

Szemészeti mikrovaskuláris és neurodegeneratív eltérések
epizódikus migrénben

Doktori (Ph.D.) - értekezés tézisei

Dr. Patzkó Ágnes

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos
Programvezető: Prof. Dr. Vereczkei András
Témavezető: Dr. Szalai Eszter
Társtémavezető: Prof. Dr. Pfund Zoltán



Pécsi Tudományegyetem, OGYDHT Pécs

2025

1. Bevezetés: a migrén és szemészeti vonatkozásai

A migrén az elsődleges fejfájások közül a legismertebb, az összes fejfájás mintegy 20 százalékát teszi ki [1]. Típusos formájában lüktető fájdalommal jelentkezik; gyakran társul hányingerrel, hányással; foto- és fonofóbiával. A fejfájások aktuális nemzetközi klasszifikációja (ICHD III) szerint a féloldalon jelentkező fejfájás a migrén egyik fő diagnosztikus kritériuma [2]. A migrén az 50 év alattiak körében a rokkantsággal leélt évek vezető okaként szerepel, világszerte több mint 1 milliárd embert betegít meg [3].

A migrén kialakulása - az egyik legszélesebb körben elfogadott elmélet szerint - a trigeminovaskuláris rendszer aktivációjához köthető [4], melynek ismétlődő ingerlése strukturális és funkcionális változásokhoz vezet mind a központi-, mind a perifériás idegrendszerben [5]. A háromosztatú ideg látja el a szaruhártya bazális plexusát, amely a fájdalom érzékeléséért és a könnyfilm jellemzőiért felelős. Az in vivo konfokális mikroszkópia (IVCM) alkalmas a szaruhártya szerkezetének vizsgálatára, lehetővé teszi a szemfelszín nagy felbontású értékelését és kvantitatív elemzését sejtszinten. Az irodalomból ismertek a szaruhártya szubbazális idegplexusának szerkezeti változásai és a Langerhans-sejtek (dendritikus sejtek, DC) számának növekedése epizódikus vagy krónikus migrénben szenvedő betegekben [6,7].

A migrén vaszkuláris komplikációi közül ismert a fehérállományi hyperintenzitások számának fokozódása [8]. A vazospasztikus etiológia alapján az utóbbi időben több szerző is leírta nem csupán az agyi vérátáramlás eltéréseit, hanem a retina, a chorioidea és a látóideg keringésének változását és ennek lehetséges neurodegeneratív következményeit is [9]. Kutatásunkban optikai koherencia tomográfia (OCT), és OCT angiográfia (OCTA) segítségével elemeztük a retina valamint a látóidegfő struktúráját és keringését.

2. Célkitűzés

A szaruhártya átlátszósága és a szemfenéki erek vizsgálhatósága miatt az emberi szem egyedülálló lehetőséget ad a neurovaszkuláris és immunrendszeri változások tanulmányozására in vivo. A nem invazív képalkotó módszerek fejlődésével célunk korai biomarkerek leírása, melyek hozzájárulhatnak a magas rizikójú betegek kiszűréséhez, a szövődmények időben történő felismeréséhez és a további morbiditás megelőzéséhez.

Epizódikus migrénben szenvedő betegekben a szaruhártya ultrastrukturális változásait kívántuk értékelni, beleértve a szaruhártya szubbazális idegrostjainak morfológiáját, a dendritikus sejtek sűrűségét és területét in vivo konfokális mikroszkópia segítségével. Továbbá, a talált elváltozásokat korreláltatni kívántuk a könnyfilm paramétereivel egy új képalkotó eszköz (LacryDiag) alkalmazásával. Az ismert migrénes központi idegrendszeri neurovaszkuláris eltérések tükrében, kvantitatívan elemezni kívántuk a makuláris keringést és a látóidegfő strukturális változásait, figyelembe véve a migrénes fejfájás oldaliságát és az MR vizsgálaton leírt fehérállományi léziókat (WMH).

Hipotézisek:

1. Az in vivo konfokális mikroszkópiával ábrázolható változások a cornea idegrostrétegében és a sejtes alkotóelemekben összefüggésben állnak az epizódikus migrén súlyosságával és fennállásának időtartamával.
2. A könnyfilm paraméterek a beidegzés változásának függvényében eltérnek epizódikus migrénes betegekben a normál populációtól, a migrénben ismerten gyakoribb száraz szem zavaró hatásának kiküszöbölése után is.
3. Az OCT-vel észlelt neurodegeneráció és az OCT-angiográfiával észlelt kapilláris plexus anomáliák a migrén korai stádiumában kimutathatók és az elváltozások súlyossága az alapbetegség oldaliságával és stádiumával korrelál.
4. Az OCT-vel és az OCT-A-val detektált neurovaszkuláris eltérések a migrén potenciális szövődményeinek korai indikátorai lehetnek, új biomarkerként szolgálhatnak

3. Betegek és módszerek

3.1. Beteganyag

A vizsgálatba bevont migrénes betegek 2022 júliusa és 2023 áprilisa között kerültek a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Neurológiai Klinika Fejfájás Ambulanciáján kivizsgálásra, és a fejfájások aktuális nemzetközi klasszifikációja (ICHD III) szerint megfeleltek az epizódikus migrén kritériumainak.

