

Veleszületett anyagcsere-betegségek szemészeti vonatkozásai

alcím:

A phenylketonuria szemészeti vonatkozásai

Doktori értekezés

Dr. Serfőző Csilla

Semmelweis Egyetem

Klinikai orvostudományok – Doktori Iskola



Témavezetők:

Dr. Nagy Zoltán Zsolt DSc, egyetemi tanár

Dr. Reismann Péter PhD, egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Zsidegh Petra PhD, egyetemi adjunktus

Dr. Ferenc Mária Éva PhD, profilvezető főorvos

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök:

Dr. Szentmáry Nóra PhD, kutatóprofesszor

Tagok:

Dr. Vámosi Péter PhD, osztályvezető főorvos

Dr. Maneschg Otto Alexander PhD, egyetemi adjunktus

Budapest

2023

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	4
1. BEVEZETÉS (IRODALMI HÁTTÉR)	6
1.1. Veleszületett anyagcsere-betegségek	6
1.1.1. A veleszületett anyagcsere-betegségek jellemzői.....	7
1.1.2. A veleszületett anyagcsere-betegségek öröklődése	7
1.1.3. A veleszületett anyagcsere-betegségek szűrése.....	7
1.1.4. A veleszületett anyagcsere-betegségek diagnosztikája és differenciáldiagnosztikája	9
1.1.5. A veleszületett anyagcsere-betegségek szemészeti manifesztációja	9
1.1.6. A veleszületett anyagcsere-betegségben szenvedők gondozása.....	12
1.2. Phenylketonuria.....	13
1.2.1. A phenylketonuria genetikája, elterjedése, hazai szűrése.....	13
1.2.2. A PKU osztályozása	15
1.2.3. Graviditás PKU-ban	16
1.2.4. A PKU patomechanizmusa és szövődményei	16
1.2.5. A PKU kezelése.....	18
1.2.6. A PKU jövőbeli terápiás lehetőségei.....	21
1.3. A dopamin	21
1.4. A PKU, a neurodegeneratio és a DA szemészeti kapcsolata	22
1.4.1. Szemészeti szövődmények PKU-ban	22
1.4.2. Dopaminerg funkciók és működészavaruk szemészeti manifesztációja	22
1.4.3. A dopaminszignál jelentősége a myopia kialakulásában	25
1.5. Szisztémás amyloidosisok.....	25
2. CÉLKITŰZÉSEK.....	28
3. MÓDSZEREK.....	29
3.1. A kutatás tervezése és a vizsgált populáció adatai	29
3.2. Laboratóriumi vizsgálatok.....	29
3.3. Szemészeti vizsgálatok.....	29
3.3.1. A fénytörési hiba és a legjobb látóélesség meghatározása	30

3.3.2. A kontrasztérzékenység meghatározása	31
3.3.3. Sztereolátás	31
3.3.4. A szem hossz tengelyének mérése	31
3.3.5. A szemnyomás mérése	32
3.3.6. Spectral-Domain optikai koherencia tomográfia.....	32
3.3.7. OCT-angiográfia.....	35
3.4. Statisztikai analízis	38
4. EREDMÉNYEK.....	39
4.1. A vizsgálatba bevont populáció demográfiai és szerkezeti biometriai adatai..	39
4.2. A betegcsoport és a kontrollcsoport látásfunkcióinak összehasonlítása	39
4.3. A betegcsoport és a kontrollcsoport OCT-paramétereinek összehasonlítása...	41
4.4. A betegcsoport és a kontrollcsoport OCTA paramétereinek összehasonlítása.....	46
4.5. A betegcsoport OCT és OCTA paramétereinek összehasonlítása	48
4.6. A betegcsoport szemészeti anatómiai, anyagcsere- és funkcionális értékeinek összehasonlítása	49
4.7. Az OCT- , az OCTA-paraméterek és a funkcionális eltérések összehasonlítása az ETPKU-s csoportban.....	50
4.8. A betegcsoport OCT-paraméter- és anyagcsereértékeinek összehasonlítása...	50
5. MEGBESZÉLÉS	52
6. KÖVETKEZTETÉSEK	58
7. ÖSSZEFOGLALÁS	60
8. SUMMARY	61
9. IRODALOMJEGYZÉK	62
10. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK	89
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	90

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AD	Alzheimer-kór
ALS	amyotrophiás lateral sclerosis
BH4	tetrahidrobiopterin
cAMP	ciklikus AMP
COST	a csapok külső szegmensének csúcsvonala (cones outer segment tips line)
D	dioptria
DA	dopamin
FAZ	fovealis avascularis zóna (foveal avascular zone)
GCC	ganglionsejtkomplex (ganglion cell complex)
GCL	ganglionsejtréteg (ganglion cell layer)
EEG	elektroencefalográfia
ELM	külső határhártya (external limiting membrane)
ETDRS	early treatment diabetic retinopathy study
ETPKU	korán kezelt phenylketonuria (early treated phenylketonuria)
FLV	fokális térfogatvesztés (focal loss of volume)
GLV	globális térfogatvesztés (global loss of volume)
HPA	hyperphenylalaninaemia
HPLC	nagy teljesítményű folyadékkromatográfia (high performane liquid chromatography)
ILM	membrana limitans interna (internal limiting membrane)
INL	belső magvas réteg (internal nuclear layer)
IPL	belső plexiformis réteg (internal plexiform layer)
IRT	a retina belső rétegének vastagsága (inner retinal thickness)
IS/OS	A fotoreceptorok külső/belső szegmensének határa (inner segment/outer segment junction)
IOL	szemnyomás (intraocular pressure)
LogMAR:	a felbontás minimális szögének logaritmus (logarithm of the minimum angle of resolution)
MR	mágneses rezonancia
MAO- B	monoaminoxidáz-B
OCT	optikai koherencia tomográfia (eljárás és eszköz, mindkettőre vonatkozik)

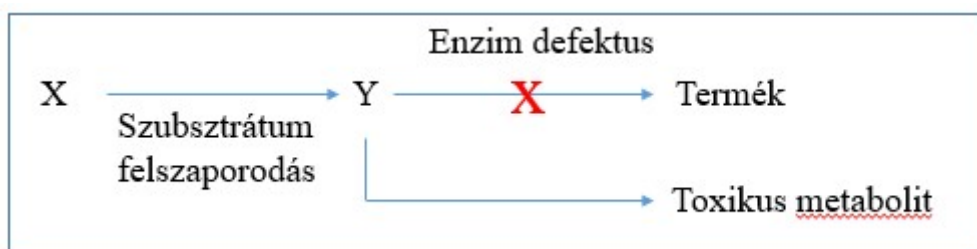
OCTA	optikai koherencia tomográfias angiográfia
OMIM	online mendelian inheritance in men (Mendel-féle öröklődés emberben, online adatbázis)
ONL	külső magvas réteg (outer nuclear layer)
OPL	külső plexiformis réteg (outer plexiform layer)
ORPHA	ritka betegségek európai kódrendszere
PAH	fenilalanin-hidroxiláz
PEA	feniletilamin
PD	Parkinson-kór
Phe	fenilalanin
PKU	phenylketonuria
RNFL	retinalis idegrostréteg (retinal nerve fiber layer)
RNFLT	retinalis idegrostréteg-vastagság (retinal nerve fiber layer thickness)
RPE	retinalis pigmentepithelium
SCP	felszíni retinalis kapilláris hálózat (superficial retinal capillary plexus)
SD	standard deviáció, tapasztalati szórás
SDP	mély retinalis kapilláris hálózat (deep retinal capillary plexus)
SE	szférikus ekvivalens
Tyr	tirozin
TRT	teljes retinavastagság (total retinal thickness)
VA, BCVA	látóélesség – korrigált (best corrected visual acuity)
VEP	vizuális kiváltott válasz (visual evoked potential)
VD	érdenzitás (vascular density)

1. BEVEZETÉS (IRODALMI HÁTTÉR)

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 katabolikus és anabolikus reakciók egymásra épülése következtében még ha csak egyetlen ponton károsodik is az intermedier anyagcsere kaszkádja, az további folyamatok sérülését vonhatja maga után (1).

A rendellenes folyamat háttérében álló veleszületett anyagcsere-betegségek heterogén csoportot alkotnak; osztályozásuk azon alapul, hogy az útvonalon belül hol alakul ki metabolikus blokádnak. A kórképekben szubsztátumok toxikus mértékű felszaporodása, a produktumok hiánya, alternatív metabolikus útvonalak intermedier anyagainak felhalmozódása vagy energiahány léphet fel. Az elváltozások létrejöttében transzporterek, kofaktorok, enzimek hiánya vagy kóros felépítése játszik szerepet. Az érintett újszülöttek gyakran tünetmentesen jönnek világra. Az eltérés időben történő felismerése csökkenti a morbiditást és a mortalitást (2). 1902-ben Sir Archibald Edward Garrod vizsgálta, majd 7 évvel később nevezte elsőként veleszületett anyagcsere-betegségnek a csoportba tartozó egyik kórképet, az alkaptonuriát, feltételezve annak autoszomális recesszív öröklésmenét (1. ábra) (3, 4).



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

Az anyagcsere-betegségnek jellemzően eltérő formái ismertek, melyeket változó kezdet, súlyosság, gyakoriság és akár öröklésmenet jellemezhet. Megjelenésüket a diéta, fertőzések, gyógyszerek, környezeti tényezők tovább módosíthatják.

1.1.1. A veleszületett anyagcsere-betegségek jellemzői

A kórképek sajátosságai a következők:

- váratlanul jelentkezik a progresszív kórkép az addig tünetmentes egyénben;
- mater terhessége általában szövődménymentes, de korábban vetélések előfordulhattak;
- hasonló betegségben szenvedő rokon lehet a családban;
- ismeretlen etiológia és speciális klinikai jellemzők: encephalopathia, letargia, ingerlékenység, kóma, mentális érintettség, görcsök, légzési nehézség;
- fizikális tünetek: májmegnagyobbodás, sárgaság, terhelési intolerancia, cardiomyopathia, dysmorphia, cataracta, retinopathia, az agyállomány strukturális eltérései, kellemetlen lehelet, fejlődési elmaradás;
- gyanús laborértékek: magas ammóniaszint, acidosis, magas aminosav-, organikus-sav-szint, hypoglycaemia (5).

1.1.2. A veleszületett anyagcsere-betegségek öröklődése

A vérrokoni házasság jelentősen növeli a recesszív génhibák megjelenését, ami a kórképek családi halmozódásához vezet. Többségük Mendel-féle módon, monogénes, autoszomalisan recesszív öröklődést mutat. Ismertek azonban anyai ágon megfigyelt, családi halmozódású és fiúk érintettségét mutató, X-hez kötött, valamint mindkét nemben megjelenő mitochondrialis öröklésmentet mutató kórképek.

1.1.3. A veleszületett anyagcsere-betegségek szűrése

A vizsgálatok célja a kóros biokémiai folyamatok időben történő felismerése, ezáltal lehetővé téve a diagnózis korai felállítását és a patológiás elváltozások kialakulása előtt a hatékony terápia megkezdését.

Kutatásunk szempontjából releváns Amerika Massachusetts államában a PKU tömeges szűrési módszere újszülötkorban: 1963 óta már egy forradalmian új technika (Guthrie- vagy PKU-teszt) segítségével történik a vérminta fenilalanin-szintjének becslése. Kapilláris vércseppre és egy szolid cellulóz-alapú mátrixra van szükség hozzá. A mintavétel sarokból vagy ujjbegyből történik, majd a vércseppet szobahőmérsékleten speciális filterpapíron (Guthrie-kártya) megszáritják és elemzik. A vérminta hosszú ideig tárolható,

térfogata kicsi, nincs szükség centrifugálásra, homogenizálásra, hűtésre vagy fagyasz-
tásra; további előnye, hogy a fertőzés kockázata csekély, mivel a szárítás hatására a víru-
sok jelentős hányada elpusztul (6).

Hazánkban 2022. január elseje óta már 26 veleszületett anyagcsere-betegséget és egy en-
dokrin betegséget szűrnek kötelezően újszülöttkorban, két központban (Semmelweis
Egyetem, I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika; Szegedi Tudományegyetem, Gyermek-
gyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ) (1. táblázat).

1. táblázat A hazánkban újszülöttkorban kötelezően szűrt veleszületett anyagcsere-beteg-
ségek.

Aminosavanyagcsere-zavarok	fibrosis cystica, phenylketonuria, jávorfaszörp- betegség, tirozinaemia I. és II., homocystinuria
Szénhidrátanyagcsere-zavarok	galactosaemia
Az ureaciklus zavarai	citrullinaemia I. és II.
Organikus acidaemiák/aciduriák	propionacidaemia, methylmalonylacidaemia, sovalerianacidaemia, bétaketotioláz-hiány, mul- tiplex karboxiláz-hiány, glutaraciduria, 3-hidr- oxi-3glutaril-metilglutaril-CoA-hiány, multiplex acil-CoA-dehirdogenáz-hiány
A karnitinanyagcsere zavarai	karnitin-palmitoil-transzferáz I. és II.-hiány, karnitintranszport-zavar
A biotinanyagcsere zavarai	biotinidáz-defektus
Zsírsavanyagcsere-zavarok	rövid-, közép-, nagyon hosszú láncú acil-CoA- dehidrogenáz-hiány, hosszú láncú hidroxil-CoA- hiány
Endocrinopathiák	veleszületett hypothyreosis

1.1.4. A veleszületett anyagcsere-betegségek diagnosztikája és differenciáldiagnosztikája

A metabolitszintű vizsgálatok pozitivitása esetén további megerősítő tesztek szükségesek a diagnózis felállításához. Közülük is az enzimaktivitás mérése és a genetikai vizsgálat jelentősége emelendő ki.

A betegség okának tisztázásakor ki kell zárni a mérgezés, fertőzés, sokk, vese- és szív- elégtelenség lehetőségét. Akut életveszély elhárítása után körültekintő kivizsgálás indokolt, melynek része kell, hogy legyen a plazma és a vizelet aminosav- és szervessavszintjének vizsgálata is.

1.1.5. A veleszületett anyagcsere-betegségek szemészeti manifesztációja

Az örökletes kórképek érinthetik csupán a látószervet, de több szervben megjelenő elváltozás részeként is előfordulhatnak. Általánosságban véve is igaz, hogy szemünk a genetikai betegségek között a negyedik leggyakrabban érintett szervünk (7), mivel a szem mindhárom embrionális szövetet tartalmazó, embrionális előagyból fejlődő összetett érzékszervünk. A veleszületett anyagcsere-betegségeknek ezért is gyakoriak a szemészeti manifesztációi (8).

A szaruhártyát érintő eltérések viszonylag könnyen észlelhetők, mivel állományában a metabolikus útvonal felhalmozódott termékei lerakódhatnak, és az átlátszóságát rontják. A cornea lokalizációjának köszönhetően annak jelentős homálya már pupillalámpával vagy szentükörrel is észrevehető, finomabb transzparenciacsökkenés azonban csak részlímpás vizsgálattal derülhet ki. Amennyiben a szubsztrát a corneában termelődik, akkor annak szöveti eloszlása egyenletes lesz, ha viszont a szérumban emelkedik meg a kóros anyagcseretermék szintje, akkor a lerakódás többnyire a szaruhártya széli részeit érinti.

A depositumok miatt a fénykerülés, a fájdalom (cystinosis, tyrosinaemia) vezető tünet lehet (2. táblázat).

2. táblázat A szaruhártyát érintő leggyakoribb veleszületett anyagcsere-betegségek (8).

Lysosomal kórképek: mucopolisacharidosisok, oligosacharidosisok, egyéb: mucopolidosis, Fábry-kór, multiplex szulfatáz-hiány, cystinosis
Lipidanyagcsere-zavarok: homozigóta familiaris hypercholesterinaemia, lecitin-koleszterin-aciltranszferáz-hiány
Aminosavanyagcsere-zavarok: tyrosinaemia
Wilson-kór

A csarnokvízből diffúzióval táplálkozó avascularis szemlencsét leggyakrabban érintő eltérések általában annak átlátszóságára vannak hatással, homályt, szürke hályogot okozva, ritkábban a lencse elmozdulása, subluxatio, luxatio fordulhat elő (3. táblázat).

3. táblázat A szemlencsét érintő leggyakoribb veleszületett anyagcsere-betegségek.

Lisosomalis betegségek: oligosacharidosisok: a-mannosidosis; sialidosis; galactosialidosis; egyéb: Fabry-kór; neuronális ceroid lipofuscinosis (fiatalkori forma)
A cukoranyagcsere betegségei: galactosaemia, szorbitol-dehidrogenáz-deficiencia
Az aminosav-anyagcsere betegségei: D1-pyrrolin-5-carboxilát-szintáz-deficiencia, atrophia gyrata, homocystinuria, szulfioxidáz-deficiencia
A koleszterin-anyagcsere zavarai: cerebrotendinosus xantomatosis (kolesztanol lipidosis), a mevalonátkináz deficienciája (klasszikus forma), Conradi-Hünemann-, Smith-Lemli-Opitz-szindróma
Peroxisomal kórképek: a peroxisoma-biogenezis defektusai, rhisomeliás chondrodysplasia punctata
Mitochondriális oxidatív foszforilációs hibák
Egyéb: Lowe-féle oculocerebrorenális szindróma, Vici-szindróma

A látóhártyát érintő anyagcsere-betegségek (4. táblázat) szinte minden esetben együtt járnak egyéb neurológiai érintettséggel, ezek tisztázása segíthet a differenciáldiagnózisban.

4. táblázat A szemlencsét érintő leggyakoribb veleszületett anyagcsere-betegségek.

A lipidanyagcsere zavarai: abetalipoproteinaemia, peroxisomális kórképek: a peroxisoma-biogenezis eltérései (Zellweger-spektrum); izolált β -oxidációs defektus; Refsum-kór; mitochondrialis β -oxidációs defektus: LCHAD-hiány; MTP-elégtelenség, Sjögren–Larsson-kór
Lisosomális betegségek: neuronális ceroid lipofuscinosis, mucopolidosis IV., Krabbe-kór (késői), mucopolysacharidosisok: mind, kivéve a Morquio-kór
Mitochondriális betegségek: Kearns–Sayre-szindróma, egyéb defektusok
A rézanyagcsere eltérése: Menkes-kór
Izolált retinadegeneráció: atrophia gyrata
Egyéb: B-12-vitaminhiány

Egyes betegségekben a perifovealis területen felhalmozódó anyagok fehéres fényreflexszel veszik körbe a foveát; a macula centrumában a ganglionsejtek hiánya miatt cseresznyepiros folt látható a szemfenéken (5. táblázat).

5. táblázat A macularis cseresznyepiros folttal járó leggyakoribb veleszületett anyagcsere-betegségek (8).

Gangliosidosisok: GM-1 1-es típus, GM-2 1-es és 2-es típus
Lisosomális betegségek: sialidosis, galactosialidosis, Niemann–Pick- és Gaucher-betegség, Farber-féle lipogranulomatosis

A látóidegfő érintettsége és a kérgi vakság súlyos myelin- és oligodendrogliakárosodás következtében alakulhat ki (6. táblázat).

6. táblázat A látóidegfőt érintő leggyakoribb veleszületett anyagcsere-betegségek.

Leucodystrophiák (Canavan-kór, Pelizaeus–Merzbacher-kór)
Lisosomalis funkciózavarok
Mitochondriális funkciózavarok (Friedrich-féle ataxia)
Behr-kór, a 3-methylglutacon-aciduria III-as típusa (Costeff-szindróma: a n. opticus atrophíája)
Menkes-kór
Progresszív encephalopathia oedemával, hypersarrhythmiával és a n. opticus atrophíájával (PEHO szindróma)

1.1.6. A veleszületett anyagcsere-betegségben szenvedők gondozása

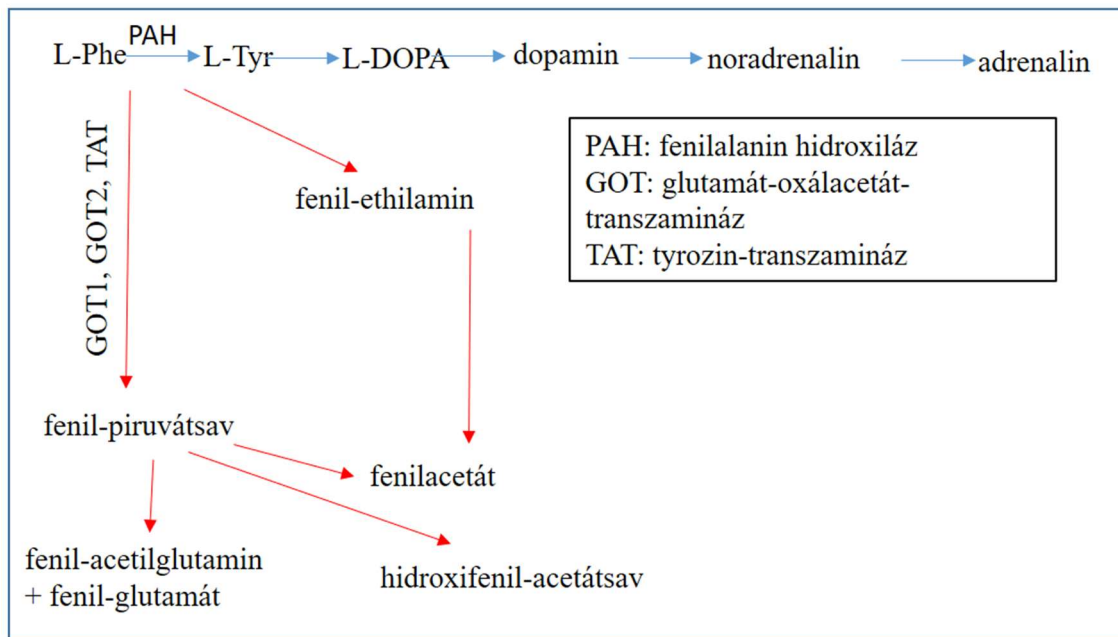
A betegség korai felismerése és a páciens anyagcserecentrumokba történő irányítása fontos, mert a veleszületett anyagcsere-betegségek gyorsan progrediálhatnak, és korán okoznak irreverzibilis károsodásokat. Jelentős látáscsökkenés már egy két hónapos csemeténél feltűnhet: a gyermek nem képes szemkontaktust felvenni. A szem elülső szegmentumát érintő súlyos fejlődési rendelleneségek, elváltozások (pl. szürke hályog) a laikus számára is észrevehetőek, ellentétben a hátsó szegmentum és/vagy a látóhártya eltéréseivel. Néhány esetben, például a peroxisomalis kórképeknél kezdetben normális szemfenéki kép mellett kóros ERG-t és a VEP-et találtak (8). A szemész, a gyermekgyógyász, a neurológus, a genetikus és a klinikai biokémikus szoros együttműködése elengedhetetlen a kezelés során. Léteznek biztató terápiás eredmények, hosszú távon javítva egyes kórképek kimenetelét; kiemelendő a genetikai tanácsadás haszna is a korán felderített esetekben (5).

