

A szaruhártya morfológiai eltéréseinek és a szenzoros funkciók változásának vizsgálata keratoconusban

Doktori tézisek

Dr. Dienes Lóránt

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens: Dr. Kovács Illés, PhD, egyetemi docens,

Hivatalos bírálók: Dr. Szentmáry Nóra, PhD, egyetemi docens
Dr. Gombos Katalin, PhD, osztályvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Tamás László, PhD, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Varsányi Balázs, PhD, egyetemi adjunktus
Dr. Lukáts Ákos, PhD, egyetemi adjunktus

Budapest
2017

Bevezetés

A keratoconus (KC) betegséget több mint 150 éve ismerték fel a szemészek és az úgynevezett „szaruhártya elvékonyodásával” járó betegségcsoportba sorolták. A keratoconus név görög eredetű szó (kerato: cornea; konos: kúp). A betegség pontos definíciója nem könnyű, de a diagnózist segítő legfontosabb jelenségek a következőek: klinikailag nem gyulladós eredetű, kétoldali hátsó corneális ektázia, mely a szaruhártya centrális kétharmadát érintő abnormális szaruhártya vastagság eloszlással jár. A mai modern és precíz diagnosztikus eszközök, mint a szaruhártya tomográfia, megnövelték a szemészek lehetőségeit a betegség korábbi stádiumban való felismerésére. Ennek köszönhetően a betegség prevalenciája a korábban becsült 50/100 000-ről 50-230/100 000-re emelkedett az egész népesség körében.

A különböző fénytörési hibák előfordulása világszinten növekszik. 2050-re a myopiával érintett emberek számát 4758 millióra becsülik világszerte. A hypermetropia (az USA-ban a 40 éves vagy ennél idősebb népesség 8,4 %-át érinti) és a corneális astigmia (3-ból 1 embert érint az USA-ban) is jelentős számú embert érint világszerte.

A mindennapi életünk során, de főképpen a munkavégzés alatt egyre nagyobb mennyiségű információ áradattal kell megbirkóznunk. Nagy az igény arra, hogy az emberek a felgyorsult életritmusuk során is képesek legyenek az őket érő ingereket minél gyorsabban feldolgozni és reagálni rájuk. Az minket érő ingerek döntő többsége a vizuális rendszeren keresztül érkezik. Ezek a magas elvárások, és a lézeres refraktív eljárások széleskörű elterjedése együttesen generálták az igényt a tökéletes látásra.

Az 1995-2013 közötti időszakban, az USA-ban körülbelül 8,4 millió emberen végeztek refraktív célú sebészeti beavatkozást. A legrettegettebb post-operatív szövődmény az ilyen beavatkozások során a cornea ektáziája a kezelést követően. A kezelés utáni cornea ektázia legfontosabb pre-operatív rizikó tényezői: nagyfokú myopia, alacsony preoperatív cornea vastagság, fiatalabb életkor, reziduális stroma ágy vékonyabb mint 250 μm , valamint a keratoconus (különösen a forme fruste/szubklinikus formák). Jelenleg nincsen egységes konszenzus a keratoconus (szubklinikus forma) diagnosztikájában, noha a betegség minél korábbi felismerése alapvető követelmény lenne a refraktív műtétre váró jelöltek szűrése során.

A szaruhártya idegek fontos szerepet játszanak a cornea integritásának fenntartásában. A corneális idegek nagy többsége érző ideg, melyek fő feladata a szemfelszínre érő káros behatások kivédése. Keratoconusban a szaruhártya elülső rétegeire kiterjedő változások a szaruhártya idegeit is érintik befolyásolva működésüket. A keratoconus súlyosabb formáiban fellépő idegi diszfunkció már évtizedek óta ismert, azonban ennek pontos eredete és a betegség súlyosságával való összefüggése nem tisztázott. Az, hogy vajon ez a szenzoros

diszfunkció ok vagy következmény egyelőre szintén nem ismert. A szaruhártya esztheziometriás vizsgálata egzakt és összehasonlítható eredményt ad a különböző funkciójú érző idegek működéséről, ezáltal többlet információval segítheti a döntés hozatalát, a betegek szűrését.

A keratoconus szűrése, illetve a korai stádiumban való felismerése elengedhetetlen fontosságú a lézeres refraktív sebészeti beavatkozásra váró jelöltek elővizsgálata során.

