

Ph.D. értekezés tézisei

**A progresszív nagyfokú myopia
multidiszciplináris diagnosztikája és sebészeti terápiája**

Dr. Széll Noémi



Szeged

2021

Bevezetés

Napjainkban a rövidlátás világszerte az elsődleges vaksági okok között szerepel, emiatt globális egészségügyi problémát jelent. Ezért a myopia extrém formái, a nagyfokú illetve patológiás myopia a felelősek. A progressziót mutató nagyfokú myopiák potenciálisan patológiás myopiává alakulhatnak át. Ez az állapot már nem egyszerű fénytörési hiba, hanem súlyos, látást veszélyeztető komplikációkkal járó betegség. Annak ellenére, hogy napjainkban a szemészet számos területén lehetünk tanúi nagy léptékű fejlődésnek, a progresszív nagyfokú myopia – a kelet-ázsiai országokat kivéve – továbbra is érdemtelenül elhanyagolt terület maradt, dacára a betegség prevalenciájában világszerte tapasztalható drámai növekedésnek.

Tekintettel arra, hogy a rövidlátás két, egymástól eltérő kategóriájának a prognosztikai jellemzői élesen elkülönülnek; alapvető jelentőségű lenne, hogy a mindennapi szemész orvosi gyakorlatban felismerjük, és ennek megfelelően kellő időben kezdjük kezelni a súlyosabb formákat. A myopiák túlnyomó többsége a külföldi szakirodalomban csak „egyszerű” myopiaként emlegetett kis- és közepes fokú myopia, melyek egyszerű fénytörési hibák, és a hagyományos látásjavító eszközökkel (szemüveg, kontaktlencse) vagy lézeres refraktív műtétekkel jól javíthatók. Ezzel szemben a progresszív nagyfokú myopia – a külföldi szakirodalomban korai kialakulású nagyfokú myopia (eoHM) – potenciálisan vaksággal járó betegség.

Az eltérő genetikai háttér szintén a két myopia forma különálló voltát húzza alá. Amíg az egyszerű formák multifaktoriális, poligénes módon öröklődnek, azaz a genetikai predispozíció valamint a környezeti tényezők ennél a formánál egyforma szerepet játszanak; a progresszív nagyfokú myopiák öröklődése monogénes- egyetlen, erős penetranciát mutató gén mutációjával, melyet a környezeti tényezők alapvetően nem befolyásolnak. Ez is aláhúzza a betegség súlyosságát. A mendeli öröklésmenetek széles skálája fellelhető a nagyfokú formák öröklésmenetében, úgymint a jól ismert autoszómális domináns és recesszív vagy az X-hez kötött recesszív formák, illetve az egyedülállónak számító X-hez kötött, nőkre korlátozódomináns forma, melyet kizárólag a Myopia-26 betegségben találtunk.

A progresszív nagyfokú rövidlátás gyakorisága ugrásszerű növekedést mutat az utóbbi időben, emiatt sürgetően szükséges volna valódi *célzott oki kezelés* kifejlesztése, amit a génterápia jelentene. Ehhez alapvető fontosságú, hogy megértsük a fénytörési hibák és a myopia kialakulásának pontos molekuláris patomechanizmusait. Habár mára mintegy 270 myopiával kapcsolatba hozható gén került azonosításra, a genetikai útvonalak, melyeken keresztül ezek a génmutációk fénytörési hiba kialakulásához vezetnek, a legtöbb esetben még

ismeretlenek. Jelen tudásunk szerint a szem refraktív fejlődésének, az emmetropizációnak a folyamata nem központi irányítás alatt áll, hanem teljes egészében lokálisan a szemben történik. Ennek megfelelően a myopiával kapcsolatban feltérképezett gének hatása egy közös, a retina felől a sclera irányába ható jelátviteli útvonalon keresztül érvényesül, és az útvonal bármely pontján bekövetkező zavar (retinális sejtek működésének, a retinális jelfeldolgozásnak, vagy a célszövet tulajdonságainak a megváltozása) az emmetropizáció kisiklásához, fénytörési hiba kialakulásához vezethet. A myopia azonban meglehetősen komplex jelleg, és a gének multiplicitása miatt ebben a betegségben a génterápia, mint végső megoldás, egyelőre csak a távolabbi jövő ígérete még.

Jelenleg a *myopia progressziójának a gátlására* van lehetőségünk, hogy ezzel a látást veszélyeztető degeneratív elváltozások kialakulását megelőzzük. A myopia kontrolljában jelenleg elérhető terápiás lehetőségek négy fő csoportba sorolhatók, úgymint *farmakológiai, optikai, környezeti-viselkedésbeli és sebészi* opciók. Mivel a myopia kialakulásának és progressziójának a háttere sokrétű, indokolt a különböző csoportokba tartozó lehetőségeket egymással kombinálni a lehető legoptimálisabb eredmény érdekében.

A korai életkorban kialakuló, progresszív nagyfokú myopia legfőbb patognomikus ismérve az élethosszig tartó, kóros mértékű szemtengelyhossz növekedés. Ezekben a szemekben a sclerális extracelluláris mátrix átrendeződése miatt a szöveti szilárdsáért felelős kötőszöveti rostok meggyengülnek, az ínhártya a folyamatos húzóerőnek nem tud ellenállni, fokozatosan kitágul. Ez a folyamat végül a sclerával együtt kóros mértékben táguló chorioideán és retinán kialakuló degeneratív elváltozások miatt irreverzibilis látáskárosodáshoz vezet. Ilyen esetekben a sclerán kell beavatkozást végeznünk, hogy ennek a folyamatnak gátat szabjunk. Erre született megoldásként a hátsó pólusi ínhártya *sebészi* megtámasztása, mely az újabb keletű próbálkozások ellenére mind a mai napig a meggyengült sclera biomechanikai megerősítésének egyetlen lehetősége maradt.

Rutin szemészeti gyakorlatunkban egyre nagyobb számban találkozunk korai kialakulású, progresszív nagyfokú rövidlátással is az egyszerű refraktív hibát jelentő, ún. „közönséges” myopia-formák mellett. Az ő esetükben a myopiás fénytörési hiba korrekcióján túl gondolnunk kell a kóros szemtengelyhossz növekedés megfékezésére irányuló terápia alkalmazására is. Ilyen esetekben hátsó pólusi ínhártya megtámasztásos műtétet (posterior scleral reinforcement- scleramegtámasztás) végzünk a kóros mértékű szemtengely-megnyúlás visszatartására, hogy ezzel a késői pathológiás, irreverzibilis látásvesztéssel járó komplikációk kialakulását megakadályozzuk.

