

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**A SZARUHÁRTYA ÉRZŐ MŰKÖDÉSÉNEK KÍSÉRLETES
ÉS KLINIKAI VIZSGÁLATA SZÁRAZ SZEM
BETEGSÉGBEN**



DR. KOVÁCS ILLÉS

Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinika

Budapest, 2025

Tartalom

Rövidítések jegyzéke.....	6
1. Előzmények és irányvonalak	9
2. bevezetés	11
2.1. <i>A száraz szem betegség epidemiológiája és etiológiája</i> 11	
2.1.1. A szaruhártya érző beidegzése és szerepe a könnytermelésben	12
2.1.2. A szaruhártya idegek morfológiai változásai száraz szem betegségben	13
2.1.3. A szaruhártya idegek funkcionális változásai száraz szem betegségben	13
2.1.4. A szaruhártya érző idegei és száraz szem panaszok keratoconusban	14
2.1.5. A száraz szem kezelési lehetőségei	15
2.2. <i>A szaruhártya idegek morfológiai és funkcionális vizsgálati lehetőségei</i>	<i>18</i>
2.2.1. A szaruhártya érző idegeinek morfológiai vizsgálata 18	
2.2.1.1. Ex vivo szövettani vizsgálatok	18
2.2.1.2. In vivo konfokális cornea mikroszkópia	18
2.2.2. A szaruhártya érző idegeinek funkcionális vizsgálata 19	
2.2.2.1. Elektrofiziológiai vizsgálatok állatkísérletes modellben 19	
2.2.2.2. A szaruhártya érző működésének klinikai vizsgálati lehetőségei	20
2.3. <i>A könnytermelési zavarok vizsgálati lehetőségei</i>	<i>21</i>
2.3.1. A könnytermelés mérése	21
2.3.2. A könnyfilm stabilitásának vizsgálata	21
2.3.3. A száraz szem okozta szubjektív panaszok értékelése 21	

3.	Célkitűzések.....	23
4.	Módszerek.....	24
4.1.	<i>Állatkísérletek.....</i>	24
4.1.1.	A száraz szem állatkísérletes modellje	24
4.1.2.	Könnytermelés és pislantási gyakoriság mérése.....	24
4.1.3.	Morfológiai vizsgálatok.....	25
4.1.3.1.	Immunhisztokémiai vizsgálatok	25
4.1.4.	Elektrofiziológiai mérések.....	26
4.1.5.	Trigeminus ganglion idegsejtjeinek vizsgálata.....	27
4.2.	<i>Klinikai vizsgálatok.....</i>	28
4.2.1.	Betegek.....	28
4.3.	<i>Statistikai módszerek.....</i>	29
5.	Eredmények.....	31
5.1.	<i>Állatkísérletes vizsgálatok a száraz szem modelljében .</i>	<i>31</i>
5.1.1.	Könnytermelés és pislogási gyakoriság változásai 31	
5.1.2.	Szaruhártya-idegek morfológiai változásai.....	31
5.1.3.	A szaruhártya érzőidegek funkcionális változásai	31
5.1.3.1.	A szaruhártya hideg termoreceptorainak aktivitás változásai	32
5.1.3.2.	A szaruhártya hideg termoreceptorainak membránáram zavarai	33
5.1.3.3.	Trigeminus ganglion idegsejtjeinek membránáram zavarai	34
5.1.3.4.	Mentol és hideginger hatása a hidegreceptorokra és viselkedési válaszokra	35
5.1.4.	Nátrium csatorna blokkolókat hatása a szaruhártya hideg termoreceptoraira	35
5.1.5.	Ciklosporin A hatása a szaruhártya hideg termoreceptoraira	36
5.2.	<i>Klinikai vizsgálatok.....</i>	<i>37</i>

5.2.1.	A szemfelszíni irritáció jellege száraz szemű betegekben	37
5.2.2.	HP-Guar tartalmú műkönyv hatása a szaruhártya érzékenységre.....	38
5.2.3.	Hyaluronsav tartalmú műkönyv hatása a szaruhártya érzékenységre.....	39
5.2.4.	Mentol hatása a száraz szem panaszokra.....	40
5.2.5.	A szaruhártya érzékenysége és a száraz szem klinikai jelei keratoconusban	40
6.	Következtetések, új megállapítások	42
6.1.	<i>A szaruhártya érző idegvégződéseinek kóros működése szemszárazságban.....</i>	<i>42</i>
6.2.	<i>A szemfelszíni irritáció jellege száraz szem betegségben</i>	<i>42</i>
6.3.	<i>műkönyv hatása a szemfelszíni irritáció mértékére</i>	<i>43</i>
6.4.	<i>Új lehetőségek a Kóros szaruhártya érzékenység befolyásolására</i>	<i>44</i>
6.4.1.	Lakozamid	44
6.4.2.	Ciklosporin A.....	44
6.5.	<i>Szaruhártya érzékenység és száraz szem panaszok keratoconusban.....</i>	<i>45</i>
7.	Összefoglalás	47
8.	Irodalom.....	49
8.1.	<i>Az értekezés alapjául szolgáló közlemények</i>	<i>49</i>
8.2.	<i>Az értekezésben nem szereplő, a PhD értekezést követően megjelent közlemények</i>	<i>50</i>
9.	Összesített szcientometriai adatok	63
10.	Köszönetnyilvánítás	64

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

Amennyiben a magyar kifejezést az Orvosi Helyesírási Szótár tartalmazza vagy elterjedten használt, az angol feloldást nem tüntettem fel, ahol nincs magyar megfelelő, ott csak az angol verzió szerepel.

ABC: avidin-biotin-tormaperoxidáz komplex
AITC: allyl-izotiocianát
AM: acetoxi-metil-észter
ANOVA: variancia analízis (analysis of variance)
ASIC: sav-érzékelő ioncsatornák (Acid-sensing ion channel)
ATP: adenzin-5'-trifoszfát (adenosine triphosphate)
BDNF: agyi eredetű növekedési faktor (brain-derived neurotrophic factor)
CCT: centrális szaruhártya vastagság (central corneal thickness)
CED: Cambridge Electronic Design
CGRP: kalcitonin gén-rokon peptid (Calcitonin gene-related peptide)
CMC: karboximetil-cellulóz
CsA: ciklosporin A (cyclosporine A)
DAB: diaminobenzidin
DAMP: damage-associated molecular patterns
DED: száraz szem betegség (dry eye disease)
DEWS: dry eye workshop
EGTA: egtazinsav
CCD: charge-coupled device
FDA: Élelmiszer és Gyógyszer Engedélyeztetési Hivatal (Food and Drug Administration)
FM 1-43: N-(3-Triethylammoniumpropyl)-4-(4-(Dibutylamino) Styryl) Pyridinium Dibromide
GAP43: growth associated protein-43
GTP: guanozin-5'-trifoszfát (guanosine-5'-triphosphate)
HA: hialuronsav (hyaluronic acid)
HBSS: Hanks' Balanced Salt Solution
HEPES: 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid

HLA: humán leukocita antigén (human leukocyte antigen)
HP: hidroxipropil
HPMC: hydroxypropyl methylcellulose
HRT: Heidelberg Retina Tomograph
HTC: magas küszöbű hideg receptor (high threshold cold receptor)
IL: interleukin
IVCM: *in vivo* konfokális mikroszkópia (*in vivo* confocal microscopy)
KC: keratoconus
LFA-1: lymphocyte function-associated antigen 1
LTC: alacsony küszöbű hideg receptor (low threshold cold receptor)
MGD: Meibom-mirigy diszfunkció (Meibomian Gland Dysfunction)
NEI: National Eye Institute
NGF: idegi növekedési faktor (nerve growth factor)
NI-BUT: non-invazív könnyfilm felszakadási idő (non-invasive break-up time)
NIH: National Institute of Health
NT5: neurotrophin-5
NTI: idegvégződési impulzus (Nerve Terminal Impulse)
OSDI: Ocular Surface Disease Index
OTC: vény nélkül kapható (over the counter)
PB: foszfát puffer (Phosphate Buffer)
PC: személyi számítógép (personal computer)
PE: hátsó eleváció (posterior elevation)
PVA: polivinil-alkohol
PVP: polivinil-pirrolidon
RCT: randomizált kontrollált tanulmány (Randomized Controlled Trial)
SEM: standard hiba (standard error of mean)
SP: P-anyag (substance P)
TFOS: könnyfilm és szemfelszíni társaság (Tear Film and Ocular Surface Society)
TG: trigeminusz ganglion (trigeminal ganglion)
THCT: legvékonyabb ponton mért szaruhártya vastagság (Thinnest Corneal Thickness)

TRPA1: tranziens receptor potenciál ankyrin (Transient Receptor Potential Ankyrin)

TRPV1: tranziens receptor potenciál vanilloid (Transient receptor potential vanilloid)

TRPM8: transient receptor potential cation channel subfamily M (melastatin) member 8

TTX: tetrodotoxin (tetrodotoxin)

TUJ: anti-beta-Tubulin III antibody

VAS: vizuális analóg skála

1. ELŐZMÉNYEK ÉS IRÁNYVONALAK

Szemészeti szakképzésemet 1999-ben kezdtem a Pécsi Tudományegyetem Szemészeti Klinikáján és a rezidensképzés mellett a Farmakológiai Intézetben folytattam kísérletes kutatásokat, amelyek eredményeként 2005-ben PhD fokozatot szereztem „*Gyulladásos folyamatok morfológiai és funkcionális vizsgálata könnytermelési zavarok és időskori makuladegeneráció esetén*” címmel. Klinikai tapasztalataim során hamar nyilvánvalóvá vált, hogy a páciensek jelentős része szenved a száraz szem szindróma tüneteitől, mely betegség mind diagnosztikai, mind terápiás szempontból komoly kihívást jelent. A szubjektív panaszok és az objektív diagnosztikai eredmények közötti viszonylag gyenge korreláció tovább ösztönzött arra, hogy kutatásaim a száraz szem betegség patofiziológiájának részletesebb megértésére irányuljanak, hozzájárulva a tünetek eredetének megértéséhez és a kezelés hatékonyságának javításához. Közel egy évtizednyi klinikai és kutatási tevékenységet követően, 2009-ben lehetőségem nyílt posztdoktori Marie-Curie ösztöndíjjal egy évet tölteni az alicantei Idegtudományi Kutatóintézetben, Carlos Belmonte professzor irányítása mellett. Ezen időszak alatt egy kísérletes állatmodellt dolgoztunk ki, amely a szemszárazság szaruhártyai érzőidegekre gyakorolt hatásait vizsgálta. A hazatérést követően az ott elsajátított alapkutatási módszereket klinikai vizsgálatokban igyekeztem hasznosítani, elősegítve a transzlációs kutatás szemléletének integrálását a szemészeti gyakorlatba. Ez a kétirányú, az alapkutatást és a klinikumot összekapcsoló megközelítés olyan komplex gondolkodásmódot alakított ki bennem, amely elősegítette a megfelelő kutatási kérdések megfogalmazását és a vizsgálatok módszertani optimalizálását. E folyamat eredményeként választottam a száraz szem betegség mechanizmusainak kutatását doktori értekezésem központi témájául. Külön öröm számomra, hogy az alicantei kutatóintézettel kialakított szakmai együttműködés mindmáig aktív, és az évek során több fiatal kutató is csatlakozott ehhez a munkához. Meggyőződésem, hogy bár a terápiás innováció

gyökerei továbbra is az alaptudományos felfedezésekben rejlenek, elengedhetetlenül fontos a klinikus kutatók szerepe abban, hogy a felismerések a laboratóriumból a betegellátás mindennapi gyakorlatába átültethetők legyenek. Örömmel tölt el, hogy kutatásaimmal hozzájárulhattam a Belmonte professzor munkacsoportja által kifejlesztett AVX-012 molekula gyakorlati hasznosításához, amely TRYPTYR néven (0,003% acoltremon ophthalmic solution) 2025 májusában az FDA engedélyét is megkapta, mint az első TRPM8 receptor-agonista szemcsepp a száraz szem betegség tüneteinek enyhítésére. Emellett külön szakmai elismerés számomra, hogy kutatásaim bekerültek a 2026-ban megjelenő Szemészet tankönyv legújabb kiadásába.

2. BEVEZETÉS

2.1. A SZÁRAZ SZEM BETEGSÉG EPIDEMIOLÓGIÁJA ÉS ETIOLÓGIÁJA

A szaruhártya optimális védelméhez, táplálásához és a jó látásélesség fenntartásához elengedhetetlen az ép könnyfilm. A többrétegű könnyfilm termelésében a fő- és járulékos könnymirigyek, továbbá a Meibom- és kehelysejtek együttesen vesznek részt. A lipíd réteg csökkenti a párolgást, a vizes réteg adja a könnyfilm legvastagabb részét, míg a mucinosus réteg biztosítja a stabil adhéziót a szaruhártya felszínéhez. Minden pislogás során egy új, homogén könnyréteg oszlik el, amely fenntartja a szemfelszín optikai és védelmi funkcióját. A könnyfilm termelése és eloszlása reflexes szabályozás alatt áll; e folyamat bármely komponensének károsodása a szemfelszín integritását és működését veszélyezteti. A preorneális könnyfilm mechanikai és immunológiai védelmet biztosít, miközben a szaruhártya szenzoros idegvégződéseinek révén a környezeti ingerekre gyors, reflexes válaszok alakulnak ki. A corneális idegek nemcsak érzőfunkcióval bírnak, hanem neurotranszmitterek és növekedési faktorok révén trofikus hatást is gyakorolnak, elősegítve a hám regenerációját és szerkezeti épségét. A könnytermelés zavarai és a száraz szemhez társuló panaszok előfordulása világszerte növekszik, részben a populáció öregedése, részben a modern életmódhoz (kontaktlencse-használat, tartós képernyőidő) kapcsolódó környezeti tényezők miatt. A leggyakoribb tünetek közé tartozik a viszketés, szűró vagy idegentest-érzés, homályos látás, szemvörösség és fényérzékenység. Epidemiológiai adatok szerint a betegség prevalenciája Európában és az Egyesült Államokban 14–18%, míg egyes ázsiai populációkban meghaladhatja az 50%-ot. A száraz szem betegség fogalma az 1990-es évektől kezdődően fokozatosan bővült: a könny mennyiségi és minőségi eltéréseire fókuszáló megközelítéstől eljutott a multifaktoriális eredet elismeréséig, amelyben a gyulladáshoz és neuroszenzoros komponensek egyaránt központi szerepet játszanak. A jelenleg elfogadott definíció szerint a száraz szem a

szemfelszín multifaktoriális betegsége, amelyet a könnyfilm homeosztázisának elvesztése jellemez, szemészeti tünetekkel és a könnyfilm instabilitásával, hiperozmolaritásával, gyulladással és neuroszenzoros rendellenességekkel.

2.1.1. A szaruhártya érző beidegzése és szerepe a könnytermelésben

A szemfelszín szenzoros beidegzésének vizsgálata elsősorban a szaruhártyára összpontosít, amely az emberi szervezet egyik legsűrűbben beidegzett struktúrája. A szaruhártya idegei a nervus trigeminus ganglionjának különböző neuronpopulációiból származnak, amelyek eltérő ingerületmintázattal, ioncsatorna- és receptor-expressziós profillal rendelkeznek. Funkcionális jellemzésük alapján három fő altípus különíthető el: polimodális nociceptorok, mechanonociceptorok és hidegérzékelő neuronok. A *polimodális nociceptorok*, amelyek a szaruhártyai idegek mintegy 70%-át képezik, termikus, kémiai és mechanikai ingerekre is reagálnak. Működésükben több transzdukciós csatorna vesz részt, elsősorban a TRPV1 és TRPA1, továbbá ATP- és protonérzékeny ASIC- és P2X-csatornák is szerepet játszanak. Axonjaik gazdagon elágazó hálózatot alkotnak, és neuropeptideket, például CGRP-t és P-anyagot expresszálnak. A *mechanonociceptorok* a rostok 10–15%-át adják, és kizárólag mechanikai hatásokra aktiválódnak. Jelátvitelükben döntő szerepe van a Piezo2-ioncsatornáknak. Perifériás végződéseik egyszerű, diszkrét szerkezetűek, a hám legfelső rétegeiben helyezkednek el. A szaruhártya idegeinek fennmaradó 10–15%-át a hidegérzékelő neuronok alkotják, amelyek TRPM8-csatornákat expresszálnak, és érzékenyek a hőmérséklet-, illetve az ozmolaritás-változásokra. E sejtek tónusos aktivitása kulcsszerepet játszik a könnytermelés és a pislogás reflexes szabályozásában. A *hidegérzékelők* két fő alosztályra, az alacsony (LTC) és magas küszöbű (HTC) termoreceptorokra oszthatók. Az utóbbi csoport TRPV1- és Nav1.8-expressziója bizonyos hasonlóságot mutat a polimodális nociceptorokéval, ami funkcionális átfedéseket jelez a

szenzoros válaszmechanizmusokban. A különböző ioncsatornák és ligandfüggő receptorok összehangolt működése biztosítja az ingerületképzést és továbbítást, amely a szemfelszín védelmi reflexeinek, érzékenységének és homeosztatisz szabályozásának alapját képezi.

