Prognosztikai tényezők és képalkotás posztoperatív endophthalmitis és súlyos szemsérülések kapcsán

Doktori tézisek

Dr. Maneschg Otto Alexander

Semmelweis Egyetem

Klinikai orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Resch Miklós, Ph.D., egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók: Dr. Varsányi László Balázs, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Kozák Lajos Rudolf, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Karlinger Kinga, MTA, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Pelle Zsuzsanna, Ph.D., főorvos
Dr. Vámosi Péter, Ph.D., Med. Habil., osztályvezető főorvos

Budapest
2015

Bevezetés

A posztoperatív endophtalitis napjainkban is az egyik legveszélyesebb szürkehályog műtétet követő komplikáció. Az endophtalmitis korai fázisában végzett pars plana vitrectomia és az Endophtalmitis Vitrectomy Study (EVS) ajánlásának megfelelő kezelés hozzájárul a kórkép sikeres gyógyításához. A szürkehályog műtétet követően kialakult endophtalmitis okozta strukturális változások elemzéséhez az üvegtesti tér és hátsó szegmentum képalkotó vizsgálata szükséges. Bár több vizsgálat foglalkozik különböző degeneratív, proliferatív illetve gyulladásos kórképnek a retina és chorioidea struktúrájában létrehozott változásaival, a szürkehályog műtétet követő endophtalmitis hatására létrejött, a retina és chorioidea mikroszerkezetében végbemenő módosulások továbbra is ismeretlenek számunkra. A szürkehályog műtétet követő endophtalmitis hatására bekövetkező, a retina és chorioidea szerkezetbeli változásainak ismerete lehetővé tenné az elsővonalbeli kezelésként végzett vitrectomiák hosszútávú klinikai hatásának felmérését.

Az endophtalmitis súlyos komplikáció intraocularis idegentesttel történt sérüléseket követően is. Ezen súlyos szemsérülések diagnózisához, kezeléséhez és prognózisának meghatározásához alapvető a megfelelő képalkotó vizsgálat végzése. A klinikai adatok feldolgozása, a szemsérülések specifikus klasszifikációja alapján, hozzájárulna a klinikai eredmények és a prognózis becsléséhez. Különböző képalkotó módszerek alkalmazásával számos ajánlás született a témában, melyek ezen sérülések korai kezelését, ezáltal a lehető legjobb posztoperatív eredmény elérését tűzték ki célul.

A CT-, röntgen-, ultrahang- és OCT vizsgálat standard képalkotó eljárások intraocularis idegentest (továbbiakban IOIT) sérülések diagnosztikájában és kezelésében. A CT vizsgálatból kifejlesztett CT volumetria különösen nagy segítséget jelent IOIT-k pontos lokalizálásában és ezek sebészi kezelésének megtervezésében.

Az elmúlt évtizedben a képalkotó vizsgálatok terén bekövetkezett fejlődés óriási előrelépést jelent a posztoperatív endophtalmitisek illetve intraocularis idegentesttel történt nyílt szemsérülések kezelésében.

Céljaink

1) **Magyarországi adatok felmérése**

Összegyűjteni és értékelni a POE aktuális incidenciáját és kezelését Magyarországon.

2) **Ultrahangvizsgálat POE-ben**

Meghatározni a szürkehályog műtét után kialakult POE ultrahangos jellegzetességeit.

3) **Akut POE sikeres kezelését követően végzett SD-OCT vizsgálat**

A retina és chorioidea mikroszerkezetének vizsgálata SD-OCT-vel szürkehályog műtétet követően kialakult posztoperatív endophtalmitis miatt végzett PPV után.

A centrális retinavastagság és a chorioideavastagság korrelációjának értékelése szürkehályog műtétet követően kialakult endophtalmitisekben.

4) **Klinikai eredmények (prognosztikai faktorok) és képalkotó vizsgálatok IOIT sérülésekben**

Nyílt, IOIT sérüléseket követően klinikai kép és látóélesség eredményeinek retrospektív analízise.

Az intraocularis idegentest eltávolítását követően a prognózist meghatározó faktorok.

5) **A CT volumetria pontossága IOIT-k mérésekor**

Intraocularis idegentestek (IOIT) CT volumetriával végzett három-dimenziós CT rekonstrukciójának, mint nyílt szemsérülések klinikai kimenetelét meghatározó prognosztikai faktornak értékelése.

