A száraz szem és a corneális Langerhans-sejtek in vivo konfokális mikroszkópos vizsgálata gyulladásos reumatológiai kórképekben és glaukómában

Doktori tézisek

Dr. Marsovszky László

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Konzulensek: Dr. Resch Miklósegyetemiadjunktus, PhD
Dr. Balog Attila egyetemi adjunktus,PhD

Hivatalos bírálók: Dr. Sohár Nicolette egyetemiadjunktus,PhD
Dr. Constantin Tamás egyetemi adjunktus, PhD

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Fidy Judit egyetemitanár, PhD, DSc
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Herényi Levente egyetemi docens, PhD
Dr. Skribek Ákos egyetemi adjunktus, PhD

Budapest
2015

BEVEZETÉS

A könnyfilm, a könnymirigy, a kötőhártya és a corneális epithelium, a Meibom-mirigyek és a hozzájuk kapcsolódó idegek együttesen képzik az ún. szemfelszíni funkcionális egységet (lacrimal functional unit, LFU). E szerkezeti egység integritásakiemelkedően fontos az optimális optikai funkciók betöltéséhez, valamint a szemfelszín egészséges működésének megőrzéséhez. Az LFU elégtelen működéseszáraz szem betegség kialakulásához vezethet, melyben a szemfelszín gyulladásos folyamatai dominálnak. A bonyolult immun-folyamatokban mind a veleszületett, mind pedig az adaptív immunválasz sejtes elemei részt vesznek, melyek teljesebb megismerését a szemfelszín in vivo vizualizációjára képes konfokális corneamikroszkóp lehetővé teszi.

A szemfelszín kitüntetett területe,acornea immunológiai szempontból számos lényeges különbséget mutat a környező szövetekhez képest. Az ép szaruhártyamentes limfocitáktól, azonbanaz antigén prezentáló sejtek (APS) heterogén populációihelyezkednek el benne.Ezek a sejtek az antigén begyűjtésére és feldolgozására specializálódtak, és olyan nagy családot alkotnak, melynek a monocita-makrofág rendszeren kívüla dendritikus sejtek (DS), – beleértve acorneális Langerhans-sejteket (LS) is– részét képezik. Feladatuk a veleszületett és az adaptív immunválasz összekapcsolása, a naiv T-sejtek aktiválásán keresztül a celluláris immunválasz beindítása.A corneális LS-ek érésében és mozgásának irányításában az olyan proinflammatorikus citokinek, mint azinterleukin 1 (IL-1) és a tumor nekrózis faktor alfa (TNF-α) alapvetőnek bizonyultak.

Szisztémás autoimmun reumatológiaikórképekben fokozott proinflammatorikus citokin (IL-1, 6, 8, TNF-α) produkció áll fenn, mely szervspecifikus és általános gyulladás képébenkülönböző szervek funkciókárosodását okozza. Ezekben a reumatológiai megbetegedésekben a száraz szem előfordulása is gyakoribb, melynek hátterében gyakran másodlagos Sjögren-szindróma (másodlagos SS) jelenléte mutatható ki.Az igazolt másodlagos SS és a gyulladásos reumatológiai kórképekben leírt száraz szem betegség előfordulási gyakorisága közötti inkongruencia azonban egyéb mechanizmusok jelenlétére is utal.

Az általános gyulladással járó autoimmun betegségek melletta szemfelszín homeosztázisa glaukómában is sérülhet, ahol a szemfelszínt ért stresszhatás nagysága a szemcseppekben alkalmazott tartósítószerek gyulladáskeltő tulajdonságainak függvényében isértelmezhető. A tartósítószerek közül a benzalkónium-klorid (BAK) már alacsony koncentrációban is a proinflammatorikus citokin (IL-1,6,8 és TNF-α)fokozott termelődését okozzaa szemfelszíni hámsejtekben, és a szemfelszín gyulladásán keresztül szerepe lehet a száraz szem betegség kialakulásában. Az elmúlt években számos egyéb tartósítószer is forgalombakerült, melyek közül a poliquaternium vegyülettel tartósított travoprost (TravPQ) megbízhatóságban és hatékonyságban a BAK-kal tartósított travoprost (TravBAK) szemcseppel azonos értékűnek bizonyult.A tartósítószer gyulladáskeltő tulajdonságait illetően azonban az irodalmi adatok nem egységesek, számos ellentmondást tartalmaznak.