2.1.2. *A szaruhártya idegek morfológiai változásai száraz szem betegségben*

Számos *in vivo* konfokális korneamikroszkópiás (IVCM) vizsgálat elemezte a száraz szem betegségben szenvedők szaruhártya-ideghálózatát, mely módszer jól alkalmas az idegek vizualizálására és az innervációs változások klinikai értelmezésére. Az eredmények azonban nem egységesek: a legtöbb tanulmány a szubbazális idegsűrűség csökkenését írta le mind Sjögren-, mind nem-Sjögren-típusú száraz szemben, ami a cornealis érzékenység csökkenésével függhet össze. Más kutatók viszont nem találtak különbséget, sőt néhány vizsgálat idegsűrűség-növekedést mutatott, ami a hiperszenzitivitást magyarázhatja. A különbségek főként a betegség súlyosságában és a gyulladás mértékében mutatkozó eltérésekből adódhatnak, amelyek eltérő degenerációs és regenerációs mintákat eredményeznek. Ugyanakkor több kutatás igazolta az IVCM-eltérések és a klinikai tünetek közötti kapcsolatot. Egy klinikai vizsgálat azt is bizonyította, hogy csak a közel normális idegsűrűségű betegek reagáltak kedvezően műkönyv terápiára, míg az alacsony idegsűrűségűeknél nem mutatkozott javulás, ami magyarázhatja a terápiás válasz nagymértékű egyéni különbségeit.

2.1.3. *A szaruhártya idegek funkcionális változásai száraz szem betegségben*

A száraz szem betegség multifaktoriális kórkép, amelynek legjellemzőbb tünete a kellemetlen szemfelszíni érzés. A betegek leggyakrabban égő, szúró érzésről, diszkomfortról és fájdalomról számolnak be. Bár számos vizsgálat kimutatta a szaruhártya idegeinek morfológiai eltéréseit, ezek szerepe a szubjektív panaszok

kialakulásában még nem teljesen tisztázott. A krónikus gyulladás okozta idegkárosodás és az azt követő regeneráció hiperalgéziához vagy allodiniához vezethet, amelyek neuropátiás fájdalomformák, és amelyekben a szemfájdalom mértéke aránytalanul meghaladja a klinikai jeleket. A panaszok olykor objektív eltérések nélkül is megjelennek, ami preklinikai száraz szem állapotra utalhat, ezért ezeknél a betegeknél fontos a tünetek korai enyhítése és a progresszió megelőzése. A másik végletet az olyan betegek jellemzik, akiknél súlyos morfológiai idegkárosodás ellenére nincsenek jelentős panaszok. Ezt valószínűleg a szaruhártya csökkent érzékenysége magyarázza, amely a tartósan fennálló száraz szem betegség következménye lehet.

2.1.4. A szaruhártya érző idegei és száraz szem panaszok keratoconusban

A corneát érintő biomechanikai kórképek közé tartoznak az ektáziával járó betegségek, melyek leggyakoribb formája a keratoconus. Ez egy kétoldali, progresszív szaruhártya-elvékonyodással és elődomborodással járó állapot, amely myopiát és astigmatizációt okoz. Patogenezisében genetikai, biokémiai és biomechanikai tényezők egyaránt szerepet játszanak.

A keratoconus gyakran jár száraz szem panaszokkal, mivel a szaruhártya szabálytalan felszíne rontja a könnyfilm eloszlását, csökkenti annak stabilitását és fokozza a párolgást. Több tanulmány megerősítette, hogy ezeknél a betegeknél a könnyfilm instabilabb és a szemszárazság tünetei súlyosabbak. A keratoconus és a száraz szem között fennálló gyulladással kapcsolatot alátámasztja, hogy a ciklosporin A lokális alkalmazása csökkenti az MMP9, IL-6 és TNF- α szintjét, valamint javítja a szaruhártya topográfiai paramétereit. Mindez arra utal, hogy a gyulladással járó folyamatok szinergikusan erősíthetik a keratoconus progresszióját. A modern képalkotás megjelenése előtt a keratoconusos szaruhártya-idegekről kevés adat állt rendelkezésre, és elsősorban azok prominens megjelenését írták le réslámpával. *In vivo* konfokális mikroszkópiával azonban a

szubbazális és stromális idegek csökkent sűrűségét és abnormalis morfológiáját mutatták ki, amit szövettani eredmények is megerősítettek. Nem tisztázott, hogy ezek a változások primer vagy szekunder eredetűek. Bár a legtöbb tanulmány a keratoconusos betegek csökkent szaruhártya-érzékenységét igazolta, kevés adat áll rendelkezésre a különböző szenzoros idegrostok funkcionális érintettségéről. E kérdések tisztázása hozzájárulhat annak megértéséhez, hogy az idegkárosodás milyen módon kapcsolódik az érzészavarokhoz és a könnytermelés romlásához, ezáltal a száraz szem tüneteinek patofiziológiájához.

2.1.5. A száraz szem kezelési lehetőségei

A száraz szem terápiás megközelítése az elmúlt évtizedek során jelentős szemléletváltáson ment keresztül. Korábban a kórképet elsősorban a csökkent könnytermelés következményének tekintették, ezért a kezelés középpontjában a különféle műkönyv készítmények álltak. Súlyosabb esetekben kiegészítőként gyulladáscsökkentő gyógyszereket is alkalmaztak a szemfelszín állapotának javítása érdekében. Az utóbbi években azonban a Meibom-mirigy diszfunkció (MGD) mint a száraz szem multifaktoriális hátterének egyik kulcseleme, egyre nagyobb figyelmet kapott. Mindazonáltal a terápiás alapot továbbra is a könnypótló szerek képezik, amelyek elsődleges célja a szemfelszín hidratálása, védelme és a komfortérzet helyreállítása. A műkönyvek természetesi lubrikánsokként a természetes könnyfilm teljes vagy részleges pótlására szolgálnak, csökkentik az irritációt, és elősegítik a hámregenerációt. Bár hatásuk alapvetően palliatív, és nem befolyásolják közvetlenül a betegség primer patomechanizmusait, rövidtávon szignifikáns tüneti javulást biztosítanak. A műkönyvek összetétele széles skálán mozog: az ozmolaritás, a viszkozitás, a pH, valamint a különböző segédanyagok mind befolyásolják a biológiai hatékonyságot és a tolerálhatóságot. Fő komponensük a vizes fázis, amelyhez viszkozitásnövelő polimereket adnak a hosszabb retenciós idő és a könnyfilm stabilitásának fokozása érdekében. E komponensek együttesen növelik a könnyfilm

vastagságát, csökkentik a párolgást, javítják a szemfelszín védelmét és a beteg komfortérzetét. Randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok alapján a legtöbb készítmény hatékonynak tekinthető, ugyanakkor a köztük megfigyelhető különbségek ritkán érik el a klinikai jelentőséget.

Hidroxi-propil-guar (HP-guar)

A hidroxipropil-guar (HP-guar) egy semleges töltésű poliszacharid, amely pH-függő viszkozitásváltozás révén képes dinamikusan alkalmazkodni a szemfelszín állapotához. A HP-guar a könnyfilm fiziológiáját utánzó biopolimerként működik, elősegítve a könnykomponensek egyensúlyának helyreállítását. A kialakuló gélréteg stabil kenő hatást biztosít, amely pislogás közben is megőrzi védőfunkcióját, ezáltal mérsékli a mechanikai terhelést és növeli a komfortérzetet. Klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a HP-guar-alapú szemcseppek javítják a mucinréteg integritását, csökkentik a gyulladásos válasz intenzitását, valamint védelmet nyújtanak a hámsejtek dehidrációval és oxidatív stresszel szemben. E mechanizmusok együttesen hozzájárulnak a szemfelszín homeosztázisának helyreállításához és a száraz szem tüneteinek enyhítéséhez.

Hialuronsav (HA)

A hialuronsav egy természetes eredetű, nagy molekulatömegű glükózaminoglikán, amely a kötő- és hámszövetek, valamint a csarnokvíz és az üvegtest alapvető strukturális komponense. Kiemelkedő vízmegkötő képessége révén a hialuronsav jelentősen fokozza a könnyfilm hidratáló és lubrikáló tulajdonságait, ezáltal támogatja a szemfelszín védelmét és komfortérzetét. A molekula gyulladáscsökkentő és sebgyógyulást elősegítő hatása különösen jelentős a szemfelszíni hámsejtek regenerációja során. A nátrium-hialuronát a klinikai gyakorlatban legelterjedtebb forma, mivel kiváló biokompatibilitást és stabilitást mutat. Az újabb fejlesztések, például a cink-hialuronát-komplexek, antioxidáns és antimikrobiális

tulajdonságaiknak köszönhetően további terápiás előnyöket nyújtanak.

Immunszuppresszió

A gyulladás központi szerepet játszik a száraz szem patomechanizmusában. A tartós gyulladás nemcsak következménye, hanem kiváltója is lehet a könnyfilm-instabilitásnak. Az epithelsejtek kulcsszereplők a gyulladásos kaszkád fenntartásában, mivel különböző citokinek (pl. IL-6, IL-8, TNF- α) és mátrixmetalloproteinázok (pl. MMP-9) termelésével hozzájárulnak a szemfelszíni károsodáshoz. A helyi kortikoszteroid-terápia gyors tüneti javulást eredményezhet, azonban a hosszú távú használat komoly kockázatokkal – például infekcióval, glaukomával vagy cataractával – jár. Emiatt egyre hangsúlyosabbá vált az alternatív immunszuppresszív kezelések, főként a ciklosporin A (CsA) alkalmazása. A CsA egy lipofil ciklikus peptid, amely gátolja a T-sejtek aktivációját az IL-2-mediált jelátvitel blokkolásával. Szisztémásan kilökődésgátlóként használják, de helyileg is hatékony a szemfelszíni gyulladások kezelésében. A helyi CsA alkalmazása 2003-ban nyert FDA-engedélyt közepesen súlyos és súlyos száraz szem esetén. A CsA csökkenti a gyulladásos mediátorok szintjét, fokozza a könnyfilm stabilitását, védi a hámsejteket az apoptózistól, és helyreállíthatja a kötőhártya kehelysejtjeinek sűrűségét. Hat hónapos alkalmazás után ezek a készítmények szignifikánsan csökkentették a gyulladásos markereket és javították a klinikai tüneteket.

2.2. A SZARUHÁRTYA IDEGEK MORFOLÓGIAI ÉS FUNKCIONÁLIS VIZSGÁLATI LEHETŐSÉGEI

2.2.1. A szaruhártya érző idegeinek morfológiai vizsgálata

2.2.1.1. *Ex vivo* szövettani vizsgálatok

A szaruhártyában található idegi struktúrák vizsgálata immunhisztológiai és optikai képalkotó módszerekkel végezhető. A morfológiai elemzés leggyakrabban alkalmazott eljárása a β -III-tubulin immunhisztokémiai és immunfluoreszcens festés, amely pánneuronális markerként a szaruhártya valamennyi idegrostját jelöli. A diaminobenzidin (DAB) alapú immunhisztokémiai technika előnye a stabil, fényre nem halványuló jelölés, amely pontos kvantitatív értékelést és a szaruhártya idegrosthálózatának részletes rajzolatát is lehetővé teszi. A morfológiai feldolgozás során gyakran alkalmazott eszköz a *camera lucida*, amely a mikroszkópos képet közvetlenül a rajzfelületre vetíti, így a mintakép és a kézi rajz egyidejűen követhető. Ez a technika különösen alkalmas a háromdimenziós lefutású, elágazó idegrostok precíz leképezésére, ezért régóta bevett módszer az idegrendszeri hálózatok részletes morfológiai dokumentációjában.

2.2.1.2. *In vivo* konfokális cornea mikroszkópia

Az *in vivo* konfokális mikroszkópia (IVCM) korszerű, nem invazív képalkotó eljárás, amely lehetővé teszi a szemfelszín mikroszerkezeti elemeinek nagy felbontású, morfológiai és kvantitatív vizsgálatát. A rendszer applanációs elven működik, alapvetően $63\times$ nagyítást alkalmaz, amely $10\times$ -es kiegészítő lencsével tovább fokozható a mélyebb rétegek strukturális elemzéséhez. Az IVCM lehetőséget nyújt a szaruhártya-ideghálózat kvalitatív és kvantitatív elemzésére, ezáltal alkalmas az innerváció változásainak nyomon követésére különböző kóros állapotok és sebészi beavatkozások után. A szubbazális idegsűrűsége vonatkozó irodalmi adatok jelentős eltéréseket mutatnak, amelyeket részben az alkalmazott mikroszkóptípusok különbözősége, részben az értékelő

tapasztalatának és módszertanának variabilitása magyaráz. Az adatok reprodukálhatóságát elsősorban a manuális kiértékelés szubjektivitása befolyásolja. A módszer hátránya, hogy kontakt vizsgálatot igényel, ami a szaruhártya helyi érzéstelenítését teszi szükségessé; ennek következtében a corneális idegrostok érzőfunkciója a vizsgálatot követően közvetlenül már nem értékelhető.

2.2.2. A szaruhártya érző idegeinek funkcionális vizsgálata

2.2.2.1. Elektrofiziológiai vizsgálatok állatkísérletes modellben

A nociceptív idegvégződések aktiválása akciós potenciálok kialakulását eredményezi, amelyek centrálisan fájdalomérzetet generálnak, lokálisan pedig neuropeptidek felszabadulását váltják ki az axonterminálisokban. A nociceptorok ingerlékenységéről mindaddig viszonylag keveset tudunk, mivel terminálisaik rendkívül kis méretűek (átmérőjük $<0,5 \mu\text{m}$), és közvetlen vizsgálatuk technikailag nehezen kivitelezhető. A hidegérzékeny termoreceptorok vizsgálatára validált modell a tengerimalac szaruhártyáján létezik, amelyben extracelluláris rögzítési technikával, mintegy $50 \mu\text{m}$ átmérőjű szívóelektróda alkalmazásával a spontán aktivitás alapján azonosíthatók az idegvégződések, és regisztrálhatók azok impulzusai. Ezeket a hidegreceptorokat a szaruhártya felszínén mérhető, jellegzetes kétfázisú neuroterminális impulzus (NTI) jellemzi. Az érző idegvégződések önálló akciós potenciál generálására nem képesek; az inger hatására keletkező generátorpotenciál az axon mentén terjed, és egy távolabbi ponton vált ki akciós potenciált. A szaruhártya felszínén azonban a mechanikus és polimodális idegvégződések direkt vizsgálata nem végezhető el, mivel ingerlésükhöz az egész szemgolyó perfúziós előkészítése szükséges. Ezen idegtípusok aktivitásának tanulmányozása ezért csak a látóideget körülvevő ciliaris idegeken keresztül, elektrofiziológiai eljárásokkal lehetséges, amelyek képesek közvetlenül rögzíteni a különböző szenzoros neuronpopulációk válaszait a szaruhártya-stimulációra.