Célkitűzés

Kutató csoportunk célja volt, hogy összehasonlítsuk a topográfias és tomográfias értékeket egészségesekben és korai stádiumú keratoconusban szenvedő betegek szeméin. Célunk volt továbbá, hogy nagy pontosságú és megbízható módszert találjunk, melynek segítségével a keratoconus minél korábbi felismerésére lehetővé válik. Ezen kívül meghatároztuk a szaruhártya érzékenység változását keratoconusos betegekben, és vizsgáltuk a cornea érzékenység változás és a betegség súlyosságának kapcsolatát. A vizsgálataink célja a keratoconus tanulmányozása a morfológiai és funkcionális változásokon keresztül. Vizsgálataink középpontjában a keratoconus súlyossága és ennek kapcsolata a szaruhártya érzékenységgel, illetve a száraz szemes panaszokkal, könnyfilm dinamikával állt. Vajon az olyan funkcionális változások keratoconusban, mint a cornea érzékenység változás ok vagy következmény? Célunk az volt, hogy:

- Megvizsgálni, hogy a keratoconus esetében a két szem közötti aszimmetria mértéke (tomográfias értékek) hogyan viszonyul a betegség súlyosságához.
- Az aszimmetria vizsgálata mennyiben pontosítja a diagnózist az eddig használt módszerekhez képest a korai keratoconus elkülönítésében.
- Kimutatni, hogy van-e változás a szaruhártya érzékenységben mechanikus, kémiai és hideg/meleg ingerlés során keratoconusban.
- Megvizsgálni, hogy van-e összefüggés a keratoconus különböző stádiumai és a szaruhártya érzékenység változása között.
- Megvizsgálni, hogy keratoconusban a szaruhártya érzékenység változása többféle érzéstípusra (mechanikus, hideg, hő, kémiai) vonatkozóan hogyan viszonyul a szemfelszíni panaszok megjelenéséhez.

Módszerek

Vizsgálatainkat 2012 és 2015 között végeztük a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján. A vizsgálatot a Helsinkai deklarációval összhangban, és a TUKEB (Semmelweis Egyetem;

Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottság) engedélyével végeztük. Az alanyok tájékoztatás után írásos beleegyezést adtak a vizsgálat előtt.

A) Scheimpflug képalkotás segítségével vizsgáltuk a szemek közötti aszimmetriát egészségesekben és keratoconusban szenvedőknél.

A keratoconus csoportban **32** beteg **64** szemét vizsgáltuk (életkor $36,98 \pm 12,34$ év).

A kontroll csoportban **65** páciens **130** szemét vizsgáltuk (életkor $39,95 \pm 15,44$ év).

B) Egészségesekben és keratoconusos betegekben vizsgáltuk a száraz szemes panaszokat, és Belmonte féle gáz estheziométer segítségével mértük a szaruhártya érzékenységet.

A keratoconus csoportban **19** enyhe vagy középsúlyos stádiumban lévő beteg **19** random módon kiválasztott egyik szemét vizsgáltuk (életkor $28,9 \pm 6,3$ év). A kontroll csoportba **20** egészséges páciens **20** véletlen szerűen kiválasztott szeme tartozott (életkor $30,2 \pm 5,3$ év).

Betegek

A súlyos keratoconus kizáró tényező volt, az esetleges cornea homályok/hegek kialakulása miatt, melyek akadályozzák az optikai módszeren alapuló tomográfiás méréseket (Scheimpflug képalkotás). A csoportokban az alanyok mindkét szemén teljes körű szemészeti vizsgálatot végeztünk úgy, mint réslámpás biomikroszkópia, szemfenék vizsgálat, keratometria, Placido-gyűrű elven működő videokeratográfiás vizsgálat (TOMEY TMS-4 cornea topográf; TOMEY Corp., Nagoya, Japan). A keratoconus diagnosztikája során a biomikroszkópiás képet, topográfiás vizsgálat eredményeit vettük alapul és a Rabinowitz által leírt kritérium rendszert alkalmaztuk. A beválogatás során a kontroll csoportba az 5 dioptriánál kisebb szférikus fénytörési hibával és 3 dioptriánál kisebb astigmatizmussal rendelkezőket vontuk be, a családi anamnézisben a keratoconus előfordulása kizáró tényező volt. A kontroll csoportban egyik alany anamnézisében sem volt korábbi szemműtét, taruma, vagy szembetegség. A kemény kontaktlencse viselését a vizsgálat előtt 4 héttel, lágy kontaktlencse viselését egy héttel mellőzték a jelöltek (KC és kontroll csoport). A betegeket kikérdeztük az esetleges szemdörzsölésről vagy korábbi szemet ért traumáról.