A szemészeti vizsgálatok retrospektív elemzésekor azokat a betegeket választottuk be az egészségügyi betegnyilvántartó rendszerből (e-MedSolution és Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Tér), akiknek nem volt súlyos társbetegségük, amely befolyásolhatta volna a szaruhártya állapotát, illetve a retina keringését és a látóidegfő paramétereit. A betegség fennállásának időtartama alapján 3 kategóriába soroltuk betegeinket (0-10 év, 11-20 év, >20 év). Átfogó szemészeti vizsgálatot végeztünk interiktálisan, beleértve a látásélességet, az intraokuláris nyomást, az elülső szegmens és a szemfenék vizsgálatát, valamint a szemfelszín, és a szemfenék képalkotó vizsgálatait (in vivo konfokális mikroszkópia, OCT, OCTA). A kontroll egyének kórtörténetében nem szerepelt szisztémás vagy szemészeti betegség, illetve műtét sem.

Eredményeink elemzése során a beteg adatokat anonimizáltuk és kódolás után az adatokat egy, csupán a kutatásban résztvevők által hozzáférhető adatbázisban tároltuk. A felsorolt vizsgálatok módszertana az irodalomban leírtaknak megfelel, a kutatási terv összeállítása a hatályos jogszabályoknak és a Helsinki Deklarációban megfogalmazottaknak megfelelően történt. A betegek bevonása a Regionális Kutatás Etikai Bizottság engedélyével történt (Ügyiratszám: 9535-PTE 2023). "A szemfelszíni funkcionális egység vizsgálata epizódikus migrénben" vizsgálatunkba 44 migrénes beteg 87 szemét vontuk be és hasonlítottuk össze 25 korazonos egészséges önkéntes 25 szemével. „A retina és a látóidegfő neurovaszkuláris eltérései epizódikus migrénben” tanulmányunkba 65 személy, 40 epizódikus migrénben szenvedő beteg és 25 korazonos kontroll személy került be. Harminc, egyoldali dominanciájú migrénben szenvedő beteget vontunk be a további statisztikai elemzésbe. A migrén által dominánsan érintett oldal adatait összehasonlítottuk a kontralaterális adatokkal, valamint az egészséges kontrollokkal. Összesen 31 migrénes betegnél készült agyi MR vizsgálat (Siemens Trio Tim 3T MR, 12 csatornás fejtekercs).

3.2. Alkalmazott szemészeti vizsgálómódszerek

A szaruhártya idegrostjainak elemzését és az immunogenitásban szerepet játszó dendritikus sejtek analizálását in vivo konfokális mikroszkópiával (IVCM) végeztük. Az IVCM egy nagy felbontású, nem invazív képalkotó és diagnosztikai eszköz a szaruhártya mikroszerkezetének vizsgálatára, mely sejtszintű leképezést tesz lehetővé [10].

Az optikai koherencia tomográfia (OCT) és az OCT angiográfia (OCTA) szintén nem invazív vizsgáló eljárások, melyekkel a retina valamint a látóidegfő szerkezete és keringése kontrasztanyag adása nélkül ábrázolható és elemezhető.

Az innovatív A LacryDiag® komplex könnyfilm diagnosztika elvégzésére képes új, nem invazív műszer [11], mellyel vizsgálatunkban az alsó könnymeniszkusz magasságát, a lipidréteg és a Meibom mirigyek jellemzőit, és a nem invazív könnyfilm felszakadási időt (NIBUT) határoztuk meg.

3.3. Statisztikai elemzés

Az adatokat az SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY) program segítségével elemeztük és ábráztuk. Meghatároztuk az átlagot, a szórást (SD) és az átlag 95%-os konfidenciaintervallumát (95% CI). Az adatok normál eloszlásának vizsgálatához Kolmogorov-Smirnov tesztet végeztünk. Mivel az adatok eloszlása nem követte a Gauss-eloszlást, nem-parametrikus Mann-Whitney U-tesztet végeztünk a migrénes betegek és a kontrollok adatainak összehasonlítására. Az alcsoportok elemzéséhez varianciaanalízist (ANOVA), a kétváltozós korrelációelemzéshez Spearman-féle rangkorrelációt alkalmaztuk. A migrénes betegek dominánsan érintett oldalát Wilcoxon-teszt segítségével hasonlítottuk össze a kontralaterális oldallal. Többszörös logisztikus regressziót alkalmaztunk a száraz szemnek a szaruhártya paraméterekre gyakorolt zavaró hatásának kiküszöbölésére. Statisztikailag szignifikánsnak tekintettük az eredményt, amennyiben a p érték 0,05-nél kisebb volt.

4. Eredmények

4.1. A szemfelszíni funkcionális egység vizsgálata epizódikus migrénben

Vizsgálatunkba 44 migrénes beteg (7 férfi és 37 nő) 87 szemét vontuk be (átlagéletkor $33,23 \pm 11,41$ év, 18 és 59 év között), és 25 egészséges önkéntes (6 férfi és 19 nő) 25 szemével hasonlítottuk össze (átlagéletkor $30,16 \pm 12,59$ év, 22 és 79 év között, $p = 0,190$). Valamennyi beteg epizódikus migrénben szenvedett, a betegség átlagos időtartama $16,02 \pm 11,17$ év, a havi rohamgyakoriság pedig $4,37 \pm 0,86$ volt.

A szaruhártya szubbazális idegrostjait in vivo konfokális mikroszkópiával vizsgálva a migrénes csoportban a kontrollokhoz képest nem volt szignifikáns különbség az idegrost paraméterekben (idegrost denzitás, - hossz, - terület, - szélesség, - elágazódási sűrűség, fraktális dimenzió). Azonban a szaruhártya dendritikus sejt-sűrűségének ($p < 0,0001$) és -területének ($p < 0,0001$) szignifikáns növekedését találtuk a migrénes betegeknél az egészséges önkéntesekhez képest. Továbbá a dendritikus sejtek sűrűsége pozitívan korrelált a havi rohamgyakorisággal ($r = 0,307$; $p = 0,005$).