1.2. Phenylketonuria

1.2.1. A phenylketonuria genetikája, elterjedése, hazai szűrése

A phenylketonuria (PKU) autoszomális recesszíven öröklődő, pánetnikai, megjelenését tekintve a leggyakoribb veleszületett anyagcsere-betegség (ORPHA/ritka betegségek európai kódrendszere/: 79254, OMIM /Online Mendelian Inheritance in Men/: 261600). A nagyobb részben a májban, kisebb részben a vesében lévő nem haemformájú, vasdependens fenilalanin-4-monooxigenáz (PAH, EC 1.14.16.1) enzim az esszenciális aminosavat, a fenilalanint (Phe) tirozinná (Tyr) alakítja át tetrahydrobiopterin mint kofaktor (BH₄) és molekuláris oxigén segítségével (9) (2. ábra). Jervis 1953-ban írta le a PAH enzimdefektusát, mely a klasszikus PKU oka (10). Hátterében a gén mindkét alléljének mutációja áll. Eddig a 12-es kromoszómán több mint 1000 különböző potenciális hibát azonosítottak.

Az emelkedett Phe-szint oka az esetek kb. 1-3%-ában az atípusos PKU (11). A kórok lényege, hogy a betegség ezen formájánál a guanozin-trifoszfátból 3 enzim által katalizált, többlépcsős folyamatban a redukáló ágensként szereplő BH₄ hibásan szintetizálódik vagy regenerálódik. Az atípusos PKU terápiája eltér a klasszikustól. Klasszikus PKU esetén a szérumban, az agyállományban és a cerebrospinalis folyadékban akár mmol/l koncentrációt elérő Phe-szint mérhető. A feniletilamin (PEA) a Phe metabolitja, egy természetes, rövid hatású amfetamin (12). A PEA farmakológiai hatása: hiperaktivitás, ingerlékenység, túlérzékenység, irreverzibilis mentális retardáció, melyek PKU-ban is megjelenhetnek, de a PEA agyi toxicitását szintén igazolták (13). A monoaminoxidáz-B (MAO-B), mely a PEA katabolizmusáért felelős, megakadályozhatja az anyagcsere-termék felhalmozódását. A páciens vizeletében a Phe mellett megemelkednek az alternatív, transzaminációs útvonal lebomlási végtermékei: a fenil-piruvátsav, a fenil-acetilglutamin, továbbá a hidroxifenil-acetátsav (ld. 2. ábra) (14).



2. ábra. A fenilalanin metabolizmusa.

A kórkép 1934-es felfedezését követően a PKU-ban szenvedő, súlyosan retardált egyének még évtizedekig kerültek krónikus ellátó intézményekbe. 1953 óta, Bickel és munkatársai közlése után, a kezelés fő irányvonala az alacsony Phe-tartalmú diéta (15). A hyperphenylalaninaemia (HPA) differenciáldiagnosztikájában az extrém mennyiségű fehérjebevitel, májbetegség, pterinhiány lehetősége szintén felmerül.

Előfordulása tekintetében a PKU földrajzi értelemben jelentős különbségeket mutat: globálisan az esetszám 1/23930 fő (16). Prevalenciája az élve születettek között az Egyesült Államokban 1/10000, Latin-Amerikában 1/25000-50000, Japánban 1/125000, Thaiföldön 1/200000 (17-20). Európában átlagosan 10000 újszülött közül egy esetben diagnosztizálják a kórképet. Feltűnően sok (1/850) az érintett beteg a Karacsáj-Cserkesz Köztársaságban, míg Törökországban 1/4000, Észak-Írországban 1/4500, Finnországban 1/112000 az előfordulási gyakoriság (21-24). A számottevő eltéréseket azzal magyarázzák, hogy a földrajzilag izolált csoportokban a rokon kapcsolatból fogant gyermekek száma jelentősen nagyobb, mint a keveredő populációkban. Becslések szerint hazánkban minden 50. ember hordozója a hibás génnek, és az együttesen előforduló HPA-k előfordulása 1:8700 (25). A kórképet Magyarországon 1975 óta szűrik újszülöttkorban, és azóta felnőtt egy újszülöttkoruk óta dietoterápiában részesülő populáció. 2007 óta, a szemi-kvantitatív Guthrie-teszt helyett Magyarországon a szérumban Phe-szint kvantitatív meghatározása történik tandem tömegspektrometriás módszerrel, kiegészítve a Phe/Tyr arány

mérésével. Azoknál az újszülötteknél, akiknél a szérumban a Phe-szint 120 $\mu\text{mol/l}$ feletti, illetve az arány 2-nél nagyobb, a kezelés megkezdése előtt nagy teljesítményű folyadék-kromatográfiával megtörténik a szárított vércseppmintából a dihidropteridin-reduktáz aktivitásának a meghatározása azért, hogy a BH₄-dependens típus is felismerhető legyen.

1.2.2. A PKU osztályozása

A phenylketonuriát súlyossága, a PAH enzim, illetve kofaktora, a BH₄ hiányának a mérése szerint osztályozhatjuk. A szérumban a normál Phe-szintje 55 és 110 $\mu\text{mol/l}$ közötti; a szűrés során a 120 $\mu\text{mol/l}$ feletti érték tekintendő kórosnak. A PKU-nak több fajta besorolása létezik. A klasszikus osztályozás a kezeletlen páciens vérének a Phe-szintjét veszi alapul: az enyhe HPA-t a 110-600 $\mu\text{mol/l}$, az enyhe PKU-t a 600-900 $\mu\text{mol/l}$, a mérsékeltet a 900-1200 $\mu\text{mol/l}$, a súlyosat pedig az 1200 $\mu\text{mol/l}$ feletti szérumban a Phe-szint jellemzi. A beosztást bonyolítja, hogy újszülöttkorban, a csecsemők speciális táplálkozása miatt, nem feltétlenül valós a szérumszint. Az emelkedett Phe-értékek háttérében az esetek 1-2%-ában a BH₄-nek mint kofaktornak a hibás szintézise vagy regenerálódása áll, melynél a klinikum jelentősen eltér a klasszikus PKU-étól, ahol a vér Phe-szintje pár száz $\mu\text{mol/l}$ szintet ér csak el. A pár éve megjelent európai ajánlás két osztályt különböztet meg: kezelendő PKU-, nem kezelendő PKU-csoport (26).

A PKU kezelése során a szérumban a megcélzott Phe-szintje az amerikai és az európai ajánlásban eltérő. A szigorúbb, amerikai modell 360 $\mu\text{mol/l}$ alatti céltartományt javasol, míg az európai protokoll 12 éves kor alatt a 360 $\mu\text{mol/l}$ alatti, 12 éves kor felett a 600 $\mu\text{mol/l}$ alatti Phe-szintet ajánlja betartani egész életen át. Ez utóbbi érték ötszöröse az egészséges egyénben mért átlagos Phe-értéknek. Klinikai kutatások támasztják alá, hogy 360 $\mu\text{mol/l}$ alatt nem alakulnak ki tartósan neurológiai tünetek, de 600 $\mu\text{mol/l}$ felett már pszichiátriai és neurokognitív eltérések jelennek meg (27). Jahja és munkatársai ugyanakkor arról számoltak be, hogy alacsonyabb (240 $\mu\text{mol/l}$) Phe-szint mellett kevesebb neurokognitív károsodás lépett fel (28). A mintavétel módja alapvető fontosságú, a szárított vércseppmintákban mért Phe- és Tyr-koncentráció 10-26%-kal alacsonyabb a vénásplazma-mintából meghatározott értéknél (29, 30). Kiértékelésnél a Phe- és Tyr-szint jelentős napszaki ingadozására is figyelmet kell fordítani (31, 32).

1.2.3. Graviditás PKU-ban

Egyes feltételezések szerint a fejlődő magzati agy még érzékenyebb az emelkedett Phe-szintre. Gyermekvállalás tervezése során fontos, hogy a nők szérumban Phe-szintje legalább két héttel a magzati fogantatás előtt elérje a 120-360 $\mu\text{mol/l}$ szintet. Ennek heti kontrollja javasolt. A terhesség alatt az továbbra is a jelzett tartományban tartandó, a hazai gyakorlat alapján heti kétszeri ellenőrzés mellett. Nem megfelelően kontrollált terhesség esetén az érintett újszülötteknél, a magzati szerv-, különösen a szívrendellenességek magas kockázata miatt, kiegészítő gyermekkardiológiai, radiológiai vizsgálatokat kell végezni (27).

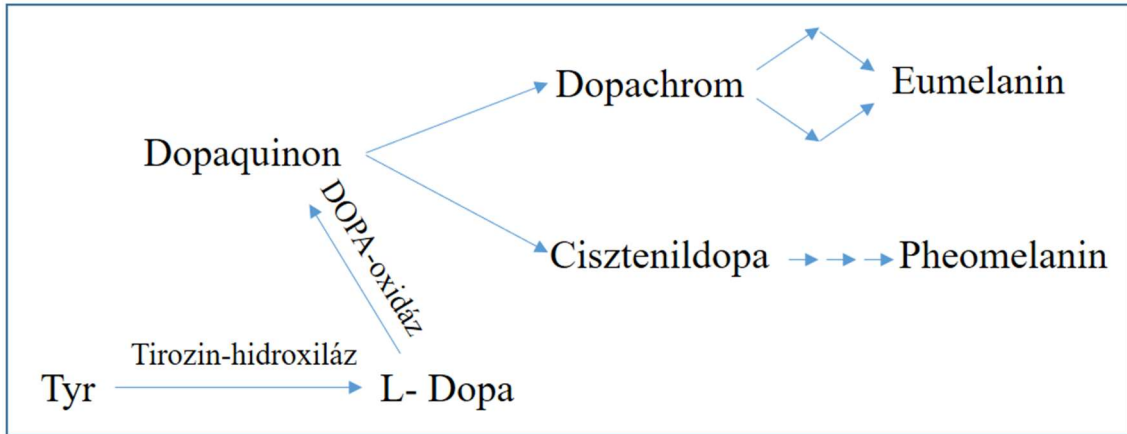
1.2.4. A PKU patomechanizmusa és szövődményei

PKU-ban szenvedő egyéneknél számos potenciális szövődmény alakulhat ki. Közülük gyakoribbak a neurokognitív károsodások, a pszichiátriai kórképek, valamint a csontanyagcsere zavarai, de az utóbbi években előtérbe került az elhízás és a kardiovaszkuláris szövődmények mint kockázati tényezők szerepe is. Elsőként 1962-ben írtak le korán és folyamatosan kezelt PKU-s betegeknél abnormális csontfejlődést: a későbbiekben a patológiás csonttörések emelkedett kockázatának hátterében alacsony csontsűrűséget találtak mind gyermek, mind felnőtt betegek esetén (33-36). A szív- és érrendszert érintő rizikófaktorok közül kiemelendő a dislipidaemia, a magas vérnyomás, a hyperhomocysteinaemia, a proteinuria és a fokozott oxidatív stressz (37-42). Az elhízás gyakorisága – elsősorban nők körében – az életkorral nő, de a megváltozott tápanyagbevitel és a fizikai aktivitás szerepe további kutatást igényel (43).

A PKU által előidézett neurotoxicitás pontos patomechanizmusa tisztázatlan. A Phe lebontása során a Tyr-ből további termékek, tiroxin és melanin, továbbá monoaminerg neurotranszmitterek képződnek. A betegségben az agy csökkent dopamin- (DA) és szerotoninkoncentrációja mellett a Phe vér-agy-gáton történő átjutása szintén jelentősen módosul (44, 45). A Phe a nagy neutrális aminosav-transzporterén keresztül halad át a vér-agy-gáton. A tirozint, triptofánt, treonint, isoleucint, leucint, valint, metionint és hisztidint, melyek szintén ezen a transzporterén keresztül jutnának be, a magas Phe-koncentráció leszorítja, mivel ezen kompetitorok közül a Phe-nak a legkisebb a K_m -értéke (Michaelis-Menten-állandó), így ez léphet át a legkönnyebben a vér-agy gáton (46, 47). Az emelkedett Phe-szint toxikus hatása morfológiailag hypo- és demyelinisatiót, gliosist, szivacsos elfajulást, corticalis atrophit, kisebb méretű corpus callosumot okozhat (48-50). Korán

kezelt phenylketonuriás betegeknél (ETPKU) az axonális szerkezet és myelinisatio vizsgálatára alkalmas módszerrel, a diffúziós tenzor mágneses rezonanciával (MR) mint képalkotó eljárással (DTI) csökkentnek bizonyult a diffúziós középérték a corpus callosum testi és szíji részében, a fasciculus longitudinalis superiorban, a corona radiatában és a capsula interna hátsó kérgében (51). Az idegrendszeri változásokat alaposabban áttekintve azt találták, hogy kezeletlen PKU-ban az agy mérete a normál érték 80%-a. MR-rel fehér- és szürkeállományi, a basalis ganglionokat érintő eltéréseket írtak le, a cerebellaris szürkeállomány volumenét pedig szignifikánsan kisebbnek mérték (52-54). Csökkent a piruvát-kináz, a 3-hidroxi-3-metilglutaril koenzim-A-reduktáz és a monoaminooxidáz-B (MAO-B) aktivitása, zavart szenved a glutamát neurotranszmisszióban szerepet játszó serkentő funkciója. Ismert a csökkent szinaptogenezis és a neuromediátorok egyensúlyzavara is (55). PKU-ban – az egészséges populációval összevetve, a szérumban és HPLC-vel meghatározva – a gerincvelői folyadékban kisebb szerotonin- és DA-szintet mértek (56, 57). A funkcionális eltérések közül pszichoszociális károsodások jellemzik a kórképet: fokozott remegés, lassú reakcióidő, érzékelésvizsgálat, nyelvi problémák, figyelemzavar, csökkent mentális rugalmasság, gátló kontroll, gyengébb munkamemória, tervezési és szervezési képesség (58-63). A háttérben többek szerint a fehérállományi elváltozások és a DA-hiánnyal összefüggő szelektív, praefrontális deficit állhat, mivel a praefrontális kéreg különösen érzékeny a DA kórosan alacsony szintjére (61, 64-67). Az elektroencefalográfiás (EEG), a vizuális és az auditoros kiváltott válasz vizsgálatával a latenciaidő megnyúlása volt kimutatható, az agytörzsi akusztikus kiváltott válasz (BAEP) tesztelése során pedig a két fül között nagyobb volt a I-V. hullám latenciaváltozása, és az EEG-n meglapult háttéraktivitás jelent meg. Az eltérések háttérben ugyancsak demyelinisációs hatást és megváltozott szinaptikus ingerületátvivő folyamatokat gyanítottak (68, 69).

A bőr, a szőrzet és a szem színét a melanocytákban található pigment határozza meg (3. ábra). A PKU-ban jellemző hypopigmentatio a melaninszintézis zavarával magyarázható (70).



3. ábra. A melanin szintézise.

1.2.5. A PKU kezelése

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. Klasszikus PKU-ban a nagyon alacsony (akár 3-4g/nap) fehérjét tartalmazó diéta miatt szigorúan tilos hús, hal, tojás, tejtermékek, aszpartámtartalmú élelmiszerek fogyasztása, korlátozottan vihetőek be alacsony fehérje, magas keményítőtartalmú ételek: burgonya, néhány zöldségféle (bab) (4. ábra). A szigorú diéta mellett speciális tápszerek fogyasztása szükséges a restriktív diéta káros hatásának kiküszöbölésére: Phe-mentes aminosavak, nyomelemek, Ca, Zn, Se, Fe adása indokolt, továbbá a D- és B-12-vitamin pótlása is elengedhetetlen. A PKU-s betegek számára speciálisan összeállított tápszerekben ezek mind megtalálhatók.



4. ábra. A PKU-s diéta alapelvei. A szerző illusztrációja.

A klasszikus PKU-terápia célja a növekedéshez elengedhetetlen mennyiségű Phe bevitel úgy, hogy a szérum Phe-szintje a megcélzott terápiás tartományon belül maradjon. Az élethosszig tartó diéta során betartandó felső határérték optimális meghatározása nagyon fontos. Egyes kutatások az érvényes protokolloknál alacsonyabb Phe-szintet javasolnak, a szigorúbb diéta mellett az adherencia csökkenésével azonban számolnunk kell (26, 28). A diéta során megfelelő energiabevitelt elérve, az egyén Phe-toleranciáját figyelembe véve korlátoznunk kell a természetes fehérjebevitelt, azt Phe-mentes L-aminosav pótlással (ásványi anyagokkal és vitaminokkal) egészítjük ki (71). A természetes úton történő metabolizmussal ellentétben a terápia részét képező mesterséges aminosavpótlás azért kedvezőtlen, mert a fogyasztás időpontjától függően jelentősen ingadozik a Tyr szintje (32). Gyermekkorban ráadásul a tápszer kellemetlen gyomor-bélrendszeri panaszokat (hasmenés vagy székrekedés, hasi fájdalom) okozhat, míg felnőttkorban a hosszú távú fokozott fehérjebevitel proteinuriához és a glomerularis filtráció csökkenéséhez vezethet (72, 73). Az aszpartám (E951, az aszparaginsav és a Phe t-metil észtere), illetve az ezt tartalmazó gyógyszerek PKU-ban kerülendők, mivel az aszpartám 50%-ban tartalmaz Phe-t (74). Lehetőség szerint kerülni kell a MAO-inhibitorok adását is.

A fogyasztott tápszerek kellemetlennek tűnő íze az első életévekben még nem feltétlenül jelentős, ám az idő előrehaladtával egyre nagyobb mértékben és negatívan befolyásolja a beteg kezeléséhez fűződő együttműködését (75). Rossz diétakövetés esetén nemcsak a magas Phe-szint miatt romlik a páciensek szervező és végrehajtó képessége, hanem azáltal is, hogy gyengébb minőségű, a diétának nem megfelelő élelmiszereket vásárolva és fogyasztva tovább romlik a metabolikus állapotuk, továbbá növekszik a testtömegindexük is (76-78). Az emelkedett Phe-szintnek az irányított figyelemre és hangulatra gyakorolt hatása is ismert, potenciálisan még inkább kedvezőtlen irányba befolyásolva a páciensek ételválasztását (79, 80). Amellett, hogy a pácienseknek és családjuknak általában sikerül elsajátítani a diéta alapelveit, a páciensek folyamatos követése és támogatása rendkívül fontos, és ennek hatása bizonyított (81). A betegség negatívan befolyásolhatja az életminőséget, a társadalmi kapcsolatokat, melyek depresszióhoz, szorongáshoz, alvászavar kialakulásához vezethetnek (82-84). Annak ellenére, hogy azt gondoljuk, hogy az alacsony Phe-t tartalmazó diéta egészséges, hiszen minimális telített állati zsírbevitel mellett jelentős mennyiségű gyümölcs és zöldség van benne, a klasszikus PKU-s páciensek testtömegindexe – összevetve az egészséges kontrollcsoportéval – szignifikánsan nagyobb (85). A megfelelő dietoterápia fenntartása önmagában is nagy jelentőségű (86); emellett az érintett gyermekek és felnőttek kognitív és neuropszichiátriai státusza nagyban függ a diéta bevezetési idejétől és a diéta minőségétől (87, 88). A neonatalis diagnózist követően az azonnal bevezetett terápia azért is rendkívül fontos, mert igazolódt, hogy a PKU-kezelés késleltetett beállítása az intelligenciahányadost négyhetente négy ponttal csökkentette (89). Az elváltozások kialakulásában részben szerepet játszhat a kifejezetten – valószínűsíthetően az élet első hetében kritikusan – érzékeny újszülöttkori periódusban a MAO-B-aktivitás csökkenése, mely a Phe-nál is toxikusabb PEA felhalmozódása miatt az agy irreverzibilis károsodásához vezet. A betegség egyénre szabott kezelésének felállításakor tehát figyelemre méltó a MAO-B-aktivitás ismerete (90). 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 (55).

Az intoxikációs kórkép korai diagnózisa és terápiaja lehetővé tette, hogy a szigorú, élet-hosszig tartó diétát folytató páciensek közel normális minőségű életet élhessenek, de

enyhe viselkedési, neuropszichológiai és szociális-beilleszkedési zavarok így is előfordulhatnak (55, 91).

1.2.6. A PKU jövőbeli terápiás lehetőségei

Reményteli, és a jövőben a páciensek életminőségét pozitívan befolyásoló kezelések közé sorolható a tejsavóból kivont, alacsony Phe-tartalmú gazdag fehérjeforrás, a glikomakropeptid (92). Nagy neutrális aminosavak orális adása csökkentette az agy Phe-szintjét, és javított a neuropszichiátriai funkciókon is (93). Az FDA által engedélyezett rekombináns fenilalanin-ammónia-liáz (Pegvaliase) a Phe-t transzfahéjsavvá és ammóniává alakítva csökkentette a szérum Phe-szintjét, javítva ezzel a páciens koncentrációképességén és hangulatán (94, 95). A génkezelés, a hepatocyták transzplantációja, esetleg őssejt- vagy progenitorsejtvonal-beültetés szintén jövőbe mutató terápiás lehetőségeket képviselhetnek (42, 82, 96, 97).

1.3. A dopamin

A központi idegrendszeri katecholaminok 80%-a neurotranszmitter és neuromodulátor DA. A katecholaminok tirozinból képződő, vízdékony, szerves monoamin neurotranszmitter vegyületek, melyek a keringésben 50%-ban plazmafehérjékhez kötődnek, stresszhormonként hatva a periférián. Az agyi DA-hálózatot négy elkülönült pályarendszer, a mesocorticalis, a mesolimbicus, a mesostriatalis és a tuberoinfundibularis alkotja. A DA szerepe ismert az akaratlagos motoros, koncentrációs, tanulási, megerősítő, jutalmazási folyamatokban, kulcsfontosságú a cirkadián ritmusban, a retina fejlődésében, a sejtülésben, a látási funkciók és a fénytörési hibák kialakulásában. A periférián a szaglás, a látás, a hormonális szabályozás, az immunrendszer, a szív-érrendszeri és a vesefunkciók kontrolljában betöltött funkciójáról is tudunk (98, 99). A DA diszregulációja figyelemzavart, Tourette-szindrómát, Parkinson-, Alzheimer-, Huntington-kórt, skizofréniát, depressziót, bipoláris személyiségzavart okozhat.

1.4.A PKU, a neurodegeneratio és a DA szemészeti kapcsolata

1.4.1. Szemészeti szövődmények PKU-ban

Az ismert kognitív deficit mellett a PKU-ban eddig leírt szemészeti eltérések változatosak. Leírtak kancsalságot, amblyopiát, szaruhártyahomályt, szürke hályogot (100-102). A közölt elváltozások részben a betegség patomechanizmusával magyarázhatók, és 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 (103, 104). A diagnosztikai eszközök fejlődésével egyéb elváltozásokra derült fény, például a halvány látóidegfőre, a funkcionális vizuális érintettségre (csökkent látóélesség, kancsalság, a színlátás és a kontrasztérzékenység csökkenése, ERG- és VEP-eltérések). A talált VEP-elváltozások és az anyagcserekontroll adatainak összefüggése nem minden esetben volt szignifikáns (61, 101, 105-110).

