a leggyakrabban előforduló mintázat volt - nem mutatta a Montés-Micó és munkatársai által leírt kiemelkedő gyakoriságot. Különösen a száraz szem betegségekben kifejezett eltérést mutató Coma RMS értékeknél tapasztalt alacsony gyakoriság volt meglepő eredmény (Montés-Micó és mtsai 2004b, Montés-Micó és mtsai 2005). A jelenségre egyértelmű magyarázatot nem találtunk. Számos technikai különbség fedezhető fel a két vizsgálat között. Saját méréseink esetén TMS-1 használtunk, Montés-Micó és munkatársai TMS-2N típusú készüléket alkalmaztak. A hasonló elnevezés ellenére a gyártó cég a két készülék esetén nem azonos és a TMS-2N modernebb készülék, ennek ellenére alapvető mérés technikai különbségről a két eszköz esetén nem tudunk. Mindkét vizsgálat a corneális magasabb rendű aberrációk számításához ugyanazon típusú, kereskedelmi forgalomban kapható VOL-CT (CT-view, Sarver and Associates Inc., Carbondale, IL, USA) szoftvert alkalmazta. A két vizsgálatban eltérő pupilla átmérőn történt a magasabb rendű aberrációk meghatározása. Ismert jelenség, hogy az aberrációk mértéke nő a pupilla átmérő növekedésével (Montés-Micó és mtsai 2004b), azonban Montés-Micó és munkacsoportja a saját vizsgálatunknál alkalmazott 4mm-nél mind kisebb (3mm), mind nagyobb (7mm) átmérő mellett számolt értékeknél kimutatták az aberrációk jellegzetes, szemnyitást követő változási mintázatát. Szintén eltérés mutatkozik a Coma RMS érték meghatározásánál figyelembe vett aberráció típusok között. Saját vizsgálatunkban csupán a Z_3^1 , Z_3^{-1} , Z_5^1 , és Z_5^{-1} koefficienseket vettük figyelembe, míg Montés-Micó és munkacsoportja a trefoil jellegű koefficiensek (Z_3^3 , Z_3^{-3} , Z_5^3 , Z_5^{-3} , Z_5^5 , és Z_5^{-5}) értékével is számolt a Coma RMS meghatározásakor. Az általunk nem használt koefficiensek is számottevő, feltehetően könnyfilm irregularitás illetve felszakadás hatására kialakuló növekedést mutatnak a pislogást követően, azonban a Z_3^{-1} és Z_5^{-1} változása jelentősebb mértékű (Montés-Micó és mtsai 2004b). A metodikai eltérés továbbá nem magyarázza a teljes HOA RMS változása esetén tapasztalt különbséget.

Saját vizsgálatunk esetén a topográfias indexek és magasabb rendű aberrációk esetén a minimumérték bekövetkezésének ideje mindegyik korábbi vizsgálatnál

rövidebb volt, és közelebb álltak a száraz szem betegeknél tapasztalt értékekhez. Tekintve, hogy saját kutatásunkban résztvevő személyek nem voltak száraz szem betegek, az eredményekben mutatkozó különbségeket a korábbi kutatások során alkalmazott 15 másodperces vizsgálati időnél rövidebb, mindössze 10 másodperc hosszú elemzési idővel magyarázzuk. Ennek oka, hogy 10 másodperccel a szemnyitás után már egészséges könnyfilm állapot mellett is bekövetkezhet a könnyfilm felszakadása, amely automatikusan a sorozat kizárását jelentette a vizsgálatból, tekintettel arra, hogy ilyenkor a kalkulált indexek és aberrációk értéke a tükröződő gyűrűk helytelen felismerése (14. ábra) miatt nem reális.

A topográfias indexek és magasabb rendű aberrációk vizsgálatánál az 1-es típusú trendek esetén a minimum érték eléréséhez szükséges idő nem mutatott összefüggést egyetlen vizsgált könnyfilm paraméterrel sem (lipid mintázat, NIBUT, LTMH). Németh és munkatársai vizsgálatában az SRI indexek esetén a minimumérték eléréséhez szükséges idő szignifikáns kapcsolatot csupán a Schirmer-próba eredményével mutatott, míg a magasabb rendű corneális aberrációk vizsgálatánál a minimumérték eléréséhez szükséges idő és a fluoreszcein festéssel mért könnyfilm felszakadási idő között tapasztaltak statisztikailag szignifikáns korrelációt (Németh és mtsai 2002, Montés-Micó és mtsai 2004a, Montés-Micó és mtsai 2005). A saját eredményeink és az irodalmi adatok közötti eltérés oka lehet, hogy eltérő mérési technikákat alkalmaztunk könnyfilm jellemzéséhez. Ismert, hogy az LTMH és Schirmer-próba eredményei nem mutatnak érdemi kapcsolatot (Wang és mtsai 2008). A Tearscope Plus segítségével rácsmintázat használata mellett meghatározott NIBUT és a fluoreszcein festéssel mért BUT közötti kapcsolatról pedig nincs irodalmi adat. Továbbá felvetődik a Németh és munkacsoportja által taglalt lehetőség is, miszerint a topográfias könnyfilm felépülési idő a könnyfilm más tulajdonságát írja le, mint a BUT és a Schirmer-próba (Németh és mtsai 2002).

Eredményeink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a topográfias SRI index pislogást követő változási mintázata mutatja a legkisebb változékonyságot a topográfias paraméterek közül. Az esetek többségében a kezdeti csökkenés és korai minimum elérése jellemző rá, ezért ennek a mintázatnak a további vizsgálata tűnik célszerűnek különböző típusú könnyfilm eltéréssel járó kórképek esetén.

Kutatásunk további részében a Tearscope Plus segítségével megjelenített lipid réteg szemnyitás utáni mozgását elemeztük. Három vizsgáló által, szubjektív módon

meghatározott lipid áramlási időt mértük, amely $5,09 \pm 1,90$ másodpercnek adódott. Ez az érték jelentősen meghaladja a Goto és munkatársai által mért – szintén interferencia kép szubjektív elemzésén alapuló – lipid áramlási időt ($0,36 \pm 0,22$ mp) (Goto és Tseng 2003a). Az általunk tapasztalt áramlási idő szintén számottevően hosszabb, mint Owen és Philips által, apró lipid partikulumok szemnyitást követő mozgása alapján meghatározott könnyfilm stabilizáció ideje ($1,05 \pm 0,30$ mp) (Owens és Phillips 2001). Benedetto és munkatársai fluorofotometriás mérései alapján 2-3 másodpercnek tartott, valamint Szczesna és munkatársai által interferencia sávok elemzésével meghatározott átlagosan 2 másodpercig tartó könnyfilm felépülési idő közelebb áll a saját kutatásunkban tapasztalt eredményekhez (Benedetto és mtsai 1984, Szczesna és mtsai 2007). A kapcsolatot a korábbi eredmények és a saját tapasztalataink között King-Smith és munkatársai valamint Yokoi és munkatársai által publikált kutatások teremti meg. Tanulmányaikban szoftveresen elemezték a lipid interferencia kép pislogást követő változását (King-Smith és mtsai 2009, Yokoi és mtsai 2008). King-Smith és munkacsoportja a lipid réteg mozgását kétfázisú függvénnyel jellemezte. Eredményeik szerint egy gyors, hozzávetőleg fél másodpercig tartó felfelé irányuló lipid mozgás tapasztalható a szemnyitás után, melyet egy részben horizontális, de főleg felfelé irányban történő lassú áramlás követ (King-Smith és mtsai 2009). Hasonló modellel írták le a lipid mozgásokat Yokoi és munkatársai (Yokoi és mtsai 2008). Szczesna és Iskander az interferencia sávok változásának elemzésekor is kétfázisú könnyfilm felépülési folyamatot tapasztalt (Szczesna és mtsai 2010). A kétfázisú mozgást magyarázhatja az az elmélet, miszerint először a poláris lipidek rétege mozog felfelé a vizes fázison, amit a nem poláris lipidek lassú áramlása követ, amely további vizes komponenst hoz magával és ezáltal vastagabbá tesz a precorneális könnyfilmet (Bron és mtsai 2004, Brown és Dervichian 1969, McCulley és Shine 2004). Goto és munkatársai valamint Owens és Philips által mért lipid áramlási idő feltételezhetően a gyors fázisra jellemző, míg az általunk valamint Benedetto és Szczesna által leírt hosszabb lipid áramlási idő a lassú fázist jellemezheti (Benedetto és mtsai 1984, Goto és Tseng 2003a, Owens és Phillips 2001, Szczesna és mtsai Scand 2007)

Szignifikáns, de gyenge korrelációt tapasztaltunk a pislogástól a minimum SRI érték eléréséig szükséges idő és az általunk mért lipid áramlási idő között. A lipid réteg a szemnyitáskor egyenetlen eloszlású; a szemfelszín alsó részén vastagabb, felül

vékonyabb, majd a lipid áramlás hatására a réteg egyenletesebbé válik (King-Smith és mtsai 2004), ami hozzájárul a topográfiai regularitási indexek csökkenéséhez. A lipid áramlási idő és a topográfiai indexek változása között tapasztalt mérsékelt kapcsolat alapján nem csupán a lipid réteg mozgása határozhatja meg a topográfiai térkép időbeli eltéréseit. A termelt könny mennyisége, valamint a könnyfilm teljes vastagságának változásai szintén kihatással lehetnek a topográfiai eredményekre.