Korábban több szerző vizsgálta az általános gyulladással járó kórképek szemfelszínre kifejtett hatásait, azonban a szaruhártya immunstátuszának jellemzése szekunder Sjögren szindrómát nem mutatóreumatológiai kórképekbenez idáig nem történt meg. Ezen felül glaukómában a két különböző tartósítószer corneára gyakorolt hatásának in vivo összehasonlítása is újabb érdekeskérdésekre adhat választ a két szer gyulladáskeltő tulajdonságait illetően.

CÉLKITŰZÉS

Munkáinkban arra kerestük a választ, hogy a szisztémás autoimmun kórképekben alapvető általános gyulladás milyen immunológiai változásokat indukálhat egy olyan immunprivilegizált szövetben, mint a szaruhártya, illetve a szisztémásgyulladás milyen összefüggést mutathat a száraz szem betegséggel, annak kialakulási módjával másodlagos Sjögren-szindrómával nem párosult gyulladásos reumatológiai kórképekben.

Ezen kérdések megválaszolására célul tűztük ki, hogy három gyulladásos reumatológiai kórképben: 1. Rheumatoid arthritis (RA), 2. Spondylitis ankylopoetica(AS)3. Szisztémás lupus erythematosus(SLE)vizsgáljuka betegek száraz szemmel kapcsolatos szubjektív panaszait és a száraz szem betegség jellegzetességeit leíró objektív tüneteket.
További célkitűzésünk volt a cornea immunstátuszának a feltérképezése. Ehhez a corneális LS-ek vizsgálatát kívántuk elvégezni. Az LS-sűrűség mellett az LS-ek morfológiai jellegzetességeinek (LSM) felmérését is célul tűztük ki.

Eredményeinket a gyulladásos reumatológia kórképekben az alábbi változók vonatkozásában kívántuk értelmezni:

- A betegség súlyosságát mérő ún. betegség aktivitási indexek: DAS-28 (Disease Activity Score, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) és SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)
- C-reaktív protein, a Human Leukocyta Antigén B27 (HLA-B27) státusz és korábbi uveitis,
- TNF-α gátló kezelés és a Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD) terápiák.

4. Glaukómában két különböző tartósítószerrel ellátott travoprost szemcsepp szemfelszínre kifejtett hatását kívántuk felmérni.
Célul tűztük ki, hogy felmérjük a betegek szubjektív panaszait és a száraz szem betegség jellegzetességeit leíró objektív tüneteket. Ezen felül célunk volt a corneális hámsejtek és az LS-ek sűrűségének és morfológiájának vizsgálata.

MÓDSZEREK

Minden vizsgálatba bevont személy esetében a kutatásban részt vevő egyetemek szabályzataival, illetve a Helsinki Deklarációban foglalt kutatási irányelvekkel összhangban jártunk el.

A gyulladásos kórképekre irányuló vizsgálatainkat a Szegedi Tudományegyetem Reumatológiai Klinikával és az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézettel (ORFI) együttműködve végeztük. A betegség fennállásának idejét a diagnózis felállítása és a szemészeti vizsgálat között eltelt idő jelentette.

A betegbeválasztás kritériumaként a gyulladásos autoimmun reumatológiai kórképeket és olyan primer nyitott zugú glaukómát jelöltünk meg, ahol a glaukómás betegek a diagnózis felállítását követően travoprost monoterápiára voltak beállítva. A szemészeti vizsgálat időpontjában a betegeknek szemészeti kezelést igénylő szemészeti tüneteik nem voltak.

A betegek kizárási kritériumát a következők szerint határoztuk meg. Kizártunk minden olyan beteget, akik szemészeti gyulladásos kórképben szenvedtek a vizsgálatokat megelőző egy évben, beleértve az uveitises epizódokat is. Korábbi szemészeti műtétek, a szaruhártya betegségei, hegei, homályai, cukorbetegség, kontaktlencse-viselés szintén a betegek kizárását jelentették. Fontos kizárási kritérium volt a másodlagos SS betegség megléte, amit immunológus szakorvos a szemészeti vizsgálatokat megelőzően az Amerikai-Európai konszenzus kritériumrendszer szerint diagnosztizált.

1. A kontroll- és a RA-betegcsoport demográfiai és klinikai jellegzetességei.

A vizsgálatokba 24 kontroll-(férfi/nő: 10/14) és 52 RA-(férfi/nő: 9/43) beteget vontunk be. Életkoruk tekintetében a két csoport összemérhető volt (medián érték): kontroll:61 év [52,5-67], RA:58év [49-66].Az RA diagnózisának felállítása az Amerikai Reumatológiai Kollégium és az Európai Reumaellenes Liga (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR criteria) érvényben lévő ajánlása alapján történt, a betegség súlyosságának besorolását pedig a betegség aktivitási érték szerint végeztük (DAS-28).