A kontroll csoportban résztvevőknél az esteheziometriás vizsgálatban nem volt száraz szemre utaló klinikai eltérés/panasz (ocular surface disease index—OSDI score <10). Kizáró tényező volt tovább a fennálló jelentős szemfelszíni betegség vagy a szemcsepp használat.

A keratoconus csoportban bármilyen a keratoconuson kívül fennálló egyéb szemfelszíni betegség (blepharitis, meibomitis, szemhéj szél abnormalitás, kontaktlencse viselés) kizáró tényező volt. A csoportokban az alanyok kiválasztott szemén teljes körű szemészeti vizsgálatot végeztünk úgy, mint réslámpás biomikroszkópia, szemfenék vizsgálat, keratometria, Placido-gyűrű elven működő videokeratográfiás vizsgálat, Scheimpflug képalkotás, ezen kívül meghatároztuk a könny termelést és non-invazív könnyfilm felszakadási időt (NI-BUT). A szignifikáns cornea festődés (>Grade 2, Oxford Skála) a vizsgálat kizáró tényezője volt, mert a corneális epitheliopáthia befolyásolja a szaruhártya érzékenységét.

Scheimpflug képalkotás a szemek közötti aszimmetria vizsgálatban

A vizsgálatokat Pentacam HR Scheimpflug kamerával (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) végeztük el minden szemén, a mérés előtt semmilyen érzéstelenítő vagy pupillatágító szemcseppet nem alkalmaztunk, illetve szemnyomás mérés sem történt. A méréseket három képzett vizsgáló kivitelezte, a készülékhez tartozó hivatalos használati útmutató ajánlásai alapján. A mérések után a kapott képet a „quality specification” (QS) ablakban ellenőriztük, az adott mérést csak akkor fogadtuk el, ha zöld volt; sárga vagy piros jelzés esetén a mérést megismételtük. A helyes mérések adatait elmentettük további statisztikai elemzés céljából. A hátsó elevációs értékek meghatározása során, a készüléken a „legjobban illeszkedő görbe” (best fit sphere -BFS) beállítást alkalmaztuk referencia felszínnek, fix 8mm-es átmérővel. A következő paraméterek értékeit használtuk az analízis során: keratometriás értékek a meredek (Ks) és a lapos (Kf) tengelyben; centrális cornea vastagság (CCT); a legvékonyabb pontban mért szaruhártya vastagság (ThCT); apical thinning (AT=CCT-ThCT); hátsó eleváció a cornea legvékonyabb pontján (PE). A szemek közötti aszimmetriát a pachymetriás és a hátsó elevációs értékek esetén úgy számoltuk ki, hogy a magasabb mért értékből kivontuk az alacsonyabbat az összes változó esetén. A keratoconus csoportban a „jobb” szem „rosszabb” szemet a mért értékek alapján határoztuk meg (rosszabb szem: magasabb Ks, Kf, PE és alacsonyabb CCT, ThCT érték).

Statisztikai analízis

Az adatokat SPSS szoftver segítségével elemeztük (15.0-ás verzió, SPSS, Inc.). A minták normál eloszlásának vizsgálatára Shapiro-Wilk W tesztet alkalmaztunk. Egymintás t-tesztet alkalmaztunk az adatok összehasonlítására, mikor egy személy két szemét vizsgáltuk (személyen belüli variancia). Csoporton belül és a csoportok közötti variancia vizsgálata során ANOVA tesztet használtunk. A keratoconus súlyosságát és a szemek közötti

aszimmetriát lineáris és nem lineáris regresszióval is vizsgáltuk. Receiver operator characteristic (ROC) görbékkel hasonlítottuk össze a különböző paraméterek diszkrimináló képességét keratoconusra vonatkozóan. Minden mérés során akkor fogadtuk el az eredményeket statisztikailag szignifikánsnak, ha a P érték kisebb volt, mint 0,05.