A könnyfilm paramétereit elemezve a Meibom mirigyek területének szignifikánsan nagyobb veszteségét találtuk a felső szemhéjon a migrénes betegeknél ($p = 0,005$). A száraz szem lehetséges zavaró hatását többszörös lineáris regresszió segítségével kiküszöbölve a szaruhártya-paraméterekben a migrénes - és a kontrollcsoport között talált különbségekre; egyik kovariáns sem volt statisztikailag szignifikáns hatással a kapott eredményekre.

4.2. A retina és a látóidegfő neurovaszkuláris eltérései epizódikus migrénben

40 epizódikus migrénben szenvedő beteg (6 férfi 34 nő) 80 szemének vizsgálata történt (átlagéletkor $31,75 \pm 10,74$ év, 18-59 év között). A dominánsan érintett oldal 22 betegnél a jobb oldal, 8 betegnél a bal oldal volt; 10 beteg kétoldali érintettséget mutatott. A harminc egyoldali dominanciájú beteget (5 férfi és 25 nő; átlagéletkor $31,67 \pm 9,54$ év, 18-49 év között) vontunk be a további statisztikai elemzésbe, és 25 egészséges önkéntes (5 férfi és 20 nő, átlagéletkor $34,4 \pm 12,11$ év 18-59 év között; $p = 0,361$) 25 véletlenszerűen kiválasztott szemével hasonlítottuk össze. A migrén

fennállásának átlagos időtartama $14,45 \pm 10,93$ év, a havi rohamgyakoriság pedig $4,21 \pm 3,70$ volt. Tizenkét betegnél rendszeresen jelentkezett vizuális aura, és 6 betegnél mutattak ki WMH-kat az MR-vizsgálatokon.

A migrénes betegek domináns oldalát a kontrollokkal OCTA-val összehasonlítva az érsűrűség szignifikáns csökkenést mutatott mind a felületes-, mind a mély kapilláris plexus központi zónájában ($p=0,01$; $p=0,004$). A felső, alsó, nazális és temporális kvadránsok tekintetében nem találtunk szignifikáns eltérést. Továbbá, a foveális avaszkuláris zóna (FAZ) területe szignifikánsan megnagyobbodott ($p=0,04$). Optikai koherencia tomográfiával mérve a ganglion-sejtkomplex vastagsága is szignifikánsan csökkent a központi gyűrűben (GCL + $p=0,042$, GCL ++ $p=0,029$). A migrén fennállásának időtartama fordított korrelációt mutatott a felszínes kapilláris hálózat vaszkuláris denzitásával a nazális kvadránsban ($p=0,016$; $r=-0,445$). valamint a mély kapilláris hálózat érdenzitásával minden régióban (DCP felső kvadráns $p=0,004$, $r=-0,519$; DCP alsó kvadráns $p=0,004$, $r=-0,519$; DCP nazális kvadráns $p=0,006$, $r=-0,496$; DCP temporális kvadráns $p=0,005$, $r=-0,508$; DCP központi zóna $p<0,001$, $r=-0,634$). A betegek életkora és a rohamgyakoriság nem korrelált a vizsgált vaszkuláris paraméterekkel. A látóidegfőt OCT-vel értékelve, a domináns oldalon az iderost réteg vastagsága a temporális kvadránsban ($p=0,021$) és az Elschmig határhártya átmérője ($p=0,035$) szignifikáns csökkenést mutattak a kontrollokhöz viszonyítva, míg a másik 3 kvadránsban az idegrost réteg vastagságában és a további látóidegfő paraméterekben nem találtunk szignifikáns különbséget.

A következőkben a migrénes betegek domináns és nem domináns oldala közötti eltéréseket elemeztük. Az érsűrűség szignifikánsan csökkent a domináns oldalon a mély kapilláris hálózat alsó ($p=0,04$) és temporális kvadránsaiban ($p=0,023$), és csökkenő tendenciát mutatott a felszínes kapilláris hálózat temporális kvadránsában ($p=0,064$) a nem domináns oldalhoz viszonyítva. A ganglionsejt-réteg ++ belső gyűrű vastagsága szignifikánsan vékonyabbnak bizonyult a domináns oldalon ($p=0,046$). A látóidegfő paramétereit illetően nem találtunk szignifikáns eltérést. Hasonlóképpen nem volt kimutatható szignifikáns különbség aura vagy fehérállományi hyperintenzitások jelenlétében a domináns és nem domináns oldal között, illetve a migrénes rohamok gyakorisága vagy a migrén fennállásának időtartama alapján meghatározott 3 alcsoport domináns oldalának értékelésekor sem.

