

**A SZISZTÉMÁS RIZIKÓFAKTOROK ÉS A MŰTÉTI
BEAVATKOZÁS RETINALIS MIKROKERINGÉSRE
KIFEJTETT HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA OCT
ANGIOGRÁFIÁVAL CAROTIS SZŰKÜLETES
BETEGEK ESETÉBEN**

Ph.D. tézis

István Lilla

Semmelweis Egyetem

Operatív Orvostudományi Tagozat



Témavezető: Dr. Kovács Illés, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Ferencz Mária Éva, Ph.D., osztályvezető főorvos

Dr. Kránitz Kinga, Ph.D., egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Harsányi László, Ph.D, emeritus professzor

Tagok: Dr. Ferencz Mária Éva, Ph.D., osztályvezető főorvos

Dr. Szabó Antal, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest

2024

1. Bevezetés

Az öregedés jelentős kockázati tényezője a szív- és érrendszeri betegségeknek, beleértve a nyaki verőérszűkületet (carotid artery stenosis, CAS), amely különösen az idősök körében nagyban hozzájárul az ischaemiás stroke kialakulásához. Fontos különbséget tenni a tünetmentes és a tüneteket mutató esetek között, mivel e két csoportban a stroke kialakulásának esélye jelentősen különbözik. A 60-99%-os szűkületű, tünetmentes betegeknél a stroke előfordulása évente 0,7-1,1%. A carotisszűkületben szenvedő betegek agyi keringésének elsődleges kollaterális útvonala a Willis-kör (Circle of Willis, CoW), amely segít fenntartani az érintett vérellátási területek keringését. Ezért a CoW anatómiai felépítése nagyban befolyásolja a carotisszűkület klinikai manifesztációját. Ezen belül az arteria communicans anterior (ACoA) és az arteria communicans posterior (PCoA) bír a legnagyobb jelentőséggel. Korábbi tanulmányok az egészséges kontrollokhöz képest szignifikánsan nagyobb arányban találtak anatómiailag eltérő Willis-kört a carotisszűkületben szenvedő betegeknél, és nagyobb arányban találtak hipoplasztikus vagy hiányzó CoW szegmenseket a stroke-os betegeknél.

A duplex ultrahangvizsgálat jelenleg a legszélesebb körben alkalmazott módszer a CAS diagnózisára. Gyors, költségghatékony és pontos vizsgálati módszer, amely a morfológiai leképezés mellett a szűkület súlyosságát is képes számszerűsíteni, de pontosságát és megbízhatóságát számos emberi tényező befolyásolhatja. Objektívebb vizsgálat a komputer tomográfia (CTA)- vagy mágneses rezonancia angiográfia (MRA), amelyet elsősorban a műtéti rekonstrukció tervezésénél használnak. Bár ezek a módszerek a klinikai gyakorlatban hatékonynak bizonyultak, nem tudják felmérni a szűkületnek a központi idegrendszeri mikrocirkulációra gyakorolt hatását.

A CAS - többek között az agyi mikrocirkuláció befolyásolása révén - károsodott agyi véráramláshoz és vaszkuláris eredetű kognitív zavar kialakulásához vezet. A CAS mikrovaszkuláris

manifesztációjának megértése nagy jelentőséggel bírna a kognitív károsodás és a mortalitás csökkentése szempontjából. Az agyi mikrokeringés feltérképezésére jelenleg használt módszerek, mint például a funkcionális mágneses rezonancia képalkotás (fMRI) és a funkcionális közeli infravörös spektroszkópia (fNIRS), számos korláttal rendelkeznek, ezért hasznos lenne egy új érzékeny, nem invazív módszer bevezetése az agyi keringés változásainak hatékony nyomon követésére.

A retina vérrellátását az arteria carotis interna (ICA) első ágából, az arteria ophthalmicából származó erek biztosítják. Ebből kifolyólag az ICA véráramlásában bekövetkező változások szemészeti szövödményekkel is járhatnak. A retina mikrovaskulaturája számos hasonlóságot mutat az agyi keringéssel, valamint fejlődéstanilag is hasonló, így gyakorlatilag a központi idegrendszer kiterjesztésének tekinthetjük. Ezek a tulajdonságai alkalmassá teszik az agyban lezajló keringésváltozások követésére.