Yokoi és munkatársai szignifikáns kapcsolatot találtak a meniszkusz görbületi sugara és a lipid áramlás kezdeti sebessége között (Yokoi és mtsai 2008). A Yokoi és munkacsoportja által leírt lipid áramlási modell a könnyfilm viszkoelasztikus tulajdonságát tükrözi, ahol a lipid réteg az elasztikus, míg a vizes fázis képezi a viszkózus komponenst. Ezzel összhangban mind Goto és munkatársai, mind Németh és munkacsoportja fordított kapcsolatot talált a termelt könny mennyisége és a lipid áramlás, illetve a könnyfilm felépülési idő között (Goto és Tseng 2003a, Németh és mtsai 2002), azaz vizes fázis hiányában mind a lipid réteg áramlásának ideje, mind a könnyfilm felépülési idő megnyúlik. Saját kutatásunkban nem sikerült kapcsolatot igazolni a lipid áramlási idő és a meniszkusz magasság, így a termelt könny mennyisége között.

A teljes könnyfilm vastagságának változása szintén befolyásolhatja a topográfiai indexek változásait. A könnyfilm vastagsága az első másodpercben gyorsan változik, amit – feltehetően főleg a párolgás okozta – lassú vékonyodás követ (Benedetto és mtsai 1984, King-Smith és mtsai 2004). A könnyfilm lassú vékonyodása valószínűleg nem egyenletes a szemfelszínen és a topográfiai regularitási mérőszámok növekedését okozhatja, befolyásolhatja az SRI érték minimum idejét.

A könnyfilm pislogást követő dinamikus változásának számos aspektusa még nem ismert és a topográfiai vizsgálatok nem adnak lehetőséget a folyamat részleteinek tisztázására. Kutatásunkból azonban kitűnik, hogy a corneatopográfiai vizsgálat alkalmas eszköz a könnyfilm-dinamika időbeli lefolyásának jellemzésére, és a lipid áramlás kapcsán tapasztalt eredmények alátámasztják korábbi megállapításunkat, miszerint az SRI topográfiai index tűnik a legmegfelelőbb paraméternek a pislogást követő szemfelszín változások leírására.

7.4. A korai könnyfilm változások hatása a hullámfront mérésekre

A corneatopográfias vizsgálatokhoz hasonlóan a hullámfront mérések esetén is kimutatták, hogy a könnyfilm felszakadás markáns eltéréseket okoz a mért magasabb rendű aberrációk értékében (Koh és mtsai 2002, Montés-Micó és mtsai 2004b). Az eredmények felvetik a lehetőségét, hogy a korai könnyfilm mozgások hatása is tetten érhető az aberrációk finom, pislogást követő eltéréseiben, és esetleg újabb vizsgáló eszköz kerül a birtokunkba.

Kutatásunkban először a teljes vizsgálati csoportra vonatkoztatva vizsgáltuk a hullámfront-analizátorral mért magasabb rendű aberrációk és a szferocilindrikus refrakció értékeinek pislogást követő változását és nem találtunk érdemi időbeli változást a vizsgálat paraméterek átlagértékében. Ezzel szemben az egyes mérések átlagérték körüli ingadozása a Coma és HOA RMS értékek valamint a cilindrikus törőerő esetén lecsökkent a középső 3-9 másodpercig tartó vizsgálati periódusban, és a cilindrikus törőerő esetén egészen a 15 másodperces vizsgálati idő végéig alacsonyabb is maradt, mint közvetlenül szemnyitás után. A teljes vizsgálati csoport átlagolásából származó torzítások kiküszöbölése érdekében megvizsgáltuk az egyes egyénekre vonatkozó változási mintázatokat és kerestük a korábbi corneatopográfias vizsgálatokban leírt, illetve az csoportátlag változásai alapján adódó, korai csökkenést mutató mintázatot (1-es típusú mintázat). A trendek vizsgálatai csupán a HOA RMS szórás-trendjei illetve a cilindrikus refrakció érték-trendjei esetén igazolták jelentős gyakorisággal a keresett mintázatot.

A hullámfront mérések rövid, illetve hosszú távú variabilitása régóta ismert. Cheng és munkatársai egészséges szemeken már egy másodpercen belül is nagyobb változékonyságot tapasztaltak a magasabb rendű aberrációk mérése során, mint hasonló körülmények között modell szemek esetén (Cheng és mtsai 2004b). A változékonyság a vizsgálatok között eltelt idő (órák, napok, hetek) növekedésével nőtt. Lewis és Krueger egy napos különbséggel végzett mérések eredményei alapján az alacsonyabb rendű defókuszos aberráció mutatta a legkisebb, a magasabb rendű comatikus aberrációk pedig a legjelentősebb mértékű időbeli változékonyságot (Lewis és Krueger 2006). Az általunk tapasztalt változékonyság háttérében számos tényező állhat, tekintettel arra, hogy a hullámfront mérések a könnyfilmtől egészen a retináig valamennyi anatómia képletből

származó optikai hibát magukban hordozzák. A legfontosabb befolyásoló tényezők: az akkomodáció, a vizsgálat során bekövetkező finom szemmozgások és természetesen a könnyfilm dinamikus változása (Cheng és mtsai 2004b). A szemgolyóban kialakuló változások mellett figyelembe kell venni a mérési technika potenciális hibáit is (Ginis és mtsai 2004).

Az akkomodáció során nem csupán a szem alacsonyabb rendű, hanem a magasabb rendű aberrációi is megváltoznak. Az akkomodáció hatására a legkifejezettebb változás a szférikus magasabb rendű aberráció értékében tapasztalható, ami az akkomodáció fokozódásával negatív irányban változik (Cheng és mtsai 2004a, Iida és mtsai 2008, López-Gil és mtsai 2008). A coma-jellegű aberrációk mérsékeltebb változása szintén kimutatható, de az iránya jelentős egyéni különbségeket mutat (Cheng és mtsai 2004a, He és mtsai 2000). Kismértékű, 3 dioptria alatti akkomodáció esetén minimális mértékű a magasabb rendű aberrációk esetén tapasztalható változás (Cheng dioptriát, továbbá eredményeinkben elsősorban a coma-jellegű aberrációk változása dominált, míg hasonló eltérést a szférikus aberrációk esetén nem sikerült igazolni, így feltételezhető, hogy a változások hátterében nem az akkomodáció folyamata áll.

A fixáció alatt bekövetkező finom szemmozgások hatásával szintén számolnunk kell, ugyanis az általunk használt készülék nem tartalmazott ennek kiküszöbölésére alkalmas rendszert. Cheng és munkatársai modell szemeken végzett méréseik során kimutatták, hogy az aberrométer a modell szem axiális irányú $\pm 2,5$ mm-es elmozdulására nem, az 1mm-nél nagyobb laterális irányúra pedig csak nagymértékű szférikus aberrációval rendelkező modell szemek esetén érzékeny (Cheng és mtsai 2003). Hasonló eredményekre jutottak Arines és munkatársai, akik valós szituációban végzett méréseik során a tekintési irány $\pm 30^\circ$ -os megváltoztatása során csupán kismértékű változást tapasztaltak a mért aberrációk értékében. (Prado és mtsai 2009) További vizsgálataik során azonban számítógépes szimuláció segítségével kimutatták, hogy fixáció során bekövetkező finom szemmozgások befolyásolják a mérhető aberrációk értékét (Arines és mtsai 2009). Összességében a finom fixációs hibák hatását nem hagyhatjuk figyelmen kívül, további vizsgálatok szükségesek egy, a fixációs eltérések kiküszöbölésére alkalmas készülékkel.