Szintén rutin szemészeti gyakorlatunk során került látóterünkbe egy olyan ötgenerációs család, melyben halmozottan fordultak elő korai kialakulású, progresszív nagyfokú myopiás egyének. Minden érintett egyén nő volt. Monogénes öröklődést feltételezve az igen ritka, X-hez kötött domináns, nőkre korlátozódó mendeli öröklésmenet rajzolódott ki. Ilyen myopia-forma leírása mindezidáig egyetlen, ázsiai rasszra vonatkozó tanulmányban történt meg. A betegség ez alapján a Myopia-26 elnevezést kapta.

Célkitűzések

I. Egy családi halmozódást mutató myopiás megbetegedés genetikai és fenotípusos vizsgálata (Myopia-26)

- A kóroki mutáció azonosítása egy familiáris, nőkre korlátozódó nagyfokú myopiás betegséget mutató 5-generációs családban.
- A genotípushoz tartozó fenotípus részletes feltárása átfogó szemészeti és elektrofiziológiai vizsgálatok segítségével.
- Hipotézisek felállítása a refrakciós hiba (nagyfokú myopia) kialakulásához vezető pathomechanizmusra a kapott vizsgálati eredmények alapján.

II. Hátsó pólusi scleramegtámasztás (PSR)

- A hátsó pólusi scleramegtámasztás műtéti eredményességének, kivitelezhetőségének és biztonságosságának megítélése progresszív nagyfokú myopiás, kaukázusi rasszhoz tartozó gyermekek esetében.
- Az eredményesség megítéléshez a myopia progresszióját legobjektívebben jelző paramétert, a szemtengelyhosszak változását követtük az egyik legkorszerűbb, swept source OCT-elven működő optikai biométerrel.

Betegek és módszerek

I. Myopia-26

Betegek és etikai engedély

Genetikai tanulmányunkban egy nagyfokú myopiás, 5 generációs család nagyszámú érintett tagját térképeztük fel. 4 generáció összesen 18 tagjától történt vérminta vétel, ebből 8 egyénnél átfogó szemészeti és elektrofiziológiai vizsgálatokat végeztünk.

A tanulmányt megelőzően a bevont betegek írásos beleegyező nyilatkozatot tettek. Vizsgálatainkat a 1964-es Helsink Deklaráció elveinek megfelelően, és az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának jóváhagyásával végeztük.

Genetikai Analízis

Megrajzoltuk az érintett család családfáját, és vért vettünk 18 családtagtól. Minden vérmintából genomi DNS-t preparáltunk (MagCore Genomic Whole Blood Kit). Exomdúsítás (SureSelect XT Human All Exon + UTRs v.5 Exome Kit), majd teljes exom szekvenálás (Illumina NextSeq500 szekvenáló) történt. A kapott nyers szekvenciákból meghatároztuk a bázissorrendet, és azt a hg19 humán referencia-genomhoz illesztettük. Az így azonosított variánsokat több adatbázissal (HGMD, ClinVar, CentoMD, ExAc) is összevetettük. Előre soroltuk az olyan X-kromoszómát érintő extrém ritka variánsokat, melyek a kódolt fehérje nagyfokú változását okozzák. Az ezek alapján feltételezett patogén mutációt hordozó genomi szakaszt PCR-el amplifikáltuk, és Sanger szekvenálásnak vetettük alá mind a 18 DNS mintában.

Szemészeti vizsgálatok

- Szemészeti- és szisztémás betegségekre vonatkozó saját- és családi anamnézis felvétele.
- Vízusvizsgálat: BCVA-t értékeltünk Snellen-tört formájában, és a refrakciós hiba szférikus ekvivalensét (SE) közöltük. Nagyfokú myopia kritériuma vizsgálatunkban: legalább az egyik szemén -6D-nál nagyobb SE-érték.
- Biomikroszkópos elülső- és hátsó szegmentum vizsgálat (utóbbi pupillatágításban), valamint applanációs tonometria történt Topcon SL-D701 (Topcon, Tokyo, Japan) készülékkel.
- Fundusfelvételeket készítettünk: hagyományos 50°-os fundusfotót TRC-501X (Topcon, Tokyo, Japan) funduskamerával; valamint 200°-os felvételeket ultraszéles látószögű, Optos funduskamerával (Optos® California, Optos, Marlborough, MA).
- Optikai koherencia tomográfia (macula és RNFL leképezése) történt Heidelberg Spectralis OCT készülékkel (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany).
- Szentengelyhossz-méréseket végeztünk egy swept source OCT elvén működő optikai biométerrel (IOLMaster 700, Carl Zeiss, Jena, Germany).
- Automata (komputeres) látótérvizsgálat történt Humphrey Field Analyzer készülékkel (Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany).

Elektrofiziológiai vizsgálatok

Látókérgi kiváltott válasz (pattern VEP); valamint standard Ganzfeld-, mintázott, és multifokális elektroretinográfia vizsgálatokat végeztünk a nemzetközi standardoknak (ISCEV) megfelelően, Roland Készülék (Roland Consult, Brandenburg a.d. Havel, Germany) RETIport 32 programjával.

Színlátás vizsgálatok

A színlátás vizsgálatokat pseudoizokromatikus táblákkal (Isihara 24 plates edition) és Lanthony-féle panel teszttel (Lanthony D-15-hue Panel Test) végeztük.

Elektrofiziológiai vizsgálatok statisztikai elemzése

A pVEP és a pERG tesztek latencia- és amplitúdó eredményeinek statisztikai elemzését - mind az ARR3 mutáns csoport és az egészséges kontrollok közötti összehasonlítása esetén, mind az ARR3 mutáns csoporton belüli különböző hullámkomponensek összehasonlítása esetén- kétmintás kétoldali t-próbával végeztük. A mfERG tesztek R1-5 gyűrűkben kapott amplitúdóit az ARR3 mutáns egyedekben szintén kétmintás kétoldali t-próbával viszonyítottuk a normál kontroll adatokhoz. A mutáns egyedek R1-5 amplitúdóinak egymáshoz való viszonyítását egytényezős variancia-analízissel végeztük. Az egyes gyűrűk (R1-5) amplitúdói és a látásélesség (BCVA), illetőleg a fénytörési hiba (SE) közti összefüggéseket a Pearson-féle korrelációs koefficiens meghatározásával végeztük. A pERG N95 és a mfERG R amplitúdók relatív átlagait az ARR3 mutáns egyedekben szintén kétmintás kétoldali t-próbával vizsgáltuk.