5. Megbeszélés

5.1. A szemfelszíni funkcionális egység vizsgálata epizódikus migrénben

A trigeminális ideg meghatározó szerepet játszik a szemfelszíni funkcionális egység működésében. Többek között biztosítja a szaruhártya és a kötőhártya szenzoros beidegzését, szabályozza a könnytermelést [12]. Az *in vivo* corneális konfokális mikroszkópia lehetővé teszi a szaruhártya részletes szerkezeti leképezését, a korábban leírtaknak megfelelően kiváló korrelációt mutat az immunhisztokémiával a dendritikus sejtek sűrűségének meghatározásában a humán szaruhártyában [10]. A közelmúltban végzett tanulmányok számos esetben, többek között száraz szem betegség [13], fertőzőes eredetű keratitisz [14], szisztémás autoimmun betegségek [15,16] és súlyos akut légzőszervi szindrómát okozó koronavírus-2 (SARS-CoV-2) fertőzést követően is jelentősen megnövekedett dendritikus sejt sűrűséget írtak le [17]. Egy aktuális metaanalízis szerint a szaruhártya központi részének átlagos DC-sűrűsége $26,4 \pm 13,6$ sejt/mm² egészséges személyekben [18], mely jól korrelál vizsgálatunk eredményeivel. Az egészséges kontrollokhoz képest a DC-sűrűség a migrénes betegekénél több mint háromszorosára nőtt. Korábban leírásra került a dendritikus sejtek aggregációja a szaruhártya szubbazális idegeinek közvetlen közelében 10 migrénes betegnél [7]. Tanulmányunk megerősítette ezt az eredményt nagyobb esetszám mellett. Ezen felül a DC-területet szignifikáns növekedését találtunk, amely a dendritikus sejtek aktiválódására utal. Ezek a változások a perifériás trigeminális rendszer területén zajló gyulladásos folyamatok általános aktiválódását jelzik. Korábbi tanulmányok igazolták, hogy a dendritikus sejtek a T-sejtekre gyakorolt hatásukon keresztül részt vesznek a nocicepció és a fájdalom modulációjában [19]. A trigeminális idegrostok dendritikus sejtek által közvetített gyulladása szerepet játszhat a nocicepció és a gyulladás pozitív visszacsatolási ciklusában migrénben. Mivel a dendritikus sejtek területe korrelált a havi rohamgyakorisággal, érdemes lenne a betegeket longitudinálisan követni, vagy akár egy bizonyos terápia alatt a neuroinflammáció változásait a szaruhártyán is nyomon követni. A CGRP-gátló gyógyszereket széles körben alkalmazzák a migrén megelőzésére. Kimutatták, hogy a CGRP szintje emelkedett migrénes betegek könnyfilmjében interiktálisan is az egészséges kontrollokhoz viszonyítva [19]. Tudva,

hogy a dendritikus sejtek CGRP-t expresszálnak [20], nagyobb sűrűségük és aktivált állapotuk jól korrelál a könnyfilmben korábban leírt emelkedett CGRP-szintekkel.

A tanulmányunkban használt átfogó könnyfilm-képalkotó eszköz a Meibom mirigyek területének szignifikánsan nagyobb mértékű csökkenését mutatta ki a felső szemhéjon. A megváltozott meibográfiás pontszám jellemző lehet a Meibom mirigyek diszfunkciójára. Egy aktuális metaanalízis arra a következtetésre jutott, hogy a migrénes fejfájás összefügg a száraz szem betegség magasabb kockázatával, így a fejfájás a száraz szem betegség független kockázati tényezőjének tekinthető [21].

Összefoglalva, eredményeink arra utalnak, hogy a migrénes betegek szaruhártyájában a neuroinflammáció jelenléte érinti a perifériás trigeminális rendszert. A szubbazális plexust körülvevő dendritikus sejtek részt vehetnek a fájdalom kiváltásában és modulációjában migrénben. A szaruhártya patológiájában tükröződő változások hozzájárulhatnak a migrén patogenezisének megértéséhez.

5.2. A retina és a látóidegfő neurovaszkuláris eltérései epizódikus migrénben

Az OCT-technológia közelmúltbeli fejlődése lehetővé teszi a hátsó szegmens gyors, nem invazív és részletes leképezését, többek között migrénes betegek szemfenéki keringési változásainak kvantitatív elemzését. Korábbi tanulmányok arra utalnak, hogy a megváltozott retrobulbáris keringés szerepet játszik a migrén etiológiájában; feltehetőleg az arteria centralis retinae és arteriae ciliares posteriores ágrendszerében a migrénes roham alatt és interictálisan is uralkodó megnövekedett ellenállás miatt [22]. Egy esettanulmány egy vizuális aurával járó migrénes roham alatt a retinális erek szűkülését valamint csökkent felületes és mély foveális vaszkuláris denzitást mutatott ki [23]. Következésképpen, a látóidegfő vérellátásának átmeneti, de ismétlődő csökkenése, ischaemiás ganglionsejt-halálhoz vezethet [24]. A leírtaknak megfelelően epizódikus migrénes betegeinknél szignifikánsan csökkent vaszkuláris denzitást találtunk mind a felületes, mind a mély kapilláris plexus központi zónájában. Strukturális következményként a ganglionsejt-réteg (GCL+, GCL++) centrális zónájában a vastagság jelentős csökkenése volt dokumentálható. Eredményeink megerősítik az aurával társuló migrénes betegeknél leírásra került szignifikánsan megnagyobbodott FAZ jelenlétét is [25]. Romozzi és munkatársai felvetették, hogy a retinát érintő mikroangiopátia az ismétlődő mikrovaszkuláris

károsodás eredménye [25]. A mi eredményünk, miszerint a migrén fennállásának időtartama inverz korrelációt mutat a felszínes és mély kapilláris plexus érdenzitásával, alátámasztja ezt az elképzelést. Eredményeinkhez hasonlóan Altunisk és munkatársai sem találtak szignifikáns különbséget a fehérállományi hyperintenzitással járó, illetve nem járó; valamint aurával társuló és nem társuló migrénes betegek OCT paraméterei között [26].

A migrénes betegeknél mind a domináns, mind a kontralaterális oldalon szignifikáns csökkenést találtunk a temporális idegrostréteg vastagságában. A migrénes betegek idegrostréteg vastagságának változásait széles körben vizsgálták spectral domain OCT-vel; a különböző vizsgálatokból származó adatok azonban nem homogének. Martinez és munkatársai a mi eredményeinkhez hasonlóan a temporális idegrostréteg vastagságának jelentős csökkenését írták le [27].