Az alcsoport analízisekben az alacsonyabb betegség aktivitást a DAS-28≤2,6, a magasabb aktivitást a DAS-28 >2,6 jelentette.Az RA-betegség fennállásának időtartama 8 év [3,75-15] volt.Huszonhárom beteg (44,2%)TNF-α (Tumor Nekrózis Faktor α)gátló, 29

(55,8%)DMARD (Disease-Modifying Antirheumatic Drug, Betegség-módosító antireumás gyógyszer), mígglükokortikoszteroid terápiára 16 (30,8%) beteg volt beállítva.

2. A kontroll- és azAS-betegcsoport demográfiai és klinikai jellegzetességei.

24 AS-beteget (férfi/nő: 21/3), életkor (medián érték): 39,5 év [34-52], és 24 kontroll (férfi/nő: 19/5), életkor (medián érték): 52,5 év [34-64] és vontunk be a vizsgálatokba. Az életkorban nem volt szignifikáns különbség a vizsgált csoportok között. AS-ban a diagnózis felállítását a módosított New York-i kritériumrendszer alapján végeztük, a betegség súlyossági fokának megállapításában pedig a hat kérdésből álló BASDAI betegség aktivitást mérő kérdőívet alkalmaztuk. Az alcsoport analízisekben az alacsonyabb betegség aktivitást a BASDAI≤4,0 a magasabb aktivitást a BASDAI>4,0 jelentette. A betegek betegség aktivitását jellemző medián BASDAI érték 3,2 volt. A betegcsoportban az átlagos CRP-szint 12,0 [2,5-30,6] mg/l volt. A betegek fele (50%) rendelkezett a HLA-B27 antigénnel. Hét esetben (29%) a kórelőzményben uveitis szerepelt.

3. A kontroll- és a SLE-betegcsoport demográfiai és klinikai jellegzetességei.

27 SLE-beteget (átlagéletkor: 42,8±11,4 év, férfi/nő: 2/25) és 27 kontroll-személyt (átlagéletkor: 40,4±19,3 év, férfi/nő: 6/21) vontunk be a vizsgálatokba. Az életkor és a nemi eloszlástekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. A betegség átlagos fennállásának ideje 10,5±8,9 év volt. SLE-ben a diagnózis felállítása az ACR 1997-es kritériumrendszere alapján történt. Az SLE-betegség aktivitásának felméréséhez az SLE betegség aktivitást mérő index-et a SLEDAI-t alkalmaztuk, mely kilenc szerv állapotát vizsgálja egy 24 pontból álló kérdéssor segítségével. Az alcsoport analízisekben a remisszióban lévő betegek esetében a SLEDAI=0, az alacsonyabb betegség aktivitást a SLEDAI≤8, a magasabb aktivitást a SLEDAI>8 jelentette. A betegség átlagos aktivitása alacsony volt. A huszonhét betegből nyolc esetben a SLEDAI-érték nulla volt, és csak három betegnél regisztrálhattunk nyolcnál magasabb értéket, mely a betegség magasabb aktivitását jelentette. Vizsgáltuk továbbá a CRP-t, a vérsüllyedést, valamint az anti-DNS (anti-dezoxiribonukleinsav) értékeket, amelyekből a tanulmányunkban a CRP-t mint az általános gyulladást jellemző számértéket szerepeltettük. Az alcsoport analízisekben a CRP érték esetében a mérsékeltebb gyulladást a CRP≤5 mg/l, míg a magasabb szisztémás gyulladást a CRP>5 mg/l jelentette.

4. A kontroll- és a glaukómás betegcsoportok demográfiai és klinikai jellegzetességei.

A vizsgálatokba 19 kontroll-(átlagéletkor: 63,8±8,2 év, férfi/nő: 9/10) és 38 primer nyitott zugú glaukómás beteget vontunk be. Tizenkilenc beteg (átlagéletkor: 64,8±13,6 év, férfi/nő: 11/8) benzalkónium-kloriddal tartósított travoprost szemcseppet (TravBAK), 19 beteg(átlagéletkor: 66,8±11,3 férfi/nő: 10/9) poliquaternium-1 vegyülettel tartósított travoprostot használt (TravPQ) átlagosan 1,76±0,9 és 1,69±0,8 évig a vizsgálatok előtt. A vizsgált csoportok kor- és nemi eloszlásban összehasonlíthatóak voltak. A két glaukómás betegcsoport között nem volt szignifikáns különbség a terápia alkalmazásának idejében. A betegek a diagnózis felállítását követően a fenti monoterápia egyikére voltak beállítva, és egyéb szemcseppetrutinszerűen nem használtak.