A retina mikrokeringésének vizsgálatára különböző módszerek léteznek, mint például a fundoszkópia vagy a fluoreszcin angiográfia, azonban ezek nem teszik lehetővé a keringési paraméterek számszerűsítését. Az optikai koherencia tomográfia (OCT) egy interferometrián alapuló technika, amely lehetővé teszi a retina rétegeinek nagy felbontású in vivo leképezését. Mivel a retinális erek és a környező szövetek közötti kontraszt nem elég nagy, ez a módszer nem alkalmas az érrendszer megjelenítésére. Az optikai koherencia tomográfia (OCTA) az előbbi vizsgálat szoftveres továbbfejlesztése, amely lehetővé teszi a retina mikrokeringésének vizualizálását és számszerűsítését. A módszer a mozgáskontraszt elvén alapul, azaz a mozgó vörösvértestek detektálásával képes az erek vizualizálására. A vizsgálat gyors, nem invazív és könnyen reprodukálható. További előnye, hogy a keringési információn kívül egyidejűleg a terület strukturális képét is megkapjuk. Bizonyos tényezők, mint például a fénytörő közegek borúsága, a pislogásból vagy a szakkadikus szemmozgásokból származó műtermékek negatívan befolyásolhatják a képminőséget. A klinikai gyakorlatban ismert, hogy a képminőség

nagymértékben befolyásolja a diagnózis precíz megítélésének lehetőségét, de a mért adatokra gyakorolt hatása még nem eléggé ismert. A különböző gyártók készülékei egyedi módon határozzák meg a képminőséget. Az RTVue-XR AngioVue szoftver (RTVue XR Avanti with AngioVue, Optovue Inc, Fremont, California, USA) 7.0 verziója a Scan Quality (SQ) indexet használja a képminőség leírására. Az SQ-index egy dimenzió nélküli paraméter, amelynek értékei 0 és 10 között mozognak, ahol a magasabb számok jobb minőségű képeket jeleznek. Az érték generálásának pontos képletét nem hozták nyilvánosságra, de ismert, hogy a szoftver figyelembe veszi többek között a szemmozgásokból eredő hibákat, a defókuszálási hibát és a jel-zaj arányt az érték meghatározásakor. Ez utóbbit a pásztázás során visszavert fény intenzitása és a különböző optikai és elektronikus zajtényezők határozzák meg. Az AngioVue használata esetén a gyártó által ajánlott minimálisan elfogadható felvételek SQ indexe legalább 6.

A vizsgálat nem invazív jellege jelentős előny, és alkalmazása gyorsan terjed a klinikai gyakorlatban. Az OCTA-t például a diabéteszes retinopátia mikrovaszkuláris elváltozásainak korai felismerésére, az érelzáródás esetén a nem perfundált területek határainak láthatóvá tételére és az időskori maculadegeneráció diagnosztikájára és követésére használják. Ezenkívül az OCTA ígéretes eszköz a glaukóma diagnosztizálására és nyomon követésére.

2. Célkitűzés

Tanulmányainkban célként tűztük ki a képminőségnek a mért paraméterekre gyakorolt hatását OCT angiográfia során. Ezt figyelembevéve carotis szűkülettel rendelkező betegek OCT angiográfias felvételeit értékeltük, különös tekintettel a szisztémás rizikófaktoroknak, valamint az endarterectomiának az érhálózat sűrűségére kifejtett hatására. Vizsgáltuk továbbá a mért adatok Willis-kör morfológiájával való összefüggését.