II. Hátsó pólusi scleramegtámasztás

Betegek és etikai engedély

38 gyermek 32 szemén végeztünk hátsó pólusi scleramegtámasztást (PSR csoport). 14-korban- és myopia fokában egyező- gyermek 9 szeméből képeztünk kontroll csoportot.

Beválogatási kritériumot (azaz műtéti indikációt) az alábbiak képezték : progresszív (myopiás shift $\geq 1D / \text{év}$), nagyfokú myopia (SE $\geq -6D$) kezdődő pathológiás fundus eltérésekkel (META-PM beosztás szerinti 1- 2. stádium) vagy anélkül; különösen amennyiben mindez nagyfokú anisometriával ($\geq 4D$) is társult.

A tanulmány előtt a gyermekek szülei (gondozói) írásos beleegyező nyilatkozatot tettek. Tanulmányunkat a Helsinki Deklaráció elveinek megfelelően, a helyi kutatóetikai bizottság engedélyével végeztük.

Műtéti technika

A műtéteket 2 operatőr, minden esetben azonos módon, a Snyder-Thompson-technika szerint végezte. A hátsó pólus megtámasztására 10mm-es liofilizált humán fascia lata szalag (Tutogen GmbH, Neunkirchen am Brand, Germany) felezett csíkját használtuk.

Nyomonkövetés

A myopia progressziójának rutinszerű, ám szubjektívebb megítélése a legjobb korrigált látásélességek (BCVA) és szubjektív refrakciók (elfogadott szemüveges D-érték SE-ben kifejezve) meghatározásával történt. Objektív követés céljából szemtengelyhossz (AL) méréseket végeztünk swept source OCT-elven működő optikai biométerrel (IOLMaster 700, Zeiss, Jena, Germany).

Statisztikai analízisek

Az egyes csoportokon belüli változások analízise páros t-próbával történt. A csoportok közti különbségeket (szignifikancia szintek) kétmintás t-próbával határoztuk meg. A különböző paraméterek közti összefüggéseket Spearman korreláció analízissel vizsgáltuk (ρ). Numerikus adatainkat „átlag \pm standard deviatio (mérési tartomány)” formában közöltük.

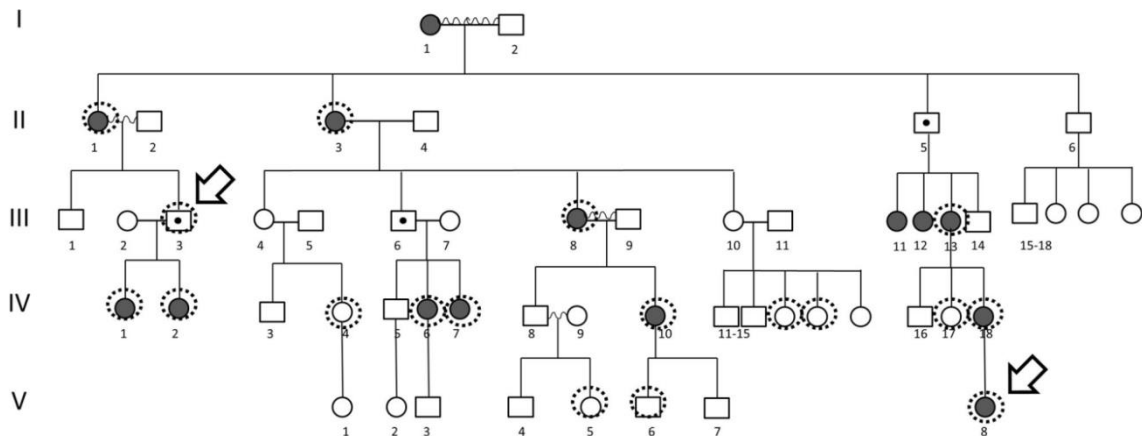
Eredmények

I. Myopia-26 genotípus és fenotípus vizsgálata

Genetikai vizsgálatok eredménye

A kórokozó mutáció azonosítása céljából két érintett családtag (III/3 tünetmentes hordozó férfi és V/8 beteg nő) DNS mintáját teljes exom szekvenálásnak (WES) vetettük alá. Mindkét esetben ugyanazt a nonszensz variánst (NM_004312.2:c.214C>T; NP_004303.2:p.Arg72Ter) igazoltuk az X-kromoszómára lokalizálódó ARR3 génben- hemizigóta illetve heterozigóta formában. A patogén variáns jelenlétét PCR amplifikálással és Sanger-szekvenálással is megerősítettük. A mutáns allél kóros fenotípussal való szegregációját minden családtagban megvizsgáltuk. Minden érintett, tüneteket mutató nőbetegben (II/1, II/3, III/8, III/13, IV/1, IV/2, IV/6, IV/7, IV/10 and IV/18) a nonszensz variáns volt jelen heterozigóta formában. Ugyanakkor minden tünetmentes nőben (IV/4, IV/13, IV/14, IV/17 and V/5) ezen ARR3 variáns hiányát sikerült igazolni. Az V/6-os egészséges férfiban az egészséges allél volt megtalálható (1. ábra)

Generation



1. ábra: Az X-hez kötött domináns, nőkre korlátozódó öröklésmentet mutató családfa

Jelölések: Sötét kör: női eoHM fenotípus. Pontozott négyzet: potenciális férfi hordozó.

Hullámvonal: vérrokonság. Pontozott karika: vérvétel. Nyíl: DNS exom szekvenálás.

Ez a variáns eddig egyetlen mutációs adatbázisban (Human Gene Mutation Database, the Exome Aggregation Consortium, the Exome Sequencing Project, ClinVar or the 1000 Genome Browser) sem került még közlésre. A Polyphen2, SIFT, és MutationTaster alkalmazások a mutációt mind funkcióvesztéssel-járónak prediktálták. Eredményeink az OMIM adatbázis ARR3-hoz kapcsolódó adatai alapján a Myopia-26 diagnózisát igazolták.

Klinikai (szemészeti-, elektrofiziológiai- és színlátás-) vizsgálatok eredményei

A **szemészeti** fundus-, OCT- és látótér vizsgálatok eredményei nem a csap-dystrophia tipikus eltéréseit mutatták (ahogy az állatkísérletes modell alapján vártuk volna), hanem nagyfokú myopiára voltak jellemzőek: META-PM 1-2. stádiumú myopiás funduskép, a macularis OCT scan-eken a sensoros retina különböző fokú atrophíája.

Emellett primer nyitott zugú glaucoma (POAG) társulására utalt betegeink néhány vizsgálati eredménye, melyet azonban jelen vizsgálatainkkal egyértelműen nem tudtunk igazolni. Hosszabb távú követés szükséges a későbbiekben ezen paraméterek progressziójának bizonyítására, ami a glaucoma diagnózisát alátámasztaná.