Szintén figyelembe kell vennünk a készülék esetleges mérési hibáját. Cheng és munkatársai, modell szemeken végzett mérései alapján mind az alacsonyabb, mind a

magasabb rendű aberrációk mérésekor a Shack-Hartmann aberrométer pontos és jól reprodukálható eredményeket kapott, és a valós szituációban mért variabilitás jelentősen meghaladta a modell szemek mérésekor tapasztalt variabilitást (Cheng és mtsai 2003, Cheng és mtsai 2004b). Ginis és munkatársai azonban egy további mérés technikai hibára hívták fel a figyelmet (Ginis és mtsai 2004). Pupillatágító alkalmazása nélkül az aberrometriás mérések során az egyéni és az egyének közötti pupillatágasságban tapasztalt eltéréseket az eredmények utólagos, egy tetszés szerinti átmérőre történő átszámolásával lehet korrigálni. A magasabb rendű aberrációk jelentősen változnak a pupilla átmérő változásával (Montés-Micó és mtsai 2004b), így csak az azonos átmérő mellett mért értékek hasonlíthatóak össze. A készülékek által alkalmazott átszámolási technika Ginis és munkatársai eredményei alapján a mért eredményekben jelentős változékonyságot okoz. Kutatásunkban nem alkalmaztunk pupillatágítót, így számolnunk kell az említett, készülék átlag generált hibával. Ginis és munkatársai az általuk alkalmazott 6,5 másodperces intervallumon belül a generált hibában nem találtak időbeli eltérést (Ginis és mtsai 2004), ami alapján feltételezhető, hogy az általunk talált változási mintázat nem hozható egyértelműen összefüggésbe a számolástechnikai hibával.

A vizsgálatunkban tapasztalt magasabb rendű aberrációk időbeli változásait leginkább a könnyfilm dinamika hatásával magyarázhatjuk. Németh és munkacsoportja valamint saját korábbi vizsgálatunkban a szemnyitás után néhány másodperccel a topográfias regularitási indexek csökkenését tapasztaltuk, amely egyenletesebb felszín kialakulására enged következtetni (Németh és mtsai 2002). Hasonló eredményeket kaptak Montés-Micó és munkatársai, akik szintén csökkenést tapasztaltak a corneális magasabb rendű aberrációk esetén 6 másodperccel pislogást követően (Montés-Micó és mtsai 2004a). Saját eredményeinkben a teljes szemre vonatkoztatott magasabb rendű aberrációk értéke nem mutatott a topográfias mérésekhez hasonló csökkenő mintázatot, azonban a mérések variabilitása lecsökkent hozzávetőleg 3-9 másodperccel a szemnyitás után. Feltételezésünk szerint, a pislogást követően a felfelé áramló vizes fázis, majd a szétterülő lipid réteg mozgása hozzájárulhat a topográfias méréseknél is tapasztalt korai egyenletlenebb felszínhez, amelyen keresztül mért aberrációs értékek is időben jelentősebb ingadozást mutathatnak, majd a kialakuló egyenletesebb felszín hatására a mérési variabilitás is lecsökken. Az idővel elvékonyodó könnyfilm, és

szabálytalanabb felszín ismét a mérési bizonytalanságot okozhat, növelve a mért értékek változékonyságát. Valószínűleg a szemnyitást követő, korai folyamatok nem okoznak olyan markáns változást a mérhető, teljes szemre vonatkozó magasabb rendű aberrációk értékében, mint a könnyfilm felszakadása (Montés-Micó és mtsai 2004b, Mihashi és mtsai 2006). A tapasztalt változások és a könnyfilm állapotának kapcsolatát támasztják alá azon eredményeink, miszerint a klasszikus könnyfilm vizsgálatok alapján abnormális könnyfilm státuszú résztvevők alcsoportjában szignifikánsan kisebb gyakorisággal fordult elő a kezdeti csökkenést és korai minimumot mutató, 1-es típusú HOA RMS és Coma RMS szórás-trend a normál könnyfilm státusz populációhoz képest. A csoport szintű kiértékelésnél szintén a HOA RMS és a Coma RMS esetén találtunk szignifikáns csökkenést az értéktartományok szélességében néhány másodperccel a szemnyitást követően, annak ellenére, hogy nem különítettük el az egyes alcsoportokat. Ennek oka feltehetően az lehet, hogy a kóros könnyfilm státuszú csoportban jelentősen kisebb esetszám szerepel, mint a normál csoportban, valamint néhány esetben az abnormális könnyfilm státusz mellett is felelhető volt az 1-es típusú szórás mintázat.

A normál könnyfilm státuszú résztvevőknél a szórásrendek esetén a minimum eléréséhez szükséges idő hozzávetőleg 5 másodperc volt, ami hasonló, enyhén rövidebb a topográfias vizsgálatoknál tapasztalt könnyfilm felépülési időnél. A hullámfront mérések és a könnyfilm felépülés kapcsolatáról felállított hipotézisünket szintén támogatja, hogy a teljes vizsgálati csoport eredményeinek elemzésénél, valamint normál könnyfilm státusz résztvevőknél a HOA RMS mellett a coma-jellegű magasabb rendű aberrációk esetén sikerült igazolni a mérések variabilitásának szemnyitást követő csökkenését. Montés-Micó és munkacsoportja szintén jellegzetesen a comatikus aberrációknál tapasztalta a korai csökkenést mutató mintázatot, szemben a szférikus aberrációk változási mintázatával (Montés-Micó és mtsai 2004a). A coma-jellegű, különösen a vertikális irányú comatikus aberrációk kiemelt jelentősége a könnyfilm vizsgálatában, a könnyfilm mozgások esetén tapasztalt szemfelszíni alsó-felső asszimetriával magyarázható (Montés-Micó és mtsai 2004b).

Koh és munkatársai pislogást követően egy másodperces gyakorisággal végzett hullámfront méréseken három különböző mintázatot különítettek el: stabil (25%), enyhén fluktuáló (45%) és fűrészfog (20%) (Koh és mtsai 2006). A stabil és az enyhén

fluktuáló mintázat esetén sem a HOA RMS sem a coma-jellegű aberrációk nem mutattak érdemi változást a vizsgált periódusban – hasonlóan saját eredményeinkhez –, ezzel szemben a fűrészfog mintázat esetén a HOA RMS és coma-jellegű aberrációk értéke folyamatosan nő a pislogást követő időszakban. A szférikus aberráció mind a fluktuáló, mind a fűrészfog mintázat esetén szignifikáns mértékben változott. Meghatározták a teljes, 10 másodperces vizsgálati időszakra vonatkoztatva a mért értékek szórását (fluktuációs index), valamint a minimális HOA RMS bekövetkezésének idejét (T_{min}). Mindkét paraméter szignifikánsan eltért a fűrészfog mintázat esetén a másik két mintázati típushoz viszonyítva. A fűrészfog mintázat háttérében enyhe, szubklinikai szintű könnyfilm instabilitás jelenlétét feltételezték, melyet későbbi száraz szem betegekben végzett vizsgálatukban nem sikerült igazolniuk (Koh és mtsai 2008). Koh és munkatársai a vizsgált esetek nagy részében enyhe fluktuáción kívül jellegzetes változási mintázatot nem találtak a magasabb rendű aberrációk esetén, hasonlóan saját eredményeinkhez (Koh és mtsai 2006). A stabil, illetve enyhén fluktuáló mintázatok esetén meghatározott minimum idők (5,6 illetve 4,9 mp) rövidebbek, mint saját vizsgálatunkban a normál könnyfilm státuszú résztvevőknél az érték-trendek minimum átlagos minimum ideje ($6,55 \pm 3,85$ mp). A különbség az elemzési módszerek közötti különbségből származhat. Koh és munkacsoportja kisebb időbeli gyakoriságú hullámfront sorozatokat készített, és a mérések variabilitását csupán a mért időtartam egészére vizsgálták, így a két kutatási eredmény részletes összehasonlítása nem lehetséges. Mindkettő alátámasztja, hogy a könnyfilm dinamika mérhető hatást gyakorol a hullámfront mérésekre.

A szferocilindrikus refrakció esetén tapasztalt változás újdonság korábbi vizsgálatunkhoz képest, ahol kisebb esetszám mellett a szférikus refrakció ingadozásának csökkenését találtuk 6 másodperccel a pislogás után. Jelen vizsgálatunkban ezt az eredményt nem sikerült alátámasztanunk. Kutatásunkban a cilindrikus refrakciós hiba esetén a csoport szintű vizsgálatnál az eredmények variabilitásának változását tapasztaltuk és az egyéni érték-trendek értékelésénél jelentős gyakorisággal találtunk 1-es típusú mintázatot. A cilindrikus értékek változása nem mutatott összefüggést résztvevők könnyfilm állapotával. Az eredmények háttérében felmerül a szemhéjak szaruhártyára gyakorolt nyomó hatása, melyet Buehren és

munkatársai is tapasztaltak topográfiai mintázatok elemzése kapcsán (Buehren és mtsai 2001). A tapasztaltak mindenképp további vizsgálatokat igényelnek.

