

**Veleszületett anyagcsere-betegségek
szemészeti vonatkozásai -
A phenylketonuria szemészeti vonatkozásai**

Doktori tézisek

Dr. Serfőző Csilla

Semmelweis Egyetem

Klinikai orvostudományok – Doktori Iskola



Témavezetők: Dr. Nagy Zoltán Zsolt PhD, DSc
Dr. Reismann Péter PhD

Hivatalos bírálók: Dr. Zsidegh Petra PhD
Dr. Ferenc Mária Éva PhD

Komplex vizsga elnök: Dr. Szentmáry Nóra PhD

Komplex vizsga bizottsági tagok: Dr. Vámosi Péter PhD
Dr. Maneschg Otto PhD

Budapest

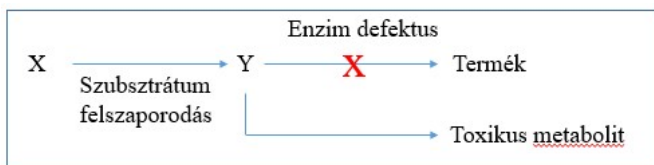
2023

1. Bevezetés

1.1. VELESZÜLETETT ANYAGCSERE-BETEGSÉGEK

Az anyagcsere azon sokrétű biokémiai folyamatok összessége, melyek során szervezetünk a tápanyagokat lebontja, és energiává vagy más anyagokká alakítja át.

A heterogén kórképekben szubsztrátumok toxikus mértékű felszaporodása, a produktumok hiánya, alternatív metabolikus útvonalak intermedier anyagainak felhalmozódása vagy energiahiány léphet fel (1.ábra).



1. ábra. Veleszületett anyagcsere-betegségek – Garrod-féle elmélet.

Hazánkban 2022. január elseje óta már 26 veleszületett anyagcsere-betegséget és egy endokrin betegséget szűrnek kötelezően újszülötkorban, két központban, köztük a leggyakoribb veleszületett anyagcserebetegséget is, a phenylketonuriát.

1.2. A PHENYLKETONURIA

A phenylketonuria (PKU) autoszomális recesszíven öröklődő, pánetnikai megjelenésű veleszületett anyagcsere-betegség.

Becslések szerint hazánkban minden 50. ember hordozója a hibás génnek. A kórképet Magyarországon 1975 óta szűrjük újszülöttkorban, és azóta felnőtt egy újszülöttkoruk óta dietoterápiában részesülő populáció.

PKU-ban szenvedő egyéneknél számos potenciális szövődmény alakulhat ki. Ezek közé tartoznak a megváltozott csontanyagcsere, az elhízás, a kardiovaszkuláris és a pszichoszociális eltérések. Kezeletlen esetben jellemzően irreverzibilis, súlyos mentális retardáció, autisztikus viselkedés, skizoid személyiségjegyek, depresszió, ekcémás bőrelváltozások, a melaninszintézis zavara, spaszticitás, görcsök, hyperreflexia, microcephalia, fejlődési zavarok alakulnak ki. A PKU által előidézett neurotoxicitás pontos patomechanizmusa tisztázatlan.

A kórkép kezelésében meghatározó a genotípus-fenotípus korrelációja, a Phe-tolerancia ismerete és a BH4-terhelésre adott válasz. A Phe-szint megfelelő szabályozásához természetes fehérjében szegény diéta tartása szükséges. A szigorú diéta mellett élethosszig speciális tápszer fogyasztása szükséges a restriktív diéta káros hatásának kiküszöbölésére.

Az intoxikációs kórkép korai diagnózisa és terápiája lehetővé tette, hogy a szigorú, élethosszig tartó diétát folytató páciensek közel normális minőségű életet élhessenek, de enyhe viselkedési,

neuropszichológiai és szociális-beilleszkedési zavarok így is előfordulhatnak.