Az **elektrofiziológiai** tesztek eredményei- a szemészeti vizsgálatok eredményeihez hasonlóan- szintén nem az állatkísérletes modellben talált generalizált csapdiszfunkcióra utaltak; hanem macularis funkciózavart igazoltak, mely a centrális retinának mind a külső receptorális, mind a belső postreceptorális rétegeit érinti. A talált elektrofiziológiai eltérések minden ARR3 mutáció által érintett családtagban (myopiás nőkben és a tünetmentes hordozó férfiban egyaránt) kimutathatók voltak, és nem mutattak korrelációt a betegek látásélességével, fénytörési hibájával (myopia foka) vagy életkorával. Ezek alapján az elektrofiziológiai eltérések nem a nagyfokú myopia másodlagos következményei, hanem közvetlenül magának a genetikai hibának tulajdoníthatók.

Standard Ganzfeld ERG

Mind a scotopicus-, mind a photopicus válaszok épek voltak, ami egy általánosságban normál funkciójú csap-rendszert tükröz.

Általános csap-funkciózavart nem tudunk igazolni vizsgálatainkkal, amit az állatkísérletes modell alapján vártuk volna. A PERG- és mfERG-eredményekkel együtt értékelve a standard ERG-eredmények centrális, és nem generalizált csap-dysfunkcióra utalnak.

Pattern VEP

A P100 hullám latenciája (implicit idő) szignifikánsan megnyúlt minden esetben a normál kontrollhoz képest ($p < 0,00005$ a 60'-es ingerlésre, és $p < 0,00001$ a 15'-es ingerlésre). A 15'-es és 60'-es ingerlésekre adott válaszok között szignifikáns különbség adódott a P100 hullámok implicit idejében. ($p < 0,001$). A P100 hullámok latenciája, valamint a betegek látásélessége és fénytörési hibája között nem találtunk korrelációt.

A pVEP eredmények- a pERG és mfERG eredményekkel együtt értékelve- az ARR3 mutációval érintett betegekben macularis dysfunkciót tükröznek. Nem volt összefüggés a betegek látásélessége, fénytörési hibája, kora vagy érintett/ hordozó genetikai állapota, valamint a pVEP eredmények között; ennek megfelelően ezeket az elektrofiziológiai eltéréseket maga a génhiba okozhatja.

Pattern ERG

A P50 and N95 hullámok amplitúdói egyaránt szignifikánsan csökkentek (általános pERG érintettség) a normál kontrollokhoz képest ($p < 0,000001$). Sok esetben a hullámamplitúdók a nanovoltos tartományba estek, amik extrém alacsony értékeknek felelnek meg. A P50 és N95 hullámok amplitúdóinak csökkenése között (a normál kontroll értékek 29,8 % és 20,8 %-ra) szignifikáns különbség volt ($p < 0,005$). A pERG- és a mfERG válaszok csökkenése (a normál értékek 20,8% valamint 40,2%-ra) között szintén szignifikáns különbség adódott ($p < 1E-9$).

A szignifikáns, általános pERG érintettség a mfERG eredményekkel együtt értékelve macularis dysfunkciót tükröznek az ARR3 mutációval érintett betegeinkben. A pERG két hullámkomponense közti (P50 és N95), valamint a mfERG és a pERG érintettség közötti szignifikáns eltérés (a pERG válaszok erőteljesebben csökkentek, mint a mfERG-válaszok)

($p < 1E-9$) utalhat a RGC sejtekben elsődlegesen keletkezett működészavarra is (a belső retina rétegek, postreceptorális struktúrák dysfunctiója) – az elsődlegesen a fotoreceptor sejteket érintő dysfunctio mellett.

Multifokális ERG

61 hexagonból álló „trace array” retinogramokat értékeltünk gyűrű-analízis formájában.

Minden gyűrűben (1-5) szignifikáns csökkenés volt a normál kontrollokhoz viszonyítva ($p < 0,000005$ R1-re, $p < 0,000001$ R2- R5-re). ANOVA variancia- analízissel nem találtunk szignifikáns különbséget az egyes gyűrűk között. Nem volt korreláció az amplitúdók és vízusok (VA) vagy fénytörési hibák (SE) között.

A mfERG-eredmények a szignifikánsan csökkent PERG-válaszokkal együtt értékelve centrális macularis funkciózavart igazoltak ARR3-mutációval érintett betegeinkben. Az 1-5 gyűrűk hasonlóan csökkent válaszaik alapján nincsenek térbeli különbségek az eltérésekben a macularis 30°-on belül. Ezek az elektrofiziológiai eltérések- hasonlóan a pVEP-eltérésekhez- szintén a betegek genetikai mutációjának, és nem a nagyfokú myopiának tulajdoníthatók, mivel ezen eltérések sem mutattak korrelációt sem az életkorral, sem a látásélességgel.

Színlátás vizsgálatokkal diffúz színlátás zavar (mind a három féle csap érintettsége) igazolódott betegeinkben, ami egybehangzó a centrális retinális funkciózavart mutató elektrofiziológiai teszteredményekkel.

II. Hátsó pólusi scleramegtámasztás

Kontroll csoportot etikai szempontok miatt nem társszemekből alkottunk, hanem korban- és a myopia fokában a műtétes csoporttal korreláló, műtéten át nem esett gyermekekből képeztünk. Ennek megfelelően nem volt szignifikáns különbség a két csoport között a preoperatív életkorban, a tengelyhosszakban (AL), a myopia fokában (fénytörési hiba szférikus ekvivalense: SE), valamint a követési időkben.

Az évenkénti átlagos AL- és SE-változások tekintetében szignifikáns különbség volt a két csoport között ($p=0,002$ és $p=0,001$). A műtött csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a myopia progresszió foka, mint a kontroll csoportban.

A vízus- (BCVA-) javulás mértéke a követési idő alatt átlagosan $0,15\pm 0,09$ volt a műtétes csoportban, míg gyakorlatilag elhanyagolható mértékű ($0,01\pm 0,1$) a kontroll szemekben. Figyelemre méltó, hogy a vízus-javulások még kifejezettebbek voltak az amblyop műtött szemekben: $0,35\pm 0,12$ ($0,2-0,45$).

