

**Felnőtt Phenylketonuria:
Neurokognitív és hormonális rendszer vizsgálata**

Doktori értekezés

Dr. Sumánszki Csaba

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Reismann Péter, PhD, egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Zsidegh Petra, PhD, egyetemi adjunktus

Dr. Rácz Gábor, PhD, egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Molnár Mária Judit, DSc, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Nagy Géza, PhD, egyetemi adjunktus

Dr. Papp Ferenc, PhD, főorvos

Budapest

2021

1. Bevezetés

A phenylketonuria (PKU) a leggyakoribb veleszületett anyagcserebetegség, autoszomális recesszív öröklődési mintázatot mutat. A betegség alapja, hogy az esszenciális aminosav, fenilalanin (Phe) tirozinná (Tyr) való lebontása gátolt vagy jelentősen csökkent a májban termelődő fenilalanin-hidroxiláz enzim (PAH) kóros működése miatt. Kezeletlen esetekben visszafordíthatatlan súlyos szellemi fogyatékoság alakul ki ($IQ \leq 50$), egyéb tünetek az egérvizelethez hasonló, kellemetlen szag, ekcémák, növekedés elmaradása, mikrokefália, valamint változatos neurológiai tünetek, mint például epilepszia, végtag-remegés, spaszticitás és EEG eltérések. Diagnózist követően az életreszóló természetes fehérjében szegény diéta segítségével lehetséges a vér Phe-szinteket a szükséges céltartomány határai közé csökkenteni. A diétát orvosi tápszerekkel (AAM) szükséges kiegészíteni, amelyek biztosítják a napi szükséges aminosav, nyomelem és vitamin bevitel jelentős részét.

Hazánkban a 70-es évek közepe óta folyik az újszülöttkori tömegszűrés, ennek köszönhetően a PKU már nem korlátozódik gyermekgyógyászati területre. A felnőtt ellátásba való átmenetnek az a célja, hogy az egyre növekvő számú PKU-s felnőtteknek jobb gondozási és kezelési lehetőséget biztosítsunk.

A magas Phe szint által okozott neuropszichiátriai szövődmények lényegesen befolyásolják a PKU betegek életét. A súlyos eltérések és a Phe szintek közötti összefüggések vizsgálatai alapot adtak a nemzetközi

irányelvek által javasolt biztonságos céltartományok meghatározásának. Ugyanakkor enyhébb kognitív deficitiek, főként a gondolkodáson alapuló és végrehajtó működésben megjelenő eltérések a jól kontrollált betegségben is megfigyelhetők. Felnőttkorban a diétahűség csökken a PKU egyének körében. Korábbi vizsgálatok alapján az derült ki, hogy a gyermekkori diéta lazításával párhuzamosan csökkent a várható IQ és a kivitelező funkció, amely felnőttkor során is igaz lehet.

A PKU betegek terápia hatékonyságának felmérésében meghatározó szerepet tölt be a korai neurokognitív és pszichológiai szövődmények felismerése az utánkövetés során. Célzott vizsgálatok, amelyek a napi gyakorlatban lehetővé teszik ezen enyhe kognitív deficitiek felismerését és követését még nem állnak rendelkezésünkre.

A CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, Cambridge Cognition, Cambridge, Egyesült Királyság) tesztek több neurológiai kórkép esetében a kognitív funkciók feltérképezésére alkalmas számítógépes neuropszichológiai tesztek. A CANTAB tesztek PKU serdülő és fiatal felnőtt populációban is alkalmazásra kerültek, ezek eredményei alapján diétával összefüggő hiperphenalaninaemiára specifikus deficitiek voltak megfigyelhetők.

A jó d elengedhetetlen a tiroxin (T4) és trijódotironin (T3) pajzsmirigyhormonok termeléséhez, bevitele egész életen keresztül szükséges a normális pajzsmirigy működéshez. Az utóbbi két évtizedben populációs vizsgálatok alapján hazánkban jelentős javulás

volt megfigyelhető a jódeállottságot illetően. A nyugati diétában fő jódeforrásnak a jódeozott sóban gazdag feldolgozott élelmiszerek, a tejtermékek, és tengeri halak számítanak. Ezek az ételek magas fehérjetartalmuk miatt PKU esetében nem, vagy csak korlátozott mennyiségben fogyaszthatóak. Ennek kompenzálása céljából az AAM tápszerek jódot is tartalmaznak, mégpedig olyan mennyiségben, hogy az egyénileg javasolt AAM készítmények jóde tartalma elérje a WHO ajánlott napi 150 µg-ot. A korábban megjelent, a jódebevitt diétás napló alapján felmérő vizsgálatok eredményei, a lazábban diétázó és AAM-t nem fogyasztó PKU egyének jódebevittét szignifikánsabban alacsonyabbnak találták a diétát tartó betegtársaikhoz és átlagpopulációhoz viszonyítva.