2.1 A képminőség OCTA méréseket befolyásoló hatása

Ebben a vizsgálatban a jelerősség csökkenés és az OCTA felvételek képminősége közötti összefüggést vizsgáltuk a RTVue-XR Avanti System készülék használatával. A fő célunk a képminőségi index és a mért angiográfias paraméterek közötti kapcsolat leírása volt, valamint egy korrekciós faktor bevezetése mely a betegek utánkövetése során alkalmas lehet a képminőségből adódó változások korrigálására

2.2 Szisztémás faktorok hatása az OCTA során mért paraméterekre carotis stenosisban szenvedő betegek esetében

Célunk a szisztémás rizikófaktorok, valamint a carotis endarterectomia retinális keringésre kifejtett hatásának vizsgálata volt szignifikáns carotis szűkületben szenvedő betegek szemén a műtét előtt, valamint a műtét után végzett OCT angiográfias vizsgálatokon. Ezen felül célunk volt a Willis-kör morfológiájának az OCT angiográfias paraméterekkel való összefüggésének vizsgálata.

3. Módszerek

3.1 A jelerősség OCTA paraméterekre kifejtett hatásának vizsgálata

Tanulmányunkban 15 egészséges személy 30 szemén végeztünk OCT angiográfiás vizsgálatokat. A vizsgálatok a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján történtek, a Helsinki Deklaráció alapelveiben foglaltaknak megfelelően, az Intézményi Kutatásetikai Bizottság engedélyével (engedély száma: OGYÉI/20606/2017). A felvételeket a SSADA (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography) algoritmust használó AngioVue készülékkel készítettük. A mérések során különböző optikai tulajdonságú fényszűrők használatával modelleztük a klinikai gyakorlat során előforduló képminőség romlást. Minden résztvevő esetében a macula 3x3 mm-es központi területéről és 4,5x4,5 mm-es peripapillaris zónájáról készültek képek standard körülmények között. A méréseket először optikai filter használata nélkül, majd ezt követően két véletlenszerűen kiválasztott lencse használatával végeztük el. A megnövekedett optikai úthossz kép romlására gyakorolt hatásának kizárása érdekében egy negyedik felvételt is készítettünk egy, az optikai filterekkel megegyező vastagságú transzparens üveglap használatával. Az értékelés során az 5 vagy annál magasabb SQ indexű képeket vettük figyelembe. Az SQ értékek és a szűrők optikai denzitása közötti korrelációt, valamint a csökkent képminőség OCTA paraméterekre gyakorolt hatását általánosított becslési egyenleten (GEE) alapuló, többszörös regressziós modell használatával vizsgáltuk.

3.2. Szisztémás rizikófaktorok OCTA paraméterekre kifejtett befolyásoló hatása carotis stenosisban szenvedő betegek esetében

A vizsgálatba 56, szignifikáns carotis stenosisban szenvedő beteg került bevonásra a Semmelweis Egyetem Érsebészeti Klinikáján

műtetre váró betegek közül. A szűkület mértékét a klinikai gyakorlatban rutinszerűen elvégzett CTA során állapítottuk meg. Minden beteg esetében általános anesztéziában everziós endarterectomia elvégzésére került sor.

Minden páciensnél három alkalommal végeztünk OCTA vizsgálatot, egyszer a műtét előtt, majd a műtét után egy héttel és végül egy hónappal később. A betegekről a SSADA algoritmust használó AngioVue készülék segítségével készítettünk felvételeket a macula 3x3 mm-es centrális területéről, valamint a peripapillaris 4.5x4,5 mm-es területről. Az eredmények értékelése során nem vettük figyelembe az 5 alatti SQ értékekkel rendelkező képeket.

A résztvevők mindegyikéről agyi CT- illetve CTA felvétel is készült a műtétet megelőző időszakban. A vizsgálat az Érsebészeti Klinika intézményi protokolljának megfelelően történt. A Willis-kör morfológiáját egy korábban felállított protokoll alapján elemeztük, amelyben minden szegmentumot normálisnak (átmérő $\geq 0,8$ mm), hypoplasiásnak ($< 0,8$ mm) vagy nem vizualizálhatónak minősítettünk.