A myopia-progressziót (AL- és SE- növekedés) befolyásoló faktorok azonosítását is célul tűztük ki. Eredményeink alapján azonban sem a követési idő, sem az preoperatív életkor nem korrelált sem a tengelyhossz-növekedés mértékével ($\rho: -0,373$, $p=0,072$ és $\rho: -0,231$, $p=0,277$), sem a myopiás fénytörési hiba fokozódásával ($\rho: -0,031$, $p=0,886$ és $\rho: -0,089$, $p=0,678$). (A korr. koeff. itt klinikailag szignifikáns: $p < 0,05$ esetén.) Ezzel szemben, természetesen korrelált a preoperatív életkor a kiindulási tengelyhosszakkal és myopiás fénytörési hibával: $\rho: 0,819$, $p=0,001$ és $\rho: 0,689$, $p=0,001$. (A korrelációs koefficiens itt klinikailag szignifikáns $p < 0,01$ esetén.)

A műtét következményeként általánosan kötőhártya duzzanatot és néhány esetben enyhe kettőslátást tapasztaltunk, melyek azonban minden esetben csak átmenetiek voltak. Súlyosabb, maradandó szövődeményeket, úgymint az implantált szalag rejekciója, szemnyomás emelkedés, a nervus opticus kompressziója vagy az ideghártya leválása/ bevérvése, nem tapasztaltunk egy esetben sem.

Megbeszélés

I. Myopia-26 genotípus és fenotípus vizsgálata

A progresszív nagyfokú, és ezzel együtt a pathológiás myopia prevalenciájának ugrásszerű növekedése- a betegség jelentős társadalmi- gazdasági hatásai miatt- folyamatosan növekvő egészségügyi problémát jelent napjainkban világszerte. Emiatt egyre sürgetőbb igény mutatkozik a betegségcsoportban célzott, oki terápiás lehetőségek kidolgozására. Ehhez azonban szükséges egyrészt, hogy a már eddig már feltérképezett, myopiával kapcsolatba hozott géneken túl továbbiakat azonosítsunk; másrészt, hogy ezeknek a géneknek a szem refraktív fejlődésében, és a fénytörési hibák kialakulásában játszott szerepét részleteiben megismerjük. Mind a gének, mind a pathomechanizmusok terén sok még azonban az ismeretlen tényező. Saját myopia genetikai tanulmányunk ezen az úton jelent egy lépést előre.

A nagyfokú myopiának (eoHM) egy olyan formáját vizsgáltuk, és mutatjuk be, ahol a betegség kizárólag nőkben jelenik meg. Az érintett család családfáján hordozó férfiakat azonosítottunk, akiknek a lány utódai kizárólagosan érintettek. Ez a pedigré a nagyon ritka típusú, X-hez kötött, nőkre korlátozódó öröklésment lehetőségét vetette fel. Két családtag teljes exom szekvenálásával ugyanazt a nonszensz variánst (NM_004312.2:c.214C>T; NP_004303.2:p.Arg72Ter) igazoltuk mindkét esetben az X-kromoszómára lokalizálódó ARR3 gén kódoló régiójában. Ezt követően az adott genomi szakaszt további 16 családtagban Sanger szekvenálásnak vetettük alá. A mutáns allél jelenléte nőkben tökéletesen korrelált a kóros fenotípussal. Közleményünkben elsőként írjuk le a Myopia-26 elnevezésű, ARR3 gén mutációja által okozott betegséget a kaukázusi rasszban. Ezt megelőzően mindössze három kínai családban találtak és írtak le ilyen öröklésmentű nagyfokú myopiát. Az ezekben a családokban talált ARR3 mutációk [c.893C>A (p.Ala298Asp), c.298C>T (p.Arg100*) és c.239T>C (p.Leu80Pro)] azonban eltérnek az általunk azonosított mutációtól, (c.214C>T, p.Arg72*) mely így teljesen újnak számít. Az említett korábbi publikációban nem szerepel továbbá sem a Myopia-26 betegség fenotípusos jellemzése, sem a betegség patomechanizmusára vonatkozó bármilyen hipotézis. Tanulmányunkban – a betegség genetikai analízisének túl- mi ezeket is célul tűztük ki.

Az ARR3 gén egy 388 aminosav-hosszúságú fehérjét, a vizuális- vagy csap- arrestint (későbbiekben X-arrestin) kódol. Ahogy a neve is mutatja, elsődleges szerepe a retinális csapsejtekben végbemenő fototranszdukció folyamatában van. Emellett expresszáldódik még a

tobozmirigy pinealocyta sejtjeiben is. Az X- arrestin az arrestinek nagyobb fehérjecsaldájához tartozik. Ezeknek a fehérjéknek az elsődleges feladata a foszforilált G-proteinhez kapcsolt receptorok deszenzibilizálása. Az arrestinekre vonatkozó ismereteink, valamint az ARR3 mutációval érintett betegek elektrofiziológiai eredményei alapján két hipotézist állítottunk fel a myopia kialakulására vonatkozóan: a csap- és a ganglionsejt hipotéziseket.

A csap hipotézisnek megfelelően az X-arrestin defektus egy szelektív (piros-zöld) csap diszfunkciót okoz, mely piros-zöld csapok fokozott érzékenységéhez, és a kromatikus aberráció révén fokozott akkomodációhoz, ennek eredményeként pedig a retinán hypermetropiás defocus létrejöttéhez vezet. Kísérletes modellekben ezek az eltérések bizonyítottan a szem megnyúlásához, így myopia kialakulásához vezetnek. Ez a megfigyelés egybehangzó azon állatkísérletek eredményeivel, melyek a kék fénynek myopia-ellenes védő hatást tulajdonítanak. Ennek megfelelően esetünkben az X-arrestin kiesése miatti kék stimulusok relatív csökkenése rövidlátást eredményezhet. A szelektív csap funkciózavar standard fotopikus ERG-vel nem igazolható. Ezzel a vizsgálattal mi a betegekben csupán a generalizált csap diszfunkciót tudtuk kizárni. Az L, M- és S- csap válaszokat ON/OFF, vagy S-csap ERG vizsgálatokkal lehet izolálni, azonban ezek a speciális elektrofiziológiai protokollok vizsgálatunk idején Magyarországon még nem voltak elérhetőek.