A)A száraz szem vizsgálata

A szubjektív panaszok leírására használt szemfelszíni betegség index (Ocular Surface Disease Index, OSDI)

A vizsgálatokba bevont személyek a vizsgáló személyzet segítségével egy ún. OSDI-tesztet töltöttek ki, mely egy 12 kérdésből álló tesztsor. Az OSDI-értéket az alábbi képlettel számoltuk:OSDI-érték= a kapott értékx25/a megválaszolt kérdések száma.

A szemhéjszéli párhuzamos redők (Lid Parallel Conjunctival Folds, LIPCOF) megfigyelése és osztályozásuk

A szemhéjszéli párhuzamos redők a kötőhártya sajátos redőszerű megvastagodásai melyek száma, nagysága több egymástól független szerző szerint a száraz szem súlyosságának leírására használható.Kutatásunkban a temporális redőket 0-3-ig terjedő skálán osztályoztuk, és a vizsgálatból kapott értékeket használtuk fel a statisztikai értékelésekhez.

A könny mennyiségének mérésére szolgáló ún. Schirmer Iteszt meghatározása

A könny termelésének mérésére használt vékony papírcsíkot (ST strip Ref:4701001; Haag-Streit, Harlow, UK) az alsó áthajlásba helyeztük. A vizsgálathoz érzéstelenítést nem használtunk. A tesztcsík átnedvesedését öt perccel a behelyezést követően olvastuk le, és a milliméterben mért érték jelentette a vizsgált személy könnytermelését.

Azokat a betegeket akiknek a Schirmer I teszt értéke nem érte el az 5mm/5 perc értéket, nem zártuk ki automatikusan a vizsgálatból, amennyiben más funkcionális teszt és a nyálmirigy biopszia negatív volt, illetve anti-Ro(SSA) vagy anti-La(SSB) antitesteket nem lehetett kimutatni.

Könnyfilm-felszakadási idő (Tear Break Up Time, TBUT)

A fluoreszceinnel átitatott papírcsíkot (Fluorescein Sodium Ophthalmic Strips U.S.P. Bio-Tech Vision Care Ltd. Khatraj, India)az alsó áthajlásba illetve a tarsális kötőhártyához érintettük. A szem utolsó nyitásától az első száraz folt megjelenéséig eltelt időt stopperórával mértük és a kapott másodpercben mért értéket, mint a szemfelszín integritását jelző adatot feljegyeztük. Három mérés átlagát használtuk a statisztikai számításokhoz.

B)Konfokális corneamikroszkópia

A vizsgálatba bevont személyek mindkét szemén a berendezés és a vizsgálati protokoll részletes ismertetése után konfokális corneamikroszkóppal (Heidelberg Retina Tomograph Rostock Cornea Modul,HRT II RCM Heidelberg Eye Explorer version 1.5.10.0, Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Germany) végeztük a cornea vizsgálatát. A kétdimenziós képek felbontása 384x384 pixel volt a 400x400 µm-es területű optikai szeletben.

Adatgyűjtés, a vizsgálat menete:

A vizsgált személyeknél egy csepp Humacain szemcseppet (Oxybuprocaine-Humacain 0,4%, Human Pharmaceuticals, Gödöllő) alkalmaztunk. A vizsgáló fejet egy steril csomagolású műanyag védősapka borította (TomoCap, Heidelberg, Germany), mely a vizsgálat alatt végig a szemfelszínnel kontaktusban volt. A vizsgálófej és a védősapka között kontaktanyagként Carbomer gélt (Vidisic; Dr.Mann Pharma, Berlin, Germany) használtunk. A szemek helyes pozicionálását a kontralaterális szem jelzőfénnyel történő irányítása segítette. A berendezés egy mozgatható oldalsó kamerával van felszerelve, mely a vizsgált szemek helyes pozicionálását segítette. Méréseinket a szaruhártya két meghatározott helyén a centrumban, illetve VI ó-nál a limbus közeli periférián végeztük. A vizsgálat kivitelezése során a szaruhártya felszínétől, a felszínes epithelsejtek rétegétől kezdődően egészen az endothelium sejtrétegig minden egyes rétegről 20-20 képet készítettünk. Mind a betegcsoportban, mind a kontrollcsoportban a jobb szem vizsgálatával nyert 5-5 legjobb minőségű képek adatainak átlagait értékeltük.