2.2.2.2. A szaruhártya érző működésének klinikai vizsgálati lehetőségei

Humán vizsgálatokban a szaruhártya érzőidegeinek közvetlen elektrofiziológiai mérése nem lehetséges, ezért a szenzoros funkciók értékelésére az eszteziometria alkalmazható, amely a háromosztatú agyideg első ágának érzőfunkcióit vizsgálja. A leelterjedtebb eszköz a Cochet–Bonnet eszteziométer, amely változó hosszúságú nejlon monofilament hajlítófeszültségének axiális nyomását méri; a filamentum rövidülésével az ingerintenzitás nő. A módszerrel a szaruhártya mechanikai és polimodális idegvégződéseinek érzékenysége vizsgálható, azonban a két receptorpopuláció elkülönítése nem lehetséges. A Belmonte-féle gáz eszteziométer non-contact elven működik, és nagy reprodukálhatósággal, szelektíven méri a cornea mechanikai, kémiai és termikus (hideg, illetve meleg) érzékenységét. Az eszköz 5 mm távolságból levegőimpulzusokat (0–264 ml/perc) irányít a szaruhártya centrumára, elsődlegesen a mechanoreceptorokat aktiválva. A mechanikai küszöb meghatározását követően alacsonyabb áramlási sebességgel és változó hőmérséklettel (-10 és +70 °C között) a termoreceptorok ingerelhetők, míg CO₂ hozzáadásával a könnyfilm savasodása révén a polimodális receptorok is aktiválhatók. Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a non-contact eszközök segítségével a mechanikai, hő- és kémiai küszöbértékek megbízhatóan és reprodukálhatóan mérhetők. Az eszteziometria alapvetően a küszöbérzékenység meghatározására szolgál, amely során az inger fokozatos növelése mellett a vizsgálati személy jelzi az érzékelés megjelenését. Alternatív, gyorsabb módszer a szuprathreshold (küszöb feletti) ingerlés, amelynél a válasz szubjektív intenzitását vizuális analóg skálán (VAS) értékelik. A VAS széles körben alkalmazott szubjektív mérőeszköz fájdalom, érzelmi állapot, funkció és életminőség értékelésére. A száraz szem betegség kezelése során is hatékonyan alkalmazható az érzékenység és diszkomfortváltozás kvantifikálására.

2.3. A KÖNNYTERMELÉSI ZAVAROK VIZSGÁLATI LEHETŐSÉGEI

2.3.1. *A könnytermelés mérése*

A könnytermelés klinikai értékelésére leggyakrabban alkalmazott eljárás a Schirmer-teszt, amely szűrőpapír csikkal az alsó kötőhártya áthajlásában méri a nedvesedés hosszát milliméterben. A teszt nagy egyéni variabilitást, alacsony reprodukálhatóságot és gyenge korrelációt mutat a száraz szem szubjektív tüneteivel. A DEWS (2007) irányelvei alapján ≤ 5 mm/5 perc érték tekinthető diagnosztikai határnak. A fenolvörös fonaltesztet (Phenol Red Thread, PRT) a Schirmer-teszt korlátainak kiküszöbölésére fejlesztették ki. A vizsgálat előnye a csekély irritáció, a rövid, mindössze 15 másodperces mérési idő, valamint az, hogy nyitott szemmel, természetes pislogás mellett, érzéstelenítés nélkül végezhető.

2.3.2. *A könnyfilm stabilitásának vizsgálata*

A könnyfilm felszakadási idő (TBUT) a könnyfilm stabilitásának mérésére szolgáló, széles körben használt és elfogadott, invazív módszer, amely fluoreszcein oldat cseppentését igényli. Normál szemekben a TBUT átlagosan 27 mp, míg 5 mp alatti értékek száraz szemre utalnak. A nem invazív módszerek közé tartozik a Tearscope, mely az egyetlen kereskedelmi forgalomban lévő eszköz, amely a könnyfilm lipidréteg vastagságát és a NIBUT-et mérheti, működési elve pedig az, hogy koncentrikus fényköröket vetít a szaruhártyára, így megfigyelhető a könnyfilm felszakadása bármely ponton és másodpercekben mérhető az addig eltelt idő.

2.3.3. *A száraz szem okozta szubjektív panaszok értékelése*

Az Ocular Surface Disease Index (OSDI) a leggyakrabban használt kérdőív a száraz szem tüneteinek és a beteg életminőségének értékelésére. Az OSDI gyorsan méri a szemirritáció tüneteit és a látásfunkcióra gyakorolt hatásokat 12 kérdés alapján, három alsókálán:

szemtünetek, látásfunkciók és környezeti kiváltók. A válaszokat 0 ("soha") és 4 ("mindig") közötti skálán adják, a végső pontszám 0-100 között mozog, ahol 0-12 normális, 13-22 enyhe, 23-32 közepesen súlyos és 33 fölött súlyos száraz szem betegséget jelez. Az OSDI pontszám és a könnyfilm felszakadási idő (TBUT) között fordított korreláció mutatható ki: magasabb OSDI pontszám alacsonyabb TBUT értéket jelent. Az OSDI jó specificitással (0,83) és mérsékelt érzékenységgel (0,60) különíti el a száraz szem betegeket az egészségesektől, emellett jól tükrözi a tünetek gyakoriságát és a betegség életminőségre gyakorolt hatását.

3. CÉLKITŰZÉSEK

Doktori értekezésem középpontjában a szaruhártya érzőidegeinek funkcionális változásai álltak különböző kórállapotokban, különös tekintettel a szemszárazság patomechanizmusára és annak idegi összetevőire. A kutatások során kísérletes állatmodellekben és humán mintákon egyaránt vizsgáltam a szemfelszín szenzoros működését és annak kóros eltéréseit. Célom az volt, hogy feltárjam a szaruhártya érzőidegeinek szerepét a száraz szem betegség tüneteinek kialakulásában, valamint vizsgáljam, miként befolyásolják a különböző terápiás beavatkozások a cornealis érzékenységet. A kutatások az alábbi kérdések megválaszolására irányultak:

1. Milyen módon változik a szaruhártya érzőidegvégződéseinek érzékenysége a szemszárazság állapotában?
2. Kimutatható-e a szaruhártya érzékenységének változása szemszárazsággal élő betegekben?
3. Milyen hatást gyakorol a műkönnny-kezelés a szemfelszíni panaszokra és a szaruhártya érzékenységére?
4. Jelent-e előnyt a hialuronsav-tartalmú készítmények alkalmazása a hagyományos műkönnnyekhez képest a szemszárazság tüneteinek enyhítésében?
5. Gyógyszeres kezeléssel befolyásolható-e a szaruhártya érzőidegeinek kóros működése?
6. Miként változik a szaruhártya érzékenysége keratoconus esetén, és ezek a változások milyen összefüggést mutatnak a szemszárazság szubjektív és objektív paramétereivel?

4. MÓDSZEREK

4.1. ÁLLATKÍSÉRLETEK

4.1.1. A száraz szem állatkísérletes modellje

A kísérletekhez 200–300 gramm testtömegű Dunkin Hartley törzsű tengerimalacokat használtunk. Az állatokat egyedi ketrecekben, szabad táplálék- és vízhozzáféréssel, szabályozott (12:12 órás) fény-sötét ciklus mellett tartottuk. A vizsgálatokat az Egyesült Államok Nemzeti Egészségügyi Intézete (NIH), az Európai Unió (2010/63/EU) és a hatályos spanyol állatkísérleti előírásoknak megfelelően végeztük, a Miguel Hernández Egyetem és a Barcelonai Egyetem etikai bizottságainak engedélyével. Az altatást ketaminnal (90 mg/kg, intraperitoneálisan) és xilazinnal (5 mg/kg, intraperitoneálisan) végeztük. A műtéti beavatkozás során 8 mm hosszúságú temporális bőrmetszésen keresztül távolítottuk el az egyik fő könnymirigyet. A mirigy teljes kimetszését vizuálisan ellenőriztük, majd a sebüreget tobramicinnel (3 mg/ml) kezeltük, és 6-0-ás selyemvarrattal zártuk. A posztoperatív szakban a szemfelszín és a pislogási reflex rendszeres vizsgálata során sem gyulladással, sem strukturális rendellenességet nem észleltünk. A szaruhártyahám épségét fluoresceinpróbaival (0,2%-os oldat, Alcon-Cusí) ellenőriztük. Kontrollcsoportként olyan állatokat alkalmaztunk, amelyek azonos műtéti eljáráson estek át, a könnymirigy eltávolítása nélkül. Ezen állatok esetében sem a könnyszekréció, sem az idegi aktivitás nem mutatott eltérést a nem operált kontroll egyedekhez viszonyítva. A tengerimalacokat véletlenszerű besorolással osztottuk be a kísérleti csoportokba a statisztikai torzítás kizárása érdekében.

4.1.2. Könnyszerelés és pislantási gyakoriság mérése

A könnyszekréciót és a pislogási gyakoriságot a beavatkozás előtt, valamint a műtétet követően 1, 2 és 4 héttel határoztuk meg, állandó környezeti feltételek mellett (23 °C hőmérséklet, 55% relatív páratartalom). Ugyanezen megfigyelési időszak alatt dokumentáltuk a

szem környékére irányuló vakaró mozdulatok számát is, amelyek a szemfelszíni irritáció objektív értékeléseként szolgáltak. A könnytermelés meghatározása fenolvörös indikátorral impregnált cérna (Zone-Quick, Menicon, Tokió, Japán) segítségével történt.

4.1.3. Morfológiai vizsgálatok

4.1.3.1. Immunhisztokémiai vizsgálatok

A szaruhártyaidegek morfológiai változásait 4 héttel a fő könnymirigy eltávolítása után vizsgáltuk. Az állatokat érzéstelenítő túladagolásával eutanizáltuk, majd mindkét szemüket eltávolítottuk. A szegolyókat 4%-os paraformaldehidben 1 órán át fixáltuk, foszfátpufferben mostuk, majd 10%, 20% és 30%-os szacharózoldatokban fokozatosan dehidratáltuk. A szaruhártyákat kimetszettük, ellapítottuk és fagyasztás-olvasztás módszerrel kezeltük. Ezt követően foszfátpufferben mostuk, majd 0,01%-os hialuronidázban és 0,1%-os EDTA-ban inkubáltuk egy éjszakán át 37 °C-on. A mosások után a szöveteket nátrium-metaperiodáttal és nátrium-borohidriddel kezeltük, majd 10%-os normál kecskeszérumban inkubáltuk a nem specifikus kötődés blokkolására. Ezután a mintákat egér anti-TUJ1 primer antitesttel (1:200) két napig inkubáltuk 4 °C-on, 1% Triton X-100 jelenlétében.

Az *immunfluoreszcenciás* vizsgálatok során a mintákat Alexa 488 számár anti-egér másodlagos antitesttel (1:100) kezeltük, majd foszfátpufferben mostuk, Citifluor fixálóba helyeztük és fedőlemezzel lefedtük. A vizsgálatokat Leica TCS SP2 konfokális mikroszkóppal végeztük. Kontrollként kihagytuk az elsődleges vagy másodlagos antitestet. Az *Immunperoxidáz vizsgálatok* során a primer antitestezést biotinizált kecske anti-egér IgG másodlagos antitest (1:100) követte. A szaruhártyákat avidin-biotin-peroxidáz komplexben inkubáltuk, majd DAB-reakciót alkalmaztunk 0,01% H₂O₂ jelenlétében. A reakciót desztillált vízzel állítottuk le. A mintákat Vectabond-kezelt tárgylemezekre montíroztuk, és Leica DMR mikroszkóppal rögzítettük a fényképeket és *camera lucida* rajzokat.

4.1.4. *Elektrofiziológiai mérések*

A hidegérzékeny receptorok aktivitását mikropipettás technikával rögzítettük a szaruhártya felszínéről, míg a polimodális és mechanonociceptor axonokat a szem hátsó részéből izolált ciliaris idegrostokból vizsgáltuk. A könnyimirigy eltávolítása után 1, 2 vagy 4 héttel az állatokat nátrium-pentobarbitállal eutanizáltuk, és a szemeket kötőhártyával, valamint a látó- és ciliaris idegekkel együtt hideg fiziológiás oldatba helyeztük.

A *mechanoszenzoros és polimodális receptor mérésekhez* a szemeket kettős kamrába helyeztük, amelyben az elülső és hátsó szegmenseket külön perfundáltuk. Az elülső rész meleg sóoldattal (34 °C) volt átöblítve, míg a ciliaris idegeket a hátsó rekeszben elkülönítve Ag/AgCl elektródára helyeztük az idegimpulzusok rögzítéséhez. Az adatokat CED interfésszel és Spike2 szoftverrel elemeztük. A rostok spontán aktivitását 1 perccel ingerlés előtt vettük fel, majd a mechanikai küszöböt von Frey-szálakkal határoztuk meg (0,25–4 mN). A kémiai stimulációt CO₂-gázfúvással, a hőstimulációt Peltier-egységgel (20–45 °C) végeztük. Egyes kísérletekben mentollal (100–200 mM) teszteltük a polimodális nociceptorok válaszait, amelyeket az alkalmazás előtt, közvetlenül utána és 15 perccel később rögzítettünk. A *hideg termoreceptor mérésekhez* a szaruhártyát kimetszettük, perfúziós kamrában rögzítettük, és folyamatosan fiziológiás oldattal (34 °C) perfundáltuk. Az NTI-aktivitást mikropipetta-elektroddal vettük fel enyhe szívás mellett, a jeleket erősítettük és szoftveresen tároltuk. Az egyes hidegvégződéseket spontán tüzelésük és lehülésre adott válaszuk alapján azonosítottuk. Az aktivitást 2 perces alapregisztrálás után hűtési rámpával (34→15 °C, 0,5 °C/s) és visszamelegítéssel vizsgáltuk. További kísérletekben lépcsőzetes hűtést (34→22 °C) és farmakológiai hatásokat (mentol 50–200 mM; hainantoxin-IV 100 nM) is teszteltünk. Az *adatfeldolgozás* során az NTI-eket automatikus küszöbértékkel és manuális szűréssel elemeztük. Meghatároztuk az interspike intervallumokat, az átlagos és pillanatnyi tüzelési

frekvenciát, a hűtési küszöböt, a csúcsválasz hőmérsékletét, valamint az NTI-amplitúdót, időtartamot és feszültségváltozási meredekséget (dV/dt). A ciliaris idegrostok adatait az impulzusfrekvencia, latencia, CO₂-válasz és utókisülés paramétereire alapján értékeltük.

4.1.5. *Trigeminus ganglion idegsejtjeinek vizsgálata*

A tengerimalacokat ketamin (90 mg/kg) és xilazin (5 mg/kg) i.p. kombinációjával altattuk, majd egy 6 mm átmérőjű FM 1-43-mal telített Spongostan-film darabot helyeztünk a szaruhártya közepére, hogy retrográd módon megjelöljük a trigeminus ganglion (TG) szaruhártya idegeit. Negyven perc elteltével eltávolítottuk a filmet, PBS-szel kimostuk a szemet, és hat nap múlva a TG-ket izoláltuk nátrium-pentobarbitál túladagolás után. A ganglionokat hideg Ca²⁺- és Mg²⁺-mentes Hanks oldatban tartottuk a későbbi kalciumképalkotási és elektrofiziológiai kísérletekig. Az *intracelluláris kalcium mérésekhez* a TG-ket kollagenázzal és diszpázzal emésztettük, majd mechanikusan disszociáltuk. A neuronokat Percoll-gradienssel tisztítottuk, centrifugáltuk, és sejtenyészítő közegbe (MEM, FBS, vitaminok, antibiotikumok, NGF) szuszpendáltuk, ezután poli-L-lizin/laminin bevonatú fedőlemezekre vittük és 37 °C-on inkubáltuk. Az FM 1-43-mal jelölt neuronokat Fura-2 AM-mel töltöttük a Ca²⁺-válaszok vizsgálatához, miközben a sejteket 34 °C-os perfúziós oldattal áramoltattuk. A hőmérsékletet 15 °C-ra csökkentettük (hűtési rámpa), majd TRP-csatorna agonistákkal (mentol, fahéjaldehid, kapszaicin) stimuláltuk. Kontrollként minden kísérlet végén 30 mM KCl-lel depolarizáltunk. A kalciumváltozásokat Fura-2-es ratiometrikus fluoreszcenciával (340/380 nm) követtük Zeiss mikroszkóp és ORCA-ER CCD rendszerrel, a MetaFluor szoftverrel elemezve. A mért paraméterek között szerepeltek a hidegre adott csúcsválasz, csúcshőmérséklet és a hűtési küszöb.

A *Patch-clamp mérések* során a kontroll és könnyhiányos állatokból származó, FM 1-43-mal jelölt TG-neuronokból teljes sejt patch-clamp technikával követtük a hideg-, Na⁺- és K⁺-áramokat. A sejteket perfúziós kamrában, 33 ± 1 °C-on vizsgáltuk, hűtéshez

Peltier-rendszert alkalmaztunk. A hidegingerre kiváltott áramokat 260 mV-on mértük, 2 kHz-es szűréssel. A standard intra- és extracelluláris oldatokat NaCl-, KCl-, HEPES- és glükóz-tartalommal készítettük, pH 7,4-re beállítva. Az adatokat pClamp 9 és WinASCD szoftverrel elemeztük. A Na⁺-áramokat külön vizsgáltuk TTX-érzékeny (TTX-s) és TTX-rezisztens (TTX-r) komponensekre, valamint TRP-agonisták (mentol, AITC, kapszaicin) hatására. Az aktivációs és inaktiválási görbéket Boltzmann-illesztéssel jellemeztük. A K⁺-áramokat három csoportba soroltuk (gyorsan inaktiváló, lassan inaktiváló, nem inaktiváló), amelyeket feszültség-clamp protokollokkal különítettünk el. Az inaktiválási tulajdonságokat két-impulzusos protokollal és Boltzmann-függvényes illesztéssel elemeztük a G/G_{\max} és I/I_{\max} paraméterek alapján.