Ganglion sejt hipotézisünk a myopiás fénytörési hibát a retinális ganglionsejtek (RGC) egy alcsoportjának, az intrinsically photosensitiv RGC sejteknek (ipRGC) tulajdonítja. Az ARR3 mutációval érintett betegek patternERG eredményei ugyanis arra utaltak, hogy a génhiba eredményeként az elsődleges photoreceptor érintettség mellett a belső retina réteg postreceptorális sejtjei, a retinális ganglionsejtek működése is zavart szenved. A retinális ganglionsejtek elsődleges funkcióján kívül, mely a látási információknak a fotoreceptoroktól a magasabb szintű agyi látóközpontokig való szállítása (képalkotó vizuális útvonal vagy „image-forming pathway”); az ipRGC sejtek egy másik, úgynevezett „non-image forming” vagy nem képalkotó látási útvonalon keresztül is közreműködnek a vizuális jelek feldolgozásában. A szem fejlődését a képalkotó, valamint a nem képalkotó vizuális érzékelés egyaránt befolyásolja, ennek megfelelően bármelyik útvonalon bekövetkező zavar fénytörési hibák kialakulásához vezethet.

A képalkotó vizuális útvonalnak a szem refrakciós fejlődésében játszott szerepére a csap hipotézisnél már részben utaltunk, amennyiben fiziológias esetben a kék fény a retinán myopiás defocus létrehozása révén myopia-ellenes hatással bír. Emellett egy dopamin-mediálta útvonalon keresztül is hat a myopia kialakulása ellen.

A nem képző látási útvonal legnagyobb részét a circadian ritmus szabályozását foglalja magába, melynek a zavara különböző myopia- modellekben szintén a szem megnyúlásához vezetett. Az ipRGC sejtek, ahogy a nevük is jelzi, közvetlenül képesek a fény érzékelésére a bennük található fényérzékeny fehérjének, a melanopsinnak köszönhetően. Ezen fehérje közvetítésével egyrészt egy endogén retinális, másrészt egy szisztémás útvonalon keresztül is befolyásolják a circadian ritmust.

Jelenleg a ganglionsejt hipotézis legnyilvánvalóbban hiányzó darabja a patternERG-vel kapott RGC sejt dysfunctio oka; tekintettel arra, hogy eddigi állatkísérletes modellekből nem ismert, hogy az RGC sejtekben az ARR3 gén expresszálódna. A humán ARR3 promotere azonban szignifikánsan különbözik a rágcsálókban megismert ortológjától, és ez eredményezhet eltérő sejt-specifikus expressziós mintázatot a két fajban. Másik magyarázat lehet az ARR3 génmutáció okozta RGC sejt érintettség, hogy a génmutáció miatt elsődlegesen tobozmirigy sejt (pinealocytá) dysfunctiót okozna, és ez vezetne másodlagosan, humorális kontroll útján a RGC sejtek működési zavarához.

Másik hiányzó láncszem hipotéziseinkből a myopia nőkre korlátozó öröklődésének magyarázata. Különösen érdekes, hogy a centrális maculáris funkciózavar férfiakban is jelen van, de bennük nem okoz progresszív nagyfokú myopiát. Ennek hátterében férfiakban feltételezhető valamilyen „mentő mechanizmus”, azaz annak a kóros folyamatnak a hiánya, ami centrális maculáris funkciózavar esetén nőkben a szemtengelyhossz megnyúlásához vezet. Nemi különbségeket a retina működésében leírtak egerekben, emberben pedig a különböző retinabetegségek nemi hormon-függő voltát mutatták ki. A nőkre korlátozó öröklésment kialakításáért felelős pontos mechanizmusokat azonban csak további élettani és molekuláris biológiai kutatások tárhatják fel; csakúgy, mint a mutáns allél domináns viselkedésének okát nőkben.

Klinikai szempontból a következő vizsgálatokat tervezzük hipotéziseink igazolására vagy elvetésére: i) csap-specifikus ERG-k (S-csap ERG és ON/OFF ERG) elvégzése az egyes (L, M, és S) csapok válaszainak elkülönítésére, hogy ezzel alátámasszuk vagy elvessük a szelektív csap-dysfunctio hipotézisünket; ii) post-illuminációs pupillareakció (PIPR) vizsgálata a melanopsin-termelő ipRGC sejtek funkciókárosodásának megítélésére; iii) a glaucomás paraméterek hosszú távú követése, mellyel a glaucomára jellemző progresszió és a glaucoma diagnózisa igazolódhat.

II. Hátsó pólusi scleramegtámasztás

Jelenleg még nincs célzott oki kezelés progresszív nagyfokú rövidlátásban. Ezért egyelőre a myopia-kontroll különböző lehetőségeire támaszkodhatunk annak érdekében, hogy a következményesen kialakuló pathológiás myopia vaksággal fenyegető szövődményeitől megvédjük ezeket a pácienseket. A progresszív nagyfokú myopiás szemek patognomikus jellemzője a biomechanikailag meggyengült sclerális szövet, melynek megerősítésére kidolgozott műtéti technika a hátsó pólusi ínhártyamegtámasztás (posterior scleral reinforcement). A műtétet saját klinikai gyakorlatunkban mintegy 30 éve sikerrel alkalmazzuk.

Napjainkra azonban a világ számos részén, így közvetlen környezetünkben is, méltatlanul háttérbe szorult ennek a műtéti technikának az alkalmazása. Ennek egyik fő oka, hogy hiányoznak a témában meggyőző evidenciát nyújtó vizsgálatok, és a különböző vizsgálati elrendezések miatt ezek egybevetethetősége is kérdéses. Eltérő többek között a műtét indikációs köre. Egyes szerzők meghagyják ezt a beavatkozást a felnőttkori, már pathológiás komplikációkkal járó esetekre; míg mások- köztük saját magunk is- egyértelműen úgy tartjuk, hogy a műtét lényege éppen az, hogy az irreverzibilis látásromlással járó retinális degeneratív elváltozások kialakulása előtt szabjunk gátat a szemtengelyhossz kóros növekedésének a műtét elvégzésével. Emellett számos szemsebész véleménye, hogy az ínhártya megtámasztásos műtét bonyolult, emiatt tartózkodnak az alkalmazásától. Gyakorlott operatórtól tanulható speciális műfogások nagyban segíthetik a műtét eredményes kivitelezését. Mellékhatás-profil tekintetében szintén nagyobb a félelem a műtétben nem jártas szemorvosok, mint a műtétet gyakorló sebészek, így a magunk részéről is. Saját gyakorlatunkban mindössze minor, és minden esetben csak átmeneti szövődményeket (conjunctiva chemosis és ritkán enyhe motilitási zavar) tapasztalunk a műtétek kapcsán. A megfelelő sebészi technika mellett fontos a megtámasztásra használt szalag anyaga is. A magasabb kollagénrost tartalmú anyagok jobb megtámasztást biztosítanak. Vizsgálatunkban allograft fascia lata szalaggal végzett műtétek eredményességét értékeltük.