A szaruhártya Langerhans-sejtjeinek vizsgálata

Az irodalmi adatoknak megfelelően az LS-ek a cornea subbazális idegrost rétegének magasságában, a szaruhártya felszínétől kb. 40-60 µm távolságban helyezkedtek el. A LS-ek érettségük függvényében nyúlványokkal rendelkeznek. A Zhivov által lefektetett osztályozást alapul véve (nyúlvány nélküli, kis és kiterjedt dendrittel bíró formák) munkacsoportunk a sejteket a kiválasztott képeken a lokalizációnak megfelelően 1-től 3-ig osztályozta. A statisztikai számításokhoz 5 jellemző kép átlagait használtuk.

Statisztika:Az RA-betegek és a kontrollcsoport, illetve a RA-alcsoportok összehasonlításánál a Cochran-Armitage trend tesztet használtuk az ordinális változók (LIPCOF és LSM) esetében. A folyamatos változók összehasonlítása esetében t-tesztet alkalmaztunk.

A tesztek elvégzése előtt a változók eloszlását grafikus módszerrel ellenőriztük, és amennyiben szükséges volt, Box-Cox transzformációt végeztünk.Az AS- és SLE-betegek és a kontrollcsoport összehasonlításánál az ordinális változók esetében non-parametrikus Mann-Whitney tesztet használtunk.Az AS-alcsoportok és a kontrollcsoport összehasonlításához a kettőnél több csoport együttes összehasonlítására szolgáló, szintén non-parametrikus Kruskal–Wallis tesztet használtuk. Az SLE-betegcsoportban és a kontrollcsoportban a centrális és perifériás LS-ek összehasonlításához Wilcoxon tesztet alkalmaztunk. Fisher tesztet végeztünk az SLE- és kontrollcsoport összehasonlításához az LS-ek corneális jelenlétének vonatkozásában.

A glaukómás betegcsoport és a kontrollcsoport között, valamint a glaukómás alcsoportok között szintén non-parametrikus Mann-Whitney tesztet használtunk.

A lehetséges összefüggések vizsgálatát Spearman korrelációs teszt segítségével végeztük.

Statisztikailag szignifikánsnak tekintettük az eredményt, ha $p<0,05$. Az eredmények értékeléséhez a STATISTICA version 8.0-at (StatSoft, Tulsa, OK, USA) használtuk.

EREDMÉNYEK

1.A száraz szem és a corneális LS-ekvizsgálata RA-ban

Száraz szem paraméterek:

Az OSDI-érték azRA-betegcsoportban szignifikánsan nagyobb volt, mint a kontroll-csoportban. A szemhéjszéllel párhuzamos kötőhártyaredők és a könnytermelés tekintetében nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést a két csoport között. Kiemelendő azonban, hogy azoknál a betegeknél, akik adjuváns kezelésként glükokortikoszteroid terápiában részesültek, a kontrollhoz képest alacsonyabb könnytermelést tapasztaltunk.A könnyfilm stabilitásában a két vizsgált csoportban nem volt szignifikáns különbség, habár a TBUT-értékek a betegcsoportban konzekvensen alacsonyabbnak mutatkoztak, mint az egészséges csoportban.

A corneális LS-ek konfokális mikroszkópos vizsgálata.

Az LS-ek száma mindkét vizsgált corneaterületen nagyobb volt, mint a kontrollcsoportban. Az LS-ek száma mellett az LS-ek érettségét jellemző LSM-értékek is szignifikánsan magasabbak voltak az RA-betegcsoportban, mint az egészséges egyének esetében.

Érdekes eredmény, hogy azokban az egyénekben is magasabb LS-sűrűséget tapasztaltunk, akik klinikai értelemben remisszióban voltak, és alacsonyabb betegség aktivitási értékekkel rendelkeztek (< 2,6 DAS-28). További érdekesség, hogy a szisztémás betegség aktivitásfokozódását nem kísérte fokozott LS-szám emelkedés a cornea egyik vizsgált területén sem. A TNF-α gátló kezelés alkalmazása az általunk vizsgált paraméterek tekintetében nem okozott változást, azonban azon betegek esetében akik glükokortikoszteroid kezelésben részesültek alacsonyabb LS-sűrűséget mértünk a perifériás cornea területen.

2. A száraz szem és a corneálisLS-ek vizsgálata AS-ban

Száraz szem paraméterek:

Az AS-betegcsoportban az OSDI-érték szignifikánsan magasabb volt a betegcsoportban a kontrollcsoporthoz viszonyítva, míg a könnytermelés szignifikánsan alacsonyabb volt a betegcsoportban, mint a kontrollcsoportban.

Azokban a betegekben akiknél a betegség aktivitása magasabb volt (BASDAI>4) szignifikánsan alacsonyabb könnytermelési értékeket regisztráltunka kontrollcsoporthoz viszonyítva.