A statisztikai analízist SPSS programmal végeztük. A mérési eredményeket két- és többváltozós regressziós modellben vizsgáltuk általános becslési egyenlet segítségével. Az életkort, a szűkület mértékét százalékban, az aszpirin-, statin- és klopidoogrel-használatot, a testtömeg-indexet (BMI), a becsült glomeruláris filtrációs rátát (eGFR), a szérum koleszterin-, alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL), magas sűrűségű lipoprotein (HDL) és triglicerid szinteket, valamint a magas vérnyomás és cukorbetegség fennállását értékeltük lehetséges befolyásoló tényezőként. A szisztémás prediktorok hatását az OCTA paraméterekre bivariábilis modellekben elemeztük (mindegyik esetben a képminőség befolyásoló hatására korrigálva), majd a statisztikailag szignifikánsnak bizonyuló prediktorokat vontuk be a multivariábilis modellekbe.

4. Eredmények

4.1. A képminőség változásának hatása az OCTA mérési eredményekre

A szűrő használata nélkül készült felvételek esetében az SQ értékek 5 és 9 között voltak (átlagérték: $8,25 \pm 0,95$). A 2 mm vastag üveglapon keresztül készült mérések esetében nem volt szignifikáns változás a képminőségben. Ez alátámasztotta a feltételezést, miszerint a fény által megtett út hossza nem befolyásolja a képminőséget. Ezzel szemben a fényelnyelő szűrő használata szignifikáns negatív hatással bírt a képminőségre. A különböző szűrők fényáteresztő képességének a képminőséggel való összefüggését regresszió analízis segítségével vizsgálva szoros összefüggést találtunk a két érték között ($r = 0,53$; $p < 0,001$). A gyengébb minőségű képek esetében a retina érsűrűségének csökkenését tapasztaltuk. A különböző minőségű felvételek összehasonlításának megkönnyítése érdekében meghatároztuk az egységnyi SQ-csökkenésre jutó változást a mért értékekben. A papilla körüli kis erek sűrűségére vonatkozó adatokon kívül a maculában, illetve a peripapilláris területen mért értékek esetében is szignifikáns korrekciós faktort sikerült megállapítanunk. Ezzel szemben a SQ egységnyi változása nem befolyásolta a non-flow, illetve a foveolaris avaszkuláris zóna területét, valamint a vastagsági értékeket sem.

4.2. Szisztémás rizikófaktorok hatása az OCTA mérésekre carotis szűkületes betegek esetén

A vizsgálatba 56 beteg (26 férfi és 30 nő, átlagéletkor: $69,89 \pm 7,07$ év) 112 szemét vontuk be. A szűkület átlagos mértéke $79,80 \pm 8,96\%$ volt (komplett CoW $80,38 \pm 5,94\%$; inkomplett CoW $79,14 \pm 9,66\%$; $p = 0,62$). A 90-99%-os szűkület és a 70-89%-os szűkület előfordulási gyakorisága nem mutatott szignifikáns különbséget. A mérések SQ értéke 6 és 10 között volt (átlag: $7,45 \pm 1,01$). Nem volt szignifikáns különbség a szűkület oldalán és az ellenoldalon készült felvételek

képminősége között. A képminőséget minden statisztikai számításnál figyelembe vettük az eredmények értékelésekor, tekintettel arra, hogy a képminőség jelentős befolyásoló tényezőnek bizonyult a felszíni érsűrűség tekintetében (2,52%; 95% CI: 2. 33%-2,73%; $p < 0,001$). Az eGFR, a statinhasználat, a magas vérnyomás, a carotisszűkület mértéke és az endarterectomia elvégzése szignifikáns hatással volt a felületes macularis érsűrűsége. A többi vizsgált tényező a képminőség hatásával való korrekció után sem bizonyult szignifikánsnak. Még a magas vérnyomás, a carotis elzáródás és az alacsonyabb eGFR negatív hatásának ellenőrzése után is ezeknél a betegeknél a statinhasználat jelentős pozitív hatást gyakorolt a retina véráramlására.