A hullámfront analízátor egyre elterjedtebb vizsgálati eszközzé válik a refraktív sebészetben, és a mérési eredmények egyes speciális lézeres szemfelszín kezelések alapját képezik (Nagy ZZS és mtsai 2002, Nagy ZZs és mtsai 2006). A könnyfilm hatásai a hullámfront mérésekre kevésbé egyértelműek, mint a topográfiai vizsgálatok esetén, ezért a hullámfront analízátor a könnyfilm dinamika vizsgálatára kevésbé tűnik alkalmas eszköznek. Kutatásunk eredményei alapján azonban az egyszeri mérések – különösen a comatikus jellegű aberrációk esetén – eltérést mutathatnak a személyre jellemző, átlagos aberrációs értékektől, melyet feltehetően a könnyfilm dinamika hatásából adódó variabilitás okoz. Ezt a jelenséget érdemes figyelembe venni a hullámfront mérések kivitelezésekor és értékelésekor, ezért az egyszeri méréseket – a változékonyság mérséklése érdekében – célszerű a szemnyitást követő 3-5 másodpercben elkészíteni.

8. KÖVETKEZTETÉSEK, ÚJ EREDMÉNYEK

8.1. Allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő betegek szemfelszínének állapota és könny státusza pollen szezonon kívüli időszakban

Nem invazív könnyfilm vizsgáló módszerek segítségével értékeltük a szemfelszín állapotát allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő betegeknél pollen szezonon kívül. Elsőként írtuk le, hogy szezonális allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedőknél pollen szezonon kívüli időszakban normális a könnyfilm státusz, a szezonban leírtakkal szemben jó könnyfilm stabilitás és normál vastagságú lipid réteg tapasztalható. Kutatásaink során gyulladásos aktivitástól mentes szemfelszínre találtunk. Felvetődik azonban a kérdés, hogy a tapasztalt állapot az esetleges nem specifikus ágensekkel szemben (levegőmozgás, hőmérséklet eltérés, por, füst stb.) az egészséges szemfelszínhez hasonló mértékben ellenálló-e.

8.2. Az alsó könnymeniszkusz magasság mérés megbízhatósága

Kutatásunkban elsőként vizsgáltuk Tearscope Plus készülék segítségével végzett meniszkusz magasság mérési eljárás megbízhatóságát, digitális képrögzítés és szubjektív képelemzési technika alkalmazása mellett. Továbbá értékeltük a módszer pontosságát az etalonnak tekintett OCT mérési eljáráshoz viszonyítva. Eredményeink alapján az általunk vizsgált eljárás, a megfelelő mérés technikai szabályok betartása mellett alkalmas a meniszkusz magasságának nem invazív mérésére. A vizsgáló módszer pontossága – az OCT mérési eljáráshoz viszonyítva – magasabb könnymeniszkuszok mérése esetén romlik. Tekintettel arra, hogy gyakorlati szempontból a meniszkusz vizsgálata elsősorban az alacsony meniszkusz magassággal járó kórképek esetén élvez kifejezett figyelmet, az általunk használt eljárást alkalmas módszernek tekintjük a csökkent könnytermeléssel járó száraz szem betegségek vizsgálatára.

További vizsgálatok szükségesek annak megítélésére, hogy a Tearscope Plus segítségével nyert kép szoftveres feldolgozása javítja-e a mérési technika pontosságát, valamint a Tearscope Pluszal végzett mérési eljárás gyakorlati felhasználása érdekében célszerű a száraz szem betegség szempontjából alkalmazható diagnosztikus meniszkusz magassági határérték megállapítása.

8.3. A corneatopográfia alkalmazhatósága a korai könnyfilm-dinamika vizsgálatában

Kutatásunk során elsőként elemeztük egyazon corneatopográfias méréssorozatból meghatározott topográfias szabályossági indexek valamint corneális magasabb rendű aberrációk változási mintázatát, és ezek hasonlóságát. Elsőként vizsgáltuk továbbá, hogy a könnyfilm lipid réteg mozgásának időbeli lefolyása hogyan viszonyul a könnyfilm változások topográfias, indirekt leírásához. Eredményeink alapján a corneatopográfias regularitási indexek valamint corneális magasabb rendű aberrációk közül az SRI index pislogást követő változási mintázata mutatja a legkisebb változékonyságot a normál populáción belül. Továbbá az SRI változási mintázatának időbeli lefutása és a könnyfilm lipid réteg mozgása között érdemi kapcsolat mutatható ki. Mindezek alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy az SRI index tűnik a legmegfelelőbb topográfias paraméternek a pislogást követő szemfelszín változások leírására. A SRI index változási mintázata és a lipid réteg mozgása között tapasztalt mérsékelt kapcsolat alapján nem csupán ezen réteg állapota befolyásolja a topográfias térkép időbeli eltéréseit. A könnymeniszkusz magasság valamint a precorneális könnyfilm vastagságának változása és a topográfias kép változási mintázata közötti kapcsolat további vizsgálatai hozzájárulhatnak a könnyfilm felépülés folyamatának részletesebb megértéséhez.

8.4. A korai könnyfilm változások hatása a hullámfront mérésekre

Kutatásunkban megvizsgáltuk a hullámfront-analizátorral mért magasabb rendű aberrációk és a szferocilindrikus refrakció értékeinek pislogást követő változását. Kutatásunk eredményei alapján az egyszeri mérések jelentős fluktuációt mutathatnak a

személyre jellemző, átlagos aberrációk értékéhez képest, azonban a fluktuáció mértéke – feltehetően a könnyfilm felépülési folyamat kapcsán - a pislogást követően néhány másodperccel lecsökken. A könnyfilm hatásai a hullámfront mérésekre kevésbé egyértelműek, mint a corneatopográfias vizsgálatok esetén, ezért a hullámfront analízátor a könnyfilm dinamika vizsgálatára kevésbé tűnik alkalmas eszköznek. Azonban a tapasztalt jelenséget érdemes figyelembe venni a hullámfront mérések kivitelezésekor, ezért javasolt az egyszeri hullámfront méréseket a szemnyitást követő 3-5 másodpercben elkészíteni. Tekintettel a száraz szem betegeknél tapasztalt eltérő könnyfilm-dinamikára a hullámfront mérések időbeli változékonyságának további vizsgálata szükséges ezen körkép esetén.

9. ÖSSZEFOGLALÁS

Az egészséges szemfelszín és a jó minőségű látás fenntartásához nélkülözhetetlen a megfelelő mennyiségű és minőségű könny jelenléte. A szemfelszín és a könnyfilm érzékeny a külső behatásokra, ezért mind a könnyfilm eltéréssel járó kórállapotok vizsgálatában, mind a könnyfilm fiziológiás tulajdonságainak feltérképezésekor kiemelt jelentőségűek a minimális, vagy nem invazív vizsgáló eljárások. Lényeges feladat az új módszerek alkalmazási lehetőségeinek és korlátainak feltérképezése, elemzése.

Munkánk során nem invazív vizsgáló módszerek alkalmazásával vizsgáltuk a szezonális allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő betegek szemfelszínének állapotát és könnyfilm státuszát. Eredményeink igazolták, hogy az aktív szezonális gyulladás kapcsán kialakuló könnyfilm eltérésekkel szemben jó könnyfilm stabilitás és normál vastagságú lipid réteg tapasztalható a szezonon kívüli időszakban.

Megvizsgáltuk a Tearscope Plus készülék segítségével végzett, nem invazív könnymeniszkusz magasság mérési eljárás megbízhatóságát, digitális képrögzítés és szubjektív képelemzési technika alkalmazása mellett. A vizsgáló módszer - a megfelelő méréstechnikai szabályok betartása mellett - alkalmas a meniszkusz magasságának pontos mérésére. A vizsgáló eljárás pontossága magasabb könnymeniszkuszok mérése esetén romlik, amit a módszer gyakorlati alkalmazása során figyelembe kell venni.

Megállapítottuk, hogy a szemnyitást követő könnyfilm-dinamika vizsgálatára - a nem invazív corneatopográfia során meghatározható paraméterek közül - a centrális szaruhártya terület szabályosságát jellemző SRI index bizonyult a legalkalmasabbnak. Az SRI index időbeli változásának mintázata a vizsgált populáció nagy részében hasonló, és a mintázat időbeli jellemzői összefüggést mutatnak a könnyfilm-dinamikában fontos szerepet játszó könnyfilm lipid réteg mozgásával.