4.2. KLINIKAI VIZSGÁLATOK

4.2.1. *Betegek*

A száraz szemű betegeket a következő bevonási feltételek alapján választottuk ki: OSDI-érték 15 és 40 között, Schirmer-teszt <10 mm/5 perc, és könnyfilm-felszakadási idő <10 s, szemészeti vagy szisztémás betegség hiányában. A vizsgálatokból kizártuk a kontaktlencse-viselőket és a korábbi szemműtéten átesett személyeket. A vizsgálat előtt minden betegnél biomikroszkópos szemfelszín-ellenőrzést végeztünk egyéb kóros elváltozások kizárására. A kutatást etikai engedély (SE-TUKEB 2011/47) birtokában végeztük, és minden résztvevőtől írásos beleegyezést szereztünk. A *könnytermelést* érzéstelenítés nélkül, Schirmer I-tesztel mértük az alsó szemhéj külső harmadába helyezett szűrőpapírcsíkkal. A *nem invazív könnyfilm-felszakadási időt* (NI-BUT) Keeler Tearscope Plus készülékkel rögzítettük a pislogást követően. A *szemfelszíni irritáció* mérésére egy potméterrel ellátott eszközt fejlesztettünk, amellyel az inger kiváltotta érzés intenzitását a résztvevők közvetlenül értékelhették. Az adatokat MATLAB-alapú programmal gyűjtöttük, és 1–10-es skálán kvantifikáltuk. A

szaruhártya-érzékenységet a mechanikai, kémiai és hő- (hideg, meleg) ingerekre adott válaszokat Belmonte-féle gáz-esztéziométerrel mértük a szaruhártya közepén. A diszkomfort intenzitását vizuális analóg skálán (VAS 0–10) értékeltük. A *hideg termoreceptor stimuláció* során egészséges és száraz szemű alanyokon TRPM8-aktiváló ingerekkel (mentol, hideg sóoldat, légáram) vizsgáltuk a receptorválaszt és a szubjektív érzéseket. A mentol hatását közvetett módon, az arccsontra helyezett mentol-gőzöket kibocsátó kenőccsel teszteltük. A kísérleteket kontrollált környezetben (23 °C, 60% páratartalom) végeztük, a kiindulási pislogási rátát, az OSDI-pontszámot és a diszkomfortérzetet rögzítettük. Három perccel a mentolos kenőcs alkalmazását követően a résztvevők a hűsítő és kellemetlen érzések erősségét két VAS-skálán értékelték, majd könnymintát vettünk. Ezután 10 mM mentolt tartalmazó kenőccsel megismételtük a vizsgálatot, és egy másik sorozatban hideg légáram-expozícióval ugyanazt a protokollt alkalmaztuk. A könnyminták mentoltartalmát gázkromatográfiával (FID-detektor) határoztuk meg. A *Scheimpflug-kamerás vizsgálatok* során Pentacam HR készülékkel, pupillatágító vagy érzéstelenítő nélkül rögzítettük a szaruhártya 25 Scheimpflug-képét 2 másodperc alatt. A topográfiai adatokból meghatároztuk a lapos (Kf) és meredek (Ks) görbületi értékeket, a központi (CCT) és legvékonyabb pachymetriás vastagságot (ThCT). Elemzéskor minden esetben lebegő referenciájú térképet (float map) alkalmaztunk.

4.3. STATISZTIKAI MÓDSZEREK

Az *állatkísérletes vizsgálatoknál* az adatokat Statistica 6.0, SigmaStat 3.5 és Prism 4 szoftverrel elemeztük. A SigmaStat programot az adatok normalitásának, mintanagyságának és statisztikai erősségének meghatározására használtuk. Az eredményeket átlag \pm SEM formában, a mintaszámot (n) pedig az idegvégződések, rostok, neuronok, szaruhártyák vagy állatok számaként adtuk meg. Az összehasonlításokat parametrikus vagy nemparametrikus tesztekkel végeztük, a szignifikanciaszintet $p < 0,05$ -ben határoztuk meg. A

klinikai vizsgálatok statisztikai elemzését SPSS v23.0 és Statistica v13.2 programokkal végeztük. A mintaszámot előzetes (*a priori*) számítással határoztuk meg korábbi intézményi adatok alapján (power=0,90; p=0,05). Az adatokat a vizsgálat jellegétől függően párosított vagy nem párosított, parametrikus vagy nemparametrikus próbákkal hasonlítottuk össze.

5. EREDMÉNYEK

5.1. ÁLLATKÍSÉRLETES VIZSGÁLATOK A SZÁRAZ SZEM MODELLJÉBEN

5.1.1. Könnytermelés és pislogási gyakoriság változásai

A fő könnymirigy eltávolítása után a könny szekréció az első héten a kiindulási érték 30%-ára csökkent és 4 hétig alacsony maradt ($p < 0,001$, ismételt mérések ANOVA). A kontralaterális szem könnytermelése is csökkent 4 héttel a műtét után ($p = 0,02$, párosított t-próba), bár kisebb mértékben. A pislogási gyakoriság 1 héten átmenetileg nőtt ($2,4 \pm 0,6$ vs. $1,6 \pm 0,3$ /min; $p = 0,21$), majd 2–4 héten visszatért a kiindulási értékre.

5.1.2. Szaruhártya-idegek morfológiai változásai

Kontroll állatokban a TuJ1-pozitív idegrostok egyenletesen oszlottak el, a stromális kötegekből merőlegesen felszálló ágak a Bowman-membránon átjutva párhuzamos szubbazális nyalábokat alkottak, amelyek terminális ágaikban szabad idegvégződésekre oszlottak. A könnymirigy eltávolítása után 4 héttel a szaruhártyákban kevesebb és kanyargósabb szubbazális nyaláb volt, rövidebb lefutással és ritkább elágazásokkal, ami idegsűrűség-csökkenésre és degenerációra utal.

5.1.3. A szaruhártya érzőidegek funkcionális változásai

A ciliaris idegekből izolált egyedi afferenseket 1 és 4 héttel a műtét után vizsgáltuk. A kontrollokban a mechanonociceptorok és polimodális nociceptorok kis ($\approx 3,7$ mm) receptív mezővel rendelkeztek, nyugalomban többnyire inaktívak voltak és mechanikai vagy CO₂-stimulussal aktiválhatók voltak. 1 héttel a műtét után a spontán aktivitás előfordulása jelentősen nőtt: a mechanonociceptoroknál 38% vs. 7% ($p < 0,05$), a polimodálisoknál 33% vs. 9% ($p < 0,05$). A spontán tüzelési frekvencia is nőtt ($0,30 \pm 0,22$ imp/s vs. $0,02 \pm 0,02$), a polimodális egységek egy részében

CO₂-expozíció után perzisztáló aktivitást (időnként paroxizmális kisüléseket) figyeltünk meg. A CO₂-re adott válaszkisülés 1 héten szignifikánsan erősebb és rövidebb latenciájú volt (átlagos frekvencia: $2,93 \pm 0,50$ vs. $1,34 \pm 0,23$ imp/s, $p < 0,05$; latencia: $9,4 \pm 1,6$ vs. $18,3 \pm 1,8$ s, $p < 0,001$). Az utókisülések kis mértékben, de nem szignifikánsan erősödtek ($3,17 \pm 0,86$ vs. $0,81 \pm 0,19$ imp/s; $p = 0,11$). Ezek a mintázatok mérsékelt nociceptor-szenzitizációra utalnak a beavatkozást követő első héten. 4 héttel a műtét után a spontán aktivitás mindkét receptor-típusban eltűnt (mechanonociceptorok: 0/12; polimodális: 0/8), és a mechanikai küszöb közel azonos maradt ($0,61 \pm 0,15$ mN és $0,29 \pm 0,09$ mN). A CO₂-re adott átlagos válaszfrekvencia továbbra is emelkedett volt ($3,01 \pm 1,02$ imp/s; $p < 0,05$), a latencia pedig tartósan rövid maradt ($9,8 \pm 3,9$ s; $p < 0,05$), ami a polimodális nociceptorok fokozott érzékenységének fennmaradását jelzi.

5.1.3.1. A szaruhártya hideg termoreceptorainak aktivitás változásai

Kontroll szemekben a szaruhártya hideg-érzékeny idegvégződése 34 °C-on szabályos, folyamatos impulzusaktivitást mutattak, amely 15 °C-ra történő hűtéskor jelentősen fokozódott. A fő könnymirigy eltávolítása után a hidegreceptorok aktivitása fokozatosan nőtt: a spontán kisülések frekvenciája és a hűtésre adott válasz nagysága mind a műtét utáni 1., 2. és 4. héten nagyobb volt, mint a kontrollban. A spontán tüzelési frekvencia a kontroll ($10,27 \pm 0,78$ imp/s) értékről a 4. héten $13,22 \pm 1,00$ imp/s-ra emelkedett ($p < 0,05$). A hűtési küszöb-hőmérséklet magasabb értékre tolódott ($29,87 \pm 0,35 \rightarrow 32,42 \pm 0,14$ °C; $p < 0,05$), ami a receptorok korábbi aktiválódását tükrözi. A hűtés által kiváltott maximális válasz $25,29 \pm 1,79$ imp/s-ről $31,12 \pm 1,80$ imp/s-ra nőtt ($p < 0,05$), a csúsválaszhoz tartozó hőmérséklet pedig kissé magasabb ($27,46 \pm 0,53 \rightarrow 28,68 \pm 0,28$ °C) lett. A frekvencia-idő görbék alapján a könnyhiányos szemekben a hideg-stimulációra adott aktivitás erősebb és tartósabb volt, az impulzusintervallumok pedig rövidebbek és egyenletesebbek, ami

nagyobb tüzelési rendszerességet jelez. Fokozatos hűtés ($34 \rightarrow 22 \text{ }^\circ\text{C}$) során a könnyhiányos szaruhártyák hidegreceptorai magasabb statikus frekvenciát, de alacsonyabb dinamikus csúcsválaszt mutattak $26 \text{ }^\circ\text{C}$ fölött. Alacsony hőmérsékleten az idegimpulzusok hullámformája kiszélesedett és az amplitúdó csökkent, ami a lokális generátoráramok és ionsatorna-expresszió változására utal. Ezek az eredmények a könnymirigy-eltávolítás után kialakuló, tartósan fokozott hidegreceptor-ingerlékenységet és az ingerületvezetés megváltozását támasztják alá.

5.1.3.2. A szaruhártya hideg termoreceptorainak membránáram zavarai

A szaruhártya hidegérzékelését főként TRPM8 csatornák közvetítik, ezért FM1-43-mal jelölt trigeminális (TG) neuronokat vizsgáltunk kontroll és könnymirigy-eltávolított tengerimalacokból. A $35 \rightarrow 15 \text{ }^\circ\text{C}$ hűtés, valamint 1 mM kapszaicin, 100 mM fahéjaldehid és 100 mM mentol alkalmazása alapján különítettük el a hidegérzékeny és polimodális neuronokat. A hidegre és mentolra adott intracelluláris kalciumválasz amplitúdója nem különbözött a két csoport között ($[\text{Ca}^{2+}]_i$ változás), és a -60 mV -on mért hideg-, mentol-, illetve hideg+mentol-aktivált áramok amplitúdói sem mutattak eltérést (-80 vs. -114 pA ; $p = 0,92$). A fahéjaldehid- és kapszaicin-válaszok is hasonlóak voltak, ami arra utal, hogy a TRPM8-mediált hidegáramok érdemben nem változtak a száraz szemű állatokban. Ezzel szemben a nátriumáramok markáns különbségeket mutattak. A TTX-rezisztens (TTX-r) áramok aktivációs görbéje a könnymirigy-eltávolított állatokban negatívabb feszültségek felé tolódott ($V_{0.5}$: $-29,0 \pm 2,4 \text{ mV}$ vs. $-21,9 \pm 3,0 \text{ mV}$; $p < 0,05$), míg meredekségi tényezőjük változatlan maradt. A TTX-szenzitív (TTX-s) nátriumáramok esetében a különbség még kifejezettebb volt ($V_{0.5}$: $-42,8 \pm 1,9 \text{ mV}$ vs. $-29,7 \pm 2,8 \text{ mV}$; $p < 0,01$). Bár a TTX-r áramok csúcserősségében nem volt szignifikáns különbség ($p = 0,16$), a TTX-s áram amplitúdója a könnyhiányos sejtekben szignifikánsan nagyobb volt ($240\text{--}230 \text{ mV}$ tartományban). A Hainantoxin-IV (100 nM), amely szelektíven

gátolja a TTX-s Na^+ -csatornákat, csökkentette mind a spontán, mind a hideg által kiváltott aktivitást mindkét csoportban, igazolva, hogy az ezekhez kapcsolt Na^+ -áramok hozzájárulnak a hidegreceptor végződés fokozott ingerlékenységéhez a könnyhiányos szemekben. Továbbá a kalciumfüggetlen K^+ -áramokat elemezve a gyorsan ($K_{A,\text{gyors}}$) és lassan ($K_{A,\text{lassú}}$) inaktiválódó áramok amplitúdója a könnyhiányos sejtekben szignifikánsan kisebb volt, míg a nem inaktiválódó (K_{dr}) áramok változatlanul maradtak. Az inaktivációs görbék $V_{0.5}$ értéke a $K_{A,\text{gyors}}$ komponensnél eltolódott ($-64,2 \pm 7,7$ mV vs. $-45,9 \pm 2,5$ mV; $p < 0,05$), míg más paraméterekben nem volt különbség. Összességében az elektrofiziológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy a száraz szemű állatok szaruhártya hidegérzékeny TG-neuronjaiban a nátriumáramok fokozódtak, miközben a $K_{A,\text{gyors}}$ és $K_{A,\text{lassú}}$ K^+ -áramok gyengültek, a TRPM8-mediált hidegaktivált áramok azonban változatlanok maradtak. Ezek a Na^+/K^+ -áramegyensúly-zavarok valószínűleg kulcsszerepet játszanak a könnyhiányos szaruhártyaidegek fokozott gerjeszthetőségében.

5.1.3.3. *Trigeminus ganglion idegsejtjeinek membránáram zavarai*

A mentolra nem, de kapszaicinre és AITC-re reagáló, FM1-43-mal jelölt trigeminális neuronokat polimodális nociceptorokként azonosítottuk. Négy héttel a könnymirigy eltávolítása után a TTX-rezisztens (TTX-r) Na^+ -áramok nem különböztek szignifikánsan a kontroll-értékektől ($p = 0,50$), míg a TTX-szenzitív (TTX-s) Na^+ -áramok jelentősen megnőttek ($p < 0,001$), különösen -230 és -220 mV-os feszültségeknél. A TTX-s I_{Na} aktivációs görbéje enyhén balra tolódott, de nem szignifikánsan; a meredekségi tényező sem változott. A gyorsan, lassan és nem inaktiválódó K^+ -áramok az operált és kontroll neuronokban megegyeztek. A mentolra, AITC-re és kapszaicinre nem reagáló, de depolarizációval aktiválható neuronokat mechanonociceptoroknak tekintettük. A Na^+ - és K^+ -áram paramétereiben nem volt különbség a kontroll és a könnyhiányos állatok között.

5.1.3.4. Mentol és hideginger hatása a hidegreceptorokra és viselkedési válaszokra

A mentol (50–200 mM) fokozta a szaruhártya hidegvégződéseinek spontán és hűtés által kiváltott aktivitását, valamint növelte a pislogási és könnytermelési rátát mind ép, mind könnyhiányos állatokban. Ép szaruhártyán 100 mM mentol a hűtési rámpa által kiváltott átlagos csúcsfrekvenciát jelentősen növelte, míg a könnyhiányos szemekben a csúcsfrekvencia mentol-jelenlétben érdemben csökkent, bár ezek alapon is magasabb aktivitást mutattak. A 100 mM mentol hatására mindkét csoportban nőtt a spontán aktivitás, amely 5 perces mosás után visszatért az alapértékre. 200 mM mentol átmeneti frekvencianövekedést, majd részleges inaktivációt eredményezett mindkét típusú szaruhártyában, a könnyhiányos szemekben mérsékeltebb hatással. Hasonlóan, a 200 mM mentol kiváltotta pislogási frekvencia-növekedés is gyengébb volt az operált állatoknál, mint a kontrolloknál. A polimodális nociceptor rostokban egyik mentol-koncentráció (50–200 mM) sem váltott ki akut tüzelést vagy tartós aktivitást. A lokálisan alkalmazott mentol (100–200 mM) és 2 °C-os sóoldat nem váltott ki vakaró vagy törelő mozdulatokat, amelyeket viszont a 100 mM kapszaicin igen.