Esetek és módszerek

1) **Az endophtalmitisre vonatkozó magyarországi adatok értékelése**

Retrospektív vizsgálatunkban 8 éves követési idő alatt, 2000. január 1 - 2007. december 31. közötti időtartamban 2678 beteg adatát gyűjtöttük össze a magyarországi Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázisából. Az endophtalmitis típusait vizsgáltuk, illetve az endophtalmitis kezelésére alkalmazott vitrectomiákra és a kezelés részét jelentő további sebészi beavatkozásokra vonatkozó adatokat hasonlítottuk össze egymással.

2) **A POE vizsgálata ultrahanggal**

A Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján (Budapest, Magyarország) folytatott retrospektív vizsgálatunkban 81, szürkehályog műtétet követően kialakult endophtalmitis miatt kezelt beteg vizsgálati eredményét és ultrahangleletét értékeltük 2000. január 1 - 2005. december 31. között, 6 év vizsgálati idő alatt. Rögzítettük a szürkehályog műtét típusát, az endophtalmitis fellépésének idejét és a különböző ultrahangos jeleket, mint az üvegtesti tér opacitásai, membránképződés, hátsó üvegtesti határhártya leválás/retinaleválás, granulomaképződés, papillaoedema, hátsó falvastagság (posterior eye wall thickness -PEWT).

3) **SD-OCT vizsgálat POE sikeres kezelését követően**

2012. július 1 - 2013. január 31. között keresztmetszeti, megfigyelésen alapuló tanulmányt folytattunk a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikán (Budapest, Magyarország). Retrospektív vizsgálatunkban a páciensek kórlapjait elemeztük 2008 és 2012 között szürkehályog műtétek után súlyos akut endophtalmitisekben végzett vitrectomiákban, melyeknél a műtétet követően teljes gyógyulást, optikailag tiszta törőközegeket figyeltünk meg. Minden betegnél phacoemulsificatiós lencseextrakció és hátsó csarnoki műlencsebeültetés történt mindkét szemen. A vitrectomiát követően átlagosan 48 ± 34 hónappal SD-OCT vizsgálat készült Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) SD-OCT segítségével. A centrális retinavastagságot, a maculatérfogatot és a peripapillaris RNFL- t határoztuk meg. A chorioideavastagságot fokozott mélységérzékelő spektrál domain optikai koherencia tomográfiával (enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography) mértük, melyhez a készüléket a szemgolyóhoz közel helyezve, automatikus EDI módot alkalmazva készítettünk felvételeket. Párosított összehasonlító vizsgálatokat végeztünk, melyben az endophtalmitisen átesett szemet (vizsgálati oldali szem) a másik, nem érintett szemmel (kontroll oldali szem) hasonlítottuk össze. A statisztikai

analízishez Statistica 8.0 szoftvert (Statsoft Inc., Tulsa, USA) használtunk. Az adatokat átlagérték ± standard deviáció formátumban adtuk meg. Wilcoxon-féle nem-paraméteres tesztet alkalmaztunk a vizsgálati csoportba tartozó szemek és kontroll szemek vastagságbeli adatainak összehasonítására. Fisher-egzakt tesztettel vizsgáltuk az epiretinalis membránok előfordulását. Spearman-féle rangkorrelációval hasonlítottuk össze a centrális retinavastagság és szubfoveális chorioideavastagság értékeit. A szignifikancia határ $p < 0.05$ volt.

4) Klinikai eredmények (prognózist meghatározó faktorok) és képalkotó eljárások értékelése IOIT–ekkel sérült pácienseknél

A Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikán (Budapest, Magyarország) végzett nem-randomizált, nem-összehasonlító, retrospektív vizsgálatunk során 31 intraocularis idegentesttel sérült, vitrectomián és további sebészi intervención átesett beteg kórtörténetét vizsgáltuk 3 éves időtartam során, 2006 januártól 2008 decemberig. Tanulmányoztuk a betegek életkorát, nemét, az IOIT méretét, a pre- és posztoperatív legjobb korrigált látóélességet (BSCVA), a sérülés és az IOIT eltávolítás között eltelt időt, a sebészi beavatkozás típusát és a klinikai végeredményt. A szemsérülést az OTS (Ocular Trauma Score) szemsérülésekre alkalmazott klasszifikáció alapján végeztük (United States Eye Injury Registry [USEIR]). Az OTS érték számításához tekintetbe kell vennünk a felvételi látóélességet, szemgolyó ruptura, endophtalmitis, penetráló sebek, retinaleválás és relatív afferens pupillaris defektus meglétét (RAPD). Célunk volt felmérni a kórkép kimenetelét alacsonyabb és magasabb OTS érték mellett. Statisztikai értékelés céljából nem-paraméteres Student-T-tesztet alkalmaztunk (Statistica 8.0 Statsoft Inc, Tulsa, OK, USA), szignifikancia: $p<0,05$.