Megvizsgáltuk a hullámfront-analizátorral mérhető magasabb rendű aberrációk pislogást követő változékonyságát, és a szemnyitást követően 3-5 másodperccel a mérhető értékek átlagérték körüli ingadozásának csökkenését tapasztaltuk, amely feltehetően a könnyfilm felépülésének folyamatával hozható összefüggésbe. Az egyszeri hullámfront mérések elvégzésére ezen időszak javasolható.

10. SUMMARY

The sufficient tear volume and the fine precorneal tear film is essential for maintain of healthy ocular surface and good optical quality of the eye. The lacrimal functional unit is sensitive to any irritating agent, so several minimally invasive or non-invasive methods has been developed to observe the steady state conditions of the ocular surface, and to better understand the tear film physiology and the mechanism of ocular surface diseases. Assessment of the ability and limitations of the new techniques is important.

We investigated the tear film status with non-invasive methods in seasonal allergic conjunctivitis outside of the pollen season. The tear film instability and the thickening of the tear film lipid layer caused by seasonal allergic inflammation disappeared when the exposition of allergens ceased, and normal tear film status was detected.

We evaluated the reliability and accuracy of the non-invasive measuring technique of the lower tear meniscus height (LTMH) using Tearscope Plus device with digital capturing process and subjective analyzing method. The Tearscope Plus is appropriate with detailed analyzing method to determinate the LTMH non-invasively, but its accuracy decreases in case of greater LTMH, which should be considered in the examination of patients with aqueous tear deficiency.

The corneal topography is an useful indirect, non-invasive technique to exam the tear film dynamics. According to our results, the surface regularity (SRI) index – which indicates smoothness of the central corneal surface – seems to be the most useful topographical parameter to detect tear film built-up process, because the typical postblink pattern of SRI is similar in great part of normal population and we found significant correlation between tear lipid spreading time and the temporal changes of SRI index.

The higher order wavefront aberrations are usable to describe the optical quality of the eye. In our investigation, we detected the decrease of fluctuation of the estimated higher order wavefront aberration 3 to 5 seconds after blink, which might be caused by the tear film dynamics. Based on this finding, it is recommended to capture the single wavefront measurements during this period to diminish the fluctuation of the results.

11. VIDEÓ MELLÉKLETEK LEÍRÁSAI

1. videó. Harmincegy éves női résztvevőnél rögzített könnyfilm lipid réteg mozgás.
2. videó. Huszonhét éves férfi résztvevőnél rögzített könnyfilm lipid réteg mozgás.
3. videó. Huszonhét éves női résztvevőnél rögzített könnyfilm lipid réteg mozgás és könnyfilm felszakadás.

12. IRODALOMJEGYZÉK

- Abdel-Latif AA, Anderson RE, Basinger SF, Hollyfield JG, Horwitz J, Jose JG, Kretzer FL, Moorhead LAC, Redburn DA, Riley MV, Winkler BS. Biochemistry and metabolism. In.: Slamovits TL. (szerk.), Basic and clinical science course. Fundamental and principles of Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology, San Francisco, 1993: 149-203.
- Albarrán C, Pons AM, Lorente A, Montés R, Artigas JM. (1997) Influence of the tear film on optical quality of the eye. *Cont Lens Anterior Eye*, 20: 129-135.
- Anderson DF, MacLeod JD, Baddeley SM, Bacon AS, McGill JI, Holgate ST, Roche WR. (1997) Seasonal allergic conjunctivitis is accompanied by increased mast cell numbers in the absence of leucocyte infiltration. *Clin Exp Allergy*, 27: 1060-1066.
- Appelgate RA, Sarver EJ, Khemsara V. (2002) Are all aberration equal? *J Refract Surg*, 18: S556-S562.
- Argüeso P, Balaram M, Spurr-Michaud S, Keutmann HT, Dana MR, Gipson IK. (2002) Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjögren syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43: 1004-1011.
- Arines J, Pailos E, Prado P, Bará S. (2009) The contribution of the fixational eye movements to the variability of the measured ocular aberration. *Ophthalmic Physiol Opt*, 29: 281-287.
- Avunduk, AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. (2003) The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol*, 136: 593-602.
- Benedetto DA, Clinch TE, Laibson PR. (1984) In vivo observation of tear dynamics using fluorophotometry. *Arch Ophthalmol*, 102: 410-412.
- Berta A, Vámosi P, Lampé Zs, Módis L. (1994) Videokeratoszkópián alapuló számítógépes corneatopográfia. *Szemészet* 132: 199-203.
- Berta A. (1991) A Sjögren-szindróma koppenhágai kritériumai. *Szemészet*, 128: 76-78.

- Bitton E, Keech A, Simpson T, Jones L. (2007) Variability of the analysis of the tear meniscus height by optical coherence tomography. *Optom Vis Sci*, 84: 903-908.
- Bonini S, Bonini S, Berruto A, Tomassini M, Carlesimo S, Bucci MG, Balsano F. (1989) Conjunctival provocation test as a model for the study of allergy and inflammation in humans. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 88: 144-148.
- Bonini S, Rasi G, Brusasco V, Carlsen KH, Crimi E, Popov T, Schultze-Werninghaus G, Gramiccioni C, Bonini M, Passali D, Bachert C, van Cauwenberge PB, Bresciani M, Bonini S, Calonge M, Montan PG, Serapiao Dos Santos M, Belfort R Jr, Lambiase A, Sacchetti M. (2007) Nonspecific provocation of target organs in allergic diseases: EAACI-GA(2)LEN consensus report. *Allergy*, 62: 683-694.
- Bron AJ, Evans VE, Smith JA. (2003) Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*, 22: 640-650.
- Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. (2004) Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res*, 78: 347-360.
- Bron AJ. (2001) Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol*, 45: S221-S226.
- Bron AJ. Recent advances in defining and classifying dry eye disease. 6th International Conference on the Tear Film and Ocular Surface: Basic Science and Clinical Review. Firenze, Olaszország, 2010. szeptember 23-25.
- Brown SI, Dervichian DG. (1969) Hydrodynamics of blinking. In vitro study of the interaction of the superficial oily layer and the tears. *Arch Ophthalmol*, 82: 541-547.
- Buehren T, Collins MJ, Iskander DR, Davis B, Lingelbach B. (2001) The stability of corneal topography in the post-blink interval. *Cornea*, 20: 826-833.
- Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bousquet-Rouanet L, Bousquet PJ, Bresciani M, Bruno A, Canonica GW, Darsow U, Demoly P, Durham S, Fokkens WJ, Giavi S, Gjomarkaj M, Gramiccioni C, Haahtela T, Kowalski ML, Magyar P, Muraközi G, Orosz M, Papadopoulos NG, Röhnelt C, Stingl G, Todo-Bom A, von Mutius E, Wiesner A, Wöhrl S, Zuberbier T. (2009) GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy*, 64: 1507-1515.

- Canonica GW, Compalati E. (2009) Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. *Clin Exp Immunol*, 158: 260-271.
- Cheng H, Barnett JK, Vilupuru AS, Marsack JD, Kasthurirangan S, Applegate RA, Roorda A. (2004)a A population study on changes in wave aberrations with accommodation. *J Vis*, 4: 272-280.
- Cheng X, Himebaugh NL, Kollbaum PS, Thibos LN, Bradley A. (2003) Validation of a clinical Shack-Hartmann aberrometer. *Optom Vis Sci*, 80: 587-595.
- Cheng X, Himebaugh NL, Kollbaum PS, Thibos LN, Bradley A. (2004)b Test-retest reliability of clinical Shack-Hartmann measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45: 351-360.
- Chigbu DI. (2009) The pathophysiology of ocular allergy: A review. *Cont Lens Anterior Eye*, 32: 3-15.
- Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Lotti R, Rolando M, Bagnasco M, Canonica GW. (1994) Effects of conjunctival hyperosmolar challenge in allergic subjects and normal controls. *Int Arch Allergy Immunol*, 104: 92-96.
- Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Pronzato C, Ricca V, Parmiani S, Bagnasco M, Canonica GW. (1995) Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 96: 971-979.
- Craig J. Structure and function of the precocular tear film. In: Korb DR, Craig J, Doughty M, Guillon JP, Smith G, Tomlinson A (szerk.), *The tear film structure, function and clinical examination*. Butterworth-Heinemann, Oxford, 2002: 18-50.
- Craig JP, Tomlinson A. (1997) Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci*, 74: 8-13.
- Dogru M, Özmen A, Ertürk H, Sanli Ö, Karatas A. (2002) Changes in tear function and ocular surface after topical olopatadine treatment for allergic conjunctivitis: an open-label study. *Clin Ther*, 24: 1309-1321.
- Erdélyi B, Csákány B, Németh J. (2005) Spontaneous alterations of the corneal topographic pattern. *J Cataract Refract Surg*, 31: 973-978.