Az ismert kognitív deficit mellett a PKU-ban eddig leírt szemészeti eltérések változatosak. Leírtak kancsalságot, tompalátást, szaruhártyahomályt, szürke hályogot. A közölt elváltozások részben a betegség patomechanizmusával magyarázhatók, részben a betegek önmaguk ellen fordult, szándékos károkozási magatartásának következményeként alakulhatnak ki. Az előbbi csoportba sorolható a hypopigmentatio (albinoid funduskép, kék iris) és a fénykerülés, az utóbbiba pedig a keratomalacia, a lencse subluxatiója, a szürke hályog és a phthisis bulbi. A cataracta kialakulásában a fenotiazinkezelés hatása is jelentős lehet. A diagnosztikai eszközök fejlődésével egyéb elváltozásokra derült fény, például a halvány látóidegfőre, a funkcionális vizuális érintettségre, csökkent látóélességre, kancsalságra, a színlátás és a kontrasztérzékenység csökkenésére, elektroretinográfiás (ERG) és látókérgi kiváltott válasz (VEP) eltérésekre.

1.3. DOPAMINERG FUNKCIÓK ÉS MŰKÖDÉSZAVARUK SZEMÉSZETI MANIFESZTÁCIÓJA

Az emlősök retinájában mint magasan specializálódott neuroszensoros szövetben eddig 55, morfológiailag és funkcionálisan is különböző sejtípust azonosítottak. Minden retinalis neuron rendelkezik DA-receptorral.

A megváltozott DA-szinttel járó neurodegeneratív kórképekben, mint pl. Parkinson-kórban (PD-ben), Alzheimer-kórban (AD-ben) és 3-as

típusú Gaucher-kórban a látóhártya optikai koherencia tomográfiával (OCT-vel) és optikaikoherencia tomográfia angiográfiával (OCTA) diagnosztizált elváltozásait igazolták. A retinalis idegrostréteg (RNFL), a ganglionsejt komplex (GCC), a retinalis microvascularis és a foveális avascularis zóna (FAZ) eltérései ismertek. Cukorbetegségben az OCT és OCTA eltérések mellett szintén fény derült a korán észlelt látási panaszok hátterében a retinalis dopaminerg-rendszer működészavarára.

PD-ben klinikailag releváns statisztikai összefüggést találtak a betegség fennállási időtartama, súlyossága és az OCT-vel igazolt RNFL-réteg elvékonyodása között, felvetve az idegrostréteg biomarkerként történő alkalmazási lehetőségét PD-ben.

1.4. A DOPAMINSZIGNÁL JELENTŐSÉGE A MYOPIA KIALAKULÁSÁBAN

A „fényelmélet” szerint a napfény, azaz a szabadban eltöltött idő gátolja a rövidlátás kialakulását, és feltételezik, hogy ebben szintén a DA-mediált helyi szignálmechanizmus játszhat szerepet.

1.5. SZISZTÉMÁS AMYLOIDOSISOK

Az amyloidosis csoportba tartozó kórképekben a β -amyloidfehérjék (A β) oligomerjeinek agyi toxicitását közölték, és a plakkoknak a retina sejtjein jelentkező káros hatását is kimutatták.

Újabban felmerül a PKU és az amyloidosis hasonló kóreredete, éspedig annak alapján, hogy a PKU-s páciensek parietalis agykérgében Phe-fibrillumokat azonosítottak.

2. Célkitűzések

Kutatásunk során ETPKU-s pácienseket vizsgáltunk. Fő motivációnk a betegség szemészeti funkcionális és strukturális elváltozásainak felderítése és az összefüggések vizsgálata volt. A jelenlegi PKU-protokoll a laborparaméterek ellenőrzését és a csontsűrűség vizsgálatát tartja indokoltnak. Arra voltunk kíváncsiak, hogy a megfigyelt elváltozások segíthetnek-e a megfelelő terápiakövetés és kezelés hatékonyságának ellenőrzésében, illetve alkalmasak lehetnek-e biomarkernek.

3. Módszerek

Monocentrikus, keresztmetszeti tanulmányunkban 50 felnőtt korán kezelt phenylketonuriás (ETPKU-s) páciens jobb szemét vizsgáltuk és hasonlítottuk össze az adatokat az 50 fős kontrollesoport értékeivel. Megmértük a szérum aktuális Phe-szintjét, és feldolgoztuk az elmúlt 10 évből származó anyagcsereadataikat.