5) A CT volumetria pontossága IOIT-k mérésekor

11,5 mm^3-nél nagyobb idegentest térforgatát hasonlítottuk össze CT volumetriával és in vitro valós méretmeghatározással. A térfogat számítása a következő szoftverrel történt: Philips Extended Brilliance Workspace, Brilliance 3.5 (Koninklijke Philips Electronics N.V.). A párosított statisztikai analízishez az összehasonlító Wilcoxon-tesztet alkalmaztuk (Statistica 8.0, Stasoft, Tusla, USA), szignifikancia: $p<0,05$. A látóélesség és IOIT mérete közötti korreláció számítását a 33 beteggel kapcsolatos (átlagéletkor 41,0 ± 13,5 év) rendelkezésre álló klinikai dokumentáció; anamnézis, látóélesség, komplikációk, IOIT mérete és klinikai eredmény retrospektív analízisével végeztük. A kezdeti látóélességet a posztoperatív

látóélességgel hasonlítottuk össze. A statisztikai próbák elvégzéséhez és a lineáris korrelációhoz a látóélesség decimális értékeit logMAR egységbe váltottuk át. A szignifikáns különségek számításához Student T-tesztet és a Mann-Whitney-U-tesztet alkalmaztunk (Statistica 10.0, Stasoft Inc., Tusla, OK, USA).

Eredmények

1) Az endophtalmitisekre vonatkozó magyarországi adatok értékelése

2000 és 2007 között 1660 endophtalmitis esetet regisztráltak Magyarországon. 2000-ben az endophtalmitis incidenciája Magyarországon eszerint 100.000 lakosra 2,19 fő, mely 2007-re 100.000 lakosra 1,69 főre csökkent. A posztoperatív endophtalmitis esetek száma a 2000-ben számon tartott 103-ról 2007-re 40-re csökkent. A 8 éves időtartam folyamán a szürkehályog műtét volt a posztoperatív endophtalmitisek leggyakoribb oka (381 eset; 74%), ezt sorrendben követi a vitrectomia (90 eset; 17,9%), a perforáló keratoplasztika (20 eset; 3,8%) és a trabeculectomia (8 eset; 1,6%). A szürkehályog műtétet követő endophtalmitisek incidenciája 0,058 % -ra becsülhető, és a vizsgálati idő alatt folyamatos csökkenő tendenciát mutatott. 2000-ben megfigyeltük, hogy a súlyos posztoperatív komplikációk eseteinél 71%-ban történt PPV, a rá következő években pedig a PPV-k száma egyre növekedett (2007-ben 100%).

2) A POE ultrahangvizsgálata

Különböző etiológiájú endophtalmitiseket vizsgáltunk 218 beteg esetében, melyből 137 eset volt POE, ezen belül 86 eset szürkehályog műtétet követően alakult ki. A vizsgálatunk ideje alatt a POE számított incidenciája (23 eset) az összes elvégzett, 13.803 szürkehályog műtétre számítva 0,16%. 81 esetben állt rendelkezésre ultrahanglelet. Az ultrahangvizsgálatok alapján membránképződés 23 szemen (28%), denz üvegtesti homályok 9 szemen, choriodealeválás 3 szemen és retinaleválás 4 szemen volt megfigyelhető. Ultrahangvizsgálattal kétféle eltérést; denz üvegtesti homályokat és hátsó üvegtesti határhártya leválást észleltünk akut és szubakut endophtalmitisek korai jeleként.

3) Akut POE sikeres kezelését követően végzett SD-OCT vizsgálat

Az átlagos poszteopratív BCVA 63 ± 30 ETDRS betű volt a vizsgálati csoportban, 75± 21 ETDRS betű a kontroll csoportban ($p = 0,1$). Az átlagos retinavastagság 320,6 ± 28,83 µm volt a vizsgálati csoportban, 318,4 ± 18,8 µm a kontroll csoportban ($p = 0,767$). Az endophtalmitis vizsgálati csoportban az átlagos RNFL 92,2 ± 15,1 µm, míg a kontroll csoportban 97,8 ± 18,4 µm volt, a különbség nem volt szignifikáns ($p = 0,31$).