A CRP-értékek alapján képzett alcsoportok összehasonlítása azt mutatta, hogy az emelkedett CRP,– tehát emelkedett szisztémás gyulladás– a könnytermelés drámai csökkenésével jár.
Az OSDI-érték a kontrollhoz képest magasabb volt a HLA-B27 pozitív betegek esetében. A HLA-B27 gént hordozó és a génnel nem rendelkező betegek összehasonlításakor nem tapasztaltunk különbséget, illetve a korábbi uveitis szintén nem okozott számottevő változást az általunk vizsgált paraméterek tekintetében.

A corneális LS-ek konfokális mikroszkópos vizsgálata.

AS-ban acorneális LS-ek száma mindkét vizsgált területen szignifikánsan nagyobb volt mint a kontrollcsoportban. A szaruhártya centrumában mért LSM érték szintén nagyobb volt az AS-betegekben, mint a kontrollcsoport azonos területén észlelt LSM érték.
A betegség aktivitásának emelkedése nem okozott szignifikáns változást egyik vizsgált paraméter tekintetében sem, azonban a magasabb BASDAI-értékek esetében tendenciózusan magasabb LS-sűrűséget tapasztaltunk a cornea mindkét területén. A lehetséges összefüggés további vizsgálatát végeztük, és pozitív korrelációt találtunk a betegség aktivitása és a perifériás LS-sűrűség között. A könnytermelés és a centrális LS-szám között korrelációt nem tapasztaltunk. A perifériás LS-sűrűség és a könnytermelés között gyenge pozitív korrelációt találtunk.A szisztémás gyulladás, a génspecifikus vizsgálat és a gyulladásos szemészeti kórelőzmény tekintetében nem tapasztaltunk eltérést a képzett alcsoportokban.

3. Száraz szem és a corneális LS-ek vizsgálata SLE-ben

Száraz szem paraméterek:

Szignifikáns különbséget tapasztaltunk a beteg- és a kontrollcsoport között az OSDI, a könnytermelés és a könnyfilm stabilitását mérő TBUT-értékekben. A betegcsoportban az OSDI-érték magasabb, míg a Schirmer- és a TBUT-érték alacsonyabb volt, mint a kontroll-csoportban. Az alcsoportok vizsgálata megmutatta, hogy még a komplett remisszióban lévő betegek esetén is a TBUT patológiásan alacsony volt, és a betegség aktivitásának fokozódásával a TBUT-érték mellett a szubjektív panaszok tovább erősödtek, és a könnytermelés romlott a kontrollcsoporthoz képest. Magas betegség aktivitás mellett a könnytermelés kifejezetten alacsony volt, és a különbség a kontrollban tapasztalt értékekhez mérten szignifikánsnak bizonyult.

A corneális LS-ek konfokális mikroszkópos vizsgálata.

A centrális corneális LS-sűrűség a betegcsoportban szignifikánsan nagyobb volt, mint a kontrollcsoportban. Amíg a kontrollcsoportban csak nyolc esetben (29,6%) találtunk LS-eket a szaruhártya centrumában, addig a LS-ek a betegcsoportban a cornea centrumában és a perifériián is minden esetben kimutathatóak voltak. A LSM-érték szintén magasabb volt a betegcsoportban, mint a kontrollban.

Kiemelhető, hogy remisszióban és a betegség kifejezett aktivitása (SLEDAI>8) mellett is a kontrollhoz viszonyítva nagyobb LS-számot regisztráltunk a cornea centrumában. Ezen felül emelkedett CRP-értékek (CRP>5 mg/l) mellett a centrális LS-sűrűség a kontrollhoz képest emelkedett volt. A két SLE-alcsoport között azonban nem találtunk szignifikáns különbséget a vizsgált paraméterekben. A könnytermelés pedig lényegesen nem befolyásolta eredményeinket a LS-sűrűség tekintetében.

4. A száraz szem és a corneális LS-ek vizsgálata glaukómában két különböző tartósítószerrel ellátott travoprost szemcsepp használata mellett

A száraz szem paraméterek

A betegcsoportban az OSDI-érték szignifikánsan nagyobb volt, mint a kontrollcsoportban. A könnytermelés a betegcsoportban a kontrollhoz viszonyítva csökkent volt. A könnyfilm stabilitásában nem volt különbség a két csoport között.

Az eltérő tartósítószer alapján képzett alcsoportok vonatkozásában kiemelendő, hogy mind a benzalkónium-klorid mind pedig a poliquaternium tartalmú travoprost esetében a könnytermelés csökkent volt a kontrollhoz viszonyítva. A két betegcsoport között szignifikáns különbség nem volt kimutatható a vizsgált paraméterek tekintetében, azonban a TravBAK-kal kezelt betegek esetében a könnytermelés csökkenésén kívül a könnyfilm stabilitása is csökkent a kontrollhoz viszonyítva. Az OSDI- és LIPCOF-érték pedig magasabb volt, mint a kontroll esetében.