A PKU betegekben a tirozinból szintetizálódó katekolaminok csoportjába tartozó, monoamin neurotranszmitterek csökkent szintjét figyelték meg. Ennek egyik potenciális oka lehet a Phe kompetitív inhibíciója a katekolamin szintézisben kulcsfontosságú TYH enzimre.

A katekolaminok neurotranszmitter szerepük mellett fontos szerepet töltenek be a stressz reakció kiváltásában és a szimpatikus idegrendszeri válaszbán. A szimpatikus stimuláció a TYH és a DOPA dekarboxiláz enzimek működését fokozza, amely adrenalin és noradrenalin gyors kiáramlását eredményezi a mellékvesevelőkből és a paravertebrális dúcokból. A keringésbe jutó katekolaminok, a sejtek adrenerg membránreceptoraihoz kapcsolódva növelik a

vérnyomást, a szív perctérfogatát, csökkentik a bronchiális, intesztinális és más simaizmok tónusát, midriázist okoznak, továbbá növelik a vércukor és a szabad zsírsav szinteket a vérben.

A PKU betegek esetében kevés olyan vizsgálat állt rendelkezésünkre, amely a plazma katekolamin szintjeit mérte fel.

2. Célkitűzések

Disszertációm alapjául szolgáló kutatásaim céljai a következők voltak:

- a) A felnőtt PKU betegek kognitív funkcióinak felmérése számítógéppel támogatott CANTAB neuropszichológiai tesztek segítségével. Továbbá az aktuális és születésig visszamenőleg mért Phe szintek és számítógéppel végzett teszteken elért eredmények közötti összefüggés vizsgálata, valamint az egészséges kontroll csoport eredményeivel való összehasonlítása.
- b) A hazai felnőtt PKU populációban a jódeállatottság és pajzsmirigyfunkció felmérése és egészséges kontroll populációval való összehasonlítása. Továbbá a jódeállatottság a diétával és a vér aminosav szintjeivel való összefüggésének vizsgálata volt.
- c) Felnőtt PKU egyének katekolamin, metabolikus és fiziológiás válaszána felmérése és egészséges kontroll személyek válaszával való összehasonlítása, enyhe-közepes és intenzív szimpatikus stimulációt követően. Hipotézisünk szerint az emelkedett Phe szint befolyásolhatja a fiziológiás stressz és a katekolamin választ a PKU egyéneknél

3. Módszerek

3.1. Neurokognitív funkció vizsgálata PKU-ban

3.1.1. A vizsgált személyek

A keresztmetszeti vizsgálatunkba a 46 korán kezelt PKU felnőttet és 31 egészséges kontroll személyt vontunk be. Ezek közül 25 beteg esetében születésig visszamenőleg elérhetőek voltak a Phe szintek, ezeknél a betegeknél az átlag diagnosztikus, születést követően mért Phe szint $1526 \mu\text{mol/L}$ ($\pm 482,2 \text{ SD}$) volt. A diagnózist követően 6 gyakori mutációt (R408W, R158Q, IVS12ntl, IVS-10 nt, R243X, R261Q) szűrő genetikai vizsgálat történt, amely alapján a betegek 40,2%-nál R408W mutáns allél volt kimutatható. Egyéb előforduló mutációk az R158Q (8.6%), R261Q (2,1%), R158Q (2,1%), IVS-12ntl (1%) voltak. A kontroll személyek csoportja egészséges, 18 év feletti felnőtt önkéntesekből állt. Az európai PKU gondozási irányelv alapján javasolt Phe felső határérték alapján a betegeket két csoportra osztottuk: $<600 \mu\text{mol/L}$ diétát jól tartó ($n=20$), illetve $>600 \mu\text{mol/L}$ lazább diétát tartó ($n=26$) csoportokra.

3.1.2. Koordinált Mozgás Szűrése

A Koordinált Mozgás Szűrése (Motor Screening Test, MOT) volt, amelyben a résztvevőknek a domináns kezük mutatóujjával minél pontosabban és gyorsabban kellett a képernyőn megjelenő rózsaszín keresztet

megérinteniük. Ez a teszt az érintőképernyő használatának felmérésére is szolgál.