A látóideg intraokuláris része 1,0 mm hosszú, és a látóideg felszínétől a sclera hátsó pereméig terjed. Az OCT legújabb fejlesztései révén, a swept source technológiát alkalmazva, a látóidegfő morfológiai paramétereit is számszerűsíteni lehet. Vizsgálatunkban a pre-sclerális neurális csatorna paramétereit mértük. A migrénes betegek domináns oldalán szignifikánsan alacsonyabb Elschnig határhártya átmérő értékeket találtunk az egészséges kontrollokhoz viszonyítva. Sahan és munkatársai a látóideg kvantitatív rugalmassági modulusának segítségével mutatták ki a látóideg fokozott rigiditását migrénben az egészséges kontrollokhoz képest, melyet a látóideg fibrózisa okozhat. Továbbá megállapították, hogy a látóideghüvely átlagos átmérője migrénben alacsonyabb a kontrollokhoz viszonyítva [28].

Irodalmi adatok a migrénes fejfájás oldaliságának jelentőségére utalnak a látórendszer kóros elváltozásaival összefüggésben. Gunes és munkatársai leírták az fejfájás oldaliságának megfelelően az idegrostréteg szignifikáns elvékonyodását az ellenoldalhoz képest [29]. Továbbá, a vizuális ingerekkel kiváltott funkcionális MR-válaszok interhemiszférikus különbségei oldalfixált migrénes aurában szenvedő betegeknél már az interiktális fázisban is kimutathatók [30].

6. Új eredmények összefoglalása, további tervek

Tudomásunk szerint a szemfelszíni funkcionális egységet elemző tanulmányunk az irodalomban ezidáig a legnagyobb epizódikus migrénben szenvedő betegekből álló kohorsz. A szaruhártya dendritikus sejtsűrűségének és a dendritikus sejtek területének jelentős növekedése volt kimutatható a migrénes betegeknél az egészséges önkéntesekhez képest, ami neuroinflammáció jelenlétére utal a szaruhártyában. A perifériás idegrendszerben kialakuló és a szaruhártya patológiájában tükröződő változások időben történő felismerése elengedhetetlen a migrén patogenezisének megértéséhez és a jövőbeli terápiák fejlesztéséhez.

A retina és a látóidegfő mikrovaszkuláris eltéréseinek vizsgálata során elsőként azonosítottunk bizonyos, a migrénes fejfájás oldaliságával összefüggő keringési és strukturális változásokat. További longitudinális vizsgálatok segíthetnek retinális paraméterek azonosításában, melyek az epizódikus migrén objektív mutatói.

A későbbiekben biomarkerek kidolgozását tervezzük, melyek a késői súlyos kardio- vagy cerebrovaszkuláris szövődményben szenvedő migrénesek korai azonosítását lehetővé teszik a szemfelszíni, illetve szemfenéki kép alapján. Ezáltal lehetővé téve a korai terápiaváltást és a morbiditás csökkentését.

7. Irodalomjegyzék

- 1 Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol.* 2008;7. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70062-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70062-0)
- 2 Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38:1–211.
- 3 Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, *et al.* Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J. Headache Pain.* 2018;19. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0846-2>
- 4 Ashina M, Hansen JM, Do TP, *et al.* Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting. *Lancet Neurol.* 2019;18. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30185-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30185-1)
- 5 Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain.* 2013;154:1–21.
- 6 Shetty R, Deshmukh R, Shroff R, *et al.* Subbasal nerve plexus changes in chronic migraine. *Cornea.* 2018;37. doi: 10.1097/ICO.0000000000001403.
- 7 Shen F, Dong X, Zhou X, *et al.* Corneal subbasal nerve plexus changes in patients with episodic migraine: An in vivo confocal microscopy study. *J Pain Res.* 2019;12:1489–95.
- 8 Trautinger A, Leél-Össy E, Kamson DO, *et al.* Risk factors of migraine-related brain white matter hyperintensities: An investigation of 186 patients. *J Headache Pain.* 2011;12:97–103.
- 9 Ascaso FJ, Marco S, Mateo J, *et al.* Optical coherence tomography in patients with chronic migraine: Literature review and update. *Front. Neurol.* 2017;8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00684>
- 10 Mayer WJ, MacKert MJ, Kranebitter N, *et al.* Distribution of antigen presenting cells in the human cornea: Correlation of in vivo confocal microscopy and immunohistochemistry in different pathologic entities. *Curr Eye Res.* 2012;37. doi: 10.3109/02713683.2012.696172
- 11 Tóth N, Szalai E, Rák T, *et al.* Reliability and clinical applicability of a novel