A corneális hámsejtekkonfokális mikroszkópos vizsgálata

A szárnyas epithelium sejtek vonatkozásában nem volt különbség a beteg- és a kontroll-csoport között. A bazális hámsejsűrűség a betegcsoportban emelkedett volt a kontrollhoz viszonyítva. A két glaukómás alcsoport összehasonlításakor azt találtuk, hogy a TravBAK terápián lévő betegek bazális hámsejtsűrűsége szignifikánsan magasabb volt, mint a TravPQ terápián lévő betegeké, amit a tartósítószerrel összefüggésbe hozható lokális szemfelszíni stresszhatás következményeként értékeltünk.

A corneális LS-ek konfokális mikroszkópos vizsgálata

A LS-ek száma mind a két vizsgált cornea területen szignifikánsan nagyobb volt, mint a kontrollcsoportban. A glaukómás betegcsoportban a LS-ek érett, nyúlvánnyal rendelkező, tehát aktivitást mutató sejtekként ábrázolódtak, míg a kontrollcsoportban főként éretlen LS-eket találtunk. Az alcsoportok közötti különbségeket vizsgálva kiemelhető, hogy a TravBAK-kal kezelt betegek centrális LS-sűrűsége szignifikánsan nagyobb volt, mint a TravPQ-othasználó betegeké. Az emelkedett sejtszám mellett a sejtek aktivitásában is különbséget észleltünk. A TravPQ-val kezelt betegek centrális LSM-értékei pedig szignifikánsan alacsonyabbnak mutatkoztak, mint a TravBAK-terápia mellett tapasztalt értékek.

KÖVETKEZTETÉSEK

1. RA-ban a szisztémás gyulladás patognómikus szerepét a száraz szem betegség kialakulásában csak részlegesen tudtuk bizonyítani.Kimutattuk, hogy azoknak a betegeknek, akik adjuváns kezelésként glükokortikoszteroid terápiában részesültek (magasabb betegség aktivitású betegek), a kontrollhoz képest csökkent a könnytermelésükmásodlagos Sjögren-szindróma megléte nélkül is.
Elsőként írtuk le, hogy RA-ban a szaruhártya centrális és perifériás területén az LS-ek sűrűsége nagyobb, mint a kontrollban, és a centrális LS-ek érett, aktív formában vannak jelen.

2. AS-ban elsőként írtuk le, hogy a könnytermelés másodlagos Sjögren-szindróma hiányában is csökkent a kontrollcsoporthoz viszonyítva, és a szisztémás gyulladás fokozódása (emelkedett CRP és BASDAI) a könnytermelés további csökkenésével jár.
Elsőként publikáltuk, hogy AS-ban a centrális és perifériás cornea területén a LS-ek sűrűsége nagyobb, mint az egészséges kontrollcsoportban, és a sejtek kifejezett aktivitását igazoltuk a centrális cornea területén. További vizsgálattal kimutattuk, hogy AS-ban a HLA-B27 státusz a cornea LS-ek számát és aktivitását nem befolyásolta. Ebből arra következtettünk, hogy azantigén nem játszik jelentős szerepet a cornea immunológiai folyamataiban.

3. SLE-ben kimutattuk és elsőként jegyeztük le, hogy azokban a betegekben, akiknek a betegségaktivitásuk magas, másodlagos Sjögren-szindróma hiányában is csökkent a könnytermelése a kontrollcsoporthoz viszonyítva.
Elsőként mutattuk be, hogy SLE-ben a centrális szaruhártya területén a LS-sűrűség és aktivitás szignifikánsan nagyobb, mint a kontrollcsoportban.

4. Kimutattuk, hogy glaukómában, a travoprost hatóanyagú szemcseppel kezelt betegek könnytermelése csökkent, és ez a csökkenés a tartósítószer anyagától független, hiszen a poliquaterniummal tartósított travoprost kezelésben részesült betegek esetében is ez igazolható volt.

Elsőként írtuk le, hogy glaukómában, a travoprost hatóanyag mellett alkalmazott tartósítószer anyaga és a corneális LS-ek száma között összefüggés van. Szignifikánsan alacsonyabb centrális LS-sűrűséget és aktivitást tapasztaltunk a poliquaternium tartalmú szemcseppekkel kezelt szemeken a TravBAK szemcseppet használókkal összevetve. A TravPQ-t használó betegek esetében a kontrollhoz viszonyítva tapasztalt nagyobb LS-sűrűség ésaktivitás viszont a poliquaternium tartósítószer gyulladáskeltő hatását igazolhatja a szemfelszínen.