5.1.4. Nátrium csatorna blokkolók hatása a szaruhártya hideg termoreceptoraira

A kontroll szemek hidegérzékelő idegvégződése 34 °C-on folyamatos impulzusaktivitást mutattak, amely 15 °C-ra történő hűtéskor jelentősen fokozódott. A könnyhiányos állatokban a spontán aktivitás és a hűtésre adott válasz szintén magasabb volt, míg a hidegküszöb alacsonyabb a kontrollhoz képest. A spontán aktivitás 34 °C-on a kontrollban $5,2 \pm 0,7$ imp/s, míg könnyhiányos szemekben $8,0 \pm 1,1$ imp/s ($p < 0,05$); a maximális hűtésre adott válasz $16,8 \pm 1,3$ vs. $21,2 \pm 1,7$ imp/s ($p < 0,05$) volt; a hidegküszöb pedig $2,8 \pm 0,2$ °C-ról $1,5 \pm 0,1$ °C-ra csökkent, ($p < 0,05$). A perfúziós oldathoz adott 100 μM lakozamid jelentősen csökkentette a könnyhiányos szaruhártyák

spontán aktivitását ($8,5 \pm 0,9 \rightarrow 4,2 \pm 0,4$ imp/s; $p < 0,001$) és mérsékelte a hűtésre adott maximális válaszfrekvenciát ($20,8 \pm 1,1 \rightarrow 14,0 \pm 1,0$ imp/s; $p < 0,01$), miközben a hidegküszöb nem változott ($-1,69 \pm 0,08 \rightarrow -1,66 \pm 0,14$ °C). A lakozamid hatása 30 perces kimosás után is fennmaradt. A $100 \mu\text{M}$ lidokain erőteljesebb gátlást mutatott: a spontán aktivitást $6,1 \pm 0,4 \rightarrow 1,1 \pm 0,3$ imp/s ($p < 0,001$), a maximális hűtésválaszt $23,1 \pm 2,2 \rightarrow 4,7 \pm 1,3$ imp/s ($p < 0,05$) értékre csökkentette, míg a hidegküszöb emelkedett ($-1,74 \pm 0,1 \rightarrow -2,9 \pm 0,3$ °C; $p < 0,05$). Nyolc vizsgált egységből hétben a hűtésre adott válasz gyakorlatilag megszűnt. Összességében a lakozamid mérsékelte, míg a lidokain szinte teljesen megszüntette a hidegreceptorok spontán és hűtés által kiváltott aktivitását, ami alátámasztja a nátriumcsatornák kulcsszerepét a könnyhiányos szaruhártya fokozott ingerlékenységében.

5.1.5. *Ciklosporin A hatása a szaruhártya hideg termoreceptoraira*

Az ép szemek szaruhártya-idegvégződése 34 °C-on folyamatos impulzusaktivitást, 15 °C-ra hűtve pedig jelentős frekvencia növekedést mutattak. A könnyhiányos állapotokban a 34 °C-os spontán aktivitás és a hűtésre adott válasz egyaránt fokozódott, míg a hűtési küszöb-hőmérséklet alacsonyabb volt, mint a kontrollban. A spontán aktivitás a kontroll szemekben $6,4 \pm 0,9$ imp/s, a könnyhiányosban $10,2 \pm 0,3$ imp/s volt. A maximális válasz $32,7 \pm 4,5 \rightarrow 23,0 \pm 4,2$ imp/s ($p < 0,05$) értékre csökkent $50 \mu\text{M}$ CsA-perfúzió után, míg a spontán aktivitás és a hűtési küszöb nem változott szignifikánsan. A CsA gátló hatása 15–30 perces mosással fokozatosan megszűnt. A hideg ingerre erősebben reagáló végződéseknél a CsA nagyobb mértékű aktivitáscsökkenést váltott ki, mint az alacsonyabb csúcsválasszal jellemezhetőknél. A NTI-paraméterek elemzése azt mutatta, hogy a könnyhiányos szaruhártyákból származó impulzusok időtartama CsA kezelés nélkül rövidebb volt, mint a kontrollban ($2,13 \pm 0,12$ vs. $2,75 \pm 0,14$ ms; $p < 0,05$). A CsA perfúzió idején a NTI

időtartama enyhén nőtt ($2,27 \pm 0,19$ ms), míg az amplitúdó kissé csökkent. A helyi ($50 \mu\text{M}$) CsA beceppentése kontroll állatokban számottevően növelte mind a pislogási gyakoriságot ($1,7 \pm 0,4 \rightarrow 21,0 \pm 1,6$ pislogás/perc; $p < 0,01$), mind a könnytermelést ($12,8 \pm 1,2 \rightarrow 24,0 \pm 1,6$ mm; $p < 0,01$). A hatás 10 percen belül visszatért az alapértékhez ($0,3 \pm 0,3$ pislogás/perc; $12,0 \pm 3,2$ mm). A könnymirigy-eltávolított állatokban a megnövekedett bazális pislogás mellett kisebb mértékű további aktivitásnövekedést észleltünk ($10,0 \pm 3,7 \rightarrow 14,7 \pm 2,3$ pislogás/perc), valamint a könnytermelés részleges javulását ($4,0 \pm 1,0 \rightarrow 7,8 \pm 2,3$ mm). E hatások is reverzibilisek voltak, a paraméterek 10 perccel a CsA-adagolás után visszatértek a kiindulási szintre. Összességében a CsA a könnyhiányos szaruhártyában szelektíven csökkentette a hidegreceptorok válaszkészségét anélkül, hogy a spontán aktivitást vagy a küszöböt befolyásolta volna, továbbá átmenetileg fokozta a reflexes pislogási és könnyezési válaszokat.

5.2. KLINIKAI VIZSGÁLATOK

5.2.1. *A szemfelszíni irritáció jellege száraz szemű betegekben*

A vizsgálatban 20 száraz szemű beteg (12 férfi, 8 nő; átlagéletkor $41,9 \pm 14,4$ év) és 14 kontroll személy (9 férfi, 5 nő; átlagéletkor $39,1 \pm 11,3$ év) szerepelt. A csoportok között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség életkor vagy nemi megoszlás tekintetében. Az OSDI-pontszám átlaga a száraz szemű betegeknél $30,19 \pm 15,49$, a kontrolloknál $3,45 \pm 2,95$ volt ($p < 0,001$). A nem invazív könnyfilm-felzakadási idő (NS-BUT) száraz szemeknél $4,16 \pm 2,44$ mp, kontroll szemeknél $13,05 \pm 6,01$ mp volt ($p < 0,001$). A száraz szemű betegekben a szem forszírozott nyitvatartása alatt az irritáció intenzitása gyorsan nőtt, és az idő és irritáció közötti kapcsolatot kvadratikussal írták le ($r = 0,94$; $r^2 = 0,89$; $p < 0,001$). A kontroll csoportban az irritáció az első 10 másodpercben nem változott, majd exponenciálisan emelkedett ($r = 0,97$; $r^2 = 0,94$; $p < 0,001$). A pislogási intervallum alatti minden 5 másodperces

idősávban a száraz szemű betegek irritációs pontszámai szignifikánsan magasabbak voltak a kontrollokhoz képest ($p < 0,004$, Bonferroni-korrekciónak után).

5.2.2. *HP-Guar tartalmú műkönyv hatása a szaruhártya érzékenységére*

A száraz szemű betegekben a fiziológiás sóoldat cseppentése kismértékben csökkentette az irritációs pontszámokat a szem forszírozott nyitvatartása során ($p < 0,004$), míg a HP-guar lubrikáns csepp a pislogások közötti teljes intervallumban markáns enyhülést eredményezett ($p < 0,004$). A két könnypótló hatása között minden 5 másodperces időszámban szignifikáns különbség volt ($p < 0,004$). A kontrollcsoportban a sóoldat csak 30 másodperc után mérsékelte szignifikánsan a szenzoros válaszokat ($p < 0,004$), míg a HP-guar már 20 másodpercen belül jelentős csökkenést okozott ($p < 0,004$). A két csepp hatása itt is szignifikánsan különbözött minden 5 másodperces időszámban ($p < 0,004$). A HP-guar könnypótlás jelentősen meghosszabbította a könnyfilm felszakadásáig és a maximális irritáció kialakulásáig eltelt időt ($p = 0,01$). Az intenzív (pontszám > 8) irritáció megjelenéséig eltelt idő pozitívan korrelált az NI-BUT-értékkel a könnypótlás előtt ($r = 0,48$, $p = 0,03$) és után ($r = 0,62$, $p = 0,007$) száraz szeműekben, valamint a kontrollokban is ($r = 0,55 \rightarrow 0,59$, $p < 0,05$). A teljes kohorszban az NI-BUT megnőtt a HP-guar alkalmazása után ($8,18 \pm 3,28 \rightarrow 10,44 \pm 4,44$ mp; $p = 0,003$), míg a sóoldat csak kismértékű emelkedést okozott ($9,86 \pm 4,96$ mp; $p = 0,14$). A pislogások közti intervallum a száraz szeműekben nem változott sóoldat után ($3,77 \pm 2,59 \rightarrow 4,11 \pm 2,13$ mp; $p = 0,48$), míg nőtt HP-guar után ($5,52 \pm 2,84$ mp; $p = 0,01$). Kontrolloknál hasonló tendencia volt megfigyelhető ($6,23 \pm 2,21 \rightarrow 7,19 \pm 2,55$ mp; $p = 0,11$ és $8,13 \pm 3,03$ mp; $p = 0,01$). A mechanikai ingerek szűrő, a CO₂-ingerek égőszűrő, a hideg ingerek enyhén hűsítő, mérsékelt irritációt váltottak ki. A sóoldat nem változtatta jelentősen a mechanikai, kémiai vagy hideg érzékenységet, míg a HP-guar kezelés 5 percen belül mindkét csoportban szignifikánsan csökkentette az irritációs pontszámokat. A

száraz szemű csoportban a mechanikai, kémiai és hidegingerre adott pontszámok a HP-guar után $4,9 \pm 2,9 \rightarrow 3,1 \pm 2,9$ ($p = 0,001$); $7,1 \pm 1,1 \rightarrow 5,6 \pm 1,7$ ($p = 0,006$); $2,1 \pm 2,3 \rightarrow 0,9 \pm 2,4$ ($p = 0,04$) értékre csökkentek. A kontroll csoportban a változások $6,3 \pm 2,0 \rightarrow 4,3 \pm 2,2$ ($p = 0,001$); $7,0 \pm 2,4 \rightarrow 5,6 \pm 2,0$ ($p = 0,006$); $2,0 \pm 1,6 \rightarrow 1,0 \pm 1,9$ ($p = 0,02$) voltak. Összességében a HP-guar szemcsepp a könnyfilm stabilitását és a szubjektív komfortérzetet jelentősen javította, csökkentve a szaruhártya mechanikai, kémiai és hideg érzékenységét mind száraz szemű, mind egészséges szemekben.

5.2.3. *Hyaluronsav tartalmú műkönyv hatása a szaruhártya érzékenységére*

Húszt beteg (12 férfi, 8 nő; átlagéletkor $62,9 \pm 13,3$ év) vett részt a vizsgálatban. A kezelés előtt az OSDI-pontszám $35,66 \pm 12,36$, a nem invazív könnyfilm-felszakadási idő (NI-BUT) $3,83 \pm 0,80$ mp volt. A 0,15%-os cink-hialuronát alkalmazása öt perccel a becseppentés után ($9,74 \pm 2,85$ mp; $p = 0,01$) és egy hónapos kezelést követően is ($8,67 \pm 4,50$ mp; $p < 0,001$) szignifikánsan növelte a könnyfilm felszakadási időt. Ezzel párhuzamosan az OSDI átlagérték jelentősen csökkent ($35,66 \rightarrow 15,03$; $p < 0,001$). Az egy csepp cink-hialuronát öt perccel a becseppentés után jól csökkentette a forrszírozott nyitvatartás alatt érzett irritációt ($p < 0,004$). Egy hónapos napi négyszeri kezelés után a pislogások közötti irritációs pontszám további, minden 5 másodperces időintervallumban kimutatható csökkenést mutatott ($p < 0,004$), még 12 órával az utolsó adag után is. Az intenzív (pontszám > 5) irritáció kialakulásáig szükséges idő nőtt mind a kiinduláshoz, mind az egyszeri adag utáni értékhez képest ($p < 0,025$). A 0,15%-os cink-hialuronát a mechanikai és kémiai érzékenység-küszöböt már 5 perc után emelte ($p < 0,025$), míg a hideg- és hőingerek küszöbét nem befolyásolta. E hatás az egy hónapos kezelés alatt is fennmaradt ($p < 0,025$), és még 12 órával az utolsó adag után is kimutatható volt. Összességében a 0,15%-os cink-hialuronát rövid távon is, de különösen egy hónapos alkalmazás után jelentősen javította a könnyfilm-stabilitást, csökkentette az irritációs érzeteket és növelte a

mechanikai és kémiai érzékenységi küszöböket a száraz szemű betegekben.

5.2.4. *Mentol hatása a száraz szem panaszokra*

A vizsgálatban 18 egészséges önkéntes (14 nő, 4 férfi; $33,3 \pm 2,3$ év) és 9 száraz szemű beteg (7 nő, 2 férfi; $43,6 \pm 3,8$ év) vett részt. Az 1 mM és 10 mM mentolt tartalmazó kenőcsök alkalmazása után 4 perccel a könnyben mért mentolkoncentráció 5 mM, illetve 39,5 mM volt. Az 1 mM-os mentol egészséges alanyokban enyhe hidegérzetet okozott, diszkomfort növekedése nélkül, miközben a pislogási frekvencia szignifikánsan emelkedett ($p < 0,05$). A 10 mM mentolkészítmény a pislogási rátát, valamint a diszkomfort- és hűvösségérzetet jelentősen fokozta, de a könnytermelés egyik koncentrációnál sem változott szignifikánsan. A száraz szemű betegek nyugalmi pislogási rátája eleve magasabb volt ($p = 0,002$), és a mentol tovább fokozta ezt. Érdekes módon a mentolos kenőcs mindkét koncentrációban csökkentette a kellemetlen érzetet a száraz szeműekben, akik alapállapotban magasabb diszkomfortot jelentettek, mint az egészségesek. A mentol által kiváltott érzés mindkét csoportban egy hideg- / hűvös komponenst tartalmazott. Hasonló, de mérsékeltbb válaszokat figyeltünk meg, amikor a résztvevőket szobahőmérsékletű légáramlatnak tettük ki. A száraz szemű betegek alaphelyzetben is kifejezettebb irritációt jeleztek, amit a légáram nem fokozott tovább. Összességében a mentol a pislogás fokozása és a hűvös érzet kiváltása révén aktiválta a szemfelszíni hidegreceptorokat, miközben a száraz szemű betegek komfortérzetét paradox módon javította, feltehetően a mentol mérsékelt TRPM8-agonista hatásának köszönhetően.

5.2.5. *A szaruhártya érzékenysége és a száraz szem klinikai jelei keratoconusban*

A keratoconus (KC) csoportban 19 enyhe vagy közepes stádiumú beteg (átlagéletkor $28,9 \pm 6,3$ év), a kontrollcsoportban 20 egészséges

személy ($30,2 \pm 5,3$ év) szerepelt. Nem volt szignifikáns különbség az életkor vagy a nemek megoszlásában. A KC-csoportban szignifikánsan magasabb keratometriai értékeket és alacsonyabb legvékonyabb szaruhártya-vastagságot mértünk a kontrollhoz képest (meredek: $49,0 \pm 5,7$ vs. $43,9 \pm 1,5$ D; lapos: $45,8 \pm 5,3$ vs. $43,1 \pm 1,4$ D; vastagság: $422,4 \pm 77,9$ vs. $551,7 \pm 13,9$ μm ; $p < 0,001$ mindhárom esetben). A Schirmer-érték $5,3 \pm 2,2$ mm volt a KC-csoportban és $13,2 \pm 2,0$ mm a kontrollban ($p < 0,001$). Az OSDI-pontszám magasabb volt KC-betegeknél ($26,8 \pm 15,8$ vs. $8,1 \pm 2,3$; $p < 0,001$), míg az NI-BUT nem különbözött ($9,8 \pm 4,8$ vs. $10,7 \pm 3,8$ s; $p > 0,05$). A szelektív szenzoros stimulációk során a keratoconusos szemek minden ingerfajtaival szemben magasabb küszöbértékeket mutattak ($p = 0,001$). A KC-csoportban az életkor nem mutatott szignifikáns korrelációt egyetlen érzékelési küszöbvel sem ($p > 0,05$). Ezzel szemben az egészséges csoportban az életkor pozitívan korrelált a mechanikai ($r = 0,52$; $p = 0,02$), kémiai ($r = 0,47$; $p = 0,04$), hő ($r = 0,26$; $p = 0,04$) és hideg ($r = 0,40$; $p = 0,03$) küszöbértékekkel. A legvékonyabb szaruhártya-vastagság és a szenzoros küszöbök (minden stimulus esetében) nem mutattak összefüggést a KC-csoportban ($p > 0,05$). Ugyancsak a küszöbérzékenység nem korrelált sem a Schirmer-értékkal, sem az NI-BUT-tal, sem az OSDI-pontszámmal ($p > 0,05$ minden esetben). Összességében a keratoconusos betegeknél a szaruhártya vékonyabb, a könnytermelés csökkent, a szubjektív tünetek súlyosabbak, és mindenféle szenzoros stimulussal szemben csökkent érzékenység (magasabb küszöb) figyelhető meg, függetlenül az életkortól vagy a szaruhártya paramétereitől.