- tear film imaging tool. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259:1935–43.
- 12 Stern ME, Gao J, Siemasko KF, *et al*. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res*. 2004;78. doi: 10.1016/j.exer.2003.09.003
 - 13 Kheirkhah A, Rahimi Darabad R, Cruzat A, *et al*. Corneal epithelial immune dendritic cell alterations in subtypes of dry eye disease: A pilot in vivo confocal microscopic study. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56. doi: 10.1167/iov.15-17433
 - 14 Mocan MC, Irkec M, Mikropoulos DG, *et al*. In vivo confocal microscopic evaluation of the inflammatory response in non-epithelial herpes simplex keratitis. *Curr Eye Res*. 2012;37. doi: 10.3109/02713683.2012.707270
 - 15 Marsovszky L, Németh J, Resch MD, *et al*. Corneal Langerhans cell and dry eye examinations in ankylosing spondylitis. *Innate Immun*. 2014;20. doi: 10.1177/1753425913498912
 - 16 Marsovszky L, Resch MD, Németh J, *et al*. In vivo confocal microscopic evaluation of corneal Langerhans cell density, and distribution and evaluation of dry eye in rheumatoid arthritis. *Innate Immun*. 2013;19. doi: 10.1177/1753425912461677
 - 17 Kolkedi Z, Csutak A, Szalai E. Corneal Cellular and Neuroinflammatory Changes After SARS-CoV-2 Infection. *Cornea*. 2022;00:1–7.
 - 18 Mobeen R, Stapleton F, Chao C, *et al*. Corneal epithelial dendritic cell density in the healthy human cornea: A meta-analysis of in-vivo confocal microscopy data. *Ocul Surf*. 2019;17. doi: 10.1016/j.jtos.2019.07.001
 - 19 Luo J, Feng J, Liu S, *et al*. Molecular and cellular mechanisms that initiate pain and itch. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72. doi: 10.1007/s00018-015-1904-4
 - 20 Hosoi J, Murphy GF, Egan CL, *et al*. Regulation of Langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide. *Nature*. 1993;363. doi: 10.1038/363159a0
 - 21 Liu S, Dong H, Fang S, *et al*. Risk of dry eye in headache patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Med.* 2022;54. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2133165>
 - 22 Kara SA, Erdemoğlu AK, Karadeniz MY, *et al*. Color Doppler sonography of orbital and vertebral arteries in migraineurs without aura. *J Clin Ultrasound*.

- 2003;31. doi: 10.1002/jcu.10181
- 23 Bingöl Kızıltunç P, Atilla H. Vascular changes with optical coherence tomography angiography during aura of migraine: A case report. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31. doi: 10.1177/1120672119899900
- 24 Osborne NN, Melena J, Chidlow G, *et al*. A hypothesis to explain ganglion cell death caused by vascular insults at the optic nerve head: Possible implication for the treatment of glaucoma. *Br. J. Ophthalmol*. 2001;85. <https://doi.org/10.1136/bjo.85.10.1252>
- 25 Romozzi M, Cuffaro G, Rollo E, *et al*. Microvascular involvement in migraine: an optical coherence tomography angiography study. *J Neurol*. 2023;270. doi: 10.1007/s00415-023-11697-z
- 26 Altunisik E, Oren B. Retinal Neurovascular Structural Changes in Optical Coherence Tomography and the Relationship between These Changes and White Matter Hyperintensities in Patients with Migraine. *Eur Neurol*. 2021;84. doi: 10.1159/000518380
- 27 Martinez A, Proupim N, Sanchez M. Retinal nerve fibre layer thickness measurements using optical coherence tomography in migraine patients. *Br J Ophthalmol*. 2008;92. doi: 10.1136/bjo.2008.137471
- 28 Şahan MH, Doğan A, İnal M, *et al*. Evaluation of the optic nerve by strain and shear wave elastography in patients with migraine. *J Ultrasound Med*. 2019;38. doi: 10.1002/jum.14904
- 29 Gunes A, Demirci S, Tok L, *et al*. Is Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Change Related to Headache Lateralization in Migraine? *Korean J Ophthalmol*. 2016;30. doi: 10.3341/kjo.2016.30.2.134
- 30 Hougaard A, Amin FM, Hoffmann MB, *et al*. Interhemispheric differences of fMRI responses to visual stimuli in patients with side-fixed migraine aura. *Hum Brain Mapp*. 2014;35. doi: 10.1002/hbm.22361

8. Tudományos közlemények és kongresszusi összefoglalók jegyzéke

Értekezés alapjául szolgáló tudományos közlemények:

Patzkó Á., Csutak A, Tóth N, Kölkedi Z, Pfund Z, Kis-Jakab G, Bosnyák E, Rozgonyi R, Szalai E. Neurovascular changes of the retina and optic nerve head in episodic migraine. Sci. Rep. 2024 Aug 30;14(1):20243

Patzkó Á., Csutak A, Tóth N, Kölkedi Z, Pfund Z, Kis-Jakab G, Bosnyák E, Rozgonyi R, Szalai E. Analysis of the ocular surface functional unit in episodic migraine. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2024 May; 262(5):1591-1598

Értekezés alapjául szolgáló kongresszusi előadások:

Patzkó Á., Csutak A, Tóth N, Kölkedi Z, Pfund Z, Kis-Jakab G, Szalai E. A retina és a látóidegfő neurovaszkuláris eltérései epizódikus migrénben. MSZT Kongresszusa, Eger 2024. június

Patzkó Á., Csutak A, Tóth N, Kölkedi Z, Pfund Z, Kis-Jakab G, Bosnyák E, Rozgonyi R, Szalai E. A cornealis és retinális neurodegeneráció vizsgálata migrénben. MSZT Kongresszusa, Bükkfürdő 2023. június

Egyéb tudományos közlemények:

Patzkó Á., Deli G, Cseh T, Beleznay Z, Nagy L, Kéki S, Mike A, Pál E, Komoly S, Illes Z, Csongor A, Pfund Z. Investigation of oxidative stress in patients with multifocal motor neuropathy. Ideggyogy Sz. 2022 Nov 30; 75(11-12):385-393

Glatzel CM, Patzkó Á., Matlach J, Grehn F. Results of filtering trabeculotomy (FTO) compared to conventional trabekulektomy (TE) – a matched case control study. Ophthalmologe. 2021.May;118 (5)461-469

Jan Osmer, Oskar Hoppe, Alicja Strzalkowska, Piotr Strzalkowski, Ágnes Patzkó, Stefan Arnold, Michael Sorg, Andreas Fischer Results of First In Vivo Trial of an Acoustic Self-Tonometer. Transl Vis Sci Technol. 2020 Aug; 9(9): 18.