Az estheziometriás vizsgálatban SPSS szoftverrel (21.0-ás verzió, IBM Inc., Chicago, IL, USA) végeztük az adatok elemzését. A minták normál eloszlásának vizsgálatára Shapiro-Wilk W tesztet alkalmaztunk. Mann-Whitney U teszt segítségével hasonlítottuk össze a csoportokat. Spearman korrelációs analízissel vizsgáltuk az összefüggést a szaruhártya érzékenység és az életkor illetve a keratoconus súlyossága (pachymetriás értékek alapján) között. Minden mérés során akkor fogadtuk el az eredményeket statisztikailag szignifikánsnak, ha a P érték kisebb volt, mint 0,05.

Szaruhártya estheziometria

A mechanikai, kémiai, és termális (hideg és hő) küszöbérzékenységet a szaruhártya centrumában határoztuk meg Belmonte féle gáz estheziométerrel. A készülékkel jó reprodukálhatósággal, szelektív módon meghatározhatók a különböző receptor típusok érzékenység küszöbértékei. Az eszköz nagy előnye a korábban használt módszerekkel szemben (pl. Cochet-Bonnet esthesiometer), hogy a szaruhártya felszínéhez nem ér hozzá, így nem okoz változást annak állapotában. További nagy előnye, hogy non-kontakt módszer révén elkerülhető a mechanikailag károsodott, hypoesthéziás szaruhártyák felszínének károsítása, így ideális a keratoconusban szenvedők corneájának vizsgálatára. A Belmonte estheziométer a szemfelszíntől számítva 5 mm-ről levegő impulzusokat fúj a cornea centrumába 0-264 ml/min sebességgel, ezzel a főleg a szaruhártya mechanoreceptorait ingerli. A mechanikus küszöbérzékenység meghatározását követően, ennél kisebb áramlási sebességgel fújva (10 ml/min-el a küszöb alatt) és a levegő hőmérsékletét -10 és +70 Celsius fok között változtatva (mely a szemfelszín hőmérsékletét -5 - +3 Celsius fokkal változtatja) a szaruhártya termoreceptorai ingerelhetők. Ezen kívül a kifújott levegőhöz szabályozható mennyiségű CO₂ gáz keverhető, mely a szaruhártya polymodális receptorait ingerli szelektíven a könnyfilmbe oldódó és abban PH csökkenést okozó hatásán keresztül. A készülékkel jó reprodukálhatósággal, szelektív módon meghatározhatók a különböző receptor típusok érzékenység küszöbértékei. Ezen kívül a méréseinkhez egy speciális készüléket építettünk, melyen egy forgatható potméter helyezkedik el, ennek segítségével az adott inger intenzitása értékelhető közvetlenül az ingerlések után. Az alanyokat megkértük, hogy közvetlenül az ingerlések után értékeljék a készülék forgó érzékelőjének csavarásával az adott

inger által keltett érzet intenzitását. Egy speciális szoftverrel, mely a MatLab programban (The MathWorks, Natick, MA) íródott, gyűjtöttük az adatokat és ennek segítségével a potméter mozgását numerikus értékekké alakítottuk egy egytől tízes skálán. Ennek segítségével értékeltük a különböző ingerlések által kiváltott érzeteket.

Száraz szemes panaszok értékelése -OSDI score

A száraz szemes panaszok megítélésére minden vizsgált személy kitöltötte a „szemfelszíni betegség kérdőívet” (ocular surface disease index—OSDI, Allergan Inc., Irvine, CA) magyar nyelvű, validált változatát. Az OSDI kérdőív a legelterjedtebben használt eszköz a száraz szem betegség értékelése során. A kérdőív 12 kérdést tartalmaz és a tünetek előfordulásnak gyakoriságát értékeli az elmúlt 2 hétben. A pontszámok a kérdőív kitöltése után 0 és 100 között változhatnak, ahol normál (0–12), enyhe száraz szem (13–22), közepesen súlyos száraz szem (23–32) vagy súlyos száraz szem (33–100) kategóriák léteznek. A vizsgált személyek semmilyen szemcseppet nem kaptak a vizsgálatot megelőző 6 órában.

Nem-invazív könnyfilm felszakadási idő vizsgálata (NI-BUT)

A nem-invazív könnyfilm felszakadási időt egy réslámpára szerelt Keeler Tearscope Plus (Topcon SL-D2, Topcon Medical Systems, Oakland, NJ, USA) készülékkel vizsgáltuk. A készülék az általa kibocsájtott hideg fehér fényt koncentrikus körökben a cornea elülső felszínére vetíti. Ezen korongok torzulását digitális kamerával rögzítettük, a videofelvételt később értékelve a vizsgáló ismeri fel, és méri a pislogástól a torzulásig eltelt időt. Jelen esetben az esthesiométeres vizsgálatban bevont alanyok ugyanazon szemén mértük a pislogástól a szaruhártyára vetített ábrák torzulásáig eltelt időt, majd 3 mérést átlagolva kaptuk meg a NI-BUT-ot.