1.4.2. Dopaminerg funkciók és működészavaruk szemészeti manifesztációja

Az emlősök retinájában mint magasan specializálódott neuroszenzoros szövetben eddig 55, morfológiailag és funkcionálisan is különböző sejtípust azonosítottak (111). A látási információk a fotoreceptorokon, a bipoláris és a ganglionsejteken át elsőként a horizontális, az amacrin és az interplexiformis sejtek által módosítva és értelmezve jutnak az occipitalis vizuális központba. A fényadaptáció során a kémiai hírvivő DA kalciumfüggő folyamatban szabadul fel, és ez cirkadián ritmust követ: szintje magas nappal, éjjel alacsony, és a melatoninintermeléssel fordított arányt mutat (112, 113). Az emelkedett nappali DA-szint szerepet játszik a fényadaptációban, csökkenti a horizontális sejtek kapcsolatait és ezen keresztül a látóhártya fényérzékenységét (114). A retina csökkent DA-szintje a neuroopticus pályához tartozó, bipoláris és ganglionsejtek közötti dopaminerg interneuronok, az amacrin sejtek számának csökkenését okozhatja, és – feltételezések szerint – megváltoztatja a ganglionsejtek receptív felületét (115, 116).

A DA szinaptikus és paracrin módon fejti ki farmakológiai hatását. Minden retinalis neuron rendelkezik DA-receptorral, melynek elsődleges szerkezetét három extracelluláris és három citoplazmatikus hurok által kötött hét transzmembránegység alkotja. (117). Az

öt ismert DA-receptor két csoportba sorolható: a D1-típusban vannak az amacrin, a bipolaris és a horizontális sejtek, míg a D2-típusban a belső retinalis fotoreceptorok foglalnak helyet. A D1-csoportba tartozó receptorok G_s G-proteinen keresztül növelik a cAMP szintjét, általában proteinkináz A-t (PKA) aktiválva, míg a másik G_q G-protein útvonalának jellemző végcélja a proteinkináz C. A D2 csoport tagjai a G_i G-proteinen keresztül csökkentik a cAMP, illetve a PKA aktivitását. A DA nagyobb affinitást mutat a D2 receptorokhoz (118). A vizuális szignál nem csupán proximalis-distalis irányban terjed, hanem többszörös hurkokat képezve proximalisan is. Ezen mechanizmuson keresztül a distalis elemek aktivitása befolyással bír a proximalisak szenzitivitására. A paracrin szabályozási folyamat során – sejtípustól függetlenül – a DA 3 mm-re diffundálhat, akár a retina teljes vastagságára terjedően. Az egyes receptortípusok szelektív funkciójának tanulmányozása során még sok kérdés tisztázásra vár (116).

A progresszív, neurodegeneratív, dopaminerg neuronok csökkenésével járó kórképben, a Parkinson-kórban (PD) post mortem humán és állatmodellekben a retinalis DA szintje – az egészségesekével összevetve – alacsonyabbnak bizonyult, és a fovealis régiókban a dopaminerg folyamatok hiányát figyelték meg (119, 120). A kórképben – az adatokat kontrollcsoporttal összevetve – csökkent látóélességet, kontrasztérzékenységet, közeli sztereolátást, színlátást állapítottak meg, és az elektroretinográfiás (ERG) regisztrátumokon is találtak elváltozásokat (121-126). Ebben a betegcsoportban az L-Dopa-kezelés javított az egyes funkciókon (127, 128). Optikai koherencia tomográfiával (OCT) sikerült bizonyítani, hogy az elváltozások nem csupán működésbeliek, hanem strukturálisak is. A kutatások nem egybehangzóak, de többségükben a retinalis idegrostréteg (RNFL) elvékonyodását írták le (129). 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 (130).

Kísérletes és klinikai kutatások igazolták, hogy a dopaminerg neurotranszmitterek mennyisége csökkent PD-ben, és patológiás hatásukat a hasonlóan progresszív, neurodegeneratív betegségnél, pl. az Alzheimer-kórban (AD) (131) is felvetik. Az időskori demencia leggyakoribb okának tartott kórképben OCT-vel a PD-éhez hasonló eltéréseket véltek felfedezni. A parapapillaris RNFL és a retina belső rétegei – összevetve a páciensek mé-

réseit az AD-ben nem szenvedő egyének adataival – szignifikánsan vékonyabbnak, a macula volumene kisebbnek bizonyult (132, 133). A látóhártya microstructuralis eltérései korai stádiumban jelentek meg, és statisztikailag releváns módon korreláltak a kognitív funkció csökkenésével (134, 135). A betegcsoportban észlelt OCT-eltérések korreláltak a kognitív funkciók változásával (136, 137).

Egy közelmúltban megjelent közlemény párhuzamot von a PKU és a 3-as típusú Gaucher-kór háttere között (138). Mindkét kórkép a DA-anyagcsere károsodásával járó veleszületett anyagcsere-betegség. A Gaucher-3-kórban megváltozott oculomotoros reakciókat és ERG-választ, praeretinalis opacitást, subretinalis drusenszerű depositumokat, az erek fokozott kanyargósságát írták le (139-141). OCT-vel hasonló szemészeti eltéréseket találtak, mint PKU-ban: elvékonyodottnak bizonyult a retinában a GCC, az NFL, a GCL és az IPL (142).

Cukorbetegségben szintén fény derült a korán észlelt látási panaszok hátterében a retinalis dopaminerg-rendszer működészavarára: csökkent DA-szinteket mértek patkányok agyában és látóhártyájában (143, 144). Egerek esetében az L-Dopa adása jelentősen javította a retinalis működést és a látást (145). A dopaminerg-hálózat neuroprotektív funkcióját támasztja alá, hogy in vitro körülmények között a rendszer krónikus aktivációja megóvta a retinalis neuronokat az oxidatív stressz vagy a glutamát okozta toxikus hatástól (146, 147).

A látóhártya 100-300 μm átmérőjű erei barrier funkcióban, autoregulációban, a relatív alacsony áramlási sebességben és a nagy oxigénáteresztő képességében is hasonlítanak az agyi érhálózatához (148). A retina érhálózatát hármastagolódás jellemzi, melyet a radiális peripapillaris kapillárisok, a felszíni és a mély erek hálózata alkotja, táplálva az idegrostréteg, a ganglionsejt és a belső magvas réteg sejtjeit (149). A foveában a felszíni és a mély réteg egy érmentes régiót hagy szabadon, melyet fovealis avascularis területnek (FAZ) nevezünk. A megváltozott DA-szinttel járó neurodegeneratív kórképekben, mint pl. PD-ben és AD-ben, a cerebrovascularis elváltozások mellett látóhártya-, retinalis microvascularis és FAZ-eltérések ismertek (131, 150-155). PD-ben a csökkent felszíni retinalis kapillárisűrűség korrelált a retina belső rétegeinek elvékonyodásával, mely összefüggésben állhat a neurodegenerációval (156).

1.4.3. A dopaminszignál jelentősége a myopia kialakulásában

Az emmetropiás szemben, amikor az érzékszerv abszolút fénytörési értéke nulla, a képzett képek élesek és pontosak. Az egyedfejlődésben az emmetropisatio folyamata során alakul ki ez az ideális állapot. Az egyik szemet eltakarva vagy filterekkel szűrve a bejutó fény mennyiségét, módosult a képalkotás csirkénél, rhesus majmoknál és egereknél, továbbá a szemgolyó megnyúlása, myopisatiója is megfigyelhető volt. Többben feltételezték, hogy a háttérben a DA bioszintézisének csökkenése áll (157-160). A retinalis DA-szignálnak a rövidlátás kialakulásában betöltött szerepét jelentős számú tudományos adat támasztja alá, de a folyamat sok részlete még tisztázatlan (161). A „fényelmélet” szerint a napfény, azaz a szabadban eltöltött idő gátolja a rövidlátás kialakulását, és feltételezik, hogy ebben szintén a DA-mediált folyamat játszik szerepet (162-164). A hipotézis bizonyítása céljából tengerimalacoknak, nyulaknak, egereknek a már PD-ben biztonságosan és hatékonyan használt L-Dopa-t adták, illetve intravitrealisan DA-t juttattak a szembe, és ezzel sikerült megelőzni az ún. formadeprivációs myopia kialakulását (165). Csirkénél és majmoknál a formadeprivációs rövidlátás létrejöttét dopaminerg-agonisták adásával szintén lehetett késleltetni (166, 167). A DA tehát két helyi szignálmechanizmussal szabályozhatja a szemgolyó növekedését: a DA saját receptorain keresztül közvetlen hatása mellett a látópálya aktivitása is modulálhatja a DA felszabadulását és a szignált (168-172). Bizonyos D2-antagonistákkal történt kísérletek mégsem támasztották alá ezt a hipotézist (166, 173). Állatkísérletes adatok alapján a DA mellett további retinalis neurotranszmitterek, pl. a retinolsav, az acetilkolin, a glukagon és a nitrogénoxid szerepe is felmerült a fókuszvesztés okozta szemgolyó-növekedésben (174-177).

1.5. Szisztémás amyloidosisok

Az amyloidosisok csoportjába tartozó kórképekben olyan patológiás fehérjék termelődnek, melyeket annak ellenére jellemez hasonló szerkezet és biofizikai sajátosság, hogy különböző, strukturálisan eltérő proteinekből állnak. A 34-43 aminosavból álló β -amyloid fehérjék ($A\beta$) számos sejtben létrejöhetnek az amyloid prekursor protein α - vagy β -szekretáz által történő hasítása során. Az $A\beta$ peptidek monomerként nem feltétlenül károsak, de már nagyon alacsony koncentrációjuk esetén progresszív módon dimerekké, tetramerekké, nagyobb koncentrációjuk esetén β -lemez-konformációvá, rosszul feltekeredett fe-

hérjékből álló plakkokká aggregálódnak (178). Az A β fehérjék oligomerjeinek agyi toxicitását közölték, és a plakkoknak a retina sejteiben jelentkező káros hatását is kimutatták (179-181). A globularis, nem természetes módon vagy rendellenesen feltekeredett polypeptidek összekapcsolódása synapticus és mitochondrialis diszfunkciókat, neuronsejtesztést, microvascularis elváltozásokat okozhat (182). A kórfolyamat a komplement-kaskádban trigger szerepet játszhat, neurodegenerációhoz és gyulladáshoz vezet (183, 184).

Újabban felmerül a PKU és az amyloidosis hasonló kóreredete, és pedig annak alapján, hogy a PKU-s páciensek parietalis agykérgében Phe-fibrillumokat azonosítottak (185). A nanofibrillaris, amyloidszerű struktúrák mm/l koncentrációk esetén jöhetnek létre. A felhalmozódott L-Phe rostszálakká áll össze, melyeket transzmissziós elektronmikroszkóppal és pásztázó elektronmikroszkóppal tanulmányoztak. HPLC-vel és mágneses magrezonancia spektroszkópiával igazolták, hogy nincs kovalens kötés a Phe-monomerekből álló, magasan szerveződött, supramolekularis fibrillumok között. Az amyloid kimutatásának ismert technikáival (kongóvörös festéssel, tioflavin fluoreszcencia, fényszórásos és konfokális mikroszkópos vizsgálat) hosszú fibrillaris struktúrák ábrázolódtak.

Számos hasonló, protein- vagy polipeptid-aggregációval járó kórkép ismert, mint például a nyitott zugú zöld hályog, az AD, a PD, a Huntington-kór, a II-es típusú diabetes, az amyotrophiás lateral sclerosis (ALS) vagy a prionbetegség. (185, 186).

Részleteiben még mindig bizonytalan, hogy az A β glaucomában pontosan milyen szerepet játszik, azt azonban tudjuk, hogy az – legmagasabb koncentrációban – az éppen apoptosist mutató retinalis ganglionsejtek rétegében kolonizálódik. Az A β elleni kezelés hatékonynak bizonyult az apoptosist megelőzésében (187, 188).

Pozitronemissziós tomográfiával AD-ben már 10-20 évvel a demencia klinikai megjelenése előtt kimutatták az A β -t (189). A kórképben az első elváltozások a bulbus olfactoriusban jelennek meg, majd az enthorhinalis kéregben és a hippocampusban, ezt követően pedig egyéb kérgi struktúrák felé terjednek szét (190, 191). A retinában is kimutatták a kórjelző fehérjeaggregátumnak, azaz a β -amyloid és a hiperfoszforilált tau jelenlétét (192-194). Mivel glaucomában az AD előfordulása gyakoribb, felvetődik a közös patomechanizmus lehetősége is (195, 196). Az A β retinalis felhalmozódását sikerült kimutatni olyan diabeteses betegeknél, akik proliferatív retinopathiában szenvedtek (197).

OCT-vel hasonló neuroretinalis elváltozások igazolódtak azokban a neurodegenerációval járó kórképekben, melyekben a következmények, legalább részben, felelőssé tehető az A β lerakódásával járó kórfolyamatoknak. AD-ben, PD-ben, ALS-ben, nyílt zugú zöld hályogban, Huntington-kórban, II-es típusú diabetesben elvékonyodott az RNFL, egyes kutatások alapján a GCL és az INL is. Huntington-kórban a betegség fennállási ideje és a macula volumene között negatív korrelációt találtak (133, 198-202). Mivel az amyloid-szerű struktúrák nem kromoszomális genetikai elemek, sok meglepő eltérés derülhet még ki (203).

2. CÉLKITŰZÉSEK

Kutatásunk során ETPKU-s pácienseket vizsgáltunk. A kórképpel érintettek diétahűsége, illetve a diéta elmaradásának következményei általában hosszú távon jelentkeznek, gyakran – legalább részben – irreverzibilisek. A PKU-ban tudományosan igazolt szemészeti eltéréseket a Bevezetésben soroltuk fel. A korábbi kutatások elsősorban funkcionális érintettséget írtak le, de a PKU patomechanizmusával bizonyítottan összefüggésbe hozható strukturális eltérések kevésbé ismertek. 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.

Disszertációm alapjául szolgáló célkitűzések a következők voltak:

1. Igazolni a korábbi kutatások által leírt funkcionális szemészeti eltéréseket, további funkcióvesztéseket felderíteni, és a kapott adatokat egészséges kontrollcsoport adataival összevetni;
2. Funkcionális eltéréseket okozó microstructuralis változások felderítése OCT-vel és OCTA-val, és ezek összehasonlítása egészséges kontrollcsoporttal;
3. A szignifikánsan eltérő struktúra-funkció és az anyagcsere-paraméterek közötti összefüggések vizsgálata; statisztikailag elemezni, hogy kimutatható-e jelentős eltérés a megfelelő és a szigorú diétát nem tartó PKU-s betegek között;
4. Kutatásunkkal megerősíteni a DA-szignálnak a myopia progressziójában feltételezett szerepét; összefüggést keresni az esetleges elváltozások és a hasonló patomechanizmusú neurodegeneratív betegségekben leírt szemészeti eltérések között; megvizsgálni, hogy az esetlegesen talált szemészeti elváltozások számításba jönnek-e mint biomarkerek.

3. MÓDSZEREK

3.1. A kutatás tervezése és a vizsgált populáció adatai

Monocentrikus, keresztmetszeti tanulmányunkban 50 felnőtt ETPKU-s páciens jobb szemét vizsgáltuk. Megmértük a szérum aktuális Phe-szintjét, és feldolgoztuk az elmúlt 10 évből származó anyagcsereadataikat. Tanulmányunkba az EPKU-s csoport betegeit az alábbi beválasztási kritériumok alapján válogattuk be: születéskor diagnosztizált klasszikus PKU, korán indikált és folyamatosan fenntartott kezelés, 18 év feletti életkor, rendszeres megjelenés a kezelést végző centrum éves kontrollvizsgálatain, kaukázusi rassz, jó együttműködési készség, korábban diagnosztizált szemészeti és egyéb belgyógyászati betegségek hiánya, vizsgálatba történő beleegyezés. Szemészeti szempontból az 5,5 dioptriát (D) meghaladó szférikus ekvivalens és/vagy a 3.0 D-nál nagyobb astigmia kizáró tényezők voltak. A fogyasztandó tápszer mennyisége az Európai PKU-s irányelvekkel harmonizálva, egyénileg lett beállítva (26). Az adatokat 50 fős, egészséges kontrollcsoporttal hasonlítottuk össze, ugyanezen beválogatási kritériumok alapján. A kontrollcsoportból szintén kizártuk az egyéb belgyógyászati és szemészeti betegségben szenvedőket. A páciens és az egészséges kontrollcsoportot harmonizáltuk életkor, nem, rassz, bulbus-hossz (AL), a fénytörési hiba refrakciós ekvivalense (SE), illetve szemnyomás (IOP) szerint. Ezek a tényezők ugyanis önmagukban is jelentősen befolyásolhatják a vizsgálati eredményeket (204-210). Kutatásunkat a Helsinki Deklaráció alapelveit betartva végeztük, az etikai engedély száma: SE RKEB 171/2018.

3.2. Laboratóriumi vizsgálatok

A Phe-szintek meghatározása a Semmelweis Egyetem 1. sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján történt, éspedig az antecubitalis vérvétel során nyert, szárított vércseppmintákból (API2000 LC/MS/MS Perkin-Elmer Sciex, Ontario, Canada) tandem tömegspektrométerrel.

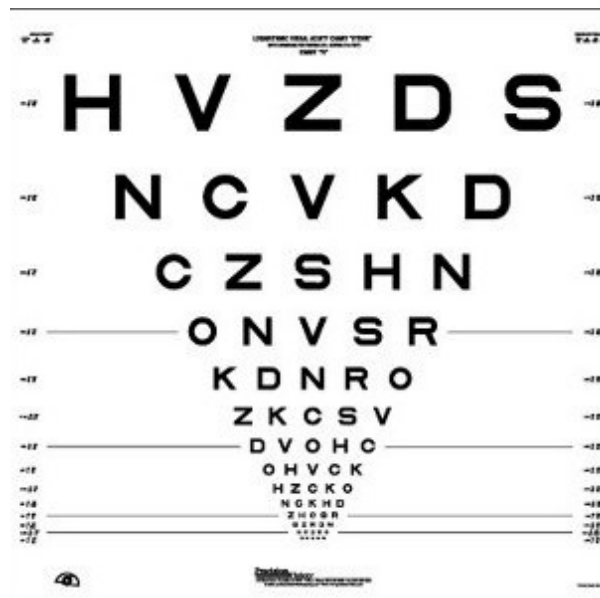
3.3. Szemészeti vizsgálatok

A páciensek és az egészséges kontrollcsoport részletes szemészeti vizsgálatát a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján végeztük. A szemészeti paraméterek közül a

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

3.3.1. A fénytörési hiba és a legjobb látóélesség meghatározása

A vizsgálatot a fénytörési hiba objektív meghatározásával kezdtük (Accuref-K 9001, Shin Nippon, Japan). Ezt követte a szubjektív látásvizsgálat. A legjobb korrigált látóélességet az Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS – diabeteses retinopathia korai kezeléséről szóló tanulmány) során használt, standardizált tábla (2000 series revised card) segítségével, négy méter távolságból végeztük (5. ábra). Ez egy olyan, széles körben elfogadott, elsősorban kutatási célra fejlesztett visusvizsgáló berendezés, melynek logaritmikus beosztása megfelel a szem látásélettanának (211, 212). A táblán minden sorban öt, kiegyensúlyozott nehézségű és eltérő betű szerepel. A betűk és a sorok közötti távolság logaritmikus léptékű. A legjobb korrigált látóélességet (BCVA) jelölő 0 érték decimálisan kifejezve 1.0, azaz 20/20 látóélességet jelent. Szükség esetén a távoli visust korrekcióval vettük fel, és ennek szférikus ekvivalensét (SE) vettük figyelembe az adatok analízise során.



5. ábra. A kutatásunkban használt ETDRS-es tábla (eredeti, 2000-es széria, R, Precision Vision®).

3.3.2. A kontrasztérzékenység meghatározása

Kontrasztérzékenység alatt egy adott háttéren megjelenített mintázat felismerési képességét értjük. Ehhez készültek az ún. kontrasztérzékenységet vizsgáló táblák: minden sorban azonos intenzitású („szürke”) háttéren soronként csökkenő látószögű („szürke”) mintázat van, egy soron belül pedig a jelek háttérhez viszonyított intenzitáskülönbsége egyre kisebb. A szükség szerinti legjobb látóélességet biztosító korrekciójával határozzuk meg a páciensnek azt a látásfunkciós értékét, mellyel még képes felismerni a háttéren megjelenő mintázatot.

Kutatásunkhoz az Arthur P. Ginsburg-féle tesztet (Sine wave contrast sensitivity, SWCT-Stereo Optical Co.) alkalmaztuk (213), melyen a szinuszoid csíkminták az irányukban különböznek egymástól. A minta csíkjainak egymástól való távolsága jelent egy ciklust. A csíkok függőlegesen futnak, ill. 15° -ban jobbra vagy balra dőlnek. A vizsgált személy feladata az, hogy mind az öt térfrekvencián (1.5, 3, 6, 12, és 18 ciklus/ $^\circ$) jelezze a dőlési irányt. A térfrekvenciát az 1° alatt adott távolságból látott ciklusok számával határozzuk meg. Mértékegysége a ciklus/ $^\circ$. Az öt vizsgált térfrekvencián kapott értékeket logaritmikus skálára konvertáltuk (214, 215). Vizsgálatunkból kizártuk a magas térfrekvenciákon atípusos lefutású vagy a két szem értékeivel nem harmonizáltható, kereszteződő görbék (216).

3.3.3. Sztereolátás

A binokuláris látást az egyik legismertebb, erre a célra fejlesztett, vektográf alapú eszközzel, a gyűrűs Titmus-sztereoteszttel végeztük közletről (40 cm távolságból), polarizációs filtert közbeiktatva. Szükség esetén közeli korrekciót tettünk a beteg szeme elé. A kapott adatokat szögmásodpercben kifejezve rögzítettük. Azon egyéneket, akik egyetlen ábrát sem ismertek fel, kizárni kényszerültünk, mert ilyen esetekben ez a technika nem alkalmazható (217). Az adatok precíz analíziséhez a sztereolátás értékeit logaritmikus értékekre váltottuk át (218-220).

3.3.4. A szem hossztengeleének mérése

A szem hossztengeleét a parciális koherencia lézer interferometria elvén alapuló Zeiss IOL Master eszközzel mértük (Carl Zeiss, Germany Version 5.4.4.0006). Öt mérés adata

alapján képeztük az átlagértéket. A nonkontakt eszköz a cornea elülső felszíne és a retinalis pigmentepithelium közötti út optikai hosszát határozza meg. A biometriai műszer mérési pontossága és az adatok reprodukálhatósága jól ismert (221, 222).