3.1.3. Térbeli munkamemória

A térbeli munkamemória (Spatial Working Memory, SWM) mérésére szolgált, amelyben munkamemóriát, a tervező-szervező készségeket és a „kereső” stratégiát mértük fel. A tesztben a vizsgált személynek véletlenszerűen rá kellett mutatnia a képernyőn megjelenő színes dobozokra, melyek közül az egyik alatt volt egy sárga doboz, ezeket a képernyő jobb oldalán levő oszlopba kellett gyűjteni.

3.1.4. Cambridge Harisnyák

A Cambridge Harisnyák (Stockings of Cambridge, SOC) volt, amelyben a térbeli problémamegoldó és tervező készséget mértük fel. A képernyőt ketté osztva, az alsó felében lévő színes korongokat (piros, kék és zöld) a képernyő felső felében látható minta alapján kellett elhelyezni. A feladat során egyszerre csak egy korong volt elmozdítható, ugyanakkor a korong csak abba a „harisnyába” volt elhelyezhető, ahol még volt üres hely. A helyesen és helytelenül megoldott feladatok száma, a tervezésre fordított idő, illetve a megoldáshoz szükséges idő alapján értékelni lehet a tervezési és kivitelezési képességet.

3.2. Pajzsmirigyfunkció és jódeállottság vizsgálata PKU felnőttek körében

3.2.1. Vizsgált személyek

A prospektív, eset-kontroll vizsgálatunkba 77 felnőtt PKU beteget vontuk be. Kizárási kritériumok voltak: 1. Korábban diagnosztizált pajzsmirigy betegség. 2. Phe szintek rendszeres mérésének hiánya. A javasolt napi tápszer mennyiség (gramm/nap) az európai PKU irányelvek által javasolt egyenlet alapján került meghatározásra. A PKU csoportot 50 korban és nemben hasonló egészséges személlyel hasonlítottuk össze.

3.2.2. Betegek csoportosítása

A PKU betegeket két szempont alapján csoportosítottuk. A fehérjeszegény diéta betartása alapján: 1. megfelelő diétát tartó (átlag Phe szint az elmúlt egy évben alacsonyabb, mint 600 $\mu\text{mol/L}$), 2. laza diétát tartó (átlag Phe szint az elmúlt egy évben meghaladja a 600 $\mu\text{mol/L}$) csoportokra bontottuk. Az AAM fogyasztás alapján 1. optimális AAM fogyasztás (rendszeres AAM fogyasztás, amely megfelelt az egyéni ajánlásnak) 2. csökkent AAM fogyasztás (AAM fogyasztás nem felelt meg az egyéni ajánlásnak, vagy AAM fogyasztás teljes hiánya).

3.2.3. Vér, vizelet minta feldolgozása, és pajzsmirigy ultrahang

A vizsgálatban résztvevőktől szérum szabad T3 (fT3), T4 (fT4), TSH és tiroidea-peroxidáz autoantitest vizsgálata (TPOAb) immunkémiai módszerrel került

meghatározásra. A szérum Tg és Tg elleni antitest (TgAb) elektrokemilumineszcens immunoassay módszerrel került meghatározásra. Az UIC microplate-re illesztett Sandel Kolthoff reakcióval került meghatározásra. A vizsgálat napján a résztvevőket pajzsmirigy ultrahang vizsgálatnak vetettük alá.

3.3. Stressz indukált metabolikus és katekolamin válasz felnőtt PKU-ban

Monocentrikus vizsgálatunkba 12 PKU férfi beteget és 10 egészséges kontroll személyt vontunk be. Az antropometriai vizsgálatokat követően úgynevezett nyugalmi mérések történtek. A résztvevők 30 percet töltöttek fekvő pozícióban egy sötét és csendes szobában, ezt követően bazális vérnyomás, pulzus mérés és vér mintavétel történt.

Két enyhébb szimpatikus stimulust okozó tesztet alkalmaztunk: a „Hideg presszor” tesztet és az „Izometriás kézszorító” tesztet valamint egy intenzív szimpatikus választ kiváltó, futószőnyegen végzett vita maxima, teljes kifáradásig tartó futószalagos terhelést végeztünk.