Schirmer teszt

Schirmer I teszttel vizsgáltuk a könnytermelést, érzéstelenítő csepp nélkül. Összefoglalva egy kis szűrőpapír csíkot helyeztünk az alsó áthajlásba (alsó szemhéj külső 1/3-ába). Utána megkértük a betegek, hogy 5 percig csukott szemmel várakozzon, majd a papírcsíkot eltávolítva megmértük a nedvesedés mértékét. Így mérve a szem szárazság mértéke:

1. Normál: ≥ 15 mm nedvesedés 5 perc után.
2. Enyhe: 14-9 mm nedvesedés 5 perc után.
3. Közepes: 8-4 mm nedvesedés 5 perc után.
4. Súlyos: < 4 mm nedvesedés 5 perc után.

A tesztet az esthesiometriás mérések után 15 perccel végeztük.

Eredmények

Aszimmetria vizsgálata Scheimpflug képalkotás segítségével

Statisztikailag nem volt szignifikáns különbség a keratoconus és kontroll csoport között az életkor és a nem tekintetében ($p>0.05$). A két csoport topográfiás, hátsó elevációs és pachymetriás értékei között szignifikáns eltérést találtunk. Egyik vizsgált szem esetében sem találtunk korrelációt az önként jelentett szem dörzsölés és a keratoconus jelenléte között ($p>0.05$).

Statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk a keratoconus csoportban a jobb illetve rosszabb szemek között a keratometriás értékekben, CCT, ThCT és a PE értékeiben (Kf (D): $44,90\pm 3,09$ vs. $47,42\pm 4,58$; Ks (D): $46,84\pm 4,23$ vs. $51,33\pm 5,56$; PE (μm): $32,60\pm 29,51$ vs. $68,00\pm 51,24$; CCT (μm): $493,73\pm 26,04$ vs. $463,60\pm 33,53$; ThCT (μm): $493,53\pm 47,07$ vs. $453,83\pm 47,59$; minden változó esetén $p < 0,001$). Ezzel szemben a kontroll csoport esetében ezen értékekben a két szem között nem találtunk szignifikáns különbséget ($p>0,05$).

A keratoconus csoportban, a mért értékekben a szemek közötti különbség átlaga minden mért változó esetén szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll csoportban ($p<0.001$ minden változó esetén; Kf (D): $2,70\pm 3,57$ vs. $0,37\pm 0,39$; Ks (D): $4,37\pm 5,14$ vs. $0,43\pm 0,44$; PE (μm): $35,4\pm 37,31$ vs. $3,13\pm 3,71$; ThCT(μm): $39,70\pm 36,42$ vs. $6,57\pm 5,30$; CCT(μm): $30,13\pm 35,80$ vs. $5,59\pm 4,90$).

A korrelációs analízis a keratoconus és a kontroll csoportban is erős korrelációt mutatott a két szem mért paraméterei között ($p<0,001$). A korrelációs koefficiensek között szignifikáns különbséget mértünk minden változó esetén a két csoportot összehasonlítva. A szemek közötti aszimmetria a pachymetriás értékekben szignifikánsan korrelált a legvékonyabb szaruhártya vastagsággal ($r=-0,40$; $p=0,03$) vagy a centrális pachymetriás értékkel ($r=-0,72$; $p=0,002$) a keratoconus csoportban, de a kontroll csoportban nem ($p>0,05$). Hasonló korrelációt találtunk a szemek közötti PE aszimmetria és a hátsó eleváció értéke között ($r=0,82$; $p<0,001$) a keratoconus csoportban, míg az egészségesekekben nem ($p>0.05$). A két szem közötti aszimmetria és keratoconus súlyossága közötti összefüggés legjobban egy exponenciális regressziós modellel írható le, a görbe a meredek keratometriás érték esetén $r=0,74$ értékkel jellemezhető ($r^2=0,55$, $p<0,001$), míg CCT esetén $r=0,62$ ($r^2=0,39$, $p<0,001$), ThCT esetén $r=0,69$ ($r^2=0,48$, $p<0,001$) és PE esetén $r=0,80$ ($r^2=0,64$, $p<0,001$).