A betegek extra- és intracranialis keringését preoperatív CTA vizsgálattal vizsgáltuk. A Willis kör anatómiai jellemzői alapján a betegeket két csoportra osztottuk: (I) inkomplett CoW, legalább egy nem vizualizálható szegmens esetén és (II) komplett CoW, mely hypoplasztikus és normál szegmensekből áll. A különböző CoW morfológiák előfordulási gyakorisága hasonló volt a szignifikáns- (70-89%) illetve a szubokkluzív- (90-99%) szűkületben szenvedő betegek között. A csoportokban a komplett CoW előfordulási aránya 25% illetve 16,7% volt. Többváltozós analízisben, a képminőséggel való korrekciót követően a CoW-státusz szignifikáns befolyásoló tényezőnek bizonyult a felszínes macularis érsűrűség tekintetében (0,87; CI: 0,26–1,50; $p = 0,005$). Az érsűrűség szignifikánsan alacsonyabb volt az inkomplett CoW csoportban.

5. Következtetések

Eredményeink megerősítették, hogy a képminőség jelentősen befolyásolja a mért OCT-angiográfias paramétereket. Ez a hatás még abban az esetben is fennáll, ha a képminőség a javasolt küszöbérték felett van. Ez különösen fontos lehet számos betegség hosszú távú követése során. Ezen túlmenően számszerűsíteni tudtuk a képminőségben bekövetkező egységnyi változás hatását a különböző mért paraméterekre. Eredményeink rávilágítanak a képminőség szisztematikus változásainak figyelembevételének fontosságára az OCTA paraméterek időbeli értékelése során. A képminőség stabilizálása vagy megfelelő korrekciós faktorok alkalmazása segíthet a betegség progressziójának pontos értékelésében. Ez a kutatás hozzájárul az OCTA translációs jelentőségéhez azáltal, hogy hangsúlyozza a szabványosított képminőségi mérőszámok szükségességét az OCTA paraméterek megbízható longitudinális elemzésének biztosítása érdekében.

Az OCTA hasznos vizsgálatnak bizonyult a retina mikrocirkulációjának meghatározására a carotisszűkületben szenvedő betegeknél. Eredményeink alapján egyértelmű, hogy bizonyos szisztémás paramétereknek jelentős hatása van a retinális véráramlásra ebben a betegcsoportban. A csökkent eGFR, a magas vérnyomás és a carotisszűkület mind negatívan befolyásolták a keringést, míg a statinszedés és az endarterectomia javította a keringési paramétereket. A carotis műtétet követően a keringés a szűkülettel megegyező oldal mellett az ellenoldali szemén mért adatokat is javította, függetlenül a szisztémás rizikófaktorok befolyásoló hatásától. Korábbi eredményeinket megerősítve a képminőség is statisztikailag szignifikáns hatást mutatott az érűrésre. Kiemelendő, hogy a korábbi tanulmányok nem vették figyelembe a képminőség hatását az OCTA paraméterekre. Ezen kívül egyetlen korábbi tanulmány sem vizsgálta a keringési paramétereket ebben a betegcsoportban a betegek mindkét szemén; a mi vizsgálatunk azonban mindkettő figyelembevételével történt.

A Willis kör bír a legnagyobb jelentőséggel az érintett területek kollaterális keringésének biztosítása szempontjából. Anatómiai jellemzői szignifikánsan befolyásolják a carotis stenosis kimenetelét. Az ACoA és a PCoA a fő kollaterális útvonalak a carotis stenosisban szenvedő betegeknél. Azoknál az endarterectomiára váró betegeknél, akiknél komplett Willis kört találtunk jobb volt a szemfenéki keringés, mint azoknál, akiknél a Willis kör morfológiája inkomplett volt. A műtétet követően mindkét szemén megfigyelt javuló kapilláris perfúzió az intraorbitális keringés átrendeződésére utal. Eredményeink alapján az OCTA-vizsgálatok és a Willis-kör morfológiájának egyidejű elemzése segíthet az endarterectomiából leginkább profitáló betegek kiválasztásában.