- Erdélyi B, Csákány B, Németh J. (2006)a Videokeratográfia a száraz szem terápiájában. *Szemészet*, 143: 183-185.
- Erdélyi B, Csákány B, Rödönyi G, Soumelidis A, Lang Z, Németh J. (2006)b Dynamics of ocular surface topography in healthy subjects. *Ophthalmic Physiol Opt*, 26: 419-425.
- Erdélyi B, Csákány B, Rödöyi G, Soumelidis A, Lang Zs, Németh J. (2006)c A könnyfilm-dinamika vizsgálata nagy sebességű videotopográfiával. *Szemészet*, 143: 83-87.
- Falus A. Az immunológia élettani és molekuláris alapjai. Semmelweis Kiadó, Budapest, 1998a: 219.
- Falus A. Az immunológia élettani és molekuláris alapjai. Semmelweis Kiadó, Budapest, 1998b: 160.
- Filkorn T, Nagy ZZS. (2010) Elülső szegmentum OCT-vel és ultrahangos pachyméterrel mért centrális corneavastagság eredményeinek összehasonlítása. *Szemészet*, 147: 77-80.
- Fodor E, Hagyó K, Resch M, Somodi D, Németh J. (2010) Comparison of Tearcope-plus versus slit lamp measurements of inferior tear meniscus height in normal individuals. *Eur J Ophthalmol*, 20: 819-824.
- Fujishima H, Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. (1996) Allergic conjunctivitis and dry eye. *Br J Ophthalmol*, 80: 994-997.
- García-Resúa C, Santodomingo-Rubido J, Lira M, Giraldez MJ, Vilar EY. (2009) Clinical assessment of the lower tear meniscus height. *Ophthalmic Physiol Opt*, 29: 487-496.
- Ginis HS, Plainis S, Pallikaris A. (2004) Variability of wavefront aberration measurements in small pupil sizes using a clinical Shack-Hartmann aberrometer. *BMC Ophthalmol*, 4: 1-8.
- Gipson IK. (2004) Distribution of mucins at the ocular surface. *Exp Eye Res*, 78: 379-388.

- Golding TR, Bruce AS, Mainstone JC. (1997) Relationship between tear-meniscus parameters and tear-film breakup. *Cornea*, 16: 649-661.
- Goto E, Dogru M, Kojima T, Tsubota K. (2003)a Computer-synthesis of an interference color chart of human tear lipid layer, by a colorimetric approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44: 4693-4697.
- Goto E, Tseng SC. (2003)a Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol*, 121: 173-180.
- Goto E, Tseng SC. (2003)b Kinetic analysis of tear interference images in aqueous tear deficiency dry eye before and after punctal occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44: 1897-1905.
- Goto T, Zheng X, Klyce SD, Kataoka H, Uno T, Karon M, Tatematsu Y, Bessyo T, Tsubota K, Ohashi Y. (2003)b A new method for tear film stability analysis using videokeratography. *Am J Ophthalmol*, 135: 607-612.
- Goto T, Zheng X, Okamoto S, Ohashi Y. (2004) Tear film stability analysis system: introducing a new application for videokeratography. *Cornea*, 23: S65-S70.
- Gönczi Z, Varga L, Hidvégi T, Schmidt B, Pányi A, Kókai M, Füst G. (1997) The severity of clinical symptoms in ragweed-allergic patients is related to the extent of ragweed-induced complement activation in their sera. *Allergy*, 11: 1110-1114.
- Guillon JP. (1998) Non-invasive Tearscope Plus routine for contact lens fitting. *Cont Lens Anterior Eye*, 21: S31-S40.
- Hagyó K, Erdélyi B, Csákány B, Németh J. (2005) A pislogások gyakoriságának vizsgálata egészséges fiatalokon három munkahelyzetben. *Szemészet*, 142: 103-107.
- He JC, Burns SA, Marcos S. (2000) Monochromatic aberrations in the accommodated human eye. *Vision Res*, 40: 41-48.
- Hidvégi T, Schmidt B, Varga L, Dervaderics M, Lantos A, Gönczi Z, Barok J, Otos M, Kirschfink M, Späth P, Füst G. (1995) In vitro complement activation by ragweed allergen extract in the sera of ragweed allergic and non-allergic persons. *Immunol Lett*, 48: 65-71.
- Holly FJ. (1973) Formation and rupture of the tear film. *Exp Eye Res*, 15: 515-525.

- Hosaka E, Kawamorita T, Ogasawara Y, Nakayama N, Uozato H, Shimizu K, Dogru M, Tsubota K, Goto E. (2011) Interferometry in the evaluation of precorneal tear film thickness in dry eyes. *Am J Ophthalmol*, 151: 18-23.
- Hughes JL, Lackie PM, Wilson SJ, Church MK, McGill JI. (2006) Reduced structural proteins in conjunctival epithelium in allergic eye disease. *Allergy*, 61: 1268-1274.
- Ibrahim OM, Dogru M, Takano Y, Satake Y, Wakamatsu TH, Fukagawa K, Tsubota K, Fujishima H. (2010) Application of visante optical coherence tomography tear meniscus height measurement in diagnosis of dry eye disease. *Ophthalmology*, 117: 1923-1929.
- Iida Y, Shimizu K, Ito M, Suzuki M. (2008) Influence of age on ocular wavefront aberration changes with accommodation. *J Refract Surg*, 24: 696-701.
- Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, Gipson IK. (1995) Human corneal and conjunctival epithelia express MUC1 mucin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36: 1818-1827.
- Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, Zhan Q, Feldman ST, Gipson IK. (1996) Expression of secretory mucin genes by human conjunctival epithelia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37: 1684-1692.
- Introduction and guided tour to Tearscope plus. V2.6 (1998) Keeler Ltd. Clewer Hill Road, Windsor, Berks. SL4 4AA. U.K.
- Iskander DR, Collins MJ. (2005) Applications of high-speed videokeratoscopy. *Clin Exp Optom*, 88: 223-231.
- Johnson ME, Murphy PJ. (2005) The agreement and repeatability of tear meniscus height measurement methods. *Optom Vis Sci*, 82: 1030-1037.
- Johnson ME, Murphy PJ. (2006) Temporal changes in the tear menisci following a blink. *Exp Eye Res*, 83: 517-525.
- Jones LW, Rahman S, Leech R, Simpson T, Fonn D. (2004) Determination of inferior tear meniscus height and inferior tear meniscus volume using optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: E-Abstract 144.

- King-Smith PE, Fink BA, Fogt N, Nichols KK, Hill RM, Wilson GS. (2000) The thickness of the human precorneal tear film: evidence from reflection spectra. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41: 3348-3359.
- King-Smith PE, Fink BA, Fogt N. (1999) Three interferometric methods for measuring the thickness of layers of the tear film. *Optom Vis Sci*, 76: 19-32.
- King-Smith PE, Fink BA, Hill RM, Koelling KW, Tiffany JM. (2004) The thickness of the tear film. *Curr Eye Res*, 29: 357-368.
- King-Smith PE, Fink BA, Nichols JJ, Nichols KK, Braun RJ, McFadden GB. (2009) The contribution of lipid layer movement to tear film thinning and breakup. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50: 2747-2756.
- King-Smith PE, Nichols JJ, Nichols KK, Fink BA, Braun RJ. (2008) Contributions of evaporation and other mechanisms to tear film thinning and break-up. *Optom Vis Sci*, 85: 623-630.
- Koh S, Maeda N, Hirohara Y, Mihashi T, Bessho K, Hori Y, Inoue T, Watanabe H, Fujikado T, Tano Y. (2008) Serial measurements of higher-order aberrations after blinking in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49: 133-138.
- Koh S, Maeda N, Hirohara Y, Mihashi T, Ninomiya S, Bessho K, Watanabe H, Fujikado T, Tano Y. (2006) Serial measurements of higher order aberrations after blinking in normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47: 3318-3324.
- Koh S, Meade N, Kuroda T, Hori Y, Watanabe H, Fujikado T, Tano Y, Hirohara Y, Mihashi T. (2002) Effect of tear film break-up on higher-order aberrations measured with wavefront sensor. *Am J Ophthalmol*, 134: 115-117.
- Kojima T, Ishida R, Dogru M, Goto E, Takano Y, Matsumoto Y, Kaido M, Ohashi Y, Tsubota K. (2004) A new noninvasive tear stability analysis system for the assessment of dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45: 1369-1374.
- Kunert KS, Keane-Myers AM, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, Gipson IK. (2001) Alteration in goblet cell numbers and mucin gene expression in a mouse model of allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42: 2483-2489.

- Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. (2002) Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol*, 120: 330-337.
- Lemp MA, Baudouin C, Baum J, Dogru M, Foulks GN, Kinoshita S, Laibson P, McCulley J, Murube J, Pflugfelder SC, Rolando M, Toda I. (2007)a Methodologies to Diagnose and Monitor Dry Eye Disease: Report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *Ocular Surface*, 5: 108-123.
- Lemp MA, Baudouin C, Baum J, Dogru M, Foulks GN, Kinoshita S, Laibson P, McCulley J, Murube J, Pflugfelder SC, Rolando M, Toda I. (2007)b The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *Ocular Surface*, 5: 75-92.
- Lewis CD, Krueger RR. (2006) Reproducibility of wavefront measurements using the LADARWave aberrometer. *J Refract Surg*, 22: S973-979.
- Li DQ, Chen Z, Song XJ, Luo L, Pflugfelder SC. (2004) Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45: 4302–4311.
- Li DQ, Lou L, Chen Z, Kim HS, Song XJ, Pflugfelder SC. (2006) JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1 β , TNF- α and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res*, 82: 588-596.
- Liu Z, Pflugfelder SC. (1999) Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology*, 106: 939-943.
- López-Gil N, Fernández-Sánchez V, Legras R, Montés-Micó R, Lara F, Nguyen-Khoa JL. (2008) Accommodation-related changes in monochromatic aberrations of the human eye as a function of age. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49: 1736-1743.
- Luo L, Li DQ, Pflugfelder SC. (2007) Hyperosmolarity-induced apoptosis in human corneal epithelial cells is mediated by cytochrome c and MAPK pathways. *Cornea*, 26: 452-460.
- Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. (1996) Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res*, 15: 653-661.

- Mantelli F, Argüeso P. (2008) Functions of ocular surface mucins in health and disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 8: 477-83.
- McCulley JP, Shine WE. (2004) The lipid layer of tears: dependent on meibomian gland function. *Exp Eye Res*, 78: 361-365.
- Mengher LS, Pandher KS, Bron AJ. (1986) Non-invasive tear film break-up time: sensitivity and specificity. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 64: 441-444.
- Mezei G, Varga L, Veres A, Füst G, Cserhádi E. (2001) Complement activation in the nasal mucosa following nasal ragweed-allergen challenge. *Pediatr Allergy Immunol*, 12: 201-207.
- Mihashi T, Hirohara Y, Koh S, Ninomiya S, Maeda N, Fujikado T. (2006) Tear film break-up time evaluated by real-time Hartmann-Shack wavefront sensing. *Jpn J Ophthalmol*, 50: 85-89.
- Módis L, Fodor M, Berta A. (2007) A conjunctivális impressziós citológia szerepe a száraz szem diagnózisában. *Szemészet*, 144: 171-175.
- Montés-Micó R, Alió JL, Charman WN. (2005) Dynamic changes in the tear film in dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46: 1615-1619.
- Montés-Micó R, Alió JL, Muñoz G, Charman WN. (2004)a Temporal changes in optical quality of air-tear film interface at anterior cornea after blink. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45: 1752-1757.
- Montés-Micó R, Alió JL, Muñoz G, Pérez-Santonja JJ, Charman WN. (2004)b Postblink changes in total and corneal aberrations. *Ophthalmology*, 111: 758-767.
- Montés-Micó R, Cáliz A, Alió JL. (2004)c Wavefront analysis of higher order aberrations in dry eye patients. *J Refract Surg*, 20: 243-247.
- Nagy ZZs, Hagyó K, Csákány B, Németh J. (2006) Az aberrometria gyakorlati hasznosíthatóságának kérdései. *Szemészet*, 143: 153-156.
- Nagy ZZs, Szigeti A, Krueger R, Süveges I. (2002) A hullámfront-analízisen alapuló készülékek működési elve, diagnosztikus és terápiás alkalmazásukról. *Szemészet*, 139: 175-181.

- Németh G, Módis L, Kolozsvári B, Vajas A, Berta A. (2009) Elülső szegmentum optikai koherencia tomográf alkalmazása a szemészetben. *Szemészet*, 146: 47-52.
- Németh J, Csákány B, Erdélyi B. (2001) Két pislogás között a cornea felszíni topográfiája szignifikánsan változik az idő múlásával. *Szemészet*, 138: 13-16.
- Németh J, Erdélyi B, Csákány B, Gáspár P, Soumelidis A, Kahlesz F, Lang Zs. (2002) High-speed videotopographic measurement of tear film build-up time. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43: 1783-1790.
- Németh J, Hagyó K, Csákány B, Erdélyi B. (2004) A szem fénytörésének változása két pislogás között. *Szemészet*, 141: 297-303.
- Németh J, Pokorny Gy. (1985) A Sjören-syndroma klasszikus szemészeti tesztjei. *Szemészet*, 122: 70-75.
- Nichols B, Dowson CR, Togni B. (1983) Surface features of the conjunctiva and cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 24: 570-576.
- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. (2004) The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea*, 23: 272-285.
- Nicolaides N, Kaitaranta JK, Rawdah TN, Macy JI, Boswell FM 3rd, Smith RE. (1981) Meibomian gland studies: comparison of steer and human lipids. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 20: 522-536.
- Oguz H, Yokoi N, Kinoshita S. (2000) The height and radius of the tear meniscus and methods for examining these parameters. *Cornea*, 19: 497-500.
- Owens H, Phillips J. (2001) Spreading of the tears after a blink: velocity and stabilization time in healthy eyes. *Cornea*, 20: 484-487.
- Patel S, Wallace I. (2006) Tear meniscus height, lower punctum lacrimale, and the tear lipid layer in normal aging. *Optom Vis Sci*, 83: 731-739.
- Paulsen F, Langer G, Hoffmann W, Berry M. (2004) Human lacrimal gland mucins. *Cell Tissue Res*, 316: 167-177.
- Peltonen S, Kari O, Jarva H, Mussalo-Rauhamaa H, Haahtela T, Meri S. (2008) Complement activation in tear fluid during occupational mold challenge. *Ocul Immunol Inflamm*, 16: 224-229.

- Prado P, Arines J, Bará S, Manzanera S, Mira-Agudelo A, Artal P. (2009) Changes of ocular aberrations with gaze. *Ophthalmic Physiol Opt*, 29: 264-271.
- Prydal JI, Artal P, Woon H, Campbell FW. (1992) Study of human precorneal tear film thickness and structure using laser interferometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 33: 2006–2011.
- Sacchetti M, Lambiase A, Aronni S, Griggi T, Ribatti V, Bonini S, Bonini SJ. (2006) Hyperosmolar conjunctival provocation for the evaluation of nonspecific hyperreactivity in healthy patients and patients with allergy. *Allergy Clin Immunol*, 118: 872-877.
- Salmon TO, van de Pol C. (2006) Normal-eye Zernike coefficients and root-mean-square wavefront errors. *J Cataract Refract Surg*, 32: 2064-2074.
- Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS, Gilmartin B. (2006) Comparison between graticule and image capture assessment of lower tear meniscus height. *Cont Lens Anterior Eye*, 29: 169-173.
- Shen M, Li J, Wang J, Ma H, Cai C, Tao A, Yuan Y, Lu F. (2009) Upper and lower tear menisci in the diagnosis of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50: 2722-2726.
- Shen M, Wang J, Tao A, Chen Q, Lin S, Qu J, Lu F. (2008) Diurnal variation of upper and lower tear menisci. *Am J Ophthalmol*, 145: 801-806.
- Smolek MK, Klyce SD, Sarver EJ. (2002) Inattention to nonsuperimposable midline symmetry causes wavefront analysis error. *Arch Ophthalmol*, 120: 439-447.
- Sumiyoshi M, Ricciuto J, Tisdale A, Gipson IK, Mantelli F, Argüeso P. (2008) Antiadhesive character of mucin O-glycans at the apical surface of corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49: 197–203.
- Suzuki S, Goto E, Dogru M, Asano-Kato N, Matsumoto Y, Hara Y, Fujishima H, Tsubota K. (2006) Tear film lipid layer alterations in allergic conjunctivitis. *Cornea*, 25: 277–280.
- Süveges I. *Szemészet. Medicina*, Budapest, 2004: 321.
- Szczesna DH, Iskander DR. (2010) Lateral shearing interferometry for analysis of tear film surface kinetics. *Optom Vis Sci.*, 87: 513-517.