3.3.5. A szemnyomás mérése

A szem belnyomását a folyamatosan termelődő és elvezetődő csarnokvíz tartja fenn. Értékét automata módon centráló és mérő, pachymetria-funkcióval ellátott komputeres, nonkontakt tonométerrel (Topcon CT-1P) mértük. A beépített szoftver 3 egymást követő mérésből számolt átlagot (223).

3.3.6. Spectral-Domain optikai koherencia tomográfia

Az általunk használt alacsony koherenciájú interferometria elvén működő készülék non-invazív módon, rendkívül gyorsan, pontos és nagy felbontású retinalis keresztmetszeti képek készítésére alkalmas. Az elsőként 1990-ben bemutatott, mélységi szöveti letapogatásra képes nonkontakt eszköz továbbfejlesztett változata napjainkban az iparban és orvosi területen egyre elterjedtebb diagnosztikai eszköz. A kibocsátott fénynyaláb a szöveteken áthatol, időben, illetve frekvenciában eltolva azokról részben visszaverődik a készülékbe. A szuperlumineszcens diódafényforrást használó eljárás az ultrahangos képalkotás analógiája, de a képek felbontása két nagyságrenddel nagyobb. Az OCT előnye, hogy a fénynyaláb a fény-levegő-szövethatáron áthalad, és az eljárás annak ellenére sem igényel kontaktust vagy immerziós anyagot, hogy a levegő és a könnyfilm-cornea mint két közeg törésmutatói nagy mértékben eltérnek egymástól. A fény hullámhossza jelentősen rövidebb az ultrahangénál, ezért az optikai koherencia tomográfia (OCT) szöveti penetranciája csekélyebb. Longitudinálisan több szomszédos A-scant felvéve keresztmetszeti B-képet kapunk, mely szövettani metszetekhez hasonlít, tehát segítségével noninvazív módon biopsziának megfelelő képet nyerünk. A leképezés eredményeként egy reflexiós rétegfelvétel, tomogram készül, melyen a látóhártya egyes rétegei – eltérő optikai denzitásuk alapján – elkülönülnek egymástól, és azonosíthatóvá válnak. OCT-vel kimutatható pl. a neuroaxonalis károsodás neuroinflammatoricus, neurodegeneratív (PD, AD, ALS) és anyagcsere-betegségekben (Niemann–Pick-, Wilson- és Huntington-kór, II-es típusú diabetes) (224-229).

Kutatásunkban a macula és a látóidegfő vizsgálatára alkalmaztuk a módszert. Az általunk használt OCT-s eszköz az Avanti SDOCT (Optovue Inc., Fremont, CA, USA) volt (6.

ábra). Ez egy ún. Spectral-Domain OCT, az eredeti eszköz továbbfejlesztett változata. Fixált referenciatükörrel működik, a jeleket Fourier-analízissel dolgozza fel, és széles hullámhossz tartományú fényforrás segítségével vizsgál. A rendszer egy másodperc alatt 70.000 felvételt készít 22 μm -es sugárnyaláb szélességben, 2.0-2.3 mm mélységben (retina). Axiálisan 5 μm , illetve transzverzálisan 15 μm felbontóképességű képet ad (230).

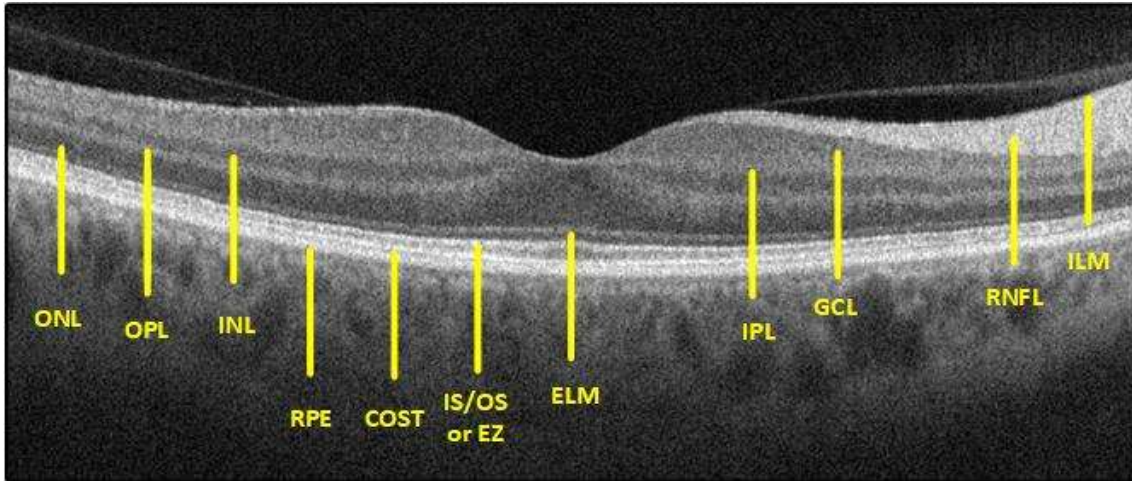


6. ábra. Optovue AngioVue készülék (a kép forrása: <https://kidwellophthalmics.com/manufacturers/optovue/>).

A készülék a teljes retinavastagságot (TRLT) 6x6 mm-es en face macularis képeken ábrázolja. Az ETDRS-kutatáson alapuló maculatérkép összesen 9 OCT-s zónában jelöli a külső és belső rétegek méretét. A 3 koncentrikus terület közül a központi a fovealis (foveára centrált 1000 μm). Az ezt körülvevő parafovealis (a centrumtól 1000-3000 μm sugarú körben) és perifovealis zóna (3000-6000 μm) négy-négy (felső, alsó, temporalis és nasalis) zónára osztott.

A nevezéktan szerint a TRLT a belső határhártyától (ILM) a retinalis pigmentepitheliumig (RPE) terjed. A retinalis ganglionsejtek 50%-a a macularis régióban található. Az eszköz GCC-vizsgálati protokollja szerint a retina legbelső rétegei az ILM-től az IPL hátsó határáig terjednek. A foveára centrált mérés 7x7 mm-es területen adja meg az RNFL-t, a GCL-t, valamint az IPL-t a felső és az alsó retinafélben, továbbá az átlagos

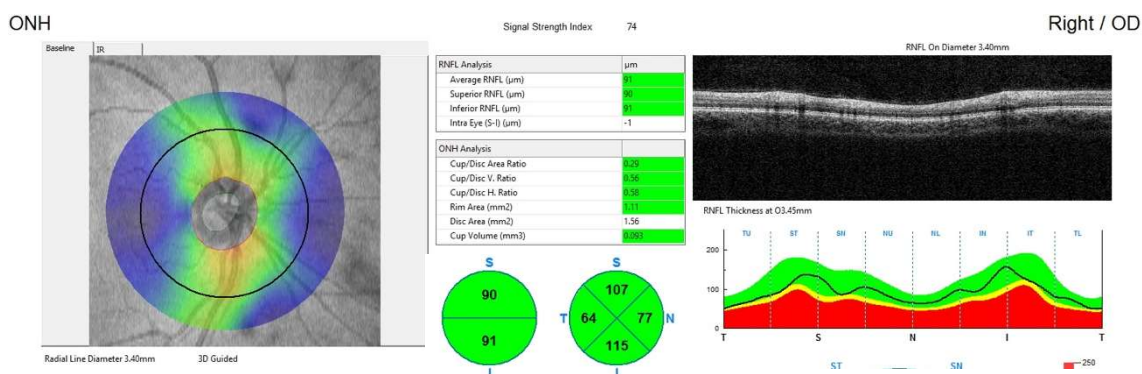
retinavastagsági adatokat – mikrométerben kifejezve. A szoftver a belső retinaréteg (IRT) vastagságát a fovea centrumában, az ILM és a belső magvas és külső plexiformis rétegek között határozza meg μm -ben (7. ábra).



7. ábra. Az ép macularis régió struktúrája SD–OCT-vel; A retina különböző reflexiójú rétegei szürke színekkel ábrázolódnak, a jel amplitúdójának megfelelően.

COST: a csapok külső szegmensének csúcsvonala; ELM: külső határhártya; GCL: ganglionsejtréteg; ILM: belső határhártya; IS/OS vagy EZ: belső szegmens/külsőszegmens kapcsolódási területe (ellipsoid zóna); INL: belső magvas réteg; IPL: belső szemcsés réteg; ONL: külső magvas réteg; OPL: külső szemcsés réteg; RNFL: idegrostréteg; RPE: retinalis pigmentepithelium; SD-OCT: spectral-domain optikai koherencia tomográfia. A szerző felvétele.

A papilla körüli idegrostréteget a papilla centrumára lokalizált, 3.45-3.46 mm átmérőjű körmetszetben határozza meg a program. Az RNFL elsősorban astrocytákból, a Müller-féle gliasejtnyúlványokkal fedett retinalis ganglionsejt axonjaiból és erekből áll (231). Mérési adatokkal szolgál a temporalis, a superior, az inferior és a nasalis negyedekről, kiszámítja az RNFL átlagértékét, a papilla peremterületét, külön figyelembe véve a cup/disc arányt (8. ábra) (232). A csökkent kognitív képességű egyéneknél is megbízható az eszköz mérési pontossága és reprodukálhatósága (233).



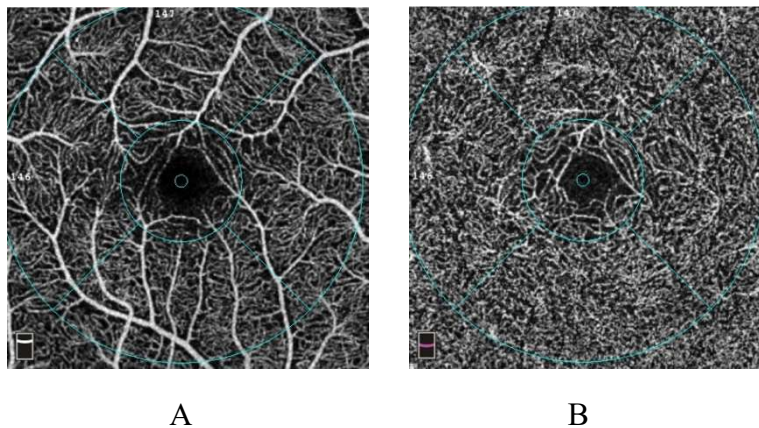
8. ábra. A látóidegfő képe, numerikus paraméterekkel. A szerző felvétele.

3.3.7. OCT-angiográfia

Az AngioVue™ rendszer (RTVue-XR Avanti; Optovue Inc., Fremont, CA, USA, software version 2018.0.0.18) az Avanti SD-OCT-hez társítva angiográfias felvételek készítésére alkalmas; a 840 nm-es reflektáló fénnyel fázisvarianciáját jeleníti meg. Mivel a retina sejtjei és sejt közötti állománya mozdulatlan, az erekben azonban az áramlás következtében a vörösvértestek helyzete változó, ezért a felvételek képpontsűrűsége nem egyenletes. A program vízszintesen és függőlegesen, rasztermintát képezve pásztázza a retina adott területét. A kép rekonstrukciója és a szegmentáció automatikusan történik, éspedig úgy, hogy az egymás után készült felvételek pontjai reflektivitásuk szerint és időbelileg legyenek összehasonlítva. A szoftver a mozgáskontraszt elve alapján úgynevezett dekorrelációs, OCT-angiográfias (OCTA) képet alkot. Ellentétben a fluorescein- és indocianin-zöld-angiográfival, ez a módszer nem invazív. Ugyanakkor az OCTA-val nyerhető információk nem ekvivalensek azokkal, amelyeket fluorescein- vagy ICG-angiográfival kapunk, tehát nem minden esetben helyettesítheti egyik a másikat. Az OCTA alkalmas a retinalis és chorioidális ér hálózat háromdimenziós leképezésére, az egyes ér hálózatok szegmentált megjelenítésére. Nem szükséges intravénás kontrasztanyagot alkalmaznunk, és elkerülhetővé válnak a hagyományos retinalis angiográfia mellékhatásai, úgy mint a hányinger, a hányás, a testszerte megjelenő bőrpír, az izzadás, a viszketés, a bőr és a vizelet elszíneződése, az anafilaxiás sokk (234). Az SSSA (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography) algoritmus, a jel intenzitását és a fényszóródás mintázatát alapul, véve jelentősen javítja a kapott kép minőségét, és segítségével a látóhártyát vizsgálva kvantitatív, angiográfias adatokhoz juthatunk (235). A képminőséget a felvételeken a jelerősségi index (SSI) mutatja, melyet a szoftver a reflektáló fénnyel intenzitása alapján kalkulálja; értéke 0 és 100 közötti lehet. A gyártó a 35 feletti SSI-vel rendelkező

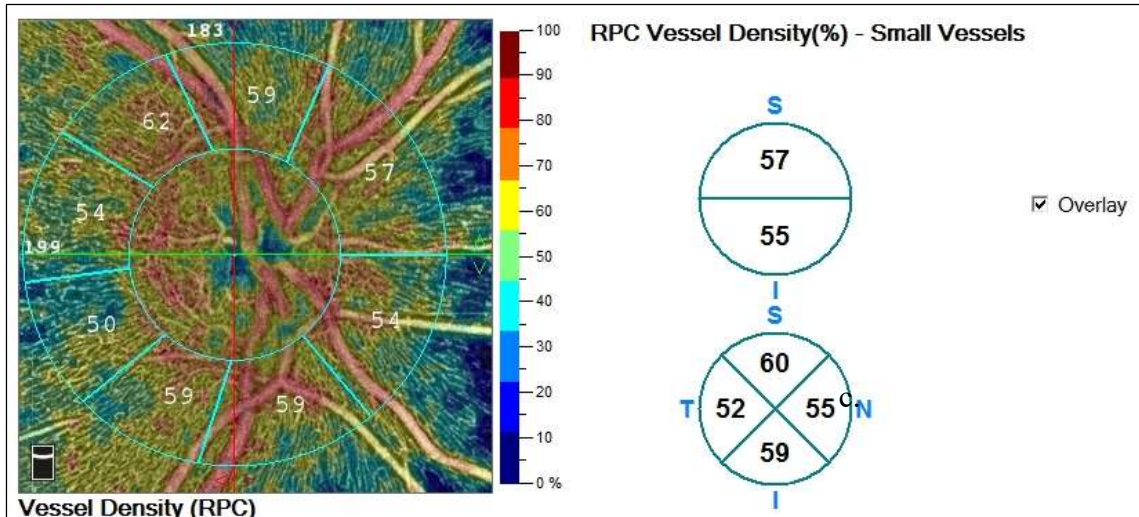
képeket tartja elfogadható minőségűnek, de a közlések jelentős hányada az ennél magasabb, 50-es küszöbértéket alkalmazza. Az AngioVue újabb szoftverének felvételminőségi (SQ) indexe az SSI mellett a szemmozgásokat és a fixációvesztést is figyelembe veszi, és 0 és 10 közötti értéket vehet fel. A gyártó a 6-os és az e feletti minőséget tekinti elfogadhatónak.

A diencephalonból fejlődő retina egyes, egymásra vetült rétegeit a készülék szegmentálva, az érhálózatokat pedig külön ábrázolja. A maculatáját leképező AngioRetina program felszíni (ganglionsejtek rétegében) és mély (külső plexiformis rétegben), lefutásában komplexebb érreteget különböztet meg. A felszíni kapilláris réteg (SCP) belső határát az ILM alatt 3 μm -rel, külső határát az IPL alatt 15 μm -rel jelöli ki. A mély kapilláris hálózatot az IPL alatt 15 μm és 70 μm közötti zónában szegmentálta a program. A felszíni réteg az arteriolákat a venulákkal összekötő, 120 μm átmérőjű kapillárisok hálózatából, a mély plexus pedig kisebb, szövevényesebb, kb. 20 μm átmérőjű apró erekből áll. A két plexus összeköttetését vertikális arteriolák biztosítják (236) (9. ábra.).



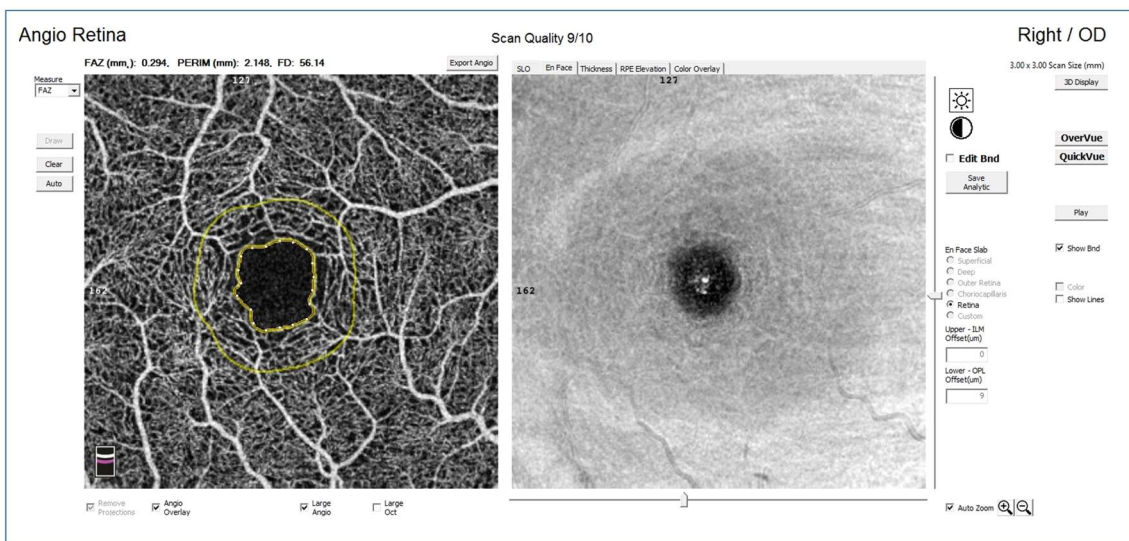
9. ábra. A macularis kapillárisplexusok OCTA-s képe: A. a felszíni, B. a mély réteg. Optovue AngioVue, AngioRetina program, 3x3 mm-es régió. A szerző felvétele.

Az AngioDisc program során a peripapillaris kapilláris érsűrűséget (VD), azaz a vizsgált régió erekkel ellátott százalékos arányát en face angiogramokból számítja a berendezés AngioAnalytics szoftvere (10. ábra).



10. ábra. Peripapillaris kisérsűrűség. Optovue AngioVue, AngioDisc program, 3x3mm-es régió. A szerző felvétele.

A FAZ meghatározása során a szoftver 3x3 mm-es képeken, a fovea kapillárisoktól mentes területéről szolgáltat adatot, és a régió területét a szoftver számítja ki. A FAZ vonalának kijelölése kutatásunkban automatikusan történt, látható eltérés esetén manuális korrekcióval. A pontos kiértékelés feltétele a jó minőségű, műtermékektől mentes, precízen centrált felvétel. Az így készült képek pontosak és jól reprodukálhatóak (237-240) (11. ábra).



11. ábra. A macularis FAZ terület mérése. Optovue AngioVue. A szerző felvétele.

Kutatásunkban a jobb szem adatait elemeztük. A vizsgáltakat ugyanaz a vizsgáló és azonos napon végezte. Minőségbiztosítási okokból kiértékelésre csak kitűnő minőségű felvételeket (SSI 50 feletti, angio scan minőség 7/10 és feletti) használtunk fel.

3.4. Statisztikai analízis

Az SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) program segítségével normál eloszlás esetén paraméteres, nem normál eloszlás esetén nem-paraméteres próbákat alkalmaztunk. A kis esetszám miatt a folytonos változók eloszlását Shapiro–Wilk-teszttel elemeztük. A folytonosként definiált változók közötti kapcsolatot Kendall-féle tau-b-próbával vagy többszörös lineáris regresszióval vizsgáltuk, a csoportok átlagait Mann–Whitney-féle u-próbával vagy ANOVA-analízissel hasonlítottuk össze. A kategorikus változókat khí-négyzet-próbával elemeztük. Folyamatos változók esetén az adatokat a középérték \pm standard deviációval adtuk meg. Amennyiben az analízisünk során a p-érték kisebbnek bizonyult 0,05-nél, az eredményt statisztikailag szignifikánsnak tekintettük.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A vizsgálatba bevont populáció demográfiai és szerkezeti biometriai adatai

A páciensek átlagéletkora $30,66 \pm 7,18$ év volt, míg az egészséges kontrollcsoporté $30,45 \pm 7,18$ év. A nemek arányában nem volt különbség a két csoport között (22 férfi/28 nő). Az ETPKU-s csoportban a szférikus ekvivalens $+1,8$ és $-5,5$ D között volt, a kontrollcsoportban pedig $+1,37$ és $-4,5$ D között. Az elvégzett statisztikai próbák szerint az ETPKU-s és az egészséges kontrollpopuláció között nem volt számottevő statisztikai különbség az életkorban, a nemek arányában, a szférikus ekvivalensben, a szemnyomásban és a szemtengelyhosszban (7. táblázat).

7. táblázat A vizsgált populáció kiindulási statisztikai adatait tartalmazza. SD: standard deviáció; SE: szférikus ekvivalens; IOP: szemnyomás; AL: szem tengelyhossz. Az életkor, a szférikus ekvivalens, a szemnyomásértékek és a szemtengelyhossz esetén az ANOVA-, a nemek összehasonlítására a chi-négyzet-tesztet használtuk.

Jellemzők (közéérték \pm SD)	ETPKU (n=50)	Kontroll (n=50)	p-érték
életkor (év)	30.66 \pm 8.00	30.44 \pm 7.18	0.890
nem (%)			
nő	28 (56%)	28 (56%)	0.999
férfi	22 (44%)	22 (44%)	0.999
SE (Dioptria)	-0.72 \pm 1.22	-0.42 \pm 1.01	0.173
IOP (Hgmm)	17.15 \pm 2.15	17.26 \pm 2.19	0.795
AL (mm)	23.37 \pm 0.81	23.44 \pm 0.62	0.625

4.2. A betegcsoport és a kontrollcsoport látásfunkcióinak összehasonlítása

Az ETPKU-s csoportnál – összehasonlítva a kontrollcsoport adataival – szignifikánsan rosszabb volt a VA és a közeli sztereolátás értéke (8. táblázat).

8. táblázat A VA logMAR-ban és a sztereolátás logaritmikusan kifejezett értékei az ETPKU-s és a kontrollcsoportban. ANOVA- és Mann–Whitney-féle u-próba; értékek: közép \pm SD; VA: látóélesség; ETPKU: korán kezelt phenylketonuria; LogMAR: a felbontás minimális szögének logaritmususa.