A centrális, temporalis felső, temporalis alsó, nasalis felső és nasalis-centrális régióban mért chorioideavastagság szignifikánsan kisebb volt a vizsgálati csoportban (p = 0,03, 0,007, 0,09, 0,02 és 0,049, a fent említett sorrendben). A többi régióban szintén kisebb chorioideavastagság-értéket mértünk, azonban a különbséget nem találtuk szignifikánsnak (p = 0,33, 0,36). A vizsgálati csoportba tartozó szemeknél az átlagos chorioideavastagság szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollcsoport szemeihez képest (195,14 ± 23,19 µm és 221,86 ± 28,47 µm, p = 0,018). A fovea területében a centrális retinavastagság és chorioideavastagság értékeit tekintve nem találtunk szignifikáns korrelációt a vizsgálati csoport és a kontrollcsoport között (p > 0,05).

4) Klinikai eredmények (prognosztikai faktorok) és képalkotó vizsgálatok IOIT sérülésekben

Szinte minden (96,8%) páciens neme férfi volt, az átlagéletkor 32,29 év ± 13,38 SD. A diagnózis mind a 31 esetben nyílt szemsérülés volt intraocularis idegentesttel. 27 esetben mágnesezhető volt az intraocularis idegentest. Az OTS skála szerint ennek átlagértéke 2,45 ± 0,78 SD. Az összes betegre vonatkozó átlagos preoperatív látóélesség decimálisan 0,3 ± 0,4 SD (logMAR 0,5 ± 0,36 SD). 2,5 hónap elteltével az összes betegre vonatkozó legjobb korrigált látóélesség 0,6 ± 0,4 SD (logMAR 0,24 ± 0,37). Eltekintve az OTS értéktől, a kielégítő preoperatív látóélesség (20/200 vagy ennél jobb) (83 %) mellett a posztoperatív látóélesség 20/40 vagy annál jobb volt (p = 0,002). Kisméretű idegentesttel (< 4 mm ^{2}) történt sérüléseknél a nagyobb méretű intraocularis idegentestekhez képest sziginifikánsan jobb posztoperatív látóélességet figyeltünk meg (p = 0,002948).

5) A CT volumetria pontossága IOIT-k mérésekor

A CT volumetria alapján 11 IOIT-nél az idegentestek mérete átlagosan 68.03 ± 90.1 mm^3. Vízben történő mérés alapján méretük 64.1 ± 87.5 mm ^{3}-re tehető. Az in vitro és CT volumetriás méretmeghatározás eredményei között nem találtunk szignifikáns különbséget (Wilcoxon, p=0.07). A vizsgálati idő alatt klinikánkon 33, IOIT-tel nyílt szemsérülést szenvedett beteg adatait tanulmányoztuk. A 33 idegentestsérülést az idegentest mérete szerint 3 csoportra osztottuk: (<15 mm ^{3}, 16-35 mm ^{3}, > 35 mm ^{3}). A klinikai eredmények szignifikánsan jobbak voltak a kisméretű intraocularis idegentesteknél, IOIT mérés szerint<15 mm^3 (p=0,0098).

Összefoglalás

Vizsgálatunk célja a szürkehályog műtétet követően fellépő posztoperatív endophtalmitisek okozta morfológiai változások feltárása a modern képalkotó eljárások segítségével. Célként tűztük ki továbbá a klinikai kép alapos megértését és intraocularis idegentesttel történt nyílt szemsérülések követését a jobb prognózis elérése érdekében.

Igazoltuk POE-ban az ultrahangvizsgálat fontosságát. Az eredményeink nem csupán a már ismert klinikai jeleket támasztják alá, hanem tapasztalt vizsgálószemély által végzett vizsgálat alapján az akut és krónikus, szürkehályog műtétet követően fellépő endophtalmitis közötti ultrahangos különségeket mutatják be.

Korai echográfiával kétféle jellegzetes ultrahanglelet utal akut és szubakut endophtalmitisre; ezek a denz üvegtesti homályok és a hátsó üvegtesti határhártya leválása.

A nagyfelbontású spektrál-domain optikai koherencia tomográfia segítségével igazoltuk annak hasznát posztoperatív endophtalmitisben a chorioidea szerkezetében vitrectomiát követően végbemenő változások leképezésében. Endophtalmitist követően a chorioideavastagság csökkenését észleltük, de funkcionális értelemben korrelációt a chorioidea mikrostruktúrabeli változásaival nem találtunk. Megfigyeltük továbbá, hogy vitrectomiát vagy az anamnézisben szereplő endophtalmitist követően epiretinalis membrán alakulhat ki. Bár ezen szerkezetbeli változások nem járnak a látóélesség vagy a klinikai kép változásával, a sikeres kezelés igazolhatóan hosszútávon is jó klinikai eredményt képes hozni.