A szemészeti paraméterek közül a fénytörési hiba objektív mérésére, a legjobb korrigált látóélesség (BCVA), a sztereolátás, a kontrasztszenzitivitás meghatározására, szemnyomásmérésre, OCT- és OCTA-vizsgálatra került sor. A szem törőközegeinek és a szemfenék alapos vizsgálata indirekt módon réslámpával, pupillatágításban is megtörtént.

Statisztikai analízisünk során az SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) programot használva amennyiben az analízisünk során a p-érték

kisebnek bizonyult 0,05-nél, az eredményt statisztikailag szignifikánsnak tekintettük.

4. Eredmények

Az elvégzett statisztikai próbák szerint az ETPKU-s és az egészséges kontrollpopuláció között nem volt számottevő statisztikai különbség az életkorban, a nemek arányában, a szferikus ekvivalensben, a szemnyomásban és a szemtengelyhosszban.

Az ETPKU-s csoportnál – összehasonlítva a kontrollcsoport adataival – szignifikánsan gyengébb volt a BCVA (LogMAR) és a közeli sztereolátás (Log) értéke (BCVA: ETPKU: $-0,02 \pm 0,17$ vs. kontroll: $-0,16 \pm 0,06$; $p < 0,01$; sztereolátás: ETPKU: $1,96 \pm 0,30$ vs. $1,67 \pm 0,10$; $p < 0,001$; ANOVA- és Mann–Whitney-féle u-próba).

A betegcsoport kontrasztszenzitivitási értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a kontrollcsoporténál, kivéve a 3 ciklus/ $^\circ$ értéknél.

AZ OCT-mérések szerint az RNFLT átlagos értéke szignifikánsan alacsonyabb volt a betegcsoportban, de az egyes kvadránsok között nem találtunk különbséget. Az ETPKU-s csoportban a teljes retinavastagság (TRT) átlaga a fovea 1 mm-es zónáján belül $252,97 \pm 22,14 \mu\text{m}$ volt, míg az egészséges kontrollcsoportban $251,47 \pm 17,99 \mu\text{m}$, $p=0,73$). A parafovealis és a perifovealis TRT ($275,33 \pm 12,55 \mu\text{m}$ vs. $284,65 \pm 13,06 \mu\text{m}$, $p=0,001$) szignifikánsan vékonyabb volt az ETPKU csoportban, mint a kontrolléban. A betegcsoportban a negatív kontrollcsoporttal összevetve

szignifikánsan vékonyabb TRT-t találtunk parafovealisan temporalisan és felül, továbbá perifovealisan minden régióban (temporalis, felső, nasalis, alsó).

Az IRT-t meghatározva hasonló eltéréseket találtunk a két csoport között az összes régió para- és perifovealis zónájában.

A para- és perifovealis retina külső rétegeiben egyetlen régiótól (temporalis perifovealis) eltekintve nem találtunk statisztikailag említésre méltó különbséget a beteg- és az egészséges populáció adatait elemezve.

Sem a látóidegfen belül, sem a peripapillaris régióban nem találtunk statisztikai jelentőségű különbséget a kapillárisűrűségben a beteg- és a kontrollcsoport között.

ETPKU-s pácienseknél a macularis mikroérhálózatot tovább vizsgálva a nemperfundált terület nagysága 0.43 ± 0.15 mm², a kontrollcsoportnál 0.45 ± 0.9 mm² ($p=0.42$). A felszíni avascularis zóna területét mindkét vizsgált csoportban hasonlóan mértük (ETPKU: 0.26 ± 0.14 mm² vs kontroll: 0.25 ± 0.09 mm², $p=0.58$) méretű volt. ETPKU-s betegeink adatelemzése szignifikánsan alacsonyabb kapillárisdenzitást mutatott a macula teljes területén és parafovealisan. A fovealis felszíni és mély, a macularis és a parafovealis mély kapillárisdenzitás nem mutatott szignifikáns különbséget.

Az ETPKU-ban a GCC vastagsága szignifikánsan korrelált a parafovealis és a perifovealis teljes retinavastagsággal és a macularis kapillárisűrűség értékeivel.