	ETPKU	Kontroll	p-érték
VA (LogMAR)	-0,02 \pm 0,17	-0,16 \pm 0,06	<0,01
sztereolátás (Log)	1,96 \pm 0,30	1,67 \pm 0,10	<0,001

A betegcsoport kontrasztszenzitívítási értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a kontrollcsoporténál, kivéve a 3 ciklus/° értéknél (9. táblázat).

9. táblázat Kontrasztérzékenység logaritmikus skálán kifejezve. Értékek: közép \pm SD. Kétmintás Mann–Whitney-féle u-próba; ETPKU: korán kezelt phenylketonuria.

Térfrekvencia (ciklus/°)	ETPKU	Kontroll	p-érték
1,5	1,69 \pm 0,19	1,90 \pm 0,16	<0,001
3	1,94 \pm 0,09	1,97 \pm 0,13	0,400
6	2,02 \pm 0,17	2,09 \pm 0,82	0,013
12	1,72 \pm 0,27	1,93 \pm 0,12	<0,001
18	1,36 \pm 0,24	1,53 \pm 0,17	0,003

4.3. A betegcsoport és a kontrollcsoport OCT-paramétereinek összehasonlítása

AZ OCT-mérések szerint nem volt különbség a beteg- és a kontrollcsoportban a papilla excavációjában és a peremterület arányában. Nem volt anatómiailag jelentős vagy atípusos myopiás papillakép, súlyos peripapillaris atrófia vagy extrém ferde belépésű papilla. Az RNFLT átlagos értéke szignifikánsan alacsonyabb volt a betegcsoportban, de az egyes kvadránsok között nem találtunk különbséget (10. táblázat).

10. táblázat Átlagos RNFL-értékek a beteg- és a kontrollcsoportban. ANOVA; értékek: közép \pm SD; RNFLT: retinalis idegrostréteg vastagság; ETPKU: korán kezelt phenylketonuria.

	ETPKU	Kontroll	p-érték
RNFLT átlag (mikron)	96,34 \pm 9,89	101,94 \pm 7,19	<0,004

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 szignifikánsan vékonyabb TRT-t találtunk parafovealisán temporalisan és felül, továbbá perifovealisán minden régióban (temporalis, felső, nasalis, alsó) (11. táblázat).

11. táblázat A TRT-értékek összehasonlítása az ETPKU-s és a kontrollcsoportban. Az értékek μm -ben kifejezettek, egymintás ANOVA-próba. TRT: teljes retinavastagság; ETPKU: korán kezelt phenylketonuria; inf.: inferior; nas.: nasalis; sup.: superior; temp.: temporalis.

TRT (közéérték \pm SD)		ETPKU	Kontroll	p-érték
PARAFOVEALIS	temp.	294,36 \pm 14,81	303,18 \pm 14,81	0,008
	sup.	304,81 \pm 15,56	315,41 \pm 15,93	0,003
	nas.	309,17 \pm 17,72	315,49 \pm 15,46	0,084
	inf.	305,06 \pm 15,86	311,37 \pm 13,48	0,051
PERIFOVEALIS	temp.	264,03 \pm 12,17	274,24 \pm 13,14	<0,001
	sup	277,78 \pm 13,32	286,96 \pm 14,17	0,003
	nas.	287,53 \pm 24,74	298,71 \pm 21,29	0,028
	inf.	268,89 \pm 12,69	277,76 \pm 12,65	0,002

Az IRT-t meghatározva hasonló eltéréseket találtunk a két csoport között az összes régió para- és perifovealis zónájában (12. táblázat).

12. táblázat Az IRT adatainak összehasonlítása. Közéérték és SD μm -ben megadva, egymintás ANOVA-val írtuk le a változók viszonyát. SD: standard deviáció; IRT: belső retinavastagság; ETPKU: korán kezelt phenylketonuria; inf.: inferior; nas.: nasalis; sup.: superior; temp.: temporalis.

IRT (közéérték \pm SD)	régió	ETPKU	Kontroll	p-érték
PARAFOVEALIS	temp.	118,12 \pm 9,06	122,67 \pm 8,92	0,027
	sup.	124,41 \pm 9,05	134,65 \pm 9,21	<0,001
	nas.	123,18 \pm 12,25	133,94 \pm 10,07	<0,001
	inf.	126,94 \pm 9,74	132,56 \pm 10,54	0,016
PERIFOVEALIS	temp.	103,79 \pm 7,07	107,98 \pm 6,79	0,008
	sup	107,97 \pm 5,64	113,81 \pm 6,19	<0,001
	nas.	115,56 \pm 7,74	125,04 \pm 8,64	<0,001
	inf.	106,65 \pm 6,47	112,13 \pm 6,67	<0,001

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 (13. táblázat).

13. táblázat A retina külső rétegeinek összehasonlítása a para- és perifovealis zónákban. Középérték és SD μm -ben megadva, egyszempontos ANOVA-val írtuk le a változók viszonyát. SD: standard deviáció; ETPKU: korán kezelt phenylketonuria; inf.: inferior, nas.: nasalis; sup.: superior; temp.: temporalis.

Külső retinavastagság (középérték\pmSD)		ETPKU	Kontroll	p-érték
PARAFOVEALIS	temp.	175,53 \pm 11,85	180,40 \pm 10,26	0,051
	sup.	179,41 \pm 10,75	177,60 \pm 26,42	0,707
	nas.	184,74 \pm 12,95	181,75 \pm 8,61	0,213
	inf.	177,09 \pm 10,90	177,31 \pm 7,52	0,912
PERIFOVEALIS	temp.	160,00 \pm 12,27	166,23 \pm 8,82	0,003
	sup	169,47 \pm 10,11	172,75 \pm 9,81	0,145
	nas.	174.26 \pm 11.45	175.52 \pm 8.81	0.576
	inf.	162.15 \pm 8.58	165.35 \pm 7.40	0.074

Összevetve az egészséges kontrollcsoporttal, ETPKU-ban az átlagos, a felső és az alsó macularis régió GCC szignifikánsan vékonyabb, a fokális és globális térfogatvesztés szignifikánsan nagyobb mértékű volt (14. táblázat).

14. táblázat A macularis GCC átlagértékei a két vizsgált csoportban. Értékek: \pm SD. A GCC vizsgálatánál ANOVA-tesztet, az FLV és a GLV értékelésénél kétmintás Mann–Whitney-próbát alkalmaztunk. ETPKU: korán kezelt phenylketonuria; GCC: ganglionsejtkomplex; FLV: fokális térfogatvesztés; GLV: globális térfogatvesztés.

GCC vastagság (mikron)	ETPKU	Kontroll	p-érték
felső	91,41 \pm 5,76	97,42 \pm 6,4	0,001
alsó	92,77 \pm 5,44	98,84 \pm 6,09	<0,001
átlag	91,91 \pm 5,52	98,12 \pm 6,01	<0,001
FLV	1,46 \pm 1,81	0,34 \pm 0,46	0,003
GLV	4,66 \pm 3,56	1,93 \pm 2,39	<0.001

4.4. A betegcsoport és a kontrollcsoport OCTA paramétereinek összehasonlítása

Sem a látóidegfőn belül, sem a peripapillaris régióban nem találtunk statisztikai jelentőségű különbséget a kapilláris sűrűségben a beteg- és a kontrollcsoport között (15. táblázat).

15. táblázat A papillaris és peripapillaris régió kapilláris sűrűségi paramétereit, egyszempontos ANOVA-próbával vizsgálva az összefüggést. ETPKU: korán kezelt phenylketonuria.

Vascularis denzitás (%)	ETPKU	Kontroll	p-érték
Teljes kisérdenzitás	49,65±2,14	50,29±2,15	0,158
Teljes összes érdenzitás	56,47±1,99	57,21±2,27	0,103
Papillán belüli kisérdenzitás	52,65±4,85	52,92±4,17	0,773
Papillán belüli összes érdenzitás	62,22±3,7	62,59±3,36	0,622
Peripapillaris kisérdenzitás	51,93±2,7	52,64±2,45	0,194
Peripapillaris összes érdenzitás	58,62±2,5	59,5±2,37	0,090

ETPKU-s pácienseknél a macularis mikroérhálózatot vizsgálva a nemperfundált terület nagysága $0.43 \pm 0.15 \text{ mm}^2$, a kontrollcsoportnál $0.45 \pm 0.9 \text{ mm}^2$ ($p=0.42$). A felszíni avascularis zóna területe ugyanakkor mindkét vizsgált csoportban hasonló (ETPKU: $0.26 \pm 0.14 \text{ mm}^2$ vs kontroll: $0.25 \pm 0.09 \text{ mm}^2$, $p=0.58$) méretű volt. Phenylketonuriás betegekink adatelemzése szignifikánsan alacsonyabb kapillárisdenzitást mutatott a macula teljes területén és parafovalisan (16. táblázat).

16. táblázat A fovealis, macularis és parafovealis kapillárisok sűrűségi paraméterei, egyszempontos ANOVA-próbával vizsgálva az összefüggést. ETPKU: korán kezelt phenylketonuria.

Vascularis denzitás (%)	ETPKU	Kontroll	p-érték
Macularis felszíni denzitás, teljes felület	46,62±2,41	48,40±2,12	<0,001
Fovealis felszíni denzitás	20,81±8,05	19,17±4,90	0,223
Parafovealis felszíni denzitás	48,93±2,87	51,27±2,33	<0,001
Macularis mély denzitás, teljes felület	54,72±3,10	54,49±2,58	0,707
Fovealis mély denzitás	35,07±8,96	36,35±6,42	0,429
Parafovalis mély denzitás	57,19±2,41	56,65±2,24	0,271

4.5. A betegcsoport OCT és OCTA paramétereinek összehasonlítása

A macularis ganglionsejtkomplex (GCC) vastagsága szignifikánsan korrelált a parafovealis és a perifovealis teljes retinavastagsággal és a macularis kapillárissűrűség értékeivel (17. táblázat).

17. táblázat Összefüggések a macularis GCC-, TRT- és VD-értékek között, ETPKU fennállása esetén, kétmintás Kendall-féle t-korreláció alkalmazásával. TRLT és GCC mértékegysége: μm ; ETPKU: korán kezelt phenylketonuria; GCC: ganglionsejtkomplex; TRLT: teljes retinavastagság; VD: érdenzitás.

		Parafovealis TRT	Perifovealis TRT	Felszíni teljes macularis VD (%)	Felszíni parafovealis VD (%)
átlagos GCC	Korrelációs koefficiens	0,31	0,37	0,37	0,38
	p-érték	0,021	0,005	0,001	0,001
GCC felső régió	Korrelációs koefficiens	0,31	0,42	0,32	0,32
	p-érték	0,021	0,002	0,005	0,004
GCC alsó régió	Korrelációs koefficiens	0,30	0,39	0,34	0,36
	p-érték	0,022	0,003	0,003	0,002

4.6. A betegcsoport szemészeti anatómiai, anyagcsere- és funkcionális értékeinek összehasonlítása

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 anyagcsere-paraméterek között. A csoportosztásnál az európai felnőtt phenylketonuriás populációra tett ajánlást vettük alapul, a megfelelő diétakövetés 24, a szuboptimális viszont 26 főre vonatkozott. Az AL-ben szignifikáns eltérést találtunk a két csoport között: a hosszú távon szuboptimális diétát tartó egyének bulbushosszát rövidebbnek találtuk (18. táblázat).

18. táblázat Az elmúlt 10 év átlagos Phe-szintjének és a mért AL összehasonlítása korán kezelt phenylketonuriában. Phe: fenilalanin; AL: szentengelyhossz; Kendall-féle t -korreláció; értékek: közép \pm SD.

Metabolikus csoport	megfelelő diétakövetés (n=24)	szuboptimális diétakövetés (n=26)	p-érték
Phe-szint ($\mu\text{mol/l}$)	440,42 \pm 107,0	782,58 \pm 153	<0,001
AL (mm)	23,65 \pm 0,77	23,11 \pm 0,76	0,016

4.7. Az OCT-, az OCTA-paraméterek és a funkcionális eltérések összehasonlítása az ETPKU-s csoportban

A betegcsoport macularis átlagos, inferior és superior területének OCT-vel mért átlagos GCC-értékeit vetettük össze a kontrasztérzékenység értékeivel. Csupán a macula alsó régiójában mért GCC- és a 3 ciklus/° kontrasztszenzitivitási érték mutatott statisztikai jelentőségű kapcsolatot a vizsgált strukturális és funkcionális paraméterek között, miközben a PKU-s és az egészséges csoport összehasonlításánál a 3 ciklus/°-nál talált kontrasztszenzitivitási értékek nem tértek el szignifikánsan egymástól (19. táblázat) (241).

19. táblázat Az ETPKU-s csoportban a GCC- és a kontrasztszenzitivitási értékek (logaritmikus skálára konvertált) összevetése. Kendall-féle tau B-korreláció; ETPKU: korán kezelt phenylketonuria; GCC: ganglionsejtkomplex; p: szignifikancia-szint ($p < 0,05$).

	Kontrasztszenzitivitás (ciklus/°)									
	1,5		3		6		12		18	
	Korrelációs koefficiens	p	Korrelációs koefficiens	p	Korrelációs koefficiens	p	Korrelációs koefficiens	p	Korrelációs koefficiens	p
átlagos GCC	0,19	0,23	0,22	0,19	0,11	0,52	-0,18	0,28	0,09	0,59
superior GCC	0,27	0,10	0,15	0,36	0,09	0,57	-0,17	0,3	0,12	0,47
inferior GCC	0,12	0,46	0,35	0,04	0,12	0,48	-0,13	0,43	0,05	0,74

4.8. A betegcsoport OCT-paraméter- és anyagcsereértékeinek összehasonlítása

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.

Az esetleges együttes előfordulásra vonatkozólag két csoport megfigyelt paramétereit többváltozós lineáris regresszióval vizsgáltuk. A magyarázott, illetve függő változót a PKU mint kórkép megléte, a magyarázó, rögzített változókat pedig a szem legjobb korrigált látóélessége és a felszíni macularis érdenzitás jelentette. A változók mérsékelten pozitív ($r^2 = 0,35$, $p < 0,001$) együttjárása, azaz kapcsolata igazolódott (20. táblázat) (241).

20. táblázat Az ETPKU-s csoport kontrolltól szignifikánsan eltérő adatainak (legjobb korrigált látóélesség, macularis felszíni érdenzitás) többváltozós regressziós elemzése; ETPKU: korán kezelt phenylketonuria; BCVA: legjobb korrigált látóélesség; r: regressziós koefficiens; B (béta): standardizált koefficiens; SE: standard hiba; t: t-teszt, szignifikancia; p: szignifikancia-szint ($p < 0,05$).

	B	SE	t	p
Konstans	4,86	8,29	5,87	<0,001
BCVA	1,8	0,33	5,52	<0,001
Macularis felszíni érdenzitás	-0,07	0,02	-3,86	<0,001
$r^2=0,35$; $p<0,001$				

5. MEGBESZÉLÉS

PKU-ban a szakmai protokollok a hangsúlyt a hosszú távú, magas Phe-szint következtében létrejövő neurológiai és pszichiátriai károsodások megelőzésére helyezik. A kórképben számos lehetséges elváltozás jelenhet meg. Ezek közé tartoznak a megváltozott csontanyagcsere, az elhízás, a kardiovaszkuláris és a pszichoszociális eltérések (242-244). 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 (101, 105). A közlések szerint az egészséges kontrollcsoporttal összehasonlítva a PKU-s páciensek legjobb látóélessége, színlátása és kontrasztérzékenysége csökkent (107, 108). 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 (245). Jones és munkatársai mind gyermek-, mind felnőttkorban szubklinikai, vizuális pályarendszert érintő károsodásokat írtak le e betegségben: a VEP-vizsgálat eredménye az esetek 80%-ában abnormálisnak bizonyult. Subcortikális fehérállományi myelinkárosodást feltételezve koponya MRI-t is végeztek. Az elektrofiziológiai eltérések – még ha gyenge mértékben is, de – korreláltak az MR-en kimutatható laesio mértékével (110). A kórképben nem sikerült statisztikailag releváns összefüggést bizonyítani a plazma Phe- és Tyr-szintjei, ill. az észlelt VEP-eltérések között, melyet az eltérések korai életkorban történő megjelenésével magyaráztak. A központi idegrendszer degeneratív betegségeinek jelentős hányadában a korán fellépő károsodások felismerése nehéz. Korinthenberg adatai szerint a VEP latenciája szignifikánsan korrelált az ETPKU-

s betegek átlag Phe-szintjeivel, de csak tízéves korig. Ennél idősebb páciensek esetén a két változó már nem mutatott számításba vehető összefüggést (109). A már csecsemőkorban bekövetkezett eseményekkel magyarázták a PKU-s betegek centrális látótere VEP-amplitúdóinak és az IQ mértékének szignifikáns kapcsolatát. Az elektrofiziológiai károsodást korai eredetűnek vélték, mivel az IQ 14 éves kor fölött stabil értékeket mutatott (110). 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. A különböző sejtek hálózatából álló látóhártya a központi idegrendszer integrált része, mely így ideális lehetőséget biztosít a cerebrális károsodások tanulmányozására. Az idegtudomány számára több szempontból is kedvező, hogy a retina szöveti szerkezete *in vivo* vizsgálható; a látóhártya fejlődéstanilag, anatómiai felépítését és élettani működését tekintve ugyanis nagyon hasonló az agyhoz, de ellentétben vele, működése közben is kaphatunk róla nagy felbontású képeket, mégpedig noninvazív módon, hiszen morfológiája már sejtszinten vizsgálható *in vivo*, OCT-vel. A retina szövettani rétegeivel bizonyítottan jól korrelál az SD-OCT kép (246).

Mint ahogy 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. Eredményeink eltérnek a Hopf és kollégái által közölt mérési adatoktól: korábban 19 PKU-s beteget vizsgálva, kevés részletet közölve, nem találtak a maculában és a papillában OCT-eltérést. Megjegyezzük azonban, hogy kontrollcsoportjuk és a PKU-s betegcsoport számos lényeges paraméterben (életkor, nem) eltért, azok sok szempontból nem voltak homogének, és a szemtengelyhosszt, a szemnyomást, a szférikus ekvivalenst és a rasszt sem harmonizálták (106). Közlésünket követően ugyanezen munkacsoport lineáris kevert modellt (életkor, nem, szférikus ekvivalens) alkalmazva, a maculában – kivéve a foveát – a TRT csökkenését mégis ki tudta mutatni (138), mely már harmonizál az általunk talált eredményekkel.

A dopaminerg rendszer működésbeli zavarát feltételezve PD-ben már ismert az RNFLT szignifikáns elvékonyodása. PD-ben az RNFLT csökkenése a betegség progressziójának jeleként szolgálhat (130). Kíváncsiak voltunk arra, hogy a szintén dopaminhiánnyal járó PKU-ban találunk-e hasonló eltérést. Elsőként állapítottuk meg, hogy e betegcsoportban a GCC szignifikánsan elvékonyodott valamennyi régióban, továbbá az RNFLT átlagos vastagsága is. Minthogy az összes ganglionsejt több mint 50%-a macularis, a GCC elvékonyodása szenzitívebb markere a belső retinaréteg károsodásának, mint a RNFLT-é (247).

A DA egyensúlyzavarának a neurodegenerációban játszott szerepére számos tanulmány rávilágít. A dopaminerg neuronok excitációs és inhibíciós potenciálokot kapnak, és többféle peptid-, neurotrofin-, melatonin- és növekedéshormon-receptorral rendelkeznek (112, 248-250). A DA a retina dopaminerg sejtei közül elsősorban az amacrin- és az interplexiformis sejtekben szintetizálódik és szabadul fel. Azok nyúlványokat küldenek a belső és a külső plexiformis réteg felé, visszacsatolással pedig a horizontális sejtek irányába is. A csökkent retinalis DA-szint a bipoláris és a ganglionsejtek közötti interneuronok, valamint a dopaminerg amacrin sejtek pusztulásához vezet. Harnois és diPaolo írták le elsőként a csökkent retinalis DA-koncentrációt a PKU-val sok hasonlóságot mutató, neurodegeneratív betegségben, a PD-ben (119). A későbbiekben Djamgoz és munkatársai rávilágítottak a kórképpel járó retinalis diszfunkcióra (251). 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 (116, 252). Dolgozatomban az idegrendszeri eltérésekre, a kóros myelinisációs folyamatokra utaltam (ld. 1.2.3 fejezet). Úgy tűnik, hogy eredményeink igazolják azokat a retinalis neuronális és axonális elváltozásokat, melyek háttérben a feltételezések szerint anterograd és retrograd axonvesztés egyaránt állhat (253, 254).

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 szérumszintjével, azonban a GCC vastagsági eltérései és a szérumszintek nem mutattak hasonló összefüggést. Nowak és munkatársai szignifikáns kapcsolatot találtak az RNFLT vastagsága, a PKU-s páciensek intelligenciahányadosa és az időátlagolt Phe-

szintek között (255). 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 (256). 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 (55). A struktúra-funkció változásai összefüggenek, kapcsolatuk érdemi bizonyítása azonban egyéb kórképek esetében is csak részben sikerült (129, 257).

A látóhártya OCT-vel szegmentált rétegvastagsági mérési adatai mellett érdeklődésünket a kisérhálózat elváltozásai irányába is kiterjesztettük, mivel az általunk használt műszer a vascularis paraméterek kvantitatív számítására is képes. A kapilláris keringés OCT-s vizsgálata során – adatainkat az egészséges kontrollcsoporttal összevetve – parapillarisan nem detektáltunk statisztikai jelentőségű microvascularis eltérést. A macula teljes területén és parafovealisan azonban csökkent VD-t mutattunk ki az ETPKU-s csoportban. Hasonló eredményeket találtak egyéb DA-anyagszere zavarában szenvedő betegek angiográfiás vizsgálataiban: PD-ben és AD-ben a maculában a VD értéke csökkentnek bizonyult (156, 258, 259). 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. A magas Phe-szint által deformált dendritálózat, a csökkent neurocortikális szinaptikus aktivitás, ill. a megváltozott cytoskeletális proteinexpressio dinamikus szerepe tisztázatlan a folyamatban (260-263). Számolnunk kell a dendritek megrövidülésének és a szinapszisok egyéb elváltozásainak hatásával is (264). Alcsoportanalízissel külön is igyekeztünk megvizsgálni, van-e összefüggés az elmúlt 10 év metabolikus adatai és az általunk mért, a látórendszert jellemző szerkezeti-működési paraméterek között. A két

alcsoport (jó és szuboptimális diétahűség) között nem találtunk jelentős különbséget. A kapcsolat hiányát magyarázhatja, hogy a két alcsoport tízéves, átlagos Phe-szintje nem tért el nagymértékben egymástól. Mások sem találtak összefüggést a pillanatnyi szérumszint és agyi Phe-szintek, valamint a fehérállományi eltérések között (254).