Végül Receiver Operating Characteristic (ROC)- görbékkel vizsgáltuk, hogy a keratoconus súlyosságát kontroll alatt tartva a két szem közötti aszimmetria mennyire pontosan jelzi keratoconus jelenlétét. A ROC analízis alapján a legvékonyabb pachymetriás érték (ThCT) aszimmetriája jelezte legnagyobb pontossággal a keratoconus jelenlétét (AUROC: 0,99), és szignifikánsan nagyobb hatékonysággal diszkriminált a keratoconusra vonatkozóan, mint

önmagában a hátsó elevációs (AUROC: 0,96), ThCT (AUROC: 0,94) vagy a CCT (AUROC: 0,92) érték (páros összehasonlítás $p < 0,05$).

Szaruhártya érzékenység vizsgálata Belmonte féle gáz esztheziométerrel

Statisztikailag nem volt szignifikáns különbség a keratoconus és kontroll csoport között az életkor és a nem tekintetében ($p > 0,05$). A keratoconus csoportban szignifikánsan magasabb meredek és lapos keratometriás értékeket és szignifikánsan alacsonyabb legvékonyabb cornea vastagság értékeket mértünk az egészségesekhez képest ($p < 0,05$). A keratoconus csoportban szignifikánsan csökkent könnytermelést és szignifikánsan magasabb OSDI pontszám értékeket mértünk a kontrollokhoz képest ($p < 0,001$ minden paraméter tekintetében; Schirmer I teszt (mm): $5,27 \pm 2,19$ vs. $13,22 \pm 1,99$; OSDI pontszám: $26,81 \pm 15,82$ vs. $8,11 \pm 2,31$). A könnyfilm felszakadási időben nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között ($p > 0,05$, NI-BUT (sec): $9,82 \pm 4,83$ vs. $10,67 \pm 3,81$).

A szaruhártya centrumán neutrális hőmérsékletű levegő puffokkal végezett mechanikus ingerlés során mért küszöb érzékenység érték a KC csoportban szignifikánsan magasabb volt, mint egészségesekben ($p < 0,001$). Nem találtunk korrelációt az életkor és a mechanikus küszöb között a KC csoportban ($r = 0,13$, $p = 0,58$), míg egészségesekben az életkorral arányosan nőtt a mechanikus küszöb ($r = 0,52$, $p = 0,02$).

A kémiai ingerlés során mért átlag küszöb érzékenység értékek a KC csoportban szignifikánsan magasabbak voltak, mint a kontroll csoportban ($p < 0,001$). A kémia küszöb nem emelkedik az életkorral a KC csoportban ($r = -0,17$, $p = 0,46$), míg egészségesekben az életkorral nőtt az küszöb ($r = 0,47$, $p = 0,04$).

Szignifikánsan magasabb küszöb értékeket figyeltünk meg hő ingerlés során a KC csoportban, mint egészségesekben ($p < 0,001$), nem találtunk korrelációt az életkor és az érzékenység küszöb között ($r = 0,01$, $p = 0,98$), ezzel szemben a kontrollokban az életkor és a küszöb értéke pozitívan korreláltak ($r = 0,26$, $p = 0,04$).

A többi értékhez hasonlóan szignifikánsan magasabb küszöb értékeket mértünk a KC csoportban a hideg ingerlés során, a kontroll személyekkel összehasonlítva ($p = 0,001$). A hideg ingerlés küszöb értékei nem korreláltak az életkorral a KC csoportban ($r = -0,09$, $p = 0,69$), míg egészségesekben szignifikáns pozitív korrelációt találtunk ($r = 0,40$, $p = 0,03$).

A szaruhártya vastagság és a mechanikai, kémiai vagy hideg/hő ingerlés során mért küszöb érzékenység értékek között nem találtunk szignifikáns korrelációt a keratoconus csoportban ($p > 0,05$ minden változó esetében). Ehhez hasonlóan a mechanikai, kémiai vagy hideg/hő ingerlés során mért küszöb érzékenység értékek és a könny termelés, NI-BUT vagy OSDI pontszám között sem találtunk korrelációt a KC csoportban ($p > 0,05$ minden változó esetén).

A keratoconus csoportban nem találtunk korrelációt a legvékonyabb szaruhártya vastagság értéke és a könnytermelés, NI-BUT vagy OSDI pontszám értékei között ($p > 0,05$ minden változó esetén).