6. KÖVETKEZTETÉSEK, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

6.1. A SZARUHÁRTYA ÉRZŐ IDEGVÉGZŐDÉSEINEK KÓROS MŰKÖDÉSE SZEMSZÁRAZSÁGBAN

Vizsgálataink igazolták, hogy a szemfelszín tartós kiszáradása fokozza a szaruhártya hidegérzékelő receptorainak érzékenységet, amelyet megnövekedett nátrium- és csökkent káliumáramok közvetítenek. Ezzel szemben a polimodális nociceptorok aktivitása csak enyhén módosul. Humán kísérleteinkben a hideg termoreceptorok szelektív aktiválása kellemetlen érzést váltott ki, megerősítve szerepüket a szemfelszín nedvesség- és hőmérséklet-szabályozásában. Tengerimalac-modellünkben a tartós szárazság morfológiai és ioncsatorna-zavarokat idézett elő a szaruhártya-idegvégződéseiben. A TRPM8-aktiváló mentol egészséges személyekben a hideg receptorok aktivitását és a kellemetlen érzést fokozta, míg száraz szemű betegekben csökkentette a diszkomfortot, valószínűleg a fokozott nátriumcsatorna-aktivitás gátlásával. Alacsony mentolkoncentrációk a pislogási reflexet erősítették, magasabb adagok viszont irritációt és fájdalomérzetet váltottak ki, részben a TRPA1-expresszálo nociceptorok aktiválásával. Eredményeink szerint a szaruhártya bazális tónusát főként az alacsony küszöbű hideg receptorok biztosítják, amelyek a könnytermelés és pislogás élettani szabályozásában kulcsszerepet játszanak. Krónikus szárazságban a hidegérzékeny rostok hiperexcitabilitása és a nociceptorok másodlagos aktivációja tartós neuropátiás diszkomfort kialakulásához vezet, ami a száraz szem szindróma komplex szenzoros tüneteit magyarázza.

6.2. A SZEMFELSZÍNI IRRITÁCIÓ JELLEGE SZÁRAZ SZEM BETEGSÉGBEN

Vizsgálatunk kimutatta, hogy a száraz szemű betegek szemfelszíni érzeteinek mintázata és időbeli alakulása jelentősen eltér az egészséges egyénétől. Egészséges személyeknél a pislogások

közötti érzésintenzitás fokozatos, háromfázisú, exponenciálisan növekvő görbét követett, míg száraz szem esetén a kellemetlenség hirtelen és tartósan magas intenzitásúvá vált. Ez arra utal, hogy e betegek nem képesek visszatérni a tünetmentes alapállapothoz a pislogások között. A könnyfilm dinamikája és a szemfelszíni diszkomfort időbeli mintázata szoros, de nem lineáris kapcsolatban áll: a rövidülő könnyfilm-felszakadási idő nemcsak időbeli eltolódást, hanem az intenzitásgörbe alakjának torzulását is okozza, ami a szaruhártya receptorainak hiperexcitabilitására utal. A szenzoros kontrollzavar kulcsszerepet játszhat a száraz szem szindróma jellegzetes, krónikus diszkomfortjának kialakulásában.

6.3. MŰKÖNNY HATÁSA A SZEMFELSZÍNI IRRITÁCIÓ MÉRTÉKÉRE

A könnyfilm pótlása csökkentette az irritáció mértékét, de nem változtatta meg alapvetően az érzékelési mintázatot, jelezve, hogy a kezelés a mechanikai védelmet, nem pedig az idegi funkciót befolyásolja. A Belmonte-féle non-contact esztéziométerrel végzett vizsgálataink szerint a HP-guar mérsékelte a szaruhártya mechanikai, hideg és kémiai ingerekre adott válaszait, megerősítve, hogy a megfelelő viszkoelasztikus könnyfilm szűrőként és energiacsillapító közegként védi a receptorokat. Elsőként írtuk le, hogy a 0,15%-os cink-hialuronát hosszú távú alkalmazása jelentősen csökkenti a szaruhártya ingerlékenységét és a pislogási gyakoriságot, valamint tartósan mérsékli a szubjektív panaszokat. A rövid távú hatások a könnyfilm viszkoelasztikus tulajdonságaival, míg a hosszú távú kedvező változások a szenzoros idegvégződések hiperexcitabilitásának csökkenésével magyarázhatók. Feltételezhető, hogy a hialuronát a TRPV1-csatornák aktivitását is gátolja, ezáltal mérsékli a perifériás nociceptorok impulzusaktivitását. Összességében a könnyfilm fizikokémiai tulajdonságainak helyreállítása kettős mechanizmuson – mechanikai védelem és szenzoros moduláció – keresztül csökkenti a szemfelszíni diszkomfortot a száraz szem szindrómában.

6.4. ÚJ LEHETŐSÉGEK A KÓROS SZARUHÁRTYA ÉRZÉKENYSÉG BEFOLYÁSOLÁSÁRA

6.4.1. *Lakozamid*

Elsőként igazoltuk, hogy a lakozamid jelentősen csökkenti a szaruhártya hidegérzékeny idegsejtjeinek kórosan fokozott spontán és stimulus-indukált aktivitását. A lakozamid hatásprofilja jelentősen eltért a lidokainétól: míg 100 μ M lakozamid mellett a hidegreceptorok aktivitása a kontrollszint közelébe tért vissza, ugyanilyen koncentrációjú lidokain teljesen gátolta a spontán és válaszingerter. Lakozamid jelenlétében a receptorok továbbra is reagáltak hűtési ingerekre, csökkent csúcsfrekvenciával, ami mérsékelte, de funkcionális érzékenységet jelez. Eredményeink szerint a lakozamid szelektíven fokozza a feszültségfüggő nátriumcsatornák lassú inaktiválódását, míg a lidokain nem szelektíven blokkolja őket, így eltérő módon befolyásolják a sejtek akciós potenciálját és vezetési sajátságait. A mechanizmus feltételezhetően a nátrium- és káliumáramok zavarával függ össze, nem pedig a TRPM8 csatorna működési rendellenességével. Összességében a lakozamid a lidokainnál szelektívebben és kíméletesebben mérsékli a krónikusan depolarizált korneális idegsejtek excitabilitását, ami ígéretes terápiás lehetőséget jelenthet a száraz szemhez társuló diszkomfort csillapításában.

6.4.2. *Ciklosporin A*

Kísérleteinkben elsőként igazoltuk, hogy a ciklosporin A (CsA) akutan és szelektíven csökkenti a szaruhártya hideg termoreceptorainak kórosan fokozott aktivitását könnyhiányos állatokban, míg egészséges kontrollokban nem befolyásolja a receptorok működését. A CsA gátló hatása arányos volt az idegi hiperaktivitás mértékével, ami célzott neuromoduláló mechanizmusra utal. Az NTI-analízis során a könnyhiányos állatokban megfigyelt K^+ -áramcsökkenés és az NTI-amplitúdó mérséklődése CsA-kezelés után részben reverzibilisnek bizonyult, ami arra utal, hogy a hatás részben

a káliumcsatorna-funkció helyreállításán alapulhat. Eredményeink alapján a CsA szelektíven csökkenti a hidegreceptorok kóros aktivitását, közvetve mérsékli a száraz szemhez társuló idegi túlérzékenységet és diszkomfortérzetet. A szaruhártya nociceptorokra és ioncsatorna-működésre gyakorolt közvetlen hatásának részletes vizsgálata új terápiás megközelítések alapját képezheti a szemfelszíni neuropátiás tünetek célzott kezelésében.

6.5. SZARUHÁRTYA ÉRZÉKENYSÉG ÉS SZÁRAZ SZEM PANASZOK KERATOCONUSBAN

Vizsgálatunk során megállapítottuk, hogy keratoconusban a szaruhártya érzékenysége mindhárom fő érzéstípus – mechanikai, kémiai és termikus – esetében csökkent. Az érzékenység-csökkenés nem korrelált sem az életkorral, sem a betegség súlyosságával, sem a könnyfilm elégtelenségével, ami arra utal, hogy a corneális idegi károsodás már a kórkép korai fázisában megjelenik. A keratoconusos betegekben a szenzoros küszöbök szignifikánsan emelkedtek, az érzékenységi profilok pedig a betegség stádiumától függetlennek bizonyultak. A csökkent érzékelés és a könnyelválasztási zavar egyaránt a folyamat korai szakaszát jellemzi, utóbbi a szemfelszíni kellemetlenséggel korrelál. Eredményeink arra utalnak, hogy a hidegreceptorok és mechanoreceptorok funkcionális károsodása egyaránt hozzájárul a bazális és reflexes könnytermelés csökkenéséhez. A bazális könnyelválasztás zavara feltehetően a hidegreceptorok degenerációjának, míg a reflexes komponensé a mechanikus és polimodális rostok csökkent centrális inputjának következménye. A szenzoros deficit oka valószínűleg a perifériás axonkárosodásban, a trigeminális neuronok megváltozott ioncsatorna-expressziójában és a szemfelszín krónikus kiszáradása által kiváltott másodlagos neurodegenerációban keresendő. A bazális hámsejtek fokozott apoptóza, valamint a proteáz-mediált szöveti degradáció hozzájárulhat a corneális idegrostok és Schwann-sejtek pusztulásához. A megfigyelt ideghálózati átrendeződés reparatív folyamatokhoz és növekedési faktorok, illetve neuropeptidek lokális felszabadulásához

köthető. Eredményeink összességében azt mutatják, hogy a korai idegi változások meghatározó szerepet játszanak a keratoconushoz társuló érzékelési zavarok és könnyfilm-homeosztázis felborulásának patomechanizmusában.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

A száraz szem szindrómához társuló szemfelszíni panaszok gyakorisága indokolja a szenzoros és ioncsatorna-szintű patomechanizmusok részletes vizsgálatát. Ennek érdekében új, a humán morfológiai eltéréseket jól tükröző állatmodellt hoztunk létre, amelyben a szaruhártya-idegek funkcionális és elektrofiziológiai jellemzőit izolált preparátumokon elemeztük. A modellben a perifériás hideg termoreceptorok kórosan magas spontán aktivitást és fokozott hűtési válaszokat mutattak, míg a polimodális nociceptorok ingerlékenysége mérsékelt, de kimutathatóan nőtt. A trigeminus ganglionban e folyamatokat a megnövekedett nátrium- és csökkent káliumáramok kísérték.

Humán vizsgálatainkban a mentollal végzett hidegreceptor-aktiválás egészséges alanyokban kellemetlenséget és fokozott pislogást váltott ki, míg száraz szemű betegekben paradox módon csökkentette a diszkomfortot, ami a hidegreceptorok neuropátiás átalakulására utal. A pszichofizikai elemzések során kimutattuk, hogy száraz szem esetén az irritáció az utolsó pislogást követően hirtelen fokozódik, és a könnyfilm-pótlás csak részlegesen mérsékli a diszkomfortot. A hialuronsav-tartalmú lubrikánsok hosszú távon stabilizálták a könnyfilmet és csökkentették a kóros idegi ingerlékenységet.

Kimutattuk, hogy a lakozamid, egy a feszültségfüggő nátriumcsatornák lassú inaktivációját fokozó antiepileptikum, szelektíven csökkentette a szaruhártya hidegreceptorainak hiperaktivitását, anélkül hogy a normál idegi válaszokat gátolta volna. Hasonlóan, a ciklosporin A akut alkalmazása mérsékelt a hidegérzékeny neuronok kóros aktivitását, részben a káliumcsatorna-működés helyreállítása révén. Az eredmények alátámasztják, hogy e szerek kombinált alkalmazása a könnyfilm-dinamika javítása mellett a perifériás idegi túlérzékenység csillapításában is hatékony lehet.

Keratoconusos betegek vizsgálata során minden érzéstípusra kiterjedő corneális hipoesztéziát találtunk, amely független volt a betegség súlyosságától és a könnyfilm-eltérésektől. E szenzoros károsodás a

bazális és reflexes könnyelválasztás csökkenéséhez vezethet, hozzájárulva a szemfelszíni diszkomforthoz és a keratoconus progressiójához. A neurális remodeláció pontos feltérképezése új lehetőségeket nyithat a kollagén-keresztkötés optimális időzítésében és a korai neuroprotektív beavatkozások kidolgozásában.

8. IRODALOM

8.1. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

1. Gyenes A, Tapasztó Z, Quirce S, Luna C, Frutos-Rincón L, Gallar J, Acosta MC, **Kovács I.** Cyclosporine A Decreases Dryness-Induced Hyperexcitability of Corneal Cold-Sensitive Nerve Terminals. *Int J Mol Sci.* 2023;24:13025. **IF: 5,600 Hivatkozás (összes/független): 4/3**
2. Bron AJ, Dogru M, Horwath-Winter J, Kojima T, **Kovács I,** Müller-Lierheim WGK, van Setten GB, Belmonte C. Reflections on the Ocular Surface: Summary of the Presentations at the 4th Coronis Foundation Ophthalmic Symposium Debate: "A Multifactorial Approach to Ocular Surface Disorders" (August 31 2021). *Front Biosci (Landmark Ed).* 2022;27:142. **IF: 4,009 Hivatkozás (összes/független): 5/5**
3. Kovács B, Láng B, Takácsi-Nagy A, Horváth G, Czakó C, Csorba A, Kiss H, Szalai I, Nagy ZZ, **Kovács I.** Meibom-mirigy-diszfunkció és a száraz szem: Diagnosztikai és kezelési lehetőségek [Meibomian gland dysfunction and dry eye: Diagnosis and treatment]. *Orv Hetil.* 2021;162:43-51. Hungarian. **IF: 0,707 Hivatkozás (összes/független): 9/0**
4. Perényi K, Dienes L, Kornafeld A, Kovács B, Kiss HJ, Szepessy Z, Nagy ZZ, Barsi Á, Acosta MC, Gallar J, **Kovács I.** The Effect of Tear Supplementation with 0.15% Preservative-Free Zinc-Hyaluronate on Ocular Surface Sensations in Patients with Dry Eye. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017;33:487-492. **IF: 1,921 Hivatkozás (összes/független): 7/0**
5. **Kovács I,** Dienes L, Perényi K, Quirce S, Luna C, Mizerska K, Acosta MC, Belmonte C, Gallar J. Lacosamide diminishes dryness-induced hyperexcitability of corneal cold sensitive nerve terminals. *Eur J Pharmacol.* 2016; 787: 2-6. **IF: 2,896 Hivatkozás (összes/független): 11/7**
6. Dienes L, Kiss JH, Perényi K, Nagy ZZ, Acosta MC, Gallar J,

- Kovács I.** Corneal sensitivity and dry eye symptoms in patients with keratoconus. *PLOS One*. 2015 Oct 23;10(10):e0141621. **IF: 3,057 Hivatkozás (összes/független): 45/45**
7. Dienes L, Kiss JH, Perényi K, Szepessy Z, Nagy ZZ, Barsi A, Acosta MC, Gallar J, **Kovács I.** The Effect of Tear Supplementation on Ocular Surface Sensations During the Interblink Interval in Patients with Dry Eye. *PLOS One*. 2015 Aug 24;10(8):e0135629. **IF: 3,057 Hivatkozás (összes/független): 12/9**
 8. **Kovács I,** Luna C, Quirce S, Mizerska K, Callejo G, Riestra A, Fernandez-Sanchez L, Meseguer VM, Cuenca N, Merayo-Llodes J, Gasull X, Acosta MC, Belmonte C, Gallar J. Abnormal activity of corneal cold thermoreceptors underlies the unpleasant sensations in dry eye disease. *Pain*. 2016 Feb;157(2):399-417. **IF: 5,445 Hivatkozás (összes/független): 101/74**