Nem zárható ki, hogy az agyban és a szemben párhuzamosan zajló folyamatok hátterében PKU esetén is legalább részben egy másik kóreredit, az amyloidosis áll. A PKU-s pácienseknél, a parietalis kéregből ugyanis a Phe önszerveződő, amyloidszerű fibrillumok képződését tudták kimutatni (185). Amyloidosisal jelenleg 37 különböző peptid vagy fehérje extracelluláris aggregációjához hozható összefüggésbe, egyes kórképeknél az általunk ETPKU-ban detektált elváltozásokhoz hasonló visualis funkcionális és ocularis microstructuralis eltéréseket írtak le. Egyre inkább úgy tűnik, hogy a kis, 10 polimerizációfok alatti solubilis oligomerek a legkárosabbak: központi idegrendszeri toxicitással hét amyloidpeptid gyanúsítható (265-267). Feltételezik, hogy az AD, a PD, az AMD és a glaucoma kialakulásában is ezek a patológiás peptidek, illetve kóros fehérjék hatása játszik szerepet (268). AD-ben a retinából post mortem ki tudták mutatni az amyloidplakkokat, melyek megjelenése megelőzte a cerebrális lerakódásokét (193). Adataink harmonizálnak a PD-ben, az AD-ban, a Huntington-kórban és az ALD-ben talált retinalis (papapillaris RNFL-, GCC-) eltérésekkel (269, 270). Hasonló a helyzet glaucomában, ahol a látóhártya ganglionsejteinek érintettsége a nervus opticus neuropathiájához vezet, és a GCC elvékonyodása megelőzi az RNFL elváltozását (271, 272). AMD-ben a β -amyloid szintézisének fő forrása és a szekréció helye a retinalis ganglionsejtek és a RPE rétegében található. A peptidek gyulladáskeltő és érújdonképződést fokozó hatását szintén leírták (273).

A PKU-ban zajló, komplex kórfolyamatokkal magyarázható és a vizuális funkciókban mutatkozó károsodások befolyásolhatják a páciensek napi tevékenységét és életvitelét, például az autóvezetést, az olvasást, a sporttevékenységet. Ezeknek a változásoknak a PKU-s betegek életminőségére gyakorolt konkrét hatása nincs dokumentálva. 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 (138, 142, 255, 256) (274). 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: a folyamatok időbeli lefolyásáról nem rendelkezünk információval, 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 korán kezelt PKU-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 (148, 275, 276). A mozgás-kontraszt változásait elemző áramlásmérő technika új adatokkal szolgált a retinalis érrendszerről, ennek szerkezeti, valamint keringési folyamatairól.

1. Sikerült megerősítenünk a korábbi kutatások által leírt felnőttkori, funkcionális szemészeti eltéréseket a korán kezelt PKU-s betegekben és összevetni az egészséges kontrollcsoport adataival. Statisztikailag releváns mértékben csökkent korrigált látóélességet, kontrasztérzékenységet és közeli sztereolátást találtunk.
2. 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 perifovealisan vékonyabb belső retinavastagságot, OCTA-vel pedig a macula teljes területén és parafovealisan is csökkent érsűrűséget mutattunk ki. A felszíni teljes és parafovealis macularis érsűrűség, ill. a para- és perifovealis belső retinarétegek elvékonyodása korrelált a GCC értékeivel.
3. 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 parapapillaris idegrostréteg és a macularis ganglionsejtkomplex vastagsága, továbbá a macularis felszíni denzitás vizsgálata esetleg alkalmasak lehetnek biomarkernek, de ezt további kutatásokkal kell alátámasztanunk.
4. A myopia progressziójában feltételezett DA-szignál szerepét nem sikerült igazolnunk, mivel a szuboptimális diétát tartó ETPKU-s páciensek szemtengelyhosszát mértük rövidebbnek. PKU-ban olyan microstructuralis (GCC, RNFL, VD) szemészeti eltéréseket találtunk, melyeket a szakirodalom más, neurodegeneratív be-

tegségekben már leírt. A kórképben az emelkedett Phe-szint, valamint az alternatív metabolitjainak a direkt toxikus szerepe, a neurotranszmitterek megváltozott szintje, a microvascularis eltérések és 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 abból a szempontból reményteli, hogy azok 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 (138, 255). Nagyobb esetszámú, már gyermekkorban induló, multicentrikus követéses kutatásokkal, az OCT-készülékek továbbfejlesztésével, illetve a manuális szegmentáció finomításával a későbbiekben esetleg további információhoz juthatunk.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Kutatásunk fő motivációja az újszülöttkorban diagnosztizált és korán kezelt phe-nylketonuriás (ETPKU) populáció egyes felnőttkori funkcionális és microstrukturális szemészeti eltéréseinek felderítése és annak vizsgálata, hogy ezek esetleg összefüggésben állnak-e az anyagcsere-paraméterekkel.

Látószervünk a központi idegrendszer nyúlványa, így – a fejlődési, strukturális és funkcionális hasonlóságait figyelembe véve – a szem kiválóan alkalmas a központi idegrendszer kóros elváltozásainak vizsgálatára. A vizuális funkcionális tesztek mellett noninvaszív, gyors és költséghatékony képalkotó eljárással, az optikai koherencia tomográfiával és az optikai koherencia tomográfia angiográfiával microstrukturális adatokat gyűjtöttünk a páciensek látóhártyájáról.

Az általunk szerzett látásélettani információk közül kiemelendő az ETPKU-s páciensek csökkent látóélessége, csökkent kontrasztérzékenysége és csökkent sztereolátása.

Elsőként közöltük, hogy PKU-ban OCT-vel kimutatható a GCC elvékonyodása mind a macularis átlagértékét tekintve, mind a macula felső és alsó régiójában; az RNFL vastagsága parapapillarisan és átlagosan is csökkent, továbbá a belső retinavastagság a maculában para- és perifovealisan redukálódott. Adatainkat összevetve a megfelelően illesztett egészséges kontrollcsoporttal, OCTA-val a macula teljes területén és parafovealisan is csökkent érsűrűséget detektáltunk. Hasonló eltérések ismertek egyéb, DA-anyagcserezárvarral járó neurodegeneratív kórképekben (PD, AD). A páciensek elmúlt tíz évben mért átlagos szérum-Phe-szintjei negatívan korreláltak az RNFL alsó és felső kvadránsában mért és átlagos értékeivel. Más paraméterek esetén viszont nem tudtunk kimutatni hasonló összefüggést.

Adataink alátámasztják a PKU-ban feltételezett neurodegenerációt, az eltérések azonban nem adnak választ arra, hogy a retina primer érintettségű-e, vagy retrográd degeneratív folyamatok állnak-e a háttérben. További kutatások világíthatnak majd rá arra, hogy az ETPKU-s páciensek esetében a vizsgált OCT- és OCTA-paraméterek szolgálhatnak-e biomarkerként.

8. SUMMARY

Our goal in this research was to explore changes in various ophthalmic parameters of adult, early treated (diagnosed and treated since infancy) patients with phenylketonuria (ETPKU), and to investigate the potential association of these with their metabolic parameters. Considering the developmental, structural and functional similarities of the central nervous system and our visual organ, the eye is excellent for the study of central nervous system abnormalities. In addition to visual functional tests, retinal microstructural data of ETPKU patients were collected using non-invasive, rapid, and cost-effective optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography. Among visual physiological parameters reduced visual acuity, contrast sensitivity and stereo acuity were most prominent in ETPKU. We were the first to report thinning of the upper, lower, and mean GCC layers, decreased mean parapapillary RNFL and macular para- and perifoveal internal retinal thickness measured by OCT. OCTA detected decreased vascular density in the macular and parafoveal regions in ETPKU, when compared to strictly matched healthy controls. Similar changes were published in other neurodegenerative diseases with altered DA metabolism (Parkinson's disease, Alzheimer's disease). In patients with ETPKU, mean serum Phe levels over the past 10 years were negatively correlated with lower, upper quadrant, and mean RNFLT values, but similar relationship was not found in other retinal parameters.

Our data supports the theory that neurodegeneration may be a key factor in PKU; however, there is a lack of evidence whether the changes are primary or retrograde. More research is needed to confirm whether OCT and OCTA parameters might serve as potential biomarkers in the progression of ETPKU.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Hargreaves T. (1963) Inherited enzyme defects: a review *J Clin Pathol*, 16: 293-318.
2. Gambello MJ, Li H. (2018) Current strategies for the treatment of inborn errors of metabolism. *J Genet Genomics*, 45: 61-70.
3. Scriver CR. (2008) Garrod's Croonian Lectures (1908) and the charter 'Inborn Errors of Metabolism': albinism, alkaptonuria, cystinuria, and pentosuria at age 100 in 2008. *J Inherit Metab Dis*, 31: 580-598.
4. Kumta NB. (2005) Inborn errors of metabolism (IEM) -- an Indian perspective. *Indian J Pediatr*, 72: 325-332.
5. Rajappa M, Goyal A, Kaur J. (2010) Inherited metabolic disorders involving the eye: a clinico-biochemical perspective. *Eye (Lond)*, 24: 507-518.
6. Wagner M, Tonoli D, Varesio E, Hopfgartner G. (2016) The use of mass spectrometry to analyze dried blood spots. *Mass Spectrom Rev*, 35: 361-438.
7. Costa T, Scriver CR, Childs B. (1985) The effect of Mendelian disease on human health: a measurement. *Am J Med Genet*, 21: 231-242.
8. Poll-The BT, Maillette de Buy Wenniger-Prick LJ, Barth PG, Duran M. (2003) The eye as a window to inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis*, 26: 229-244.
9. Møller N, Meek S, Bigelow M, Andrews J, Nair KS. (2000) The kidney is an important site for in vivo phenylalanine-to-tyrosine conversion in adult humans: A metabolic role of the kidney. *Proc Natl Ac Sci USA* 97: 1242-1246.
10. Jervis GA. (1953) Phenylpyruvic oligophrenia deficiency of phenylalanine-oxidizing system. *Proc Soc Exp Biol Med*, 82: 514-515.
11. Longo N. (2009) Disorders of bipterin metabolism. *J Inherit Metab Dis*, 32: 333-342.
12. Paterson IA, Juorio AV, Boulton AA. (1990) 2-Phenylethylamine: a modulator of catecholamine transmission in the mammalian central nervous system? *J Neurochem*, 55: 1827-1837.

13. Denno KM, Sadler TW. (1990) Phenylalanine and its metabolites induce embryopathies in mouse embryos in culture. *Teratology*, 42: 565-570.
14. Wild J, Shanmuganathan M, Hayashi M, Potter M, Britz-McKibbin P. (2019) Metabolomics for improved treatment monitoring of phenylketonuria: urinary biomarkers for non-invasive assessment of dietary adherence and nutritional deficiencies. *Analyst*, 144: 6595-6608.
15. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. (1954) The influence of phenylalanine intake on the chemistry and behaviour of a phenyl-ketonuric child. *Acta Paediatr*, 43: 64-77.
16. Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, Burlina A, Burton BK, Carducci C, Chiesa AE, Christodoulou J, Đorđević M, Desviat LR, Eliyahu A, Evers RAF, Fajkusova L, Feillet F, Bonfim-Freitas PE, Gizewska M, Gundorova P, Karall D, Kneller K, Kutsev SI, Leuzzi V, Levy HL, Lichter-Konecki U, Muntau AC, Namour F, Oltarzewski M, Paras A, Perez B, Polak E, Polyakov AV, Porta F, Rohrbach M, Scholl-Bürgi S, Spécola N, Stojiljković M, Shen N, Santana-da Silva LC, Skouma A, van Spronsen F, Stoppioni V, Thöny B, Trefz FK, Vockley J, Yu Y, Zschocke J, Hoffmann GF, Garbade SF, Blau N. (2020) The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. *Am J Hum Genet*, 107: 234-250.
17. Borrajo GJ. (2007) Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *J Inherit Metab Dis*, 30: 466-481.
18. Pangkanon S, Charoensiriwatana W, Janejai N, Boonwanich W, Chaisomchit S. (2009) Detection of phenylketonuria by the newborn screening program in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 40: 525-529.
19. Okano Y, Kudo S, Nishi Y, Sakaguchi T, Aso K. (2011) Molecular characterization of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency in Japan. *J Hum Genet*, 56: 306-312.
20. Scriver CR. (2007) The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutat*, 28: 831-845.
21. Ozalp I, Coşkun T, Tokatli A, Kalkanoğlu HS, Dursun A, Tokol S, Köksal G, Ozgüç M, Köse R. (2001) Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. *Turk J Pediatr*, 43: 97-101.

22. Guldberg P, Henriksen KF, Sipilä I, Güttler F, de la Chapelle A. (1995) Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland. *J Med Genet*, 32: 976-978.
23. Gundorova P, Zinchenko RA, Kuznetsova IA, Bliznetz EA, Stepanova AA, Polyakov AV. (2018) Molecular-genetic causes for the high frequency of phenylketonuria in the population from the North Caucasus. *PLoS One*, 13: e0201489.
24. Zschocke J, Mallory JP, Eiken HG, Nevin NC. (1997) Phenylketonuria and the peoples of Northern Ireland. *Hum Genet*, 100: 189-194.
25. Schuler A, Somogyi C, Kiss E, al e. (2007) Velezületett anyagcsere-betegségek nyugatmagyarországi újszülöttkori szűrése és gondozása 1988-2006 között a Budai Gyermekkorházban. *Gyermekgyógyászat*, 58: 317-319.
26. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Gizewska M, Huijbregts SC, Kearney S, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, van Rijn M, Trefz F, Walter JH, van Spronsen FJ. (2017) The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*, 12: 162.
27. van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Gizewska M, Huijbregts SC, Kearney S, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, Trefz FK, van Rijn M, Walter JH, MacDonald A. (2017) Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5: 743-756.
28. Jahja R, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, van der Meere JJ, van Spronsen FJ. (2014) Neurocognitive evidence for revision of treatment targets and guidelines for phenylketonuria. *J Pediatr*, 164: 895-899.e892.
29. Gregory CO, Yu C, Singh RH. (2007) Blood phenylalanine monitoring for dietary compliance among patients with phenylketonuria: comparison of methods. *Genet Med*, 9: 761-765.
30. Groselj U, Murko S, Zerjav Tansek M, Kovac J, Trampus Bakija A, Repic Lampret B, Battelino T. (2015) Comparison of tandem mass spectrometry and amino acid analyzer for phenylalanine and tyrosine monitoring--implications for

- clinical management of patients with hyperphenylalaninemia. *Clin Biochem*, 48: 14-18.
31. MacDonald A, Rylance GW, Asplin D, Hall SK, Booth IW. (1998) Does a single plasma phenylalanine predict quality of control in phenylketonuria? *Arch Dis Child*, 78: 122-126.
 32. van Spronsen FJ, van Dijk T, Smit GP, van Rijn M, Reijngoud DJ, Berger R, Heymans HS. (1996) Large daily fluctuations in plasma tyrosine in treated patients with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr*, 64: 916-921.
 33. Zeman J, Bayer M, Stepán J. (1999) Bone mineral density in patients with phenylketonuria. *Acta Paediatr*, 88: 1348-1351.
 34. Allen JR, Humphries IR, Waters DL, Roberts DC, Lipson AH, Howman-Giles RG, Gaskin KJ. (1994) Decreased bone mineral density in children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr*, 59: 419-422.
 35. Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, Anikster Y, Abraham S, Segev R, Efrati O. (2007) Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*, 30: 202-208.
 36. Feinberg SB, Fisch RO. (1962) Roentgenologic findings in growing long bones in phenylketonuria. Preliminary study. *Radiology*, 78: 394-398.
 37. Hennermann JB, Roloff S, Gellermann J, Vollmer I, Windt E, Vetter B, Plöckinger U, Mönch E, Querfeld U. (2013) Chronic kidney disease in adolescent and adult patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*, 36: 747-756.
 38. Gündüz M, Çakar S, Kuyum P, Makay B, Arslan N. (2016) Comparison of atherogenic risk factors among poorly controlled and well-controlled adolescent phenylketonuria patients. *Cardiol Young*, 26: 901-908.
 39. Couce ML, Vitoria I, Aldámiz-Echevarría L, Fernández-Marmiesse A, Roca I, Llarena M, Sánchez-Pintos P, Leis R, Hermida A. (2016) Lipid profile status and other related factors in patients with Hyperphenylalaninaemia. *Orphanet J Rare Dis*, 11: 123.
 40. Rocha JC, Martins MJ. (2012) Oxidative stress in phenylketonuria: future directions. *J Inherit Metab Dis*, 35: 381-398.

41. Schulpis KH, Karikas GA, Papakonstantinou E. (2002) Homocysteine and other vascular risk factors in patients with phenylketonuria on a diet. *Acta Paediatr*, 91: 905-909.
42. Deon M, Sitta A, Faverzani JL, Guerreiro GB, Donida B, Marchetti DP, Mescka CP, Ribas GS, Coitinho AS, Wajner M, Vargas CR. (2015) Urinary biomarkers of oxidative stress and plasmatic inflammatory profile in phenylketonuric treated patients. *Int J Dev Neurosci*, 47: 259-265.
43. Robertson LV, McStravick N, Ripley S, Weetch E, Donald S, Adam S, Micciche A, Boocock S, MacDonald A. (2013) Body mass index in adult patients with diet-treated phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet*, 26 Suppl 1: 1-6.
44. Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E, Rating D, Boesch C, Bremer HJ. (1999) Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest*, 103: 1169-1178.
45. Weglage J, Wiedermann D, Denecke J, Feldmann R, Koch HG, Ullrich K, Harms E, Möller HE. (2001) Individual blood-brain barrier phenylalanine transport determines clinical outcome in phenylketonuria. *Ann Neurol*, 50: 463-467.
46. Oldendorf WH, Szabo J. (1976) Amino acid assignment to one of three blood-brain barrier amino acid carriers. *Am J Physiol*, 230: 94-98.
47. Hargreaves KM, Pardridge WM. (1988) Neutral amino acid transport at the human blood-brain barrier. *J Biol Chem*, 263: 19392-19397.
48. Pearsen KD, Gean-Marton AD, Levy HL, Davis KR. (1990) Phenylketonuria: MR imaging of the brain with clinical correlation. *Radiology*, 177: 437-440.
49. Krause W, Halminski M, McDonald L, Dembure P, Salvo R, Freides D, Elsas L. (1985) Biochemical and neuropsychological effects of elevated plasma phenylalanine in patients with treated phenylketonuria. A model for the study of phenylalanine and brain function in man. *J Clin Invest*, 75: 40-48.
50. Vermathen P, Robert-Tissot L, Pietz J, Lutz T, Boesch C, Kreis R. (2007) Characterization of white matter alterations in phenylketonuria by magnetic resonance relaxometry and diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med*, 58: 1145-1156.

51. González MJ, Polo MR, Ripollés P, Gassió R, Ormazabal A, Sierra C, Roura RC, Artuch R, Campistol J. (2018) White matter microstructural damage in early treated phenylketonuric patients. *Orphanet J Rare Dis*, 13: 188-188.
52. Huttenlocher PR. (2000) The neuropathology of phenylketonuria: human and animal studies. *Eur J Pediatr*, 159 Suppl 2: S102-106.
53. Aldridge K, Cole KK, Moffitt Gunn AJ, Peck D, White DA, Christ SE. (2020) The effects of early-treated phenylketonuria on volumetric measures of the cerebellum. *Mol Genet Metab Rep*, 25: 100647.
54. Pérez-Dueñas B, Pujol J, Soriano-Mas C, Ortiz H, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. (2006) Global and regional volume changes in the brains of patients with phenylketonuria. *Neurology*, 66: 1074-1078.
55. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. (2010) Phenylketonuria. *Lancet*, 376: 1417-1427.
56. Boot E, Hollak CEM, Huijbregts SCJ, Jahja R, van Vliet D, Nederveen AJ, Nieman DH, Bosch AM, Bour LJ, Bakermans AJ, Abeling N, Bassett AS, van Amelsvoort T, van Spronsen FJ, Booij J. (2017) Cerebral dopamine deficiency, plasma monoamine alterations and neurocognitive deficits in adults with phenylketonuria. *Psychol Med*, 47: 2854-2865.
57. Pilotto A, Blau N, Leks E, Schulte C, Deuschl C, Zipser C, Piel D, Freisinger P, Gramer G, Kölker S, Haas D, Burgard P, Nawroth P, Georg H, Scheffler K, Berg D, Trefz F. (2019) Cerebrospinal fluid biogenic amines depletion and brain atrophy in adult patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*, 42: 398-406.
58. Pietz J, Dunckelmann R, Rupp A, Rating D, Meinck HM, Schmidt H, Bremer HJ. (1998) Neurological outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr*, 157: 824-830.
59. Weglage J, Pietsch M, Fünders B, Koch HG, Ullrich K. (1995) Neurological findings in early treated phenylketonuria. *Acta Paediatr*, 84: 411-415.
60. Huijbregts SC, de Sonnevile LM, Licht R, van Spronsen FJ, Verkerk PH, Sergeant JA. (2002) Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia*, 40: 7-15.

61. Welsh MC, Pennington BF, Ozonoff S, Rouse B, McCabe ER. (1990) Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: specific executive function deficits. *Child Dev*, 61: 1697-1713.
62. White DA, Nortz MJ, Mandernach T, Huntington K, Steiner RD. (2001) Deficits in memory strategy use related to prefrontal dysfunction during early development: evidence from children with phenylketonuria. *Neuropsychology*, 15: 221-229.
63. Pietz J, Schmidt E, Matthis P, Kobialka B, Kutscha A, de Sonnevile L. (1993) EEGs in phenylketonuria. I: Follow-up to adulthood; II: Short-term diet-related changes in EEGs and cognitive function. *Dev Med Child Neurol*, 35: 54-64.
64. Tam SY, Roth RH. (1997) Mesoprefrontal dopaminergic neurons: can tyrosine availability influence their functions? *Biochem Pharmacol*, 53: 441-453.
65. Chiodo LA, Bannon MJ, Grace AA, Roth RH, Bunney BS. (1984) Evidence for the absence of impulse-regulating somatodendritic and synthesis-modulating nerve terminal autoreceptors on subpopulations of mesocortical dopamine neurons. *Neuroscience*, 12: 1-16.
66. Stemerink NBA, van der Molen MW, Kalverboer AF, van der Meere JJ, Huisman J, de Jong LW, Slijper FME, Verkerk PH, van Spronsen FJ. (1999) Prefrontal Dysfunction in Early and Continuously Treated Phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*, 16: 29-57.
67. Weglage J, Pietsch M, Funders B, Koch HG, Ullrich K. (1996) Deficits in selective and sustained attention processes in early treated children with phenylketonuria--result of impaired frontal lobe functions? *Eur J Pediatr*, 155: 200-204.
68. Schafer EW, McKean CM. (1975) Evidence that monoamines influence human evoked potentials. *Brain Res*, 99: 49-58.
69. Creel D, Buehler BA. (1982) Pattern evoked potentials in phenylketonuria. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 53: 220-223.
70. Farishian RA, Whittaker JR. (1980) Phenylalanine lowers melanin synthesis in mammalian melanocytes by reducing tyrosine uptake: implications for pigment reduction in phenylketonuria. *J Invest Dermatol*, 74: 85-89.