Az eredményeink nagy jelentőséggel bírnak a szemészeti szűrés jelentőségének szempontjából. Mivel azok a betegségek, ahol az OCTA vizsgálatot rutinszerűen alkalmazzuk (többek között a diabétesz, az időskori macula degeneráció, vagy a centrális retinalis vénás elzáródás) főként az idősebb populációt érintik, nagy a valószínűsége, hogy a vizsgált betegek egy részében tünetmentes carotis szűkület van jelen. Eredményeink fényében fontos, hogy ne csak a képminőség hatását vegyük figyelembe ezekben az esetekben, hanem a carotis szűkületnek a keringésre gyakorolt hatását is, valamint szükség esetén a carotis szűkület irányába történő szűrésre is hívjuk fel a figyelmet.

6. Saját publikációk jegyzéke

6.1. A tézishez kapcsolódó közlemények:

1. **István L**, Czakó C, Benyó F, Élő Á, Mihály Z, Sótónyi P, Varga A, Nagy ZZ, Kovács I. The effect of systemic factors on retinal blood flow in patients with carotid stenosis: an optical coherence tomography angiography study. GEROSCIENCE: OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN AGING ASSOCIATION (AGE) 44: 1 pp. 389-401. (2022) **IF: 5,6**

2. **István L**, Czakó C, Élő Á, Mihály Z, Sótónyi P, Varga A, Ungvári Z, Csiszár A, Yabluchanskiy A, Conley S, Csipő T, Lipecz Á, Kovács I, Nagy ZZ. Imaging retinal microvascular manifestations of carotid artery disease in older adults: from diagnosis of ocular complications to understanding microvascular contributions to cognitive impairment. GEROSCIENCE: OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN AGING ASSOCIATION (AGE) 43: 4 pp. 1703-1723. (2021) **IF: 7,5811**

3. Mihály Z*, **István L***, Czakó C, Benyó F, Borzsák S, Varga A, Magyar-Stang R, Banga PV, Élő Á, Debreczeni R, Kovács I, Sótónyi P. The Effect of Circle of Willis Morphology on Retinal Blood Flow in Patients with Carotid Stenosis Measured by Optical Coherence Tomography Angiography. JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE 12: 16 Paper: 5335, 13 p. (2023) **IF: 3,0**

*megosztott elsőszervezők

4. Czakó C, István L, Benyó F, Élő Á, Erdei G, Horváth H, Nagy ZZ, Kovács I. The Impact of Deterministic Signal Loss on OCT Angiography Measurements. TRANSLATIONAL VISION SCIENCE AND TECHNOLOGY 9: 5 Paper: 10, 9 p. (2020) **IF: 3,283**

Σ Impakt faktor:19,464

6.2. A tézishez nem kapcsolódó közlemények

1. Lengyel B, Magyar-Stang R, Pál H, Debreczeni R, Sándor ÁD, Székely A, Gyürki D, Csippa B, **István L**, Kovács I, Sótónyi P, Mihály Z. Non-Invasive Tools in Perioperative Stroke Risk Assessment for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis with a Focus on the Circle of Willis. JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE 13: 9 Paper: 2487, 21 p. (2024) **IF: 3,0***

* várható imapkt faktor

2. Benyó F, **István L**, Kiss H, Gyenes A, Erdei G, Juhász É, Vlasak N, Unger C, Andorfí T, Réz K, Kovács I, Nagy ZZ. Assessment of Visual Quality Improvement as a Result of Spectacle Personalization. LIFE-BASEL 13: 8 Paper: 1707, 16 p. (2023) **IF: 3,2**

3. Gyenes A, **István L**, Benyó F, Papp A, Resch M, Sándor N, Józsi M, Nagy ZZ, Kovács I, Kiss S. Intraocular neutralizing antibodies against aflibercept in patients with age related macular degeneration. BMC OPHTHALMOLOGY 23: 1 Paper: 14, 8 p. (2023) **IF: 1,7**

4. **István L**, Nagy ZZ, Kovács I. Parafoveal capillary density as a potential biomarker in the assessment of diabetic retinopathy progression. DEVELOPMENTS IN HEALTH SCIENCES 6: 1 pp. 17-21. (2023)