- Szczesna DH, Kasprzak HT, Jaronski J, Rydz A, Stenevi U. (2007) An interferometric method for the dynamic evaluation of the tear film. *Acta Ophthalmol Scand*, 85: 202-208.
- TMS-1 Technical Training (1994). Tomey AG
- Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. (1995) Dry eye with only decreased tear break-up time is sometimes associated with allergic conjunctivitis. *Ophthalmology*, 102: 302-309.
- Tutt R, Bradley A, Begley C, Thibos LN. (2000) Optical and visual impact of tear break-up in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41: 4117-4123.
- Uchida A, Uchino M, Goto E, Hosaka E, Kasuya Y, Fukagawa K, Dogru M, Ogawa Y, Tsubota K. (2007) Noninvasive interference tear meniscometry in dry eye patients with Sjögren syndrome. *Am J Ophthalmol*, 144: 232-237.
- Végh M, Kolozsvári L, Papp A. (1994) Observations of precorneal tear films with computer-assisted videokeratoscope. *German J Ophthalmol*, 3: 304.
- Veres A, Németh J. (2007) A pislogás klinikai jelentősége. *Szemészet*, 144: 3-19.
- Wang J, Fonn D, Simpson TL, Jones L. (2003) Precorneal and pre- and postlens tear film thickness measured indirectly with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44: 2524–2528.
- Wang J, Palakuru JR, Aquavella JV. (2008) Correlations among upper and lower tear menisci, noninvasive tear break-up time, and the Schirmer test. *Am J Ophthalmol*, 145: 795-800.
- Wang L, Koch DD. (2003) Ocular higher-order aberrations in individuals screened for refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*, 29: 1896–1903.
- Willcox MD, Morris CA, Thakur A, Sack RA, Wickson J, Boey W. (1997) Complement and complement regulatory proteins in human tears. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38: 1-8.
- Wilson SE, Klyce SD. (1991a) Quantitative descriptors of corneal topography. *Arch Ophthalmol*, 109: 349-353.
- Wilson SE, Klyce SD. (1991b) Advances in the analysis of corneal topography. *Surv Ophthalmol*, 35: 269– 277.

- Yamada M, Mochizuki H, Kawai M, Yoshino M, Mashima Y. (1997) Fluorophotometric measurement of pH of human tears in vivo. *Curr Eye Res*, 16: 482–486.
- Yokoi N, Bron A, Tiffany J, Brown N, Hsuan J, Fowler C. (1999) Reflective meniscometry: a non-invasive method to measure tear meniscus curvature. *Br J Ophthalmol*, 83: 92-97.
- Yokoi N, Bron AJ, Tiffany J.M, Maruyama K, Komuro A, Kinoshita S. (2004) Relationship between tear volume and tear meniscus curvature. *Arch Ophthalmol*, 122: 1265-1269.
- Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Kinoshita S. (2000) Reflective meniscometry: a new field of dry eye assessment. *Cornea*, 19: S37-S43.
- Yokoi N, Komuro A. (2004) Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res*, 78: 399-407.
- Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S. (1996) Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *Am J Ophthalmol*, 122: 818-824.
- Yokoi N, Yamada H, Mizukusa Y, Bron AJ, Tiffany JM, Kato T, Kinoshita S. (2008) Rheology of tear film lipid layer spread in normal and aqueous tear-deficient dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49: 5319-5324.
- Zhao H, Jumblatt JE, Wood TO, Jumblatt MM. (2001) Quantification of MUC5AC protein in human tears. *Cornea*, 20: 873-877.
- Zhou S, Li Y, Lu AT, Liu P, Tang M, Yiu SC, Huang D. (2009) Reproducibility of tear meniscus measurement by Fourier-domain optical coherence tomography: a pilot study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 40: 442-447.

13. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Az értekezés témájában megjelent saját közlemények

- Kosina-Hagyó K**, Veres A, Fodor E, Mezei Gy, Csákány B, Németh J. (2011) Tear film function in patients with seasonal allergic conjunctivitis outside the pollen season. Int Arch Allergy Immunol, DOI: 10.1159/000324657 **IF₂₀₀₉: 2,542**
- Kosina-Hagyó K**, Veres A, Fodor E, Csákány B, Németh J. (2011) Az alsó könnymeniszkusz-magasság mérésének pontossága. Szemészet, 148: 3-9.
- Kosina-Hagyó K**, Veres A, Fodor E, Lang Zs, Csákány B, Németh J. (2010) Kinetic analysis of topographical parameters and interference pattern of tear lipid layer in normal subjects. Ophthalmic Physiol Opt, 30: 790-799. **IF₂₀₀₉: 1,148**
- Hagyó K**, Csákány B, Lang Zs, Németh J. (2009) Variability of higher-order wavefront aberrations after blinks. J Refract. Surg, 25: 59-68. **IF₂₀₀₉: 2,320**

Egyéb közlemények

- Németh J, Fodor E, Lang Zs, **Kosina-Hagyó K**, Berta A, Komár T, Nemeč P, Higazy M, Petricek I, Prost M, Semak G, Grupcheva C, Evren O, Schollmayer P, Samaha A, Hlavackova K. (2011) Lid parallel conjunctival folds (LIPCOF) in the diagnosis of dry eye – a multicenter study. (elbírálás alatt)
- Tapasztó B, Veres A, **Kosina-Hagyó K**, Somfai GM, Németh J. (2011) OCT imaging of lid-parallel conjunctival folds in soft contact lens wearers. Optom Vis Sci, (elbírálás alatt)
- Veres A, Tapasztó B, **Kosina-Hagyó K**, Somfai GM, Németh J. (2011) Imaging lid-parallel conjunctival folds with OCT and comparing its grading with the slit lamp classification in dry eye patients and normal subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci, (közlésre elfogadva) **IF₂₀₀₉:3,431**

- Fodor E, **Hagyó K**, Resch M, Somodi D, Németh J. (2010) Comparison of Tearscope-plus versus slit lamp measurements of inferior tear meniscus height in normal individuals. *Eur J Ophthalmol*, 20:819-824. **IF₂₀₀₉:0,887**
- Papp A, Pregun T, Szabó A, Schneider M, Seres A, Vargha P, **Hagyó K**, Németh J. (2007) Intravitreális triamcinolon-acetonid a diffúz diabeteses macula-oedema kezelésében. *Szemészet*, 144: 21-26.
- Nagy ZZs, **Hagyó K**, Csákány B, Németh J. (2006) Az aberrometria gyakorlati hasznosíthatóságának kérdései. *Szemészet*, 143: 153-156.
- Hagyó K**, Erdélyi B, Csákány B, Németh J. (2005) A pislogások gyakoriságának vizsgálata egészséges fiatalokon három munkahelyzetben. *Szemészet*, 142: 103-107.
- Németh J, **Hagyó K**, Csákány B, Erdélyi B. (2004) A szem fénytörésének változása két pislogás között. *Szemészet*, 141: 297-303.

14. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Őszinte köszönettel tartozom témavezetőmnek, Németh János professzor úrnak, hogy lehetőséget teremtett munkámhoz, valamint mindvégig segített és bízott kutatásaim során. Köszönöm Süveges Ildikó professzor asszonynak, hogy lehetővé tette és támogatta a Doktori Iskola Szemészet programjában való részvételemet.

Külön köszönettel tartozom Dr. Csákány Bélának, Dr. Veres Amarillának és Dr. Fodor Eszternek a munkámhoz nyújtott fáradhatatlan segítségükért, bátorításukért és barátságukért. Köszönöm továbbá Lang Zsoltnak a statisztikai számításokban való közreműködését.

Szintén köszönetem fejezem ki:

Nagy Zoltán Zsolt professzor úrnak, Fekete Katalinnak és Fekete Juditnak a hullámfront-analizátorral végzett kutatásomhoz nyújtott segítségükért,

Dr. Erdélyi Bélának a topográfiai vizsgálatokban való közreműködéséért,

Dr. Mezei Györgyinek, Füst György professzor úrnak, Prohászka Zoltán professzor úrnak és a Semmelweis Egyetem, III.sz. Belgyógyászati Klinika Kutató Laboratórium dolgozóinak, Dr. Stüdl Adriennek, valamint Dr. Krasznai Magdolnának a szezonális allergiás betegek vizsgálatában való közreműködésükért,

Dr. Somfai Gábor Márknak, Dr. Tapasztó Beátának, valamint a Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika Lágyszemészeti Laboratórium aszisztensnőinek az OCT vizsgálatokban nyújtott segítségükért,

Széles Évának a fotók és videók elkészítésében való közreműködéséért,

Somfalvi Dánielnek, Deutsch Róbertnek és Marján Fruzsinnak az informatikai segítségért.

Szívből köszönöm szüleimnek, férjemnek és gyermekeimnek a folyamatos támogatásukat és végtelen türelmüket.