71. MacLeod EL, Gleason ST, van Calcar SC, Ney DM. (2009) Reassessment of phenylalanine tolerance in adults with phenylketonuria is needed as body mass changes. *Mol Genet Metab*, 98: 331-337.
72. MacDonald A, Harris G, Rylance G, Asplin D, Booth IW. (1997) Abnormal feeding behaviours in phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet*, 10: 163-170.
73. Hennermann J, Roloff S, Gellermann J, Vollmer I, Windt E, Vetter B, Ploeckinger U, Mönch E, Querfeld U. (2013) Chronic kidney disease in adolescent and adult patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*, 36: 747-756.
74. Humphries P, Pretorius E, Naudé H. (2008) Direct and indirect cellular effects of aspartame on the brain. *Eur J Clin Nutr*, 62: 451-462.
75. Boyer SW, Barclay LJ, Burrage LC. (2015) Inherited Metabolic Disorders: Aspects of Chronic Nutrition Management. *Nutr Clin Pract*, 30: 502-510.
76. VanZutphen K, Packman W, Sporri L, Needham M, Morgan C, Weisiger K, Packman S. (2007) Executive functioning in children and adolescents with phenylketonuria. *Clin Genet*, 72: 13-18.
77. Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, White DA. (2010) Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab*, 99 Suppl 1: S22-32.
78. Gentile JK, Ten Hoedt AE, Bosch AM. (2010) Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities--a review. *Mol Genet Metab*, 99 Suppl 1: S64-67.
79. Anjema K, van Rijn M, Verkerk PH, Burgerhof JG, Heiner-Fokkema MR, van Spronsen FJ. (2011) PKU: high plasma phenylalanine concentrations are associated with increased prevalence of mood swings. *Mol Genet Metab*, 104: 231-234.
80. ten Hoedt AE, de Sonnevile LM, Francois B, ter Horst NM, Janssen MC, Rubio-Gozalbo ME, Wijburg FA, Hollak CE, Bosch AM. (2011) High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Inherit Metab Dis*, 34: 165-171.
81. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, Mitchell J, Smith WE, Thompson BH, Berry SA. (2014) Phenylalanine

- hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med*, 16: 188-200.
82. Al Hafid N, Christodoulou J. (2015) Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Transl Pediatr*, 4: 304-317.
 83. Ford S, O'Driscoll M, Macdonald A. (2018) Living with Phenylketonuria: Lessons from the PKU community. *Mol Genet Met Rep*, 17: 57-63.
 84. Bruinenberg VM, Gordijn MCM, MacDonald A, van Spronsen FJ, Van der Zee EA. (2017) Sleep Disturbances in Phenylketonuria: An Explorative Study in Men and Mice. *Front Neurol*, 8: 167.
 85. Rodrigues C, Pinto A, Faria A, Teixeira D, van Wegberg AMJ, Ahring K, Feillet F, Calhau C, MacDonald A, Moreira-Rosário A, Rocha JC. (2021) Is the Phenylalanine-Restricted Diet a Risk Factor for Overweight or Obesity in Patients with Phenylketonuria (PKU)? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 13: 3443.
 86. Holtzman NA, Kronmal RA, van Doorninck W, Azen C, Koch R. (1986) Effect of age at loss of dietary control on intellectual performance and behavior of children with phenylketonuria. *N Engl J Med*, 314: 593-598.
 87. Smith I, Lobascher ME, Stevenson JE, Wolff OH, Schmidt H, Grubel-Kaiser S, Bickel H. (1978) Effect of stopping low-phenylalanine diet on intellectual progress of children with phenylketonuria. *Br Med J*, 2: 723-726.
 88. Schmidt H, Mahle M, Michel U, Pietz J. (1987) Continuation vs discontinuation of low-phenylalanine diet in PKU adolescents. *Eur J Pediatr*, 146 Suppl 1: A17-19.
 89. Smith I, Beasley MG, Ades AE. (1990) Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child*, 65: 472-478.
 90. Ghozlan A, Varoquaux O, Abadie V. (2004) Is monoamine oxydase-B a modifying gene and phenylethylamine a harmful compound in phenylketonuria? *Mol Genet Metab*, 83: 337-340.
 91. Enns GM, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E. (2010) Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. *Mol Genet Metab*, 101: 99-109.

92. van Calcar SC, MacLeod EL, Gleason ST, Etzel MR, Clayton MK, Wolff JA, Ney DM. (2009) Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. *Am J Clin Nutr*, 89: 1068-1077.
93. Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, Rocca A, Joy P, Kemp A, Rae C, Green K, Wilcken B, Christodoulou J. (2007) The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: an MRS and neuropsychological study. *Mol Genet Metab*, 91: 48-54.
94. Harding CO, Amato RS, Stuy M, Longo N, Burton BK, Posner J, Weng HH, Merilainen M, Gu Z, Jiang J, Vockley J. (2018) Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: A pivotal, double-blind randomized discontinuation Phase 3 clinical trial. *Mol Genet Metab*, 124: 20-26.
95. Pascucci T, Rossi L, Colamartino M, Gabucci C, Carducci C, Valzania A, Sasso V, Bigini N, Pierigè F, Viscomi MT, Ventura R, Cabib S, Magnani M, Puglisi-Allegra S, Leuzzi V. (2018) A new therapy prevents intellectual disability in mouse with phenylketonuria. *Mol Gen Met*, 124: 39-49.
96. Strisciuglio P, Concolino D. (2014) New Strategies for the Treatment of Phenylketonuria (PKU). *Metabolites*, 4: 1007-1017.
97. Enns GM, Millan MT. (2008) Cell-based therapies for metabolic liver disease. *Mol Genet Metab*, 95: 3-10.
98. Iversen SD, Iversen LL. (2007) Dopamine: 50 years in perspective. *Trends Neurosci*, 30: 188-193.
99. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. (2011) The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev*, 63: 182-217.
100. Cotticelli L, Costagliola C, Rinaldi E, DiMeo A, Sartorio R, Vajro P, Andria G. (1985) Ophthalmological findings of phenylketonuria: a survey of 14 cases. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 22: 78-79.
101. Zwaan J. (1983) Eye Findings in Patients With Phenylketonuria. *Arch Ophthalmol*, 101: 1236-1237.
102. Kawashima H, Kawano M, Masaki A, Sato T. (1988) Three cases of untreated classical PKU: a report on cataracts and brain calcification. *Am J Med Genet*, 29: 89-93.

103. Habet-Wilner Z, Spierer A, Barequet IS, Greenbaum A. (2007) Use of amniotic membrane graft and corneal transplantation in a patient with bilateral keratomalacia induced by uncontrolled phenylketonuria. *Cornea*, 26: 629-631.
104. Pitt DB, O'Day J. (1991) Phenylketonuria does not cause cataracts. *Eur J Pediatr*, 150: 661-664.
105. Anwar MS, Waddell B, O'Riordan J. (2013) Neurological improvement following reinstatement of a low phenylalanine diet after 20 years in established phenylketonuria. *BMJ Case Rep*, 2013: bcr2013010509.
106. Hopf S, Nowak C, Hennermann JB, Schmidtmann I, Pfeiffer N, Pitz S. (2020) Saccadic reaction time and ocular findings in phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis*, 15: 124.
107. Diamond A, Herzberg C. (1996) Impaired sensitivity to visual contrast in children treated early and continuously for phenylketonuria. *Brain*, 119 (Pt 2): 523-538.
108. Gramer G, Förl B, Springer C, Weimer P, Haege G, Mackensen F, Müller E, Völcker HE, Hoffmann GF, Lindner M, Krastel H, Burgard P. (2013) Visual functions in phenylketonuria-evaluating the dopamine and long-chain polyunsaturated fatty acids depletion hypotheses. *Mol Genet Metab*, 108: 1-7.
109. Korinthenberg R, Ullrich K, Füllenkemper F. (1988) Evoked potentials and electroencephalography in adolescents with phenylketonuria. *Neuropediatrics*, 19: 175-178.
110. Jones SJ, Turano G, Kriss A, Shawkat F, Kendall B, Thompson AJ. (1995) Visual evoked potentials in phenylketonuria: association with brain MRI, dietary state, and IQ. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 59: 260-265.
111. Masland RH. (2001) Neuronal diversity in the retina. *Curr Opin Neurobiol*, 11: 431-436.
112. Witkovsky P. (2004) Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol*, 108: 17-40.
113. Behrens UD, Douglas RH, Sugden D, Davies DJ, Wagner HJ. (2000) Effect of melatonin agonists and antagonists on horizontal cell spinule formation and dopamine release in a fish retina. *Cell Tissue Res*, 299: 299-306.

114. Ward AH, Siegwart JT, Frost MR, Norton TT. (2017) Intravitreally-administered dopamine D2-like (and D4), but not D1-like, receptor agonists reduce form-deprivation myopia in tree shrews. *Vis Neurosci*, 34: E003.
115. Bodis-Wollner I. (1990) Visual deficits related to dopamine deficiency in experimental animals and Parkinson's disease patients. *Trends Neurosci*, 13: 296-302.
116. Brandies R, Yehuda S. (2008) The possible role of retinal dopaminergic system in visual performance. *Neurosci Biobehav Rev*, 32: 611-656.
117. Masson G, Mestre D, Blin O. (1993) Dopaminergic modulation of visual sensitivity in man. *Fundam Clin Pharmacol*, 7: 449-463.
118. Richfield EK, Penney JB, Young AB. (1989) Anatomical and affinity state comparisons between dopamine D1 and D2 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience*, 30: 767-777.
119. Harnois C, Di Paolo T. (1990) Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 31: 2473-2475.
120. Tatton WG, Kwan MM, Verrier MC, Seniuk NA, Theriault E. (1990) MPTP produces reversible disappearance of tyrosine hydroxylase-containing retinal amacrine cells. *Brain Res*, 527: 21-31.
121. Jones RD, Donaldson IM, Timmings PL. (1992) Impairment of high-contrast visual acuity in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 7: 232-238.
122. Hutton JT, Morris JL, Elias JW, Varma R, Poston JN. (1991) Spatial contrast sensitivity is reduced in bilateral Parkinson's disease. *Neurology*, 41: 1200-1202.
123. Price MJ, Feldman RG, Adelberg D, Kayne H. (1992) Abnormalities in color vision and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Neurology*, 42: 887-890.
124. Pieri V, Diederich NJ, Raman R, Goetz CG. (2000) Decreased color discrimination and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 172: 7-11.
125. Bodis-Wollner I. (1997) Visual Electrophysiology in Parkinson's Disease: PERG, VEP and Visual P300. *Clin Electroencephalograph*, 28: 143-147.
126. Regan D, Neima D. (1984) Low-contrast letter charts in early diabetic retinopathy, ocular hypertension, glaucoma, and Parkinson's disease. *Br J Ophthalmol*, 68: 885-889.

127. Hutton JT, Morris JL, Elias JW. (1993) Levodopa improves spatial contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 50: 721-724.
128. Bulens C, Meerwaldt JD, Van der Wildt GJ, Van Deursen JB. (1987) Effect of levodopa treatment on contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 22: 365-369.
129. Lee JY, Ahn J, Kim TW, Jeon BS. (2014) Optical coherence tomography in Parkinson's disease: is the retina a biomarker? *J Parkinsons Dis*, 4: 197-204.
130. Jiménez B, Ascaso FJ, Cristóbal JA, López del Val J. (2014) Development of a prediction formula of Parkinson disease severity by optical coherence tomography. *Mov Disord*, 29: 68-74.
131. Pan X, Kaminga AC, Wen SW, Wu X, Acheampong K, Liu A. (2019) Dopamine and Dopamine Receptors in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci*, 11: 175.
132. Coppola G, Di Renzo A, Ziccardi L, Martelli F, Fadda A, Manni G, Barboni P, Pierelli F, Sadun AA, Parisi V. (2015) Optical Coherence Tomography in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *PLoS One*, 10: e0134750.
133. Doustar J, Torbati T, Black KL, Koronyo Y, Koronyo-Hamaoui M. (2017) Optical Coherence Tomography in Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *Front Neurol*, 8: 701.
134. Iseri PK, Altınış O, Tokay T, Yüksel N. (2006) Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol*, 26: 18-24.
135. Kirbas S, Turkyilmaz K, Anlar O, Tufekci A, Durmus M. (2013) Retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol*, 33: 58-61.
136. Ascaso FJ, Cruz N, Modrego PJ, Lopez-Anton R, Santabárbara J, Pascual LF, Lobo A, Cristóbal JA. (2014) Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study. *J Neurol*, 261: 1522-1530.
137. Cunha LP, Lopes LC, Costa-Cunha LV, Costa CF, Pires LA, Almeida AL, Monteiro ML. (2016) Macular Thickness Measurements with Frequency Domain-

- OCT for Quantification of Retinal Neural Loss and its Correlation with Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease. *PLoS One*, 11: e0153830.
138. Hopf S, Schuster AK, Hennermann JB, Pfeiffer N, Pitz S. (2022) Retinal thinning in phenylketonuria and Gaucher disease type 3. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 260: 1153-1160.
 139. Hopf S, Pfeiffer N, Liesenfeld M, Mengel KE, Hennermann JB, Schmidtman I, Pitz S. (2019) A comprehensive monocentric ophthalmic study with Gaucher disease type 3 patients: vitreoretinal lesions, retinal atrophy and characterization of abnormal saccades. *Orphanet J Rare Dis*, 14: 257.
 140. Anand S, Kidd D, Hughes D. (2018) Photo Essay: Retinal Changes in Type 3 Gaucher Disease. *Neuroophthalmology*, 42: 402-403.
 141. Seidova SF, Kotliar K, Foerger F, Klopfer M, Lanzl I. (2009) Functional retinal changes in Gaucher disease. *Doc Ophthalmol*, 118: 151-154.
 142. Hopf S, Schuster AK, Hennermann JB, Pfeiffer N, Pitz S. (2021) Retinal thinning in phenylketonuria and Gaucher disease type 3. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, doi:10.1007/s00417-021-05424-5.
 143. Nishimura C, Kuriyama K. (1985) Alterations in the retinal dopaminergic neuronal system in rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Neurochem*, 45: 448-455.
 144. Trulson ME, Himmel CD. (1983) Decreased Brain Dopamine Synthesis Rate and Increased [3H]Spiroperidol Binding in Streptozotocin-Diabetic Rats. *J Neurochem*, 40: 1456-1459.
 145. Rangel-Barajas C, Coronel I, Florán B. (2015) Dopamine Receptors and Neurodegeneration. *Aging Dis*, 6: 349-368.
 146. Kashii S, Takahashi M, Mandai M, Shimizu H, Honda Y, Sasa M, Ujihara H, Tamura Y, Yokota T, Akaike A. (1994) Protective action of dopamine against glutamate neurotoxicity in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35: 685-695.
 147. Li GY, Li T, Fan B, Zheng YC, Ma TH. (2012) The D₁ dopamine receptor agonist, SKF83959, attenuates hydrogen peroxide-induced injury in RGC-5 cells involving the extracellular signal-regulated kinase/p38 pathways. *Mol Vis*, 18: 2882-2895.

148. Patton N, Aslam T, Macgillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. (2005) Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat*, 206: 319-348.
149. Spaide RF, Klancnik JM, Jr., Cooney MJ. (2015) Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*, 133: 45-50.
150. Yap TE, Balendra SI, Almonte MT, Cordeiro MF. (2019) Retinal correlates of neurological disorders. *Ther Adv Chronic Dis*, 10: 2040622319882205.
151. Schwartz RS, Halliday GM, Cordato DJ, Kril JJ. (2012) Small-vessel disease in patients with Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord*, 27: 1506-1512.
152. Iadecola C, Gottesman RF. (2018) Cerebrovascular Alterations in Alzheimer Disease. *Circ Res*, 123: 406-408.
153. Guan J, Pavlovic D, Dalkie N, Waldvogel HJ, O'Carroll SJ, Green CR, Nicholson LF. (2013) Vascular degeneration in Parkinson's disease. *Brain Pathol*, 23: 154-164.
154. Cipollini V, Abdolrahimzadeh S, Troili F, De Carolis A, Calafiore S, Scuderi L, Giubilei F, Scuderi G. (2020) Neurocognitive Assessment and Retinal Thickness Alterations in Alzheimer Disease: Is There a Correlation? *J Neuroophthalmol*, 40: 370-377.
155. Bulut M, Kurtuluş F, Gözkaya O, Erol MK, Cengiz A, Akıdan M, Yaman A. (2018) Evaluation of optical coherence tomography angiographic findings in Alzheimer's type dementia. *Br J Ophthalmol*, 102: 233-237.
156. Kwapong WR, Ye H, Peng C, Zhuang X, Wang J, Shen M, Lu F. (2018) Retinal Microvascular Impairment in the Early Stages of Parkinson's Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 59: 4115-4122.
157. Wallman J, Winawer J. (2004) Homeostasis of Eye Growth and the Question of Myopia. *Neuron*, 43: 447-468.
158. Wiesel TN, Raviola E. (1977) Myopia and eye enlargement after neonatal lid fusion in monkeys. *Nature*, 266: 66-68.

159. Schaeffel F, Burkhardt EVA, Howland HC, Williams RW. (2004) Measurement of Refractive State and Deprivation Myopia in Two Strains of Mice. *Optom Vis Sci*, 81: 99-110.
160. Stone RA, Lin T, Laties AM, Iuvone PM. (1989) Retinal dopamine and form-deprivation myopia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 86: 704-706.
161. Feldkaemper M, Schaeffel F. (2013) An updated view on the role of dopamine in myopia. *Exp Eye Res*, 114: 106-119.
162. Ashby R, Ohlendorf A, Schaeffel F. (2009) The effect of ambient illuminance on the development of deprivation myopia in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50: 5348-5354.
163. Smith EL, 3rd, Hung LF, Huang J. (2012) Protective effects of high ambient lighting on the development of form-deprivation myopia in rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53: 421-428.
164. Wu PC, Tsai CL, Wu HL, Yang YH, Kuo HK. (2013) Outdoor activity during class recess reduces myopia onset and progression in school children. *Ophthalmology*, 120: 1080-1085.
165. Mao J, Liu S, Qin W, Li F, Wu X, Tan Q. (2010) Levodopa inhibits the development of form-deprivation myopia in guinea pigs. *Optom Vis Sci*, 87: 53-60.
166. McCarthy CS, Megaw P, Devadas M, Morgan IG. (2007) Dopaminergic agents affect the ability of brief periods of normal vision to prevent form-deprivation myopia. *Exp Eye Res*, 84: 100-107.
167. Iuvone PM, Tigges M, Stone RA, Lambert S, Laties AM. (1991) Effects of apomorphine, a dopamine receptor agonist, on ocular refraction and axial elongation in a primate model of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 32: 1674-1677.
168. Dowling JE, Ehinger B. (1978) The interplexiform cell system. I. Synapses of the dopaminergic neurons of the goldfish retina. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 201: 7-26.
169. Smith BJ, Côté PD, Tremblay F. (2015) D1 dopamine receptors modulate cone ON bipolar cell Nav channels to control daily rhythms in photopic vision. *Chronobiol Int*, 32: 48-58.

170. Yang J, Pahng J, Wang GY. (2013) Dopamine modulates the off pathway in light-adapted mouse retina. *J Neurosci Res*, 91: 138-150.
171. Herrmann R, Heflin SJ, Hammond T, Lee B, Wang J, Gainetdinov RR, Caron MG, Eggers ED, Frishman LJ, McCall MA, Arshavsky VY. (2011) Rod vision is controlled by dopamine-dependent sensitization of rod bipolar cells by GABA. *Neuron*, 72: 101-110.
172. Bu JY, Li H, Gong HQ, Liang PJ, Zhang PM. (2014) Gap junction permeability modulated by dopamine exerts effects on spatial and temporal correlation of retinal ganglion cells' firing activities. *J Comput Neurosci*, 36: 67-79.
173. Schaeffel F, Bartmann M, Hagel G, Zrenner E. (1995) Studies on the role of the retinal dopamine/melatonin system in experimental refractive errors in chickens. *Vision Res*, 35: 1247-1264.
174. McFadden SA, Howlett MH, Mertz JR. (2004) Retinoic acid signals the direction of ocular elongation in the guinea pig eye. *Vision Res*, 44: 643-653.
175. Stone RA, Lin T, Laties AM. (1991) Muscarinic antagonist effects on experimental chick myopia. *Exp Eye Res*, 52: 755-758.
176. Vessey KA, Lencses KA, Rushforth DA, Hruby VJ, Stell WK. (2005) Glucagon receptor agonists and antagonists affect the growth of the chick eye: a role for glucagonergic regulation of emmetropization? *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46: 3922-3931.
177. Nickla DL, Wildsoet CF. (2004) The effect of the nonspecific nitric oxide synthase inhibitor NG-nitro-L-arginine methyl ester on the choroidal compensatory response to myopic defocus in chickens. *Optom Vis Sci*, 81: 111-118.
178. Lomakin A, Teplow DB, Kirschner DA, Benedek GB. (1997) Kinetic theory of fibrillogenesis of amyloid beta-protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94: 7942-7947.
179. Tsuruma K, Tanaka Y, Shimazawa M, Hara H. (2010) Induction of amyloid precursor protein by the neurotoxic peptide, amyloid-beta 25-35, causes retinal ganglion cell death. *J Neurochem*, 113: 1545-1554.
180. Ding JD, Johnson LV, Herrmann R, Farsiu S, Smith SG, Groelle M, Mace BE, Sullivan P, Jamison JA, Kelly U, Harrabi O, Bollini SS, Dilley J, Kobayashi D, Kuang B, Li W, Pons J, Lin JC, Bowes Rickman C. (2011) Anti-amyloid therapy

- protects against retinal pigmented epithelium damage and vision loss in a model of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108: E279-287.
181. Sengupta U, Nilson AN, Kayed R. (2016) The Role of Amyloid- β Oligomers in Toxicity, Propagation, and Immunotherapy. *EBioMedicine*, 6: 42-49.
 182. Masuzzo A, Dinet V, Cavanagh C, Mascarelli F, Krantic S. (2016) Amyloidosis in Retinal Neurodegenerative Diseases. *Front Neurol*, 7: 127.
 183. Wyss-Coray T. (2006) Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? *Nat Med*, 12: 1005-1015.
 184. Rogers J, Cooper NR, Webster S, Schultz J, McGeer PL, Styren SD, Civin WH, Brachova L, Bradt B, Ward P, et al. (1992) Complement activation by beta-amyloid in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89: 10016-10020.
 185. Adler-Abramovich L, Vaks L, Carny O, Trudler D, Magno A, Caflisch A, Frenkel D, Gazit E. (2012) Phenylalanine assembly into toxic fibrils suggests amyloid etiology in phenylketonuria. *Nat Chem Biol*, 8: 701-706.
 186. Gazit E. (2016) Metabolite amyloids: a new paradigm for inborn error of metabolism disorders. *J Inherit Metab Dis*, 39: 483-488.
 187. Yoneda S, Hara H, Hirata A, Fukushima M, Inomata Y, Tanihara H. (2005) Vitreous fluid levels of beta-amyloid((1-42)) and tau in patients with retinal diseases. *Jpn J Ophthalmol*, 49: 106-108.
 188. Guo L, Salt TE, Luong V, Wood N, Cheung W, Maass A, Ferrari G, Russo-Marie F, Sillito AM, Cheetham ME, Moss SE, Fitzke FW, Cordeiro MF. (2007) Targeting amyloid-beta in glaucoma treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104: 13444-13449.
 189. Villemagne VL, Doré V, Burnham SC, Masters CL, Rowe CC. (2018) Imaging tau and amyloid- β proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions. *Nat Rev Neurol*, 14: 225-236.
 190. Ohm TG, Braak H. (1987) Olfactory bulb changes in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 73: 365-369.
 191. Braak H, Braak E. (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 82: 239-259.
 192. Hart NJ, Koronyo Y, Black KL, Koronyo-Hamaoui M. (2016) Ocular indicators of Alzheimer's: exploring disease in the retina. *Acta Neuropathol*, 132: 767-787.