ETPKU-ban a macularis átlagos, inferior és superior területet OCT-vel mért átlagos GCC-értékeit összevetve a kontrasztérzékenység értékeivel statisztikailag releváns összefüggést nem találtunk.

Az elmúlt 10 év mérési eredményeit átlagolva a páciensek átlagos Phe-szintje 619.79 ± 225.8 $\mu\text{mol/l}$ volt. Ez az érték negatívan korrelált a páciensek szentengelyhosszával (AL) ($r = -0.315$, $p < 0.026$). Az ETPKU-s csoportot terápiakövetésük szerint két részre osztva megvizsgáltuk, van-e összefüggés az AL- és a mért anyagcsereparaméterek között. Az AL-ben szignifikáns eltérést találtunk a két csoport között: a hosszú távon szuboptimális diétát tartó egyének bulbushosszát rövidebbnek találtuk.

A páciensek elmúlt 10 évben meghatározott átlagos Phe-szintjei negatívan korreláltak az alsó (Kendall-féle t-test $r = -0.32$, $p < 0.007$), a felső kvadráns ($r = -0.26$, $p < 0.028$) és az átlagosan mért ($r = -0.24$, $p < 0.014$) RNFLT-értékekkel. Az egyéb értékek (a nasalis és temporalis régióban mért RNFLT, a felső és az alsó régióban, ill. a mért átlagos GCC- GLV-, FLV-érték, életkor, nem) nem mutattak szignifikáns összefüggést.

5. Megbeszélés

PKU-ban a szakmai protokollok a hangsúlyt a hosszú távú, magas Phe-szint következtében létrejövő neurológiai és pszichiátriai károsodások megelőzésére helyezik. Az értekezésben a korán kezelt felnőtt PKU-s betegek szemészeti elváltozásait, a kezelési, illetve a dietoterápiás együttműködését, az ocularis strukturális és vizuális funkcionális eltérések közötti párhuzamokat, a hyperphenylalaninaemia következményeit vizsgáltuk. A dolgozat első részében ismertetett módszerekkel felmértük a páciensek szemészeti állapotát, az adatokat összevetettük a szigorú feltételek szerint illesztett egészséges kontrollcsoport értékeivel.

A betegség természetéből adódó szemészeti rendellenességeket már részben leírták, de a korán kezelt és diétát folytató populációról kevés adat áll rendelkezésre. A közlések szerint az egészséges kontrollcsoporttal összehasonlítva a PKU-s páciensek legjobb látóélessége, színlátása és kontrasztérzékenysége csökken. Ez az eredményeinkkel harmonizál: összevetve a kontrollcsoporttal, az ETPKU-s csoportban szignifikánsan csökkent korrigált látóélességet és kontrasztérzékenységet találtunk. A betegcsoportban statisztikailag releváns mértékben csökkentnek bizonyult a közeli sztereolátás is, melyet elsőként írtunk le. Érdekes módon nem találtunk szignifikáns kapcsolatot a talált funkcionális vizuális eltérések és az elmúlt 10 év átlagából számított Phe-szintek között. A jobb metabolikus egyensúlyt mutató ETPKU-s csoportban, a neurokognitív funkciókat elemezve – miként Bartusnak és munkatársainak –, nekünk sem sikerült kimutatni

jobb funkciókat. A kórképben Jones és munkatársai sem tudtak igazolni statisztikailag releváns összefüggést a plazma Phe- és Tyr-szintjei, ill. az észlelt VEP-eltérések között, melyet az eltérések korai életkorban történő megjelenésével magyaráztak. Feltételezzük, hogy a fent leírt mechanizmus állhat annak háttérében is, hogy mi sem találtunk kapcsolatot a késői életkorban mért átlagos Phe-szintek és a talált szemészeti eltérések súlyossága között.

Igazoltuk, hogy a magas Phe-szint által okozott neuronális károsodás a szenzoros pályarendszer részét képező komplex érzékszervünkben, a szemben is megjelenhet. A neuroretina több rétegében (RNFL, GCC, TRT) és a látóhártya kisérhálózatában találtunk eltéréseket; vizsgálataink előtt neuroretinalis eltérésekről nem számoltak be.