Jan Osmer, Ágnes Patzkó, Oskar Hoppe, Michael Sorg, Axel von Freyberg, and Andreas Fischer. The influence of intraocular pressure on the damping of a coupled speaker–air–eye system. J. Sens. Syst., 7, 123–130, 2018.

Klein D, Patzkó Á, Schreiber D, van Hauvermeiren A, Baier M, Groh J, West BL, Martini R. Targeting the colony stimulating factor 1 receptor alleviates two forms of Charcot-Marie-Tooth disease in mice. Brain. 2015 Nov;138(Pt 11):3193-205.

Bai Y, Patzkó Á, Shy ME. Unfolded protein response, treatment and CMT1B. Rare Dis. 2013 Feb 20;1:e24049.

Patzkó Á, Bai Y, Saporta MAC, Katona I, Wu X, Wrabetz L, Wang S, Dillon LM, Kamholz J, Kirschner D, Sarkar F, Shy ME. Curcumin promotes Schwann cell differentiation and improves the phenotype of the R98C CMT1B mouse. Brain. 2012 Dec;135(Pt 12):3551-66.

Patzkó Á, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth Disease and Related Genetic Neuropathies. Continuum (Minneapolis Minn). 2012 Feb;18(1):39-59.

Saporta MAC, Shy BR, Patzkó Á, Y. Y, Pennuto M, Ferri C, Tinelli E, Saveri P, Kirschner D, Crowther M, Southwood C, Gow A, Wu X, Feltri ML, Wrabetz L, Shy ME. MpzR98C arrests Schwann cell development in a mouse model of early-onset Charcot-Marie-Tooth 1B. Brain 2012: 135; 2032–2047.

Miller LJ, Patzkó Á, Lewis RA, Shy ME. Phenotypic presentation of the Ser63del MPZ mutation. 2012. JPNS 2012 Jun;17(2):197-200.

Shy ME, Patzkó Á. Axonal Charcot-Marie-Tooth disease. Curr Opin Neurol 2011 Oct;24(5):45-83.

Patzkó Á, Shy ME. Update on Charcot-Marie –Tooth disease. Curr Neurol Neurosci Rep. 2011 Feb;11(1):78-88.

Patzkó Á, Tóth E, Somogyvári K, Gerlinger I. A comparative clinical study of mucotomy and KTP laser treatment of the inferior turbinate in allergic and non-allergic subjects. Health. 2010 Vol.2 No.11, 1287-1293

Trauninger A, Leél-Össy E, Kamson DO, Pótó L, Aradi M, Kövér F, Imre M, Komáromy H, Erdélyi-Botor S, Patzkó Á, Pfund Z. Risk factors of migraine-related brain white matter hyperintensities: an investigation of 186 patients. J Headache Pain. 2011 Feb;12(1):97-103.

Gerlinger I, Török L, Nagy Á, Patzkó Á, Losonczy H, Pytel J. Frequency of coagulopathies in cases with post-tonsillectomy bleeding. Hungarian Medical Journal 2008;149 (10): 441-446

Gerlinger I, Fittler A, Mayer A, Patzkó Á, Fónay F, Pytel J, Botz L. Postoperative application of amphotericin B nasal spray in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, with a review of the antifungal therapy. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology 266 (6): 847-855, 2009.

Patzkó Á: Hereditary Neuropathies. Elsevier First Consult (online clinical information tool)

Martini R. Patzkó Á.: Neuroglia, 3rd Edition. Chapter 7: Schwann Cells and Myelin (könyvfejezet)

Egyéb kongresszusi összefoglalók:

Patzkó Á. A száraz szem sebészi kezelése. `Száraz szem` kreditpontos továbbképzés. 2023.09.23. Budapest **(előadás)**

Osmers J, Patzkó Á., Sorg M, von Freyberg A. Einfluss des intraokularen Drucks auf ein gekoppeltes Feder-Masse-Dämpfer-System – Validierung eines kontaktlosen Selbsttonometers. DOG Kongress 2016. szeptember **(poszter)**; Ophthalmologie 2016 · 113:S132

Patzkó Á., Groh J, Martini R. Old and new immunological players in Charcot-Marie-Tooth disease: implications for therapeutic approaches in mouse models. Molecular models for diseases of the nervous system. International Symposium. Würzburg, 2012. április **(poszter)**

Patzkó Á., Kamholz J, Sohi J, Tinelli E, Saveri P, Wrabetz L, Shy ME. A screening assay for *Myelin Protein Zero* mutants: Unfolded Protein Response activation and its significant reduction by curcumin treatment. The 4th International CMT Consortium, Potomac, July 2011 and AAN, New Orleans, 2012. április **(poszter)**

Patzkó Á., Bai Y, Wang S, Saporta MA, Katona I, Wu X, Dillon LM, Shy ME. Oral curcumin treatment partially rescues the phenotype of the R98C knock-in mouse model of CMT1B. PNS Meeting, Potomac, 2011. június **(előadás)** The 4th International CMT Consortium, Potomac, 2011. július **(előadás)**

Miller LJ, Patzkó Á., Wrabetz L, Lewis R, Shy ME. Phenotypic presentation of the Ser63del Mpz mutation. PNS Meeting, Potomac, June, 2011 and The 4th International CMT Consortium, Potomac, 2011. július **(poszter)**