193. Koronyo-Hamaoui M, Koronyo Y, Ljubimov AV, Miller CA, Ko MK, Black KL, Schwartz M, Farkas DL. (2011) Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive in vivo optical imaging of retinal plaques in a mouse model. *Neuroimage*, 54 Suppl 1: S204-217.
194. Jentsch S, Schweitzer D, Schmidtke KU, Peters S, Dawczynski J, Bär KJ, Hammer M. (2015) Retinal fluorescence lifetime imaging ophthalmoscopy measures depend on the severity of Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol*, 93: e241-247.
195. Lee CS, Larson EB, Gibbons LE, Lee AY, McCurry SM, Bowen JD, McCormick WC, Crane PK. (2019) Associations between recent and established ophthalmic conditions and risk of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 15: 34-41.
196. Inyushin M, Zayas-Santiago A, Rojas L, Kucheryavykh Y, Kucheryavykh L. (2019) Platelet-generated amyloid beta peptides in Alzheimer's disease and glaucoma. *Histol Histopathol*, 34: 843-856.
197. Hara H, Oh-hashii K, Yoneda S, Shimazawa M, Inatani M, Tanihara H, Kiuchi K. (2006) Elevated neprilysin activity in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Mol Vis*, 12: 977-982.
198. Kersten HM, Danesh-Meyer HV, Kilfoyle DH, Roxburgh RH. (2015) Optical coherence tomography findings in Huntington's disease: a potential biomarker of disease progression. *J Neurol*, 262: 2457-2465.
199. Gulmez Sevim D, Unlu M, Gultekin M, Karaca C. (2019) Retinal single-layer analysis with optical coherence tomography shows inner retinal layer thinning in Huntington's disease as a potential biomarker. *Int Ophthalmol*, 39: 611-621.
200. Mukherjee N, McBurney-Lin S, Kuo A, Bedlack R, Tseng H. (2017) Retinal thinning in amyotrophic lateral sclerosis patients without ophthalmic disease. *PLoS One*, 12: e0185242.
201. Hübers A, Müller HP, Dreyhaupt J, Böhm K, Lauda F, Tumani H, Kassubek J, Ludolph AC, Pinkhardt EH. (2016) Retinal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a study with optical coherence tomography and diffusion tensor imaging. *J Neural Transm (Vienna)*, 123: 281-287.

202. Dhasmana R, Sah S, Gupta N. (2016) Study of Retinal Nerve Fibre Layer Thickness in Patients with Diabetes Mellitus Using Fourier Domain Optical Coherence Tomography. *J Clin Diagn Res*, 10: Nc05-09.
203. Chiti F, Dobson CM. (2006) Protein misfolding, functional amyloid, and human disease. *Annu Rev Biochem*, 75: 333-366.
204. Patel NB, Lim M, Gajjar A, Evans KB, Harwerth RS. (2014) Age-associated changes in the retinal nerve fiber layer and optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 55: 5134-5143.
205. Zhang X, Francis BA, Dastiridou A, Chopra V, Tan O, Varma R, Greenfield DS, Schuman JS, Huang D. (2016) Longitudinal and Cross-Sectional Analyses of Age Effects on Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Complex Thickness by Fourier-Domain OCT. *Transl Vis Sci Technol*, 5: 1.
206. Huang D, Chopra V, Lu AT, Tan O, Francis B, Varma R. (2012) Does optic nerve head size variation affect circumpapillary retinal nerve fiber layer thickness measurement by optical coherence tomography? *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53: 4990-4997.
207. Choi SW, Lee SJ. (2006) Thickness changes in the fovea and peripapillary retinal nerve fiber layer depend on the degree of myopia. *Korean J Ophthalmol*, 20: 215-219.
208. Alasil T, Wang K, Keane PA, Lee H, Baniyasi N, de Boer JF, Chen TC. (2013) Analysis of normal retinal nerve fiber layer thickness by age, sex, and race using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma*, 22: 532-541.
209. Bafiq R, Mathew R, Pearce E, Abdel-Hey A, Richardson M, Bailey T, Sivaprasad S. (2015) Age, Sex, and Ethnic Variations in Inner and Outer Retinal and Choroidal Thickness on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*, 160: 1034-1043.e1031.
210. Dhama A, Dhasmana R, Nagpal RC. (2016) Correlation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Axial Length on Fourier Domain Optical Coherence Tomography. *J Clin Diagn Res*, 10: Nc15-17.
211. Bailey IL, Lovie JE. (1976) New design principles for visual acuity letter charts. *Am J Optom Physiol Opt*, 53: 740-745.

212. Lovie-Kitchin JE. (2015) Is it time to confine Snellen charts to the annals of history? *Ophthalmic Physiol Opt*, 35: 631-636.
213. Ginsburg A. (2003) Contrast Sensitivity and Functional Vision. *Int Ophthalmol Clin*, 43: 5-15.
214. Levin LA, Adler FH. (szerk.) *Adler's physiology of the eye*. Saunders/Elsevier, Edingburg, 2011: 1-795.
215. Zalevsky Z, Ben Yaish S, Yehezkel O, Belkin M. (2007) Thin spectacles for myopia, presbyopia and astigmatism insensitive vision. *Opt Express*, 15: 10790-10803.
216. Barten PGJ. Contrast sensitivity of the human eye and its effects on image quality [PhD Thesis], doi:10.6100/IR523072. Technische Universiteit Eindhoven, Eindhoven, 1999: 65-90.
217. Sitko KR, Peragallo JH, Bidot S, Biousse V, Newman NJ, Bruce BB. (2016) Pitfalls in the Use of Stereoacuity in the Diagnosis of Nonorganic Visual Loss. *Ophthalmology*, 123: 198-202.
218. Fricke TR, Siderov J. (1997) Stereopsis, stereotests, and their relation to vision screening and clinical practice. *Clin Exp Optom*, 80: 165-172.
219. Antona B, Barrio A, Sanchez I, Gonzalez E, Gonzalez G. (2015) Intraexaminer repeatability and agreement in stereoacuity measurements made in young adults. *Int J Ophthalmol*, 8: 374-381.
220. Peyman A, Peyman M, Akhlaghi M. (2012) Correct method for statistical analysis of stereopsis in ophthalmology research. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 250: 781-781.
221. Connors R, 3rd, Boseman P, 3rd, Olson RJ. (2002) Accuracy and reproducibility of biometry using partial coherence interferometry. *J Cataract Refract Surg*, 28: 235-238.
222. Eleftheriadis H. (2003) IOLMaster biometry: refractive results of 100 consecutive cases. *Br J Ophthalmol*, 87: 960-963.
223. Bang SP, Lee CE, Kim YC. (2017) Comparison of intraocular pressure as measured by three different non-contact tonometers and goldmann applanation tonometer for non-glaucomatous subjects. *BMC Ophthalmol*, 17: 199.

224. Albrecht P, Müller AK, Südmeyer M, Ferrea S, Ringelstein M, Cohn E, Aktas O, Dietlein T, Lappas A, Foerster A, Hartung HP, Schnitzler A, Methner A. (2012) Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes. *PLoS One*, 7: e34891.
225. Cunha LP, Almeida ALM, Costa-Cunha LVF, Costa CF, Monteiro MLR. (2016) The role of optical coherence tomography in Alzheimer's disease. *Int J Retina Vitreous*, 2: 24.
226. Albrecht P, Müller AK, Ringelstein M, Finis D, Geerling G, Cohn E, Aktas O, Hartung HP, Hefter H, Methner A. (2012) Retinal neurodegeneration in Wilson's disease revealed by spectral domain optical coherence tomography. *PLoS One*, 7: e49825.
227. Havla J, Moser M, Sztatecsny C, Lotz-Havla AS, Maier EM, Hizli B, Schinner R, Kümpfel T, Strupp M, Bremova-Ertl T, Schneider SA. (2020) Retinal axonal degeneration in Niemann-Pick type C disease. *J Neurol*, 267: 2070-2082.
228. Aktas O, Hartung HP. (2019) CSI: Multiple sclerosis. Tracing optic nerve involvement by standardized optical coherence tomography. *Ann Neurol*, 85: 615-617.
229. London F, Zéphir H, Drumez E, Labreuche J, Hadhoum N, Lannoy J, Hodel J, Vermersch P, Pruvo JP, Leclerc X, Outteryck O. (2019) Optical coherence tomography: a window to the optic nerve in clinically isolated syndrome. *Brain*, 142: 903-915.
230. Wojtkowski M, Bajraszewski T, Gorczyńska I, Targowski P, Kowalczyk A, Wasilewski W, Radzewicz C. (2004) Ophthalmic imaging by spectral optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 138: 412-419.
231. Wang YX, Pan Z, Zhao L, You QS, Xu L, Jonas JB. (2013) Retinal nerve fiber layer thickness. The Beijing Eye Study 2011. *PLoS One*, 8: e66763.
232. Gabriele ML, Ishikawa H, Wollstein G, Bilonick RA, Townsend KA, Kagemann L, Wojtkowski M, Srinivasan VJ, Fujimoto JG, Duker JS, Schuman JS. (2008) Optical coherence tomography scan circle location and mean retinal nerve fiber layer measurement variability. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49: 2315-2321.
233. Loh EH, Ong YT, Venketasubramanian N, Hilal S, Thet N, Wong TY, Chen CPL, Cheung CY. (2017) Repeatability and Reproducibility of Retinal Neuronal and

- Axonal Measures on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Patients with Cognitive Impairment. *Front Neurol*, 8: 359.
234. Tsokolas G, Tsaousis KT, Diakonis VF, Matsou A, Tyradellis S. (2020) Optical Coherence Tomography Angiography in Neurodegenerative Diseases: A Review. *Eye Brain*, 12: 73-87.
235. Jia Y, Tan O, Tokayer J, Potsaid B, Wang Y, Liu JJ, Kraus MF, Subhash H, Fujimoto JG, Hornegger J, Huang D. (2012) Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Optics Express*, 20: 4710-4725.
236. Savastano MC, Lumbroso B, Rispoli M. (2015) In vivo characterisation of retinal vascularisation morphology using Optical Coherence Tomography Angiography *Retina*, 35: 2196-2203.
237. La Spina C, Carnevali A, Marchese A, Querques G, Bandello F. (2017) Reproducibility and reliability of Optical Coherence Tomography Angiography for foveal avascular zone evaluation and measurement in different settings *Retina*, 37: 1636-1641.
238. You Q, Freeman WR, Weinreb RN, Zangwill L, Manalastas PIC, Saunders LJ, Nudleman E. (2017) Reproducibility of vessel density measurement with Optical Coherence Tomography Angiography in eyes with and without retinopathy. *Retina*, 37: 1475-1482.
239. Chen CL, Bojikian KD, Xin C, Wen JC, Gupta D, Zhang Q, Mudumbai RC, Johnstone MA, Chen PP, Wang RK. (2016) Repeatability and reproducibility of optic nerve head perfusion measurements using optical coherence tomography angiography. *J Biomed Opt*, 21: 65002.
240. Al-Sheikh M, Tepelus TC, Nazikyan T, Sadda SR. (2017) Repeatability of automated vessel density measurements using optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*, 101: 449-452.
241. Serfozo C BA, Horvath E, Sumanszki C, Csakany B, Resch M, Reismann P, Nagy ZZ. . (2021) The ocular consequences of early treated phenylketonuria/ A korán kezelt fenilketonuria szemészeti vonatkozásai felnőttkorban. *Szemészet*, 158: 161-164.

242. de Castro MJ, de Lamas C, Sánchez-Pintos P, González-Lamuño D, Couce ML. (2020) Bone Status in Patients with Phenylketonuria: A Systematic Review. *Nutrients*, 12: 21-54.
243. Barta AG, Sumánszki C, Turgonyi Z, Kiss E, Simon E, Serfőző C, Reismann P. (2020) Health Related Quality of Life assessment among early-treated Hungarian adult PKU patients using the PKU-QOL adult questionnaire. *Mol Gen Met Rep*, 23: 100589-100589.
244. Hermida-Ameijeiras A, Crujeiras V, Roca I, Calvo C, Leis R, Couce ML. (2017) Arterial stiffness assessment in patients with phenylketonuria. *Medicine (Baltimore)*, 96: e9322.
245. Bartus A, Palasti F, Juhasz E, Kiss E, Simonova E, Sumanszki C, Reismann P. (2018) The influence of blood phenylalanine levels on neurocognitive function in adult PKU patients. *Metab Brain Dis*, 33: 1609-1615.
246. Xie W, Zhao M, Tsai SH, Burkes WL, Potts LB, Xu W, Payne HR, Hein TW, Kuo L, Rosa RH, Jr. (2018) Correlation of spectral domain optical coherence tomography with histology and electron microscopy in the porcine retina. *Exp Eye Res*, 177: 181-190.
247. Herro AM, Lam BL. (2015) Retrograde degeneration of retinal ganglion cells in homonymous hemianopsia. *Clin Ophthalmol*, 9: 1057-1064.
248. Dumitrescu ON, Pucci FG, Wong KY, Berson DM. (2009) Ectopic retinal ON bipolar cell synapses in the OFF inner plexiform layer: contacts with dopaminergic amacrine cells and melanopsin ganglion cells. *J Comp Neurol*, 517: 226-244.
249. Qiao SN, Zhang Z, Ribelayga CP, Zhong YM, Zhang DQ. (2016) Multiple cone pathways are involved in photic regulation of retinal dopamine. *Sci Rep*, 6: 28916.
250. Cellierino A, Kohler K. (1997) Brain-derived neurotrophic factor/neurotrophin-4 receptor TrkB is localized on ganglion cells and dopaminergic amacrine cells in the vertebrate retina. *J Comp Neurol*, 386: 149-160.
251. Djamgoz MB, Hankins MW, Hirano J, Archer SN. (1997) Neurobiology of retinal dopamine in relation to degenerative states of the tissue. *Vision Res*, 37: 3509-3529.

252. Nguyen-Legros J, Versaux-Botteri C, Vernier P. (1999) Dopamine receptor localization in the mammalian retina. *Mol Neurobiol*, 19: 181-204.
253. Anderson PJ, Leuzzi V. (2010) White matter pathology in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 99 Suppl 1: S3-9.
254. Leuzzi V, Tosetti M, Montanaro D, Carducci C, Artiola C, Carducci C, Antonozzi I, Burroni M, Carnevale F, Chiarotti F, Popolizio T, Giannatempo GM, D'Alesio V, Scarabino T. (2007) The pathogenesis of the white matter abnormalities in phenylketonuria. A multimodal 3.0 tesla MRI and magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study. *J Inherit Metab Dis*, 30: 209-216.
255. Nowak JK, Kałużny Ł, Suda W, Bukowska-Posadzy A, Adams A, Grulkowski I, Kocięcki J, Walkowiak J. (2020) Retinal nerve fibre layer thickness associates with phenylketonuria control and cognition. *J Med Genet*, 57: 863-864.
256. Lotz-Havla AS, Weiß K, Schiergens K, Regenauer-Vandewiele S, Parhofer KG, Christmann T, Böhm L, Havla J, Maier EM. (2021) Optical Coherence Tomography to Assess Neurodegeneration in Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. *Front Neurol*, 12: 780624.
257. Kim JH, Lee HS, Kim NR, Seong GJ, Kim CY. (2014) Relationship between visual acuity and retinal structures measured by spectral domain optical coherence tomography in patients with open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 55: 4801-4811.
258. Robbins CB, Thompson AC, Bhullar PK, Koo HY, Agrawal R, Soundararajan S, Yoon SP, Polascik BW, Scott BL, Grewal DS, Fekrat S. (2021) Characterization of Retinal Microvascular and Choroidal Structural Changes in Parkinson Disease. *JAMA Ophthalmol*, 139: 182-188.
259. Wang X, Zhao Q, Tao R, Lu H, Xiao Z, Zheng L, Ding D, Ding S, Ma Y, Lu Z, Xiao Y. (2020) Decreased Retinal Vascular Density in Alzheimer's Disease (AD) and Mild Cognitive Impairment (MCI): An Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) Study. *Front Aging Neurosci*, 12: 572484.
260. Cordero ME, Trejo M, Colombo M, Aranda V. (1983) Histological maturation of the neocortex in phenylketonuric rats. *Early Hum Dev*, 8: 157-173.
261. Andolina D, Conversi D, Cabib S, Trabalza A, Ventura R, Puglisi-Allegra S, Pascucci T. (2011) 5-Hydroxytryptophan during critical postnatal period

- improves cognitive performances and promotes dendritic spine maturation in genetic mouse model of phenylketonuria. *Int J Neuropsychopharmacol*, 14: 479-489.
262. Hörster F, Schwab MA, Sauer SW, Pietz J, Hoffmann GF, Okun JG, Kölker S, Kins S. (2006) Phenylalanine reduces synaptic density in mixed cortical cultures from mice. *Pediatr Res*, 59: 544-548.
263. de Freitas MS, de Mattos-Dutra A, Schroder N, Wannmacher CM, Pessoa-Pureur R. (1997) Effect of hyperphenylalaninemia chemically induced on in vitro incorporation of ³²P into cytoskeletal proteins from cerebral cortex of developing rats. *Exp Neurol*, 143: 188-195.
264. Schlegel G, Scholz R, Ullrich K, Santer R, Rune GM. (2016) Phenylketonuria: Direct and indirect effects of phenylalanine. *Exp Neurol*, 281: 28-36.
265. Ankarcrona M, Winblad B, Monteiro C, Fearn C, Powers ET, Johansson J, Westermark GT, Presto J, Ericzon BG, Kelly JW. (2016) Current and future treatment of amyloid diseases. *J Intern Med*, 280: 177-202.
266. Chiti F, Dobson CM. (2017) Protein Misfolding, Amyloid Formation, and Human Disease: A Summary of Progress Over the Last Decade. *Annu Rev Biochem*, 86: 27-68.
267. Haass C, Selkoe DJ. (2007) Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 8: 101-112.
268. McGeer PL, McGeer EG. (2002) Local neuroinflammation and the progression of Alzheimer's disease. *J Neurovirol*, 8: 529-538.
269. Perez SE, Lumayag S, Kovacs B, Mufson EJ, Xu S. (2009) Beta-amyloid deposition and functional impairment in the retina of the APP^{swe}/PS1^{DeltaE9} transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50: 793-800.
270. Chrysou A, Jansonius NM, van Laar T. (2019) Retinal layers in Parkinson's disease: A meta-analysis of spectral-domain optical coherence tomography studies. *Parkinsonism Relat Disord*, 64: 40-49.
271. Kim KE, Park KH. (2018) Macular imaging by optical coherence tomography in the diagnosis and management of glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 102: 718-724.

272. Renard JP, Fénolland JR, Giraud JM. (2019) Glaucoma progression analysis by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT). *J Fr Ophtalmol*, 42: 499-516.
273. Ratnayaka JA, Serpell LC, Lotery AJ. (2015) Dementia of the eye: the role of amyloid beta in retinal degeneration. *Eye (Lond)*, 29: 1013-1026.
274. MacCormick IJ, Czanner G, Faragher B. (2015) Developing retinal biomarkers of neurological disease: an analytical perspective. *Biomark Med*, 9: 691-701.
275. Byerly MS, Blackshaw S. (2009) Vertebrate retina and hypothalamus development. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 1: 380-389.
276. Mirzaei N, Shi H, Oviatt M, Doustar J, Rentsendorj A, Fuchs DT, Sheyn J, Black KL, Koronyo Y, Koronyo-Hamaoui M. (2020) Alzheimer's Retinopathy: Seeing Disease in the Eyes. *Front Neurosci*, 14: 921.

10. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK

1. Serfozo C, Barta AG, Horvath E, et al. (2020) Altered visual functions, macular ganglion cell and papillary retinal nerve fiber layer thickness in early-treated adult PKU patients. *Mol Genet Metab Rep.* 25:100649.
2. Serfozo C, Barta AG, Horvath E, et al. (2021) Reduced macular thickness and macular vessel density in early-treated adult patients with PKU. *Mol Genet Metab Rep.* 27:100767.
3. Barta AG, Sumánszki C, Turgonyi Z, et al. (2020) Health Related Quality of Life assessment among early-treated Hungarian adult PKU patients using the PKU-QOL adult questionnaire. *Mol Genet Metab Rep.* 23:100589.
4. Serfőző Cs, Barta AG, Horváth E, Sumánszki Cs, Csákány B, Resch M, Reismann P, Nagy Z Zs, (2021) A korán kezelt fenilketonúria szemészeti vonatkozásai felnőttkorban *SZEMÉSZET* 158 : 3 pp. 161-164.

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Elsőként férjemnek és gyermekeimnek köszönöm, hogy türelmükkel hozzásegítettek ahhoz, hogy e dolgozat elkészülhessen. Hálás vagyok szüleimnek, akik felneveltek és támogattak abban, hogy ezt a pályát választhassam. Köszönettel tartozom Reismann Péter docens úrnak, témavezetőmnek, hogy bátorított és segített a kutatás tervezésében, valamint Nagy Zoltán Zsolt professzor úrnak, témavezetőmnek, aki szakmai segítséget nyújtott, és hozzáférhetővé tette számomra a legmodernebb diagnosztikai eszközöket. Köszönettel tartozom Csákány Béla és Resch Miklós kollégáimnak, akik a kutatás megvalósításában nyújtottak pótolhatatlan segítséget, és Soproni Annának, aki a dolgozat nyelvi lektorálását végezte. Hálás vagyok Weisser Ildikó asszisztensnőnek és a Retina szakambulancán jelenleg, ill. korábban ott dolgozó kollégáknak is.