Míthogy a látóélesség csökkentnek bizonyult az ETPKU-sok körében, az ezen funkció csökkenésének háttérében álló esetleges strukturális eltérések, elsősorban a retina vastagsági paramétereinek vizsgálatát tűztük ki célul. A TRT szignifikáns elvékonyodását találtuk perifovealisan és parafovealisan két kvadránsban is. Hopf és munkatársai lineáris kevert modellt (életkor, nem, szférikus ekvivalens) alkalmazva, a maculában – kivéve a foveát – a TRT csökkenését szintén ki tudta mutatni PKU-ban, mely harmonizál az általunk talált eredményekkel.

A dopaminerg rendszer működésbeli zavarát feltételezve PD-ben ismert az RNFLT szignifikáns elvékonyodása. PD-ben az RNFLT csökkenése a betegség progressziójának jeleként szolgálhat. Elsőként állapítottuk meg, hogy e betegcsoportban a GCC szignifikánsan

elvékonyodott valamennyi régióban, továbbá az RNFLT átlagos vastagsága is.

A DA egyensúlyzavarának a neurodegenerációban játszott szerepére számos tanulmány rávilágít. Feltételezik, hogy az ETPKU-sok körében talált, látóhártyát érintő neurodegeneratio patomechanizmusában szerepet játszhat, hogy a retina a szervezet egyik legnagyobb DA-koncentrációjú területe, ahol a különböző típusú receptorok eltérő funkciókat szabályoznak. Eredményeink igazolhatják azokat a retinalis neuronális és axonalis elváltozásokat, melyek háttérben a feltételezések szerint anterográd és retrográd axonvesztés egyaránt állhat.

Összehasonlítottuk az ETPKU-s páciensek neuroretinájának microstructuralis eltéréseit az anyagcsere-paraméterekkel. Az alsó és a felső régióban, ill. a mért átlagos RNFLT-vesztés és a parafovealis temporalis belső retinaréteg vastagsága korrelált az egyén szérum-Phe-szintjével, azonban a GCC vastagsági eltérései és a szérum-Phe-szintek nem mutattak hasonló összefüggést. Nowak és munkatársai szignifikáns kapcsolatot találtak az RNFLT vastagsága, a PKU-s páciensek intelligenciahányadosa és az időátlagolt Phe-szintek között. Egy közelmúltban megjelent tanulmány szerint a fenilalanin-hidroxiláz hiányában szenvedő pácienseknél összefüggés mutatkozott a ganglionsejt- és a belső plexiformissejt-réteg vastagsága és a felnőttkori, illetve az élethosszig tartó Phe-szint között. A két kutatás eltérő típusú SD-OCT készüléken és vizsgálati paraméterekkel folyt, ami akár a különbségek magyarázatául is szolgálhat. Ismert, hogy idővel a Phe-szint minden páciens esetén elkerülhetetlenül ingadozást

mutat. Ennek alapján többen felvetik, hogy a beteg állapotának megítélésénél ez a fluktuáció fontosabb mutató lehet, mint a Phe-szint elmúlt évek alatt mért átlagértéke. A struktúra-funkció változásai összefüggenek, kapcsolatuk érdemi bizonyítása azonban egyéb kórképek esetében is csak részben sikerült.

A kapilláris keringés OCTA-s vizsgálata során – adatainkat az egészséges kontrollesoporttal összevetve – parapillarisan nem detektáltunk statisztikai jelentőségű microvascularis eltérést. A macula teljes területén és parafovealisán azonban csökkent vascularis denzitást (VD-t) mutattunk ki az ETPKU-s csoportban. Kwapong, Robbins és Wang munkacsoportjai hasonló eredményeket találtak egyéb DA-anyagcserezavarban szenvedő betegek angiográfiás vizsgálataiban: PD-ben és AD-ben a maculában a VD értéke csökkentnek bizonyult. A PKU-ban általunk talált, szignifikánsan eltérő érsűrűségértékek korreláltak a páciensek GCC-ének elvékonyodásával, ennek ok-okozati összefüggése azonban még felderítésre vár. A retinalis kisérhálózat elváltozásaira eddig nem állt rendelkezésre tudományos adat. Nem ismert, hogy a vascularis károsodás az emelkedett Phe-szint primer toxikus következménye-e, vagy PKU-ban inkább a kóros mértékű katekolaminszintnek a komplex vascularis rendszerre gyakorolt hatása áll a háttérben.