Következtetések

Megállapítottuk, hogy szemben az egészségesekkel keratoconusban a szaruhártya tomográfiás paramétereit illetően jelentős aszimmetria áll fenn. Igazoltuk, hogy a betegség súlyosabb formáira az aszimmetria fokozódása jellemző. Eredményeink alapján a két szem pachymetriás értéke közötti aszimmetria figyelembe vételével a keratoconus diagnosztikájának pontossága szignifikánsan javítható. A fokozott aszimmetria a pachymetriás értékekben nem csupán figyelmeztető jel lehet a keratoconus felismerése során (főleg a subklinikai formákban), hanem segítséget nyújthat a progresszió megítélésében illetve terápiás indikátorként is szolgálhat. Megállapítottuk, hogy keratoconusban csökkent a szaruhártya érzékenysége az összes érzéstípust illetően. A szignifikánsan csökkent szaruhártya érzékenység alapján feltételezhetjük, hogy axon károsodás és/vagy megváltozott ion csatorna expresszió (a sejtmembránban) lehet érintett ebben a folyamatban. Az érzékenység csökkenés nem mutatott összefüggést az életkorral, a betegség súlyosságával és a könnyfilm elégtelenség mértékével, ezek alapján feltételezhető, hogy már a keratoconus korai szakaszában létrejön a corneális idegek érintettsége/károsodása. Összefoglalva több vonatkozásból vizsgáltuk a keratoconus betegséget, eredményeink klinikai jelentőségét az adja, hogy javíthat a szubklinikai keratoconus felismerésében amennyiben e morfológiai illetve funkcionális jellegzetességeket is figyelembe vesszük a korai formák kiszűrésében.

Új eredmények

- Igazoltuk, hogy a keratoconusra jellemző aszimmetrikus megjelenés a betegség súlyosabb formáiban jelentősen fokozódik.
- Elsőként mutattuk ki, hogy az aszimmetriát is figyelembe véve a diagnózis pontossága szignifikánsan javítható.
- Elsőként határoztuk meg, hogy amennyiben a szemek közötti aszimmetria értéke $12 \mu\text{m}$ a ThCT vonatkozásában az függetlenül a stádiumtól jól jelzi a keratoconus jelenlétét.
- Elsőként írtuk le, hogy az ideális vágópont $7 \mu\text{m}$ a hátsó eleváció aszimmetria tekintetében, ez az érték 97%-os szenzitivitással és 93%-os specificitással jelzi előre a keratoconust.

- Elsőként mutattuk ki, hogy keratoconusban a szaruhártya érzékenysége minden érzésfajtát illetően szignifikánsan csökkent.
- Igazoltuk, hogy keratoconusban az érzékenység csökkenés már a betegség korai stádiumában kialakul és független az életkortól, a betegség súlyosságától és a könnyfilm minőségétől.

Saját publikációk jegyzéke

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények:

Dienes L, Kránitz K, Juhász E, Gyenes A, Takács A, Miháltz K, Nagy ZZ, Kovács I. (2014) Evaluation of intereye corneal asymmetry in patients with keratoconus. A Scheimpflug imaging study. *PLoS One*, 8;9(10):e108882.

Dienes L, Kiss HJ, Perényi K, Nagy ZZ, Acosta MC, Gallar J, Kovács I. (2015) Corneal Sensitivity and Dry Eye Symptoms in Patients with Keratoconus. *PLoS One*, 23;10(10):e0141621.

A jelölt egyéb nem a disszertációhoz kapcsolódó közleményei:

Dienes L, Kiss HJ, Perényi K, Szepessy Z, Nagy ZZ, Barsi Á, Acosta MC, Gallar J, Kovács I. (2015) The Effect of Tear Supplementation on Ocular Surface Sensations during the Interblink Interval in Patients with Dry Eye. *PLoS One*, 24;10(8):e0135629.

Kovács I, Miháltz K, Kránitz K, Juhász É, Takács Á, **Dienes L**, Gergely R, Nagy ZZ. (2016) Accuracy of machine learning classifiers using bilateral data from a Scheimpflug camera for identifying eyes with preclinical signs of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*, 42(2):275-83.

Kovács I, **Dienes L**, Perényi K, Quirce S, Luna C, Mizerska K, Acosta MC, Belmonte C, Gallar J. (2016) Lacosamide diminishes dryness-induced hyperexcitability of corneal cold sensitive nerve terminals. *Eur J Pharmacol*, 15;787:2-8.