Összes hivatkozás: 197

8.2. AZ ÉRTEKEZÉSBEN NEM SZEREPLŐ, A PHD ÉRTEKEZÉST KÖVETŐEN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK

1. Acosta MC, Náray A, Csidey M, Maka E, Nagy ZZ, Jávorszky E, Zobor D, Tory K, Cortón M, **Kovács I,** Gallar J, Szentmáry N. Age Impairs Corneal Sensitivity and Reflex Tearing in Congenital Aniridia. *Cornea*. 2026 Feb 6. **IF: 2,1**
2. Vörös K, **Kovács I,** Kézdy G, Élő Á, Szilágyi Z, Barboni M, Récsán Z, Nagy ZZ, Ecsedy M. Biofeedback Fixation Training in the Rehabilitation of Patients with Geographic Atrophy. *Life (Basel)*. 2026 Jan 19;16(1):165. **IF: 3,4**
3. Tapasztó B, Németh J, **Kovács I,** Nagy ZZ. Corneal inflammatory events during orthokeratology: analysis of 600 cases over two decades. *Cont Lens Anterior Eye*. 2026 Jan 16;49(2):102606. **IF: 3,7**

4. Gyenes A, István L, Papp A, Resch M, Récsán Z, Ecsedy M, Szepessy Z, Szabó A, Lesch B, Barcsay G, Borbándy Á, Sándor GL, Nagy ZZ, **Kovács I**. Evaluation of the Duration of Good Visual Acuity During Anti-VEGF Therapy for Age-Related Macular Degeneration in Routine Clinical Practice. *Int J Mol Sci*. 2025; 26(22):10927. **IF: 4,9**
5. Antal R, Benyó Z, Nagy ZZ, **Kovács I**, Fekete JT, Gyórfy B, Kovács KA. Recent advances in treating age-related macular degeneration and diabetic retinopathy: Current therapies and emerging novel approaches. *Geroscience*. 2025 Oct 12. **IF: 5,4**
6. Barcsay-Veres A, Csorba A, **Kovács I**, Tothfalusi L, Maneschg OA. Corticosteroid-sparing topical treatment with cyclosporin for juvenile keratoconjunctivitis. *Sci Rep*. 2025;15:4671. **IF: 3,9**
7. Ecsedy M, **Kovács I**, Szigeti A, Horvath H, Lenart L, Reccsán Z, Medveczki T, Nagy ZZ, Fekete A. Association of SDF-1-3' Gene A Variant with Diabetic Retinopathy in the Hungarian Population. *Int J Mol Sci*. 2024;25:8036. **IF: 4,9**
8. Lengyel B, Magyar-Stang R, Pál H, Debreczeni R, Sándor ÁD, Székely A, Gyürki D, Csippa B, István L, **Kovács I**, Sótónyi P Jr, Mihály Z. Non-Invasive Tools in Perioperative Stroke Risk Assessment for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis with a Focus on the Circle of Willis. *J Clin Med*. 2024;13:2487. **IF: 3,0**
9. Csiszar A, Ungvari A, Patai R, Gulej R, Yabluchanskiy A, Benyó Z, **Kovács I**, Sotonyi P, Kirkpatrick AC, Prodan CI, Liotta EM, Zhang XA, Toth P, Tarantini S, Sorond FA, Ungvari Z. Atherosclerotic burden and cerebral small vessel disease: exploring the link through microvascular aging and cerebral microhemorrhages. *Geroscience*. 2024;46:5103-5132. **IF: 5,6**
10. Ungvari Z, Tabák AG, Adany R, Purebl G, Kaposvári C, Fazekas-Pongor V, Csípő T, Szarvas Z, Horváth K, Mukli P, Balog P, Bodizs R, Ujma P, Stauder A, Belsky DW, **Kovács I**, Yabluchanskiy A, Maier AB, Moizs M, Östlin P, Yon Y, Varga P, Vokó Z, Papp M, Takács I, Vásárhelyi B, Torzsa P, Ferdinandy P, Csiszar A, Benyó Z, Szabó AJ, Dörnyei G, Kivimäki M,

- Kellermayer M, Merkely B. The Semmelweis Study: a longitudinal occupational cohort study within the framework of the Semmelweis Caring University Model Program for supporting healthy aging. *Geroscience*. 2024;46:191-218. **IF: 5,6**
11. Magyar-Stang R, István L, Pál H, Csányi B, Gaál A, Mihály Z, Czinege Z, Sótónyi P, Tamás H, Koller A, Bereczki D, **Kovács I**, Debreczeni R. Impaired cerebrovascular reactivity correlates with reduced retinal vessel density in patients with carotid artery stenosis: Cross-sectional, single center study. *PLoS One*. 2023;18:e0291521. **IF: 3,752**
 12. Czakó C, Gerencsér D, Kormányos K, Kéki-Kovács K, Németh O, Tóth G, Sándor GL, Csorba A, Langenbacher A, Nagy ZZ, Varga G, Gopcsa L, Mikala G, **Kovács I**, Szentmáry N. Evaluation of Retinal Blood Flow in Patients with Monoclonal Gammopathy Using OCT Angiography. *J Clin Med*. 2023;12:5227. **IF: 3,9**
 13. Mihály Z, István L, Czakó C, Benyó F, Borzsák S, Varga A, Magyar-Stang R, Banga PV, Élő Á, Debreczeni R, **Kovács I**, Sótónyi P. The Effect of Circle of Willis Morphology on Retinal Blood Flow in Patients with Carotid Stenosis Measured by Optical Coherence Tomography Angiography. *J Clin Med*. 2023;12:5335. **IF: 3,9**
 14. Benyó F, István L, Kiss H, Gyenes A, Erdei G, Juhász É, Vlasak N, Unger C, Andorfi T, Réz K, **Kovács I**, Nagy ZZ. Assessment of Visual Quality Improvement as a Result of Spectacle Personalization. *Life*. 2023;13:1707. **IF: 3,2**
 15. Tran MN, Medveczki T, Besztercei B, Torok G, Szabo AJ, Gasull X, **Kovacs I**, Fekete A, Hodrea J. Sigma-1 Receptor Activation Is Protective against TGF β 2-Induced Extracellular Matrix Changes in Human Trabecular Meshwork Cells. *Life*. 2023;13:1581. **IF: 3,2**
 16. Hodrea J, Tran MN, Besztercei B, Medveczki T, Szabo AJ, Órfi L, **Kovacs I**, Fekete A. Sigma-1 Receptor Agonist Fluvoxamine

- Ameliorates Fibrotic Response of Trabecular Meshwork Cells. *Int J Mol Sci.* 2023;24:11646. **IF: 5,6**
17. Lukacs R, Schneider M, Nagy ZZ, Sandor GL, Kaan K, Asztalos A, Enyedi L, Pek G, Barcsay G, Szabo A, Borbandy A, **Kovacs I**, Resch MD, Papp A. Seven-year outcomes following intensive anti-vascular endothelial growth factor therapy in patients with exudative age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmol.* 2023;23:110. **IF: 2,0**
 18. Gyenes A, István L, Benyó F, Papp A, Resch M, Sándor N, Józsi M, Nagy ZZ, **Kovács I**, Kiss S. Intraocular neutralizing antibodies against aflibercept in patients with age related macular degeneration. *BMC Ophthalmol.* 2023;23:14. **IF: 2,0**
 19. Fehér J, Élő Á, István L, Nagy ZZ, Radák Z, Scuderi G, Artico M, **Kovács I**. Microbiota mitochondria disorders as hubs for early age-related macular degeneration. *Geroscience.* 2022;44:2623-2653. **IF: 7,581**
 20. Nemcsik-Bencze Z, Kőrösi B, Gyöngyösi H, Batta D, László A, Torzsa P, **Kovács I**, Rihmer Z, Gonda X, Nemcsik J. Depression and anxiety in different hypertension phenotypes: a cross-sectional study. *Ann Gen Psychiatry.* 2022;21:23. **IF: 3,28**
 21. Czakó C, **Kovács I**, Sándor GL, Ecsedy M, Szabó D, Szécsi D, Benkovics J, Nagy ZZ. Terhességhez kapcsolódó szemészeti változások és a szülésvezetés módjának szemészeti kérdései [Pregnancy-related ocular changes and the choice of delivery mode in the presence of ophthalmological diseases]. *Orv Hetil.* 2021;162:2089-2099. Hungarian. **IF: 0,707**
 22. István L, Czakó C, Benyó F, Élő Á, Mihály Z, Sótónyi P, Varga A, Nagy ZZ, **Kovács I**. The effect of systemic factors on retinal blood flow in patients with carotid stenosis: an optical coherence tomography angiography study. *Geroscience.* 2022;44:389-401. **IF: 7,581**
 23. István L, Czakó C, Élő Á, Mihály Z, Sótónyi P, Varga A, Ungvári Z, Csiszár A, Yabluchanskiy A, Conley S, Csipő T, Lipecz Á, **Kovács I**, Nagy ZZ. Imaging retinal microvascular

- manifestations of carotid artery disease in older adults: from diagnosis of ocular complications to understanding microvascular contributions to cognitive impairment. *Geroscience*. 2021;43:1703-1723. **IF: 7,581**
24. Gergely R, Ecsedy M, **Kovács I**, Papp A, Resch M, Récsán Z, Szabó A, Nagy ZZ. Pachychorioidealis kórképek [Pachychoroid diseases]. *Orv Hetil*. 2021;162:770-781. Hungarian. **IF: 0,707**
 25. Mihály Z, Fontanini DM, Sándor ÁD, Dósa E, Lovas G, Kolossváry E, **Kovács I**, István L, Entz L, Sótónyi P Jr. A nyaki verőér-szűkületes betegek ellátási irányelveinek különbségei Európa különböző országaiban [Differences in guidelines for patients with carotid artery stenosis in some European countries]. *Orv Hetil*. 2020;161:2139-2145. Hungarian. **IF: 0,54**
 26. Ecsedy M, **Kovács I**, Gergely R, Gombos K, Meisel J, Kovács A, Czákó C, Nagy ZZ. Első tapasztalataink diabeteses maculopathia Navilas® 577s mikropulzuslézer-készülékkel történő kezelésével [First experiences with Navilas® 577s micropulse laser in the treatment of diabetic maculopathy]. *Orv Hetil*. 2020;161:2078-2085. Hungarian. **IF: 0,54**
 27. Élő Á, Czákó C, István L, Benyó F, Nagy ZZ, **Kovács I**. Retinalis biomarkerek szerepe a vascularis dementia és az Alzheimer-kór korai formáinak diagnosztikájában [Retinal biomarkers for early diagnosis of vascular dementia and Alzheimer's disease]. *Orv Hetil*. 2020;161:1744-1752. Hungarian. **IF: 0,54**
 28. Gergely R, **Kovács I**, Récsán Z, Sándor GL, Czákó C, Nagy ZZ, Ecsedy M. Predictive factors of selective mineralocorticoid receptor antagonist treatment in chronic central serous chorioretinopathy. *Sci Rep*. 2020;10:16621. **IF: 4,13**
 29. Czákó C, Kovács T, Ungvari Z, Csiszar A, Yabluchanskiy A, Conley S, Csipo T, Lipecz A, Horváth H, Sándor GL, István L, Logan T, Nagy ZZ, **Kovács I**. Retinal biomarkers for Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment and dementia (VCID): implication for early diagnosis and prognosis. *Geroscience*. 2020;42:1499-1525.

30. Horváth H, Ecsedy M, **Kovács I**, Sándor GL, Mallár K, Czakó C, Nagy ZZ, Somogyi A. A chorioidea vastagságának változása diabeteses betegekben [Choroidal thickness changes in patients with diabetes]. *Orv Hetil.* 2020;161:1475-1482. Hungarian.
31. Czakó C, István L, Benyó F, Élő Á, Erdei G, Horváth H, Nagy ZZ, **Kovács I**. The Impact of Deterministic Signal Loss on OCT Angiography Measurements. *Transl Vis Sci Technol.* 2020;9:10.
32. Holló CT, Miháltz K, Kurucz M, Csorba A, Kránitz K, **Kovács I**, Nagy ZZ, Erdei G. Objective quantification and spatial mapping of cataract with a Shack-Hartmann wavefront sensor. *Sci Rep.* 2020;10:12585.
33. Kőrösi B, Gyöngyösi H, Batta D, László A, **Kovács I**, Tislér A, Cseprekál O, Nemcsik-Bencze Z, Gonda X, Rihmer Z, Nemcsik J. Evaluation of affective temperaments and arterial stiffness in different hypertension phenotypes. *Hypertens Res.* 2021;44:47-54.
34. Czakó C, Sándor G, Horváth H, Szepessy Z, Nagy ZZ, **Kovács I**. Szisztémás gyógyszerek szemészeti mellékhatásai [Adverse ocular effects to systemic drug therapy]. *Orv Hetil.* 2020;161:951-961. Hungarian.
35. Lipecz A, Miller L, **Kovacs I**, Czakó C, Csipo T, Baffi J, Csiszar A, Tarantini S, Ungvari Z, Yabluchanskiy A, Conley S. Microvascular contributions to age-related macular degeneration (AMD): from mechanisms of choriocapillaris aging to novel interventions. *Geroscience.* 2019;41:813-845. **IF: 6,444**
36. Czakó C, István L, Ecsedy M, Récsán Z, Sándor G, Benyó F, Horváth H, Papp A, Resch M, Borbándy Á, Nagy ZZ, **Kovács I**. The effect of image quality on the reliability of OCT angiography measurements in patients with diabetes. *Int J Retina Vitreous.* 2019 Nov 4;5:46. **IF: 2,71**
37. Taurone S, Spoletini M, Ralli M, Gobbi P, Artico M, Imre L, Czakó C, **Kovács I**, Greco A, Micera A. Ocular mucous membrane pemphigoid: a review. *Immunol Res.* 2019;67:280-289. **IF: 2,61**

38. Fülep C, **Kovács I**, Kránitz K, Erdei G. Simulation of visual acuity by personalizable neuro-physiological model of the human eye. *Sci Rep*. 2019;9:7805. **IF: 4,122**
39. Fülep C, **Kovács I**, Kránitz K, Nagy ZZ, Erdei G. Application of Correlation-Based Scoring Scheme for Visual Acuity Measurements in the Clinical Practice. *Transl Vis Sci Technol*. 2019;8:19. **IF: 2,19**
40. Czakó C, Sándor G, Popper-Sachetti A, Horváth H, **Kovács I**, Imre L, Tóth J, Birinyi P, Nagy ZZ, Simon G, Szentmáry N. Ocular manifestations and management of Fusarium and Sarcocladium infections. *Orv Hetil*. 2019;160:2-11. **IF:0,342**
41. Wielders LHP, Schouten JSAG, Winkens B, van den Biggelaar FJHM, Veldhuizen CA, Murta JCN, Goslings WRO, Kohnen T, Tassignon MJ, Joosse MV, Henry YP, Nagy ZZ, Rulo AHF, Findl O, Amon M, Nuijts RMMA; ESCRS PREMED study group. Collaborators: Simons RWP, Lobo C, Böhm M, Herzog M, van Hecke MV, **Kovács I**, Kiss H, Kahraman G, Lux R, Ullrich M, Sisquella M. Randomized controlled European multicenter trial on the prevention of cystoid macular edema after cataract surgery in diabetics: ESCRS PREMED Study Report 2. *J Cataract Refract Surg*. 2018;4:836-847. **IF:2,680**
42. Czakó C, Sándor G, Ecsedy M, Récsán Z, Horváth H, Szepessy Z, Nagy ZZ, **Kovács I**. Intrasession and Between-Visit Variability of Retinal Vessel Density Values Measured with OCT Angiography in Diabetic Patients. *Scientific Reports*. 2018;8:10598. **IF:4,122**
43. Lefkovic E, Rigó J Jr, **Kovács I**, Talabér J, Szita B, Kecskeméti A, Szabó L, Somogyvári Z, Baji I. Effect of maternal depression and anxiety on mother's perception of child and the protective role of social support. *J Reprod Infant Psychol*. 2018 Jul 12:1-15. **IF:1,247**
44. Czakó C, Sándor G, Ecsedy M, Récsán Z, Horváth H, Szepessy Z, Nagy ZZ, **Kovács I**. Decreased retinal capillary density is