Nem igazolódott statisztikai összefüggés a meghatározott funkcionális deficittek (korrigált látóélesség, sztereolátás, kontrasztérzékenység), a GCC és az RNFL elvékonyodása között.

Nem zárható ki, hogy az agyban és a szemben párhuzamosan zajló folyamatok háttérben PKU esetén is legalább részben egy más

kóreredet, az amyloidosis áll, ugyanis ezen peptidek gyulladáskeltő és érújdonképződést fokozó hatását már leírták. Adataink harmonizálnak a PD-ben, az AD-ban, a Huntington-kórban és az ALD-ben talált retinalis (parapapillaris RNFL-, GCC-) eltérésekkel. Hasonló a helyzet glaucoma simplexben, ahol a látóhártya ganglionsejteinek érintettsége a nervus opticus neuropathiájához vezet, és a GCC elvékonyodása megelőzi az RNFL elváltozását. AMD-ben az amyloid B szintézisének fő forrása és a szekréció helye a retinalis ganglionsejtek és a RPE rétegében található.

A retina és a központi idegrendszer közötti hasonlóságot alapul véve azt vizsgáltuk, hogy az OCT-n látható kóros eltérések – párhuzamba állítva egyéb, a dopamin-anyagcsere zavarával járó neurodegeneratív betegségekkel – alkalmasak-e biomarknek PKU-ban is. A kórkép patomechanizmusáról – feltérképezve a metabolikus, biokémiai és molekuláris hátteret – egyre többet tudunk, de még sok részlet tisztázásra vár.

Tanulmányunk erőssége – a korábbi vizsgálatokhoz képest a szigorúan egyeztetett kontrollcsoporton túl – a használt modern vizsgálóeszközök sokfélesége. Kutatásunk korlátai közé tartozik annak keresztmetszeti jellege, továbbá az is, hogy a magasabb rendű és az észlelésben meghatározó szerepet játszó központok (corpus geniculatum laterale, látókéreg) kórélettani szerepe egyelőre nem ismert.

6. Következtetések

Kutatásunk az első, pontosan illesztett kontrollcsoporttal végzett keresztmetszeti tanulmány, mely a ETPKU-ban OCT-vel és OCTA-val vizsgálta a retina szerkezeti, keringési tulajdonságait. Minthogy a retina az egyetlen olyan központi idegrendszeri szövet, mely nincs csonttal elzárva, lehetővé válik annak noninvazív vizsgálata. A látóhártyára jellemzőek a cerebrummal közös fejlődési és strukturális jegyek, a közvetlen axonalis összeköttetés, a vér-agy gát, a microvascularis érhálózat és a neuron-populációk hasonlósága. A mozgás-kontraszt változásait elemző áramlásmérő technika új adatokkal szolgált a retinalis érrendszerről, ennek szerkezeti, valamint keringési folyamatairól.

Sikerült megerősítenünk a korábbi kutatások által leírt felnőttkori, funkcionális szemészeti eltéréseket az ETPKU-s betegekben és összevetni az egészséges kontrollcsoport adataival. Statisztikailag releváns mértékben csökkent korrigált látóélességet, kontrasztérzékenységet és közeli sztereolátást találtunk.

ETPKU-ban a kontrollcsoporthoz viszonyítva a GCC szignifikánsan elvékonyodott a macularis felső és alsó régióban és átlagosan is, továbbá csökkent a parapapillaris RNFL átlaga. A maculában para- és perifovealisán, igazolva afeltételezett érintettséget, vékonyabb belső retinavastagságot, OCTA-val pedig a macula teljes területén és parafovealisán is csökkent érsűrűséget mutattunk ki. A felszíni teljes és parafovealis macularis érsűrűség, ill. a para- és perifovealis belső retinarétegek elvékonyodása korrelált a GCC értékeivel.