Eredményeink alapján a Snyder-Thompson szerinti egyszalagos hátsó pólusi ínhártyamegtámasztást egyértelműen jól alkalmazhatónak, biztonságosnak és eredményesnek találtuk progresszív nagyfokú myopiás gyermekekben. A műtét eredményességének megítéléséhez két paraméter változását követtük. A mindennapi gyakorlatban rutinszerűen vizsgált szubjektív refrakciók (elfogadott korrekció dioptria-érték SE-e), valamint a myopia progresszióját objektíven jelző szemtengelyhosszak (AL) növekedését. Korábbi

tanulmányokkal szemben, vizsgálatunkban kiemelt hangsúlyt helyeztünk a tengelyhossz-változások megbízható és reprodukálható mérésére. Ehhez az egyik legmodernebb optikai biométert, a swept source OCT-elven működő IOLMaster 700 készüléket használtuk a vizsgálat teljes hosszában. Eredményeink a műtét hatásosságát igazolták: mind a dioptria-értékek, mind a szemtengelyhosszak esetében szignifikánsan alacsonyabb mértékű volt a növekedés az operált szemekben, mint a kontroll csoportban a követési idő alatt.

Bár a műtétnek alapvetően nem célja a látásélesség javítása, a betegek mégis gyakran tapasztalnak szubjektív látásjavulást postoperatíván, melyet eredményeinknek megfelelően számos esetben magunk is objektivizálni tudunk. A műtét hasonló pozitív következményéről más szerzők is beszámolnak. Ennek háttérében feltételezhetően egyrészt a minimum separabile csökkenése, másrészt a szalag felhelyezése során a mechanikai stimuláció miatt javuló hátsó pólusi keringés állhatnak. Anisometropok esetében még kifejezettebbek a vízusjavulások. Ezért kiemelten fontos nagyfokú anisometrop szemek esetén a scleramegtámasztás minél hamarabbi elvégzése, hogy így a későbbi, definitív amblyopia kialakulását megelőzzük.

Összegzésképpen elmondhatjuk, hogy a hátsó pólusi scleramegtámasztás- a nemzetközi irodalomban közölt adatokkal egybehangzóan- saját vizsgálatunkban is hatásos és biztonságos technikának bizonyult a myopia-progresszió gátlásában.

Új eredmények összefoglalása, tudományos és klinikai jelentőségük

- A Myopia-26, azaz a nőkre korlátozódó, korai kialakulású, nagyfokú myopia az első humán betegség, melyet az ARR3 génnel összefüggésbe hoztak. Eddig mindössze egy kínai tanulmány írta le ezt az összefüggést az ázsiai rasszban. Tanulmányunkban teljes exom szekvenálással (WES) igazoltuk a kóroki mutációt a betegség hátterében; és ezzel elsőként mutattunk fel genetikai bizonyítékot a betegség kaukázusi rasszban való előfordulására.
- Korábbiakban a betegség átfogó fenotípusos jellemzésére humán klinikai vizsgálatokkal nem került sor, csak állatkísérletekben vizsgálták az ARR3 lehetséges funkcióját. Tanulmányunkban elsőként számolunk be a Myopia-26 betegségben talált egyéb szemészeti, valamint elektrofiziológiai eltérésekről; melyek a korábbi állatkísérlet eredményét nem támasztották alá, amennyiben azok nem egy generalizált csap diszfunkciót, hanem egy centrális macularis funkciózavart igazoltak, mely a retinának mind a külső receptorális-, mind a belső postreceptorális rétegeit érinti.
- Elektrofiziológiai vizsgálataink eredményei alapján elsőként állítunk fel hipotéziseket (csap- és a ganglion sejt hipotézisek) a betegség pathomechanizmusára vonatkozóan.
- Hátsó pólusi scleramegtámasztást mára világviszonylatban meglehetősen kevés helyen végeznek, és a kezdeti epicentrum is eltolódott a korábbi Szovjetunió tagállamai, Közép-Európa és az USA régióiból Kelet- Ázsiába. Magyarországon jelenleg kizárólag saját klinikai gyakorlatunkban folytatjuk rutinszerűen ennek a műtéti technikának az alkalmazását. Ennek következtében a mi adataink gyakorlatilag lefedik a hazai PSR műtétek eredményeit; emellett nemzetközi viszonylatban is egyedülállóak a mára ritkaságszámba menő hasonló témájú közlések sorában.
- Tanulmányunkban a világon elsőként értékeltük a műtét eredményességét a szemtengelyhossz változások vonatkozásában az egyik legkorszerűbb, swept source OCT-elven működő optikai biométer segítségével. Igazoltuk, hogy PSR műtétek után átl. 3,4 (1-7) évvel a scleramegtámasztáson átesett szemekben szignifikánsan kisebb mértékű volt a tengelyhosszak növekedése a kontroll csoporthoz képest.

Köszönetnyilvánítás

Elsőként szeretném témavezetőimnek, Prof. Dr. Facskó Andreának és Dr. Sohajda Zoltánnak megköszönni, hogy klinikai és tudományos érdeklődésemet a kezdetektől fogva ösztönözték; valamint hogy jelen munkám során messzemenően támogattak, és az ahhoz szükséges klinikai szakmai, intézményi háttérrel mindkét oldalról biztosították számomra.

Hasonló köszönet illeti a klinikai genetikai tanulmányunkban munka- és szerzőtársamat, Dr. Fehér Tamás molekuláris biológust, aki nélkül ez a multidiszciplináris kutatás nem valósulhatott volna meg. Köszönöm, hogy lehetővé tette számomra egy korábban ismeretlen szakterület megismerését, valamint hogy közös munkánk során végig fáradhatatlan együttműködést és segítséget nyújtott, amelyből új eredmény születhetett.

A kivételes szakmai és emberi példáért Dr. Boross Adrienn kolléganőmnek vagyok elkötelezetten hálás, amellyel elindított, és mindvégig lelkesen, önzetlenül támogatott a tanulmányunk kiindulópontjaként szolgáló, mára szinte feledésbe merült és kivételesnek számító műtéti technika elsajátításában.

Az elektrofiziológiai vizsgálatokban nyújtott elengedhetetlen segítségükért Dr. Janáky Márta Professzornőnek és Dr. Orosz Z. Zsuzsannának tartozom köszönettel.

A genetikai tanulmány alapját képező egyedülálló családfa feltérképezését és megszerkesztését Őrsy Gabriellának és Lakatos Ibolyának; a műtéti rajzok elkészítését Sallai Adriennek köszönhetem.