Burns J, Finkel R, Estilow T, Hiscock A, Laura M, Swingle P, Patzkó Á., et al. Development, reliability and validity of the Charcot-Marie-Tooth Disease Pediatric Scale (CMTPedS) PNS Meeting, Potomac, 2011. június **(poszter)** and The 4th International CMT Consortium, Potomac, 2011. július **(poszter)**

Burns J, Finkel R, Estilow T, Hiscock A, Laura M, Swingle P, Patzkó Á, et al. Foot and ankle symmetry in Charcot-Marie-Tooth disease. PNS Meeting, Potomac, June, 2011 (Poster) and The 4th International CMT Consortium, Potomac, 2011. július (*poszter*)

Patzkó Á, Katona I, Saporta MA, Bai Y, Wu X, Dillon LM, Shy ME. Oral curcumin treatment partially rescues the phenotype of the R98C mouse model of CMT1B. AAN Meeting, Hawaii, 2011. április (*előadás*)

Wang S, Bai Y, Shy ME, Patzkó Á. Curcumin increases the number of neuromuscular junctions in the R98C knock-in mouse model of CMT1B. AAN Meeting, Hawaii, 2011. április (*poszter*)

Burns J, Finkel R, Estilow T, Hiscock A, Laura M, Swingle P, Patzkó Á et al. Development, reliability and validity of the Charcot Marie Tooth disease pediatric scale (CMTPedS). AAN Meeting, Hawaii, 2011. április (*poszter*)

Shy ME, Bai Y, Shy BR, Patzkó Á, Pennuto M, Ferri C, Wrabetz L, Saporta MA. Delayed Schwann cell development in a mouse model of early-onset CMT1B. AAN Meeting, Hawaii, 2011. április (*poszter*)

Patzkó Á, Katona I, Saporta MA, Jani-Acsadi Á, Dillon LM, Shy ME. Oral curcumin treatment of the R98C knock-in mouse model of CMT1B. Neuroscience Meeting, San Diego, 2010. november (*előadás*)

Shy ME, Wu X, Bai Y, Dillon LM, Kamholz J, Patzkó Á. Myelin thickness in the heterozygous R98C knock-in mouse model of CMT1B does not respond to neuregulin I type III overexpression. Neuroscience Meeting, San Diego, 2010. november (*előadás*)

Saporta MA, Bai Y, Shy BR, Patzkó Á, Pennuto M, Crowthers M, Feltri ML, Benjamins JA, Kirschner D, Southwood C, Gow A, Wrabetz L, Shy ME; Unfolded protein response (UPR) activation in a mouse model of early-onset CMT 1B. Neuroscience Meeting, San Diego, 2010 november (*poszter*)

Patzkó Á, Katona I, Saporta MA, Jani-Acsadi Á, Dillon LM, Shy ME. Oral curcumin treatment of the R98C knock-in mouse model of CMT1B. XII International Congress on Neuromuscular Diseases, Naples, Italy, 2010. július *(poszter)*

Patzkó Á, Wu X, Dillon LM, Kamholz J, Shy ME. Neuregulin I type III overexpression does not rescue the phenotype of the R98C knock-in mouse model of CMT1B. XII International Congress on Neuromuscular Diseases, Naples, Italy, 2010. július *(poszter)*

Patzkó Á, Katona I, Saporta MA, Jani-Acsadi Á, Shy ME. Oral Curcumin Treatment Partially Mitigates the Phenotype of the R98C Knock-In Mouse Model of CMT1B. 2010 Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Toronto, Canada, 2010. április *(előadás)*

Saporta MA, Bai Y, Shy BR, Patzkó Á, Pennuto M, Southwood C, Gow A, Ferri C, Feltri L, Crowther M, Kirschner D, Wrabetz L, Shy ME. Unfolded Protein Response (UPR) Activation in a Mouse Model of Early-Onset CMT 1B. 2010 Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Toronto, Canada, 2010. április *(előadás)*

Patzkó Á, Saporta MA, Katona I, Jáni Acsádi Á, Shy BR, Shy ME. Oral curcumin does not mitigate the phenotype of the R98C knock-in mouse model of CMT1B. CMT meeting Antwerpen 2009. *(poszter)*

Szijaártó Z, Haszonits B, Patzkó Á, Kuhn F, Kovács B. Phacoemulsification on previously vitrectomized eyes for macular disease. EVRS Orebro 2005. *(poszter)*

Elsőszerzős közlemények összesített impakt faktora: 24,035

Társszerzős közlemények impakt faktorával kiegészített összesített impakt faktor: 71,045

9. Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönetet mondok családomnak a türelemért és a támogatásért, mely nélkül ez a munka nem születhetett volna meg.

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Csutak Adrienne Professzornőnek, a PTE KK Szemészeti Klinika intézetvezető egyetemi tanárának, hogy kutatási tevékenységem folytatását intézményében lehetővé tette; mind szakmailag, mind emberileg messzemenően támogatott.

Köszönettel tartozom témavezetőimnek Dr. Szalai Eszter egyetemi docensnek és Dr. Pfund Zoltán Professor Úrnak, akik a szemészet és neurológia határterületei iránt érdeklődésemet felkeltették és a kutatást mindvégig aktívan segítették elméleti és gyakorlati tanácsokkal.

Köszönet illeti Michael E. Shy, John Kamholz és Rudolf Martini Professor Urakat, akiknek a munkacsoportjában az alap- és klinikai kutatással megismerkedhettem.

Köszönöm a Neurológiai Klinika és a Szemészeti Klinika minden dolgozójának, akik segítségemre voltak a betegek kiválasztása és vizsgálata során.