5. Magyar-Stang R, **István L**, Pál H, Csányi B, Gaál A, Mihály Z, Czinege Z, Sótónyi P, Horváth T, Koller Á, Bereczki D, Kovács I, Debreczeni R. Impaired cerebrovascular reactivity correlates with reduced retinal vessel density in patients with carotid artery stenosis: Cross-sectional, single center study. PLOS ONE 18: 9 Paper: e0291521, 18 p. (2023) **IF: 2,9**

6. Fehér J, Élő Á, **István L**, Nagy ZZ, Radák Z, Scuderi G, Artico M, Kovács I. Microbiota mitochondria disorders as hubs for early age-related macular degeneration. GEROSCIENCE: OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN AGING ASSOCIATION (AGE) 44: 6 pp. 2623-2653. (2022) **IF: 5,6**

7. **István L**, Czakó C, Gyenes A, Nagy ZZ, Kovács I. A carotis-szűkület hatása a retina érhálózatának sűrűségére OCT-angioiográfias vizsgálatok során [The effect of carotid artery stenosis on retinal microcirculation with optical coherence tomography angiography] SZEMÉSZET 159: 4 pp. 174-177. (2022)
8. **István L**, Benyó F, Csorba A, Jimoh IJ, Gál A, Molnár MJ, Nagy ZZ, Szabó V. Cornealis polymegathismus és retinalis pigmenthám-eltérések MELAS-szindrómában [Corneal polymegathism and pigmentary retinopathy in MELAS syndrome – a case report] SZEMÉSZET 159: 2 pp. 69-75. (2022)
9. Végh A, Csorba A, Koller Á, Mohammadpour B, Killik P, **István L**, Magyar M, Fenesi T, Nagy ZZ. Presence of SARS-CoV-2 on the conjunctival mucosa in patients hospitalized due to COVID-19: Pathophysiological considerations and therapeutic implications. PHYSIOLOGY INTERNATIONAL 109: 4 pp. 475-485. (2022) **IF: 1,4**
10. Nagy ZZ, Dormán P, Csorba A, Kovács K, Benyó F, **István L**, Kiss H. A hályogsebészet helyzete Magyarországon 2020-ban a "Katarakta regiszter" eredményeinek összegzése. SZEMÉSZET 158: 3 pp. 138-143. (2021)
11. Czakó C, Kovács T, Ungvári Z, Csiszar A, Yabluchanskiy A, Conley S, Csipó T, Lipécz Á, Horváth H, Sándor GL, **István L**, Trevor L, Nagy ZZ, Kovács I. Retinal biomarkers for Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment and dementia (VCID): implication for early diagnosis and prognosis. GEROSCIENCE: OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN AGING ASSOCIATION (AGE) 42: 6 pp. 1499-1525. (2020) **IF: 7,713**
12. Élő Á, Czakó C, **István L**, Benyó F, Nagy ZZ, Kovács I. Retinalis biomarkerek szerepe a vascularis dementia és az Alzheimer-kór korai formáinak diagnosztikájában [Retinal biomarkers for early diagnosis of vascular dementia and Alzheimer's disease]. ORVOSI HETILAP 161: 41 pp. 1744-1752. (2020) **IF: 0,540**
13. Mihály Z, Fontanini DM, Sándor ÁD, Dósa E, Lovas G, Kolossváry E, Kovács I, **István L**, Entz L, Sótónyi P. A nyaki verőér-

szűkületes betegek ellátási irányelveinek különbségei Európa különböző országaiban [Differences in guidelines for patients with carotid artery stenosis in some European countries]. ORVOSI HETILAP 161: 51 pp. 2139-2145. (2020) **IF: 0,540**

14. Czakó C, **István L**, Ecsedy M, Récsán Z, Sándor G, Benyó F, Horváth H, Papp A, Resch M, Borbándy Á, Nagy ZZ, Kovács I. The effect of image quality on the reliability of OCT angiography measurements in patients with diabetes. INTERNATIONAL JOURNAL OF RETINA AND VITREOUS 5: 1 Paper: 46, 7 p. (2019)