- associated with a higher risk of diabetic retinopathy in patients with diabetes. 2019;39:1710-1719. **IF:4,013**
45. Ecsedy M, Csákány B, **Kovács I**, Resch M, Nagy Z, Récsán Z. Blinding spontaneous suprachoroidal haemorrhage in anticoagulant taking wet-AMD patients. *Orv Hetil.* 2018;159:985-990. **IF:0,349**
 46. Horváth H, **Kovács I**, Sándor GL, Czakó C, Mallár K, Récsán Z, Somogyi A, Nagy ZZ, Ecsedy M. Choroidal thickness changes in non-treated eyes of patients with diabetes: swept-source optical coherence tomography study. *Acta Diabetol.* 2018;55:927-934. **IF:3,126**
 47. Czakó C, Gergely R, Horváth H, Dohán J, **Kovács I**, Nagy ZZ, Szepessy Z. Placoid chorioretinopathy in systemic infections. *Orv Hetil.* 2018;159:863-869. **IF:0,349**
 48. Czako C, Sandor GL, Ecsedy M, Szepessy Z, Borbandy A, Resch M, Papp A, Reccsan Z, Horvath H, Nagy ZZ, **Kovacs I**. Diabeteses kísér-károsodás vizsgálata optikai koherencia tomográfián alapuló angiográfiával. *Orv Hetil.* 2018; 159:320-326. **IF:0,349**
 49. Lefkovich E, Rigo J, Szita B, Talabér J, Kecskemeti A, **Kovacs I**, Baji I. Relevance of anxiety in the perinatal period: prospective study in a Hungarian sample. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2018;39:220-227. **IF:1,900**
 50. Fülep C, **Kovács I**, Kránitz K, Erdei G. Correlation-based evaluation of visual performance to reduce the statistical error of visual acuity. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* 2017;34:1255-1264. **IF: 1,566**
 51. Gergely R, **Kovács I**, Schneider M, Resch M, Papp A, Récsán Z, Nagy ZZ, Ecsedy M. Mineralocorticoid Receptor Antagonist Treatment in Bilateral Chronic Central Serous Chorioretinopathy: a Comparative Study of Exudative and Nonexudative Fellow Eyes. *Retina.* 2017;37:1084-1091. **IF: 4,013**
 52. Lasta M, Mihaltz K, Kovacs I, Vecsei-Marlovits PV. Effect of Spherical Aberration on the Optical Quality after Implantation of Two Different Aspherical Intraocular Lenses. *J Ophthalmol.*

- 2017: Paper 8039719. 6 **IF: 1,78**
53. Bianchi E, Ripandelli G, Taurone S, Feher J, Plateroti R, **Kovacs I**, Magliulo G, Orlando MP, Micera A, Battaglione E, Artico M. Age and diabetes related changes of the retinal capillaries: An ultrastructural and immunohistochemical study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29:40-53. **IF: 2,347**
 54. **Kovács I**, Miháltz K, Kránitz K, Juhász É, Takács Á, Dienes L, Gergely R, Nagy ZZ. The accuracy of machine learning classifiers using bilateral tomography and topography data from Scheimpflug camera for identifying eyes with preclinical signs of keratoconus. *J Cat Refr Surg*. 2016;42:275-283. **IF: 2,687**
 55. Gergely R, **Kovács I**, Sándor G, Nagy ZZ, Ecsedy M. Mineralokortikoid-antagonista kezelés krónikus centrális serosus chorioretinopathiában. *Szemészet*. 2016;153:175-180.
 56. Miháltz K, **Kovács I**, Weingessel B, Vecsei-Marlovits P. Ocular wavefront aberrations and optical quality in diabetic macular edema. *Retina*. 2016;36:28-36. **IF: 3,700**
 57. Bianchi E, Ripandelli G, Feher J, Plateroti AM, Plateroti R, **Kovacs I**, Plateroti P, Taurone S, Artico M. Occlusion of retinal capillaries caused by glial cell proliferation in chronic ocular inflammation. *Folia Morphol*. 2015;74:33-41. **IF: 0,524**
 58. Nagy ZZ, Kiss HJ, Takács ÁI, Kránitz K, Czakó C, Filkorn T, Dunai Á, Sándor GL, **Kovács I**. Results of femtosecond laser-assisted cataract surgery using the new 2.16 software and the SoftFit® Patient Interface. *Orv Hetil*. 2015 Feb 1;156:221-225.
 59. Dienes L, Kránitz K, Juhász É, Gyenes A, Takács Á, Miháltz K, Nagy ZZ, **Kovács I**. Evaluation of intereye corneal asymmetry in patients with keratoconus. A Scheimpflug imaging study. *PLOS One*. 2014;9:e108882. **IF: 3,534**
 60. Ecsedy M, **Kovacs I**, Mihaltz K, Reccsan Z, Szigeti A, Juhasz E, Nemeth J, Nagy ZZ. Scheimpflug imaging for long-term evaluation of optical components in hungarian children with a history of preterm birth. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2014;51:235-41. **IF: 0,731**

61. Kránitz K, **Kovács I**, Miháltz K, Sándor GL, Juhász É, Gyenes A, Nagy ZZ. Changes of corneal topography indices after corneal collagen cross-linking therapy in progressive keratoconus assessed by Scheimpflug-camera. *J Refract Surg.* 2014;30:154-158. **IF: 2,781**
62. Nagy ZZ, Takacs AI, Filkorn T, Kranitz K, Gyenes A, Juhász E, Sándor GL, **Kovacs I**, Juhasz T, Slade S. Complications of femtosecond laser assisted cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40:20-28. **IF: 2,552**
63. Kránitz K, Takács Á, Gyenes A, Filkorn T, Gergely R, **Kovacs I**, Nagy ZZ. Femtosecond laser assisted cataract surgery in management of phacomorphic glaucoma – case report. *J Refract Surg.* 2013;29:645-8. **IF: 2,781**
64. **Kovács I**, Kránitz K, Sándor GL, Donnenfeld ED, Nuijts RM, Nagy ZZ. The effect of femtosecond laser capsulotomy on the development of posterior capsule opacification. *J Refr Surg.* 2014;30:154-158. **IF: 2,781**
65. Kránitz K, **Kovács I**, Miháltz K, Sándor G, Németh J, Knorz M, Nagy ZZ. Corneal changes in progressive keratoconus after cross-linking therapy assessed by Scheimpflug-camera. *J Refract Surg.* 2012;28:645-9. **IF: 2,541**
66. Nagy ZZ, Ecsedy M, **Kovács I**, Takács Á, Tátrai E, Somfai GM, Knorz MC, Cabrera DeBuc. Macular morphology assessed by OCT image segmentation after femtosecond laser assisted and standard cataract surgery. *J Cat Refr Surg.* 2012;38:941-6. **IF: 2,264**
67. Filkorn T, **Kovács I**, Takács Á, Horváth É, Knorz M, Nagy ZZ. Comparison of IOL power calculation and refractive outcome after laser refractive cataract surgery with a femtosecond laser and after conventional phacoemulsification. *J Refract Surg.* 2012;28:540-4. **IF: 2,541**
68. Takács Á, **Kovács I**, Miháltz K, Filkorn T, Korz M, Nagy ZZ. Effect of femtosecond laser – assisted refractive cataract surgery on central corneal volume and endothelial cell count. *J Refract Surg.* 2012;28:387-91. **IF: 2,541**

69. Miháltz K, Knorz M, Alió J, Takács A, Kránitz K, **Kovács I**, Nagy ZZ. Internal aberrations and optical quality after femtosecond laser cataract surgery. *J Refract Surg.* 2011;27:711-6. **IF: 2,541**
70. Fehér J, **Kovács I**, Balacco Gabrieli C. Role of gastrointestinal inflammations in the development and treatment of depression. *Orv Hetil.* 2011;152:1477-85.
71. **Kovács I**, Miháltz K, Ecsedy M, Németh J, Nagy ZZ. The role of reference body selection in calculating posterior corneal elevation and prediction of keratoconus using rotating Scheimpflug camera. *Acta Ophthalmol.* 2011;89:251-6. **IF: 2,629**
72. **Kovács I**, Miháltz K, Németh J, Nagy ZZ. Anterior chamber characteristics of keratoconus assessed by rotating Scheimpflug imaging. *J Cataract Refr Surg.* 2010;36:1101-1106. **IF: 2,942**
73. Miháltz K, **Kovács I**, Kránitz K, Erdei G, Németh J, Nagy ZZ. Mechanism of aberration balance and the effect on retinal image quality in keratoconus: optical and visual characteristics of keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37:914-22.
74. Miháltz K, **Kovács I**, Takács A, Nagy ZZ. Evaluation of keratometric, pachymetric, and elevation parameters of keratoconic corneas with pentacam. *Cornea.* 2009;28:976-80.
75. Németh J, Maneschg O, **Kovács I**. A posztoperatív endophthalmitis magyarországi adatai 2000 és 2007 között. *Szemészet.* 2011.
76. Kránitz K, Takács Á, Miháltz K, **Kovács I**, Knorz MC, Nagy ZZ. Femtosecond Laser Capsulotomy and Manual Continuous Curvilinear Capsulorhexis Parameters and its Effect on Intraocular Lens Centration. *J Refract Surg.* 2011;27:558-63. **IF: 2,541**
77. Nagy ZZ, Kránitz K, Takács Á, Miháltz K, **Kovács I**, Knorz MC. Comparison of Intraocular Lens Decentration Parameters After Femtosecond and Manual Capsulotomies. *J Refract Surg.* 2011;27:564-9. **IF: 2,541**
78. Ecsedy M, Miháltz K, **Kovács I**, Takács Á, Filkorn T, Nagy ZZ. The effect of femtolaser cataract surgery on the macula. *J Refract Surg.* 2011;27:717-22. **IF: 2,541**
79. Fehér J, **Kovács I**, Corrado BG. Csukamájolaj. Egy természetes D-

- vitamin az egészség megőrzésére. *Orv Hetil.* 2011;152:323-330.
80. Miháltz K, **Kovács I**, Erdei G, Németh J, Nagy ZZ. The mechanism of aberration balance and its effect on retinal image quality in keratoconus. *J Cataract Refr Surg.* 2011. 2011;37:914-22. **IF: 2,264**
 81. Kránitz K, Miháltz K, **Kovács I**, Takács Á, Nagy ZZ. A hullámfront-aberrációk szerepe a keratoconus diagnosztikájában. *Szemészet.* 2010;147:4-7.
 82. **Kovács I**. Az időskori makula degeneráció kezelési lehetőségei napjainkban. *Semmelweis Egyetemi Lap.* 2009.
 83. Miháltz K, Kránitz K, **Kovács I**, Takács Á, Németh J, Nagy ZZ: Shifting of the line of sight in keratoconus measured by a Hartmann-Shack sensor. *Ophthalmology.* 2010;117:41-48. **IF: 5,017**
 84. Mihaltz K, **Kovacs I**, Takacs A, Nagy ZZ. Evaluation of keratometric, pachymetric and elevation parameters of keratoconic corneas with Pentacam. *Cornea.* 2009;28:976-80. **IF: 2,106**
 85. **Kovács I**, Németh J. Szemfertőzések és kezelési lehetőségeik. *Medicus Anonymus.* 2008;16:23-26.
 86. **Kovács I**, Németh J. A vörös szem okai és kezelési lehetőségei, a száraz szem. *Medicus Anonymus.* 2008;16:16-18.
 87. Fehér J, Kovács B, **Kovács I**, Schwöller M, Gabrieli CB. Metabolic therapy for early treatment of age-related macular degeneration. *Orv Hetil.* 2007;148:2259-68.
 88. Bronzetti E, Artico M, **Kovacs I**, Felici LM, Vignone D, D'Ambrosio A, Forte F, Rosa DL, Feher J. Immunohistochemical localization of neurotransmitters and neurotrophins in the retina of rats electrically stimulated at the Gasserian ganglion. *Eur J Histochem.* 2007;51:251-60. **IF: 1,261**
 89. Ferencz M, Somfai GM, Farkas Á, **Kovács I**, Lesch B, Récsán Z, Nemes J, Fiedler O, Salacz G. Functional assessment of the possible toxicity of indocyanine green dye in macular hole surgery. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:765-70. **IF: 2,393**
 90. **Kovacs I**, Ferencz M, Nemes J, Somfai GM, Salacz G, Recsan Z. Intraocular lens calculation error from resolved macular edema following combined cataract surgery and pars plana vitrectomy. *Acta*

Ophthalmologica Scandinavica. 2007;85:88-91. **IF: 1,581**

9. ÖSSZESÍTETT SZCIENTOMETRIAI ADATOK

Tudományos közlemények	Száma		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Tudományos folyóiratcikk²	113			
szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű		64	2823	3135
szakcikk hazai idegen nyelvű		2	0	0
szakcikk magyar nyelvű		23	19	28
szakcikk sokszerzős, érdemi szerzőként ³		1	0	14
összefoglaló közlemény		21	291	332
rövid közlemény		2	0	0
II. Könyvek	0			
a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként	0			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv		0	0	0
b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként	0			
idegen nyelvű		0		
magyar nyelvű		0		
bb) Felsőoktatási tankönyv		0		
III. Könyvrészlet	8			
idegen nyelvű		5	1	1
magyar nyelvű		3	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvrészlet		0	0	0
IV. Konferenciaközlemény⁴	0			
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)		0	0	0
Tudományos közlemények összesen (I.-IV)		121	3134	3510
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	121		3134	3510
V. További tudományos művek	177			
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságu folyóiratban megjelent teljes folyóiratcikkeket is		173	5	10
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok		2	0	0
Ótálmak (szabadalmak)		2	0	0
VI. Hivatkozott absztraktok⁵	2		2	2
Összes hivatkozás¹			3141	3522
Hirsch index⁶	33			
g index⁶	59			
Speciális tudánymetriai adatok	Száma	Összes hivatkozás		
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	16	549		
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	23	350		
A tudományos fokozat (PhD 2006) elnyerése utáni teljes tudományos folyóiratcikkek száma	105	2996		
Az utolsó 10 év (2015-) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	69	1044		
A legmagasabb hivatkozottságu közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	320	9,09%		
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben		144		
jelentés, guideline	0	0		
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő ⁷	1	85		

10. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni hálámat mindenekelőtt **Nagy Zoltán Zsolt** akadémikusnak, intézetvezető professzornak, akinek támogatása végigkísérte szakmai pályafutásomat. Köszönettel tartozom **Fehér János** professzornak is, aki felkeltette érdeklődésemet a téma iránt, és mindig számíthattam tanácsaira, ötleteire kutatásaim során. Hálás vagyok **Németh János** professzornak is a támogatásáért. **Szolicsányi János** akadémikusnak és **Pintér Erika** professzornak szintén köszönettel tartozom a doktori munkám vezetéséért, valamint későbbi szakmai pályafutásom figyelemmel kíséréséért. Külföldi partnereim közül köszönöm **Carlos Belmonte**, **Juana Gallar** és **Mari-Carmen Acosta** professzoroknak (Alicante, Spanyolország) a gyümölcsöző együttműködést. Az alicantei kutatócsoportból hálás vagyok **Carolina Luna** és **Susanna Quirce** PhD hallgatóknak, valamint **Viktor Meseguer**, **Nicolas Cuenca** és **Xavier Gasull** kutató társaimnak az elektrofiziológiai vizsgálatokban és morfológiai értékelésekben nyújtott segítségükért.

Köszönettel tartozom továbbá **Dienes Lóránt** PhD hallgatónak a klinikai vizsgálatokban, mérések elvégzésében, valamint a kéziratok elkészítésében végzett kitartó munkájáért. A PhD-hallgatók közül köszönöm **Czakó Ceciliának** és **Gyenes Andreának** a számos kísérlet sorozatban való alkotó részvételüket. Egy-egy projektben való együttműködésért hálás vagyok **Kiss Huba**, **Szepessy Zsuzsa** és **Csorba Anita** kollégáimnak. Az intézeti asszisztensek közül **Oláh Anikónak** szeretném megköszönni a keratoconusos betegek vizsgálatában nyújtott segítségét. Köszönet illeti az OTKA-t is a kutatásokhoz biztosított anyagi támogatásért.

Külön köszönöm édesapámnak, **Kovács Bálint** professzornak, aki a természet iránti érdeklődést felkeltette bennem, és példamutató szakmai igényességével mindig utat mutatott számomra. Végül, de nem utolsósorban **feleségemnek** tartozom hálával a támogató hozzáállásáért és végtelen türelméért, amellyel lehetővé tette számomra, hogy időt szenteljek tudományos munkámnak.