- Intraocularis idegentesttel történt nyílt szemsérültek klinikai adatait értékeltük retrospektív tanulmányunkban. Az OTS klasszifikációt alkalmazva a magasabb OTS értékű szemsérülések esetén a posztoperatív BSCVA-t szignifikánsan jobbnak találtuk, tehát kielégítő látóélesség értékek érhetők el a hátsó szegmentumban elhelyezedő intraocularis idegentesteknél vitrectomiával.

- Vizsgálatunk alapján a CT volumetria megfelelő eszköz az IOIT-ek méretének meghatározásához. A pontos méret- és térfogatmeghatározás fontos az IOIT-tel történt nyílt szemsérülések klinikai prognózisának becsléséhez, amellett hogy a CT voumetria az IOIT lokalizálásában is segítséggel szolgálhat.

11. A szerző publikációi

11.1. A szerző publikációi a jelen témában

Publikációk

1) Németh J, **Maneschg O**, Kovács I: „Az endophthalmitis magyarországi adatai 2000 és 2007 között - Data on endophthalmitis in Hungary between 2000 and 2007"; *Szemészet* 148:(2) pp. 42-45. (2011)
2) **Maneschg O**, Csákány B, Németh J: „Ultrasonographische Befunde bei Endophthalmitis nach Kataraktoperationen- Rückblick auf 81 Fälle (Ultrasonographic findings in Endophthalmitis following cataract surgery: a review of 81 cases)"; *Ophthalmologe* 106:(11) pp. 1012-1015. (2009) **(IF: 1.0)**
3) **Maneschg OA**, Resch M, Papp A, Németh J: „Prognostische Faktoren und klinische Ergebnisse in der Behandlung von offenen Augenverletzungen mit intraokularen Fremdkörpern (Prognostic factors and visual outcome for open globe injuries with intraocular foreign bodies)"; *Klinische Monatblätter für Augenheilkunde* 228:(9) pp. 801-807. (2011) **(IF: 0.51)**
4) **Maneschg OA**, Volek É, Németh J, Somfai GM, Géhl Z, Szalai I, Resch MD: "Spectral domain optical coherence tomography in patients after successful management of postoperative endophthalmitis following cataract surgery by pars plana vitrectomy", *BMC Ophthalmol*ogy 14: Paper 76. 8 p. (2014) **(IF: 1.02)**
5) **Maneschg OA**, Volek É, Lohinai Z, Resch MD, Papp A, Korom C, Karlinger K, Németh J: "Genauigkeit und Relevanz der CT Volumetrie bei offenen Bulbusverletzungen mit intraokularen Fremdkörpern (Accuracy and relevance of CT volumetry in open globe injuries with intraocular foreign bodies)", *Ophthalmologe* 112:(4) pp. 359-363. (2015) **(IF 2014 0,504)**

11.2. A szerző publikációi a jelen témától különböző témákban

Publikációk

1) Resch M, Seres A, **Maneschg O**, Pregun T, Papp A, Szabó A, Németh J: "Nehéz szilikonolaj a retinaleválás sebészetében - Haevy silicon oil in retinal detechment surgery"; *Szemészet* 147:(3-4) pp. 155-161 (2010).
2) Marsovszky L, **Maneschg O**, Németh J, Resch MD: „Hornhaut Konfokal-Mikroskopie bei einer bilateralen Augenverletzung mit multiplen kornealen Fremdkörpern (Confocal microscopy after multiple corneal foreign body injury)" *Spektrum der Augenheilkunde* 25:(3) pp. 231-233 (2011) **(IF: 0,274)**
3) Resch MD, Takáts J, Csákány B, Szabó A, **Maneschg O**, Papp A, Németh J: "Retinal thickness measurements with optical coherence biometry and optical coherence tomography" *Spektrum der Augenheilkunde* 28:(3) pp. 121-125 *(*2014)
4) Géhl Z, Kulcsár K, Kiss HJM, Németh J, **Maneschg OA**, Resch MD:" Retinal and choroidal thickness measurements using spectral domain optical coherence tomography in anterior and intermediate uveitis", *BMC Ophthalmology* 14:(1) Paper 103. 7 p. (2014) **(IF: 1.02)**
5) Géhl Z, **Maneschg OA**, Nagy ZZ. Progressive Bilateral Chorioretinitis. *Klinische Monatblätter für Augenheilkunde* Klin Monbl Augenheilkd. In press (2015 Sep 14) (**IF 2013/2014**; **0,504)**