Öröm és megtiszteltetés számomra, hogy munkám kapcsán megismerhettem Dr. Mirella Telles Salgueiro Barbonit, akinek a segítsége nélkülözhetetlennek bizonyult a számomra korábban ismeretlen elektrofiziológiai szakterületen való tájékozódásban. Nem csak kivételes kutatót, de értékes barátot is nyertem a személyében.

Külön szeretném megköszönni Dr. Tóth Ágostonnak, a Debreceni Egyetem Informatikai és Számítóközpontjának korábbi, valamint az Angol-Amerikai Intézet Angol Nyelvészeti Tanszékének jelenlegi munkatársának a nélkülözhetetlen támogatását, aki munkám szinte minden momentumát a kezdetektől figyelemmel kísérte, és segítette.

Végül, de elsősorban kedves családomnak tartozom hálával, amiért munkámhoz biztosították a feltétel nélküli támogató háttérrel, és mindvégig bíztak a sikeremben. Örülök, hogy ezzel a PhD tézissel megoszolghatom a bizalmukat.

Tudományos közlemények

Az értekezéshez felhasznált közlemények

1. **Széll N**, Boross A, Sohajda Z. Scleramegtámasztás progresszív, nagyfokú myopiában. (Scleral reinforcement surgery in progressive, high myopia.) Szemészet 2019; 156:39-45.
2. **Széll N**, Boross A, Facskó A, Sohajda Z. Results with Posterior Scleral Reinforcement for Progressive Highly Myopic Children in Hungary. Klin Monatsbl Augenheilkd 2021; 238:1-9. **IF:0.605**
3. **Széll N**, Fehér T, Maróti Z, Kalmár T, Latinovics D, Nagy I, Orosz ZZ, Janáky M, Facskó A, Sohajda Z. Myopia-26, the female-limited form of early-onset high myopia, occurring in a European family. Orphanet J Rare Dis 2021; 16:45. **IF:3.71**

Egyéb, az értekezéshez fel nem használt közlemények

1. Tsorbatzoglou A, Németh G, **Széll N**, Bíró Z, Berta A. Anterior segment changes with age and during accommodation measured with partial coherence interferometry. J Cat Refract Surg 2007; 33:1597-1601. **IF:3.021**
2. **Széll N**, Kiss M, Sohajda Z. Kontrasztérzékenység vizsgálata két különböző aszferikus műlencse esetén. Szemészet 2007; 144:201-205.
3. **Széll N**, Sohajda Z. Toricus műlencsékkel szerzett tapasztalatok. Szemészet 2012; 149: 24-29.
4. **Széll N**, Sohajda Z. HP Guar-tartalmú, műkönny hatása phacoemulsificatiót követő szemszárazság esetén. Szemészet 2012; 149: 280-284.
5. Sohajda Z, **Széll N**, Hayfron J, Facskó A. Modified phacoemulsification in oculocutaneous albinism to reduce photophobia. Spektrum Augenheilkd. (2020) <https://doi.org/10.1007/s00717-020-00452-8>. **IF:0.04**

6. Sohajda Z, Széll N, Revák Á, Papp J, Tóth-Molnár E. Retinal Nerve Fibre Layer Thickness Change After CO2 Laser-Assisted Deep Sclerectomy Surgery. Clin Ophth 2020; 14: 1749-1757. **IF:2.04**

Az értekezés témájához kapcsolódó előadások és idézhető absztraktok

1. Széll N, Boross A, Sohajda Z. Scleramegtámasztás- a múlt és a jelen a Kenézy Kórházban. Magyar Szemorvostársaság 2012. évi Kongresszusa, Siófok 2012.06.07-09. Szemészet 2012; 149 (Supplementum I.): p. 63.

2. Facskó A, Deák A, Berkes Sz, Széll N, Sohajda Z. Extraokuláris műtétek gyermek és fiatal felnőttkorban- régi és új megoldások. Kurzus. Magyar Szemorvostársaság 2015. évi Kongresszusa, Pécs 2015.06.18-20. Szemészet 2015; 152 (Supplementum I.): p. 79.

3. Széll N, Fehér T, Sohajda Z, Facskó A. Izolált, nem szindrómás nagyfokú myopia halmozott esetei és scleramegtámasztás két magyarországi családban. Magyar Szemorvostársaság 2017. évi Kongresszusa, Szeged 2017.06.22-24. Szemészet 2017; 154 (Supplementum I.): p. 51.

4. Széll N. Results with Snyder-Thompson Posterior Scleral Reinforcement in Progressive High Myopic Children in Hungary. The 17th International Myopia Conference, Tokyo, Japan 2019.09.12-15. Book of Abstracts p. 66.

5. Széll N, Fehér T, Maróti Z, Kalmár T, Latinovics D, Nagy I, Orosz ZZ, Janáky M, Facskó A, Sohajda Z. Egy familiáris, nőkre korlátozódó, progresszív miópiá genetikai vizsgálata és potenciális patogenezise. Genetikai Műhelyek Magyarországon, XIX. Konferencia, Szeged 2020. szept.11. p. 5.

Az értekezés témájához nem kapcsolódó egyéb előadások és idézhető absztraktok

1. Széll N, Nagy V, Damjanovich J, Berta A. Differenciáldiagnosztikai kérdések leukémiás beteg látásromlása esetén. Magyar Szemorvostársaság 2006. évi Kongresszusa, Sopron 2006.06.15-17. Szemészet 2006; 143 (Supplementum I.): p. 17.

2. **Széll N**, Kiss M, Sohajda Z. Contrast sensitivity and glare disability with two different types of aspheric intraocular lenses. XXVI. Congress of the ESCRS, Berlin 2008.09.13-17. Book of Abstracts p. 150.
3. **Széll N**, Káldi I, Deák T. Diabetese maculaödéma kezelése- korszerűen (egyszerűen). Magyar Szemorvostársaság Retina Szekciójának 2017. évi Kongresszusa, Eger 2017. 11. 24-25. p. 45.
4. **Széll N**, Revák Á, Sohajda Z. Kombinált HIV- és lues-fertőzés következtében kialakult ocularis syphilis. Magyar Szemorvostársaság 2019. évi Kongresszusa, Szeged 2019.05.30.-06.01. Szemészet 2019; 156 (Supplementum I.): p. 74.
5. **Széll N**, Sohajda Z. Retinális és chorioideális keringési paraméterek OCT-angiográfiás vizsgálata nagyfokú myopiás gyermekekben. Magyar Szemorvostársaság Retina Szekciójának 2019. évi Kongresszusa, Győr 2019. 11. 22-23. p. 42.

Scientometriai paraméterek:

In extenso közlemények száma:	9
ebből elsőszerzős:	6
társszerzős:	3
Összesített impact factor:	9,461