SAJÁT KÖZLEMÉNYEK

A disszertáció témájával kapcsolatos közlemények:

Marsovszky L, Resch MD, Visontai Zs, Németh J. (2014) Confocal microscopy of epithelial and Langerhans cells of the cornea in patients using travoprost drops containing two different preservatives. Pathol Oncol Res, 20: 741-746. **IF: 1,806**

Marsovszky L, Resch MD, Németh J, Toldi G, Kovács L, Balog A. (2013) Corneal Langerhans cell and dry eye examinations in ankylosing spondylitis. Innate Immunity,20: 471-477. **IF: 2.459**

Marsovszky L, Resch M, Németh J, Toldi G, Medgyesi E, Kovács L, Balog A. (2013) In vivo Confocal microscopy of corneal Langerhans cell density and distribution and evaluation of dry eye in rheumatoid arthritis Innate Immunity, 19:348-354. **IF: 2.459**

Marsovszky L, Resch M, Németh J, Toldi G, Medgyesi E, Kovács L, Balog A. (2011)Corneális Langerhans sejt vizsgálatok rheumatoid arthritisben: In vivo konfokális mikroszkópos tanulmány, Szemészet, 148:107-112.

A disszertáció témájával kapcsolatos idézhető előadáskivonatok

Marsovszky L, Németh J, Resch M, Toldi G, Legány N, Kovács L, Balog A. (2013) Corneal Langerhans cell and dry eye examinations in ankylosing spondylitis. Acta Ophthalmol, 91: S252.

Marsovszky L, Balog A, Németh J, Kovács J, Resch M. (2013) Corneális Langerhans-sejt vizsgálatok spondylitis ankylopoetica-ban. Magyar Szemorvostársaság kongresszusa. Szemészet, 150: S90.

Marsovszky L, Resch M, Németh J, Toldi G, Medgyesi E, Kovács L, Balog A. (2013) Corneális Langerhans-sejt vizsgálatok gyulladásos reumatológiai kórképekben, spondylitis ankylopoetica-ban. Magyar Reumatológia, 54: 147.

Marsovszky L, Resch M, Németh J, Toldi G, Medgyesi E, Kovács L, Balog A. (2012) In vivo confocal microscopic evaluation of corneal Langerhans cell density, distribution and evaluation of dry eye in rheumatoid arthritis. Acta Ophthalmol, 90: S249.

Marsovszky L, Resch M, Németh J, Toldi G, Medgyesi E, Kovács L, Balog A. (2012) Corneális Langerhans-sejt vizsgálatok rheumatoid arthritisben: In vivo konfokális mikroszkópos tanulmány. Magyar Reumatológia, 48: 134.

Resch M, **Marsovszky L**, Németh J, Medgyesi E, Kovács L, Balog A. (2012) In vivo confocal microscopy of corneal Langerhans cells in systemic lupus erythematosus (SLE) without ocular surface manifestation. Invest Ophthalmol Vis Sci 53: 6185 ARVO E-Abstract.

Marsovszky L, Resch M, Visontai Zs, Németh J. (2012) A száraz szem és a cornea vizsgálata kétféle tartósítószert tartalmazó travoprost esetében. Szemészet, 149: S23-24.

Marsovszky L, Resch M, Balog A, Winkler V, Juhász P, Németh J. (2011) Corneális Langerhans-sejtek vizsgálata rheumatoid arthritisben: in vivo konfokális mikroszkópos tanulmány. Szemészet, 148: S107-112.

A disszertáció témájáhoznem kapcsolódó közlemények:

Resch MD, Takáts J, Csákány B, Maneschg O, **Marsovszky L**, Szabó A, Papp A, Németh J. (2014) Retinal thickness measurements with optical coherence biometry and optical coherence tomography. Spektrum Augenheilkd, 28: 121–125.

Marsovszky L, Sziklai P. (2014) Georg Joseph Beer születésének 250. évfordulójára. Szemészet, 151: 41-44.

Marsovszky L. (2013) A hályogoperálás története Magyarországon. Orvosi Hetilap, 45: 1802-1805.

Marsovszky L, Maneschg O, Nemeth J, Resch MD. (2011) Hornhaut Konfokal-Mikroskopie bei einer bilateralen Augenverletzung mit multiplen kornealen Fremdkörpern [Confocal microsopy after multiple corneal foreign body injury] Spektrum Augenheilkd, 25: 231-233.