Az ETPKU-s páciensek elmúlt tíz évben meghatározott átlagos Phe-szintjei negatívan korreláltak az alsó, a felső kvadráns és az RNFLT átlagértékeivel, más paraméterek esetén azonban nem tudtunk kimutatni hasonló összefüggést. A peripapillaris idegrostréteg és a macularis ganglionsejtkomplex vastagsága, továbbá a macularis felszíni denzitás vizsgálata esetleg alkalmasak lehetnek biomarkernek, de ezt további kutatásokkal kell alátámasztanunk.

A myopia progressziójában feltételezett DA-szignál szerepét nem sikerült igazolnunk, ugyanis méréseink szerint a szuboptimális diétát tartó ETPKU-s páciensek szemtengelyhossza rövidebb. PKU-ban olyan microstructuralis (GCC, RNFL, VD) szemészeti eltéréseket találtunk, melyeket a szakirodalom más, neurodegeneratív betegségekben már leírt. A kórképben az emelkedett Phe-szint, valamint az alternatív metabolitjainak a direkt toxikus szerepe, a neurotranszmitterek megváltozott szintje, a microvascularis eltérések vagy az amyloidosishoz hasonló struktúrák megjelenése felelős lehet a progresszív idegrendszeri károsodás kialakulásért.

Cikkünk megjelenését követően állításainkat több tanulmány igazolta a gyermek-, illetve a korán kezelt PKU-s populációnál. Figyelembe véve a cikkünk megjelenése óta közölt és a mieinkkel egybevágó adatokat, a munkacsoportunk által talált eltérések ismerete reményteli. Egyes vizsgált paraméterek a PKU-s betegek kezelési protokolljának részét képezhetik a jövőben, és biomarkerként alkalmazhatóvá válhatnak. Véleményünk szerint azonban a meglévő kutatási eredmények ehhez még nem elégségesek. Nagyobb esetszámú, már

gyermekkorban induló, multicentrikus követéses kutatásokkal, az OCT-készülékek továbbfejlesztésével, illetve a manuális szegmentáció finomításával a későbbiekben további információhoz juthatunk.

Saját publikációk jegyzéke:

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. Serfozo, C.; Barta, A.G.; Horvath, E.; Sumanszki, C.; Csakany, B.; Resch, M.; Nagy, Z.Z.; Reismann, P. Altered visual functions, macular ganglion cell and papillary retinal nerve fiber layer thickness in early-treated adult PKU patients MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM REPORTS 25 Paper: 100649 , 6 p. (2020)
2. Serfozo, C.; Barta, A.G.; Horvath, E.; Sumanszki, C.; Csakany, B.; Resch, M.; Nagy, Z.Z.; Reismann, P. Reduced macular thickness and macular vessel density in early-treated adult patients with PKU MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM REPORTS 27 Paper: 100767 , 7 p. (2021)
3. Serfőző Csilla, Barta András Gellért, Horváth Endre, Sumánszki Csaba, Csákány Béla, Resch Miklós, Reismann Péter, Nagy Zoltán Zsolt A korán kezelt fenilketonúria szemészeti vonatkozásai felnőttkorban SZEMÉSZET 158 : 3 pp. 161-164., 4 p. (2021)

Egyéb közlemények

1. Barta, András Gellért; Sumánszki, Csaba; Turgonyi, Zsófia; Kiss, Erika; Simon, Erika; Serfőző, Csilla; Reismann, Péter Health Related Quality of Life assessment among early-treated Hungarian adult PKU patients using the PKU-QOL adult questionnaire MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM REPORTS 23 Paper: 100589, 7 p. (2020)
2. Barta, András Gellért; Sumánszki, Csaba; Turgonyi, Zsófia; Kiss, Erika; Simon, Erika; Serfőző, Csilla; Reismann, Péter Assessment of health related quality of life among early-treated Hungarian adult PKU patients ORVOSKÉPZÉS 95 : 1 pp. 26-26., 1 p. (2020)
3. Vámosi, Péter; Baló, András Márton; Serfőző, Csilla; Radner, Wolfgang Új standardizált olvasótábla a közeli látóélesség és az olvasási sebesség egyidejű vizsgálatára SZEMÉSZET 146 : 2 pp. 59-63., 5 p. (2009)