3.3.1. Hideg presszor teszt

A vizsgálat során a tesztalany a nem domináns kezét jeges vizet (2 °C) tartalmazó vödörbe kellett helyezni, ameddig csak a hideget bírta (maximum 2 percig). A kéz jeges vízből való eltávolításának

pillanatában vér mintavétel történt a katekolamin és aminosav szintek meghatározására.

3.3.2. Izometriás kézszorító teszt

A teszt során a résztvevők a kézi hidraulikus dinamométeren a maximális erő 30% fejtették ki három percen keresztül. A teszt befejezésének pillanatában vérmintát vettünk a katekolamin és aminosav szintek meghatározására.

3.3.3. Teljes kifáradásig tartó futószalagos terhelés

A terhelést futószalag ergométeren végeztük, amelyhez O₂ és CO₂ gázanalizátor volt csatlakoztatva. A terheléses vizsgálat akkor fejeződött be, amikor a résztvevők elérték a VO_{2max}-ot valamint szubjektív fáradtságérzet következett be. A terheléshez módosított Bruce-protokollt használtunk. A teszt befejezésének pillanatában vérmintát vettünk a katekolamin és aminosav szintek meghatározására.

3.3.4. Katekolamin szint meghatározás

A plazma katecholamin szintek meghatározása a amperometriás detektorhoz csatolt folyadékkromatográfiával határoztuk meg.

3.4. Aminosav szint meghatározás

A Phe és Tyr szinteket szárított vércsepp mintából tandem tömegspektrométerrel (MS/MS) határoztuk meg.

3.5. Statisztikai analízis

Az eredmények statisztikai feldolgozása SPSS Statistics 23 verziójú (IBM Corp. in Armonk, NY, USA) szoftverrel történt. A folytonos változók eloszlásának vizsgálatához a Shapiro-Wilk tesztet alkalmaztuk. A két csoport folytonos változóinak összehasonlításához a Student-féle kétmintás t-tesztet, nem folytonos változók esetében a Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztuk. Több csoport folytonos változók esetén ANOVA, nem folytonos változók esetén Kruskal-Wallis tesztet használtunk, ezt követően Tukey-és Dunn-féle post hoc tesztet alkalmaztunk. Az alacsony esetszámok miatt kategorikus változók asszociációs vizsgálatához Fisher-féle egzakt tesztet alkalmaztunk. A korrelációs együtthatókat a Spearman-féle rangszám korrelációs eljárással határoztuk meg. Analízisünk során a $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

4. Eredmények

Doktori munkám során a születésüktől kezelt felnőtt PKU-ban a kóros Phe és Tyr anyagcserének hatásait vizsgáltuk az idegrendszer működésére, a pajzsmirigyhormon és katekolamin metabolizmusra.

A PKU személyek kognitív teljesítményét CANTAB számítógépes neuropszichológiai tesztekkel mértük fel. A CANTAB tesztek előnye, hogy a PKU-ban gyakori finom kivitelező funkció eltérések vizsgálatát is lehetővé teszi. Eredményeink alapján a válaszadás gyorsasága és a kezdeti gondolkodási idő kivételével a PKU egyének szignifikánsabban rosszul teljesítettek a kontroll személyekhez képest. Hazánkban az európai ajánlásokkal egyhangzóan a felnőtt PKU esetében a Phe felső határértéke 600 $\mu\text{mol/L}$. Ennek megfelelően a 600 $\mu\text{mol/L}$ határértéket figyelembe véve PKU betegeket átlag Phe értékei alapján két csoportra bontottuk (“megfelelő” diétát tartó és “laza” diétát tartó). Érdekes módon a csoportosítást követően a jobb metabolikus kontroll nem járt együtt jobb neurokognitív teljesítménnyel a CANTAB tesztek során. Vizsgálatunkban a 0-12 év közötti Phe céltartományt betartó egyének kevesebbet hibáztak, és jobb stratégiai pontszámot értek el a CANTAB tesztek során a céltartományt meghaladó Phe átlag értékekkel rendelkező társaikhoz képest.

További kutatómunkánk során vizsgáltuk a Tyr-ból képződő pajzsmirigy hormon szintjét és a jódeellátottságot a PKU betegek körében. Eredményeinkkel megerősítettük korábbi vizsgálatok megfigyeléseit, amelyek szerint a pajzsmirigy hormon metabolizmusa a PKU-ban nem érintett. Fontos megfigyelés volt, hogy a PKU egyének jódeellátottsága szorosan összefügg a diétával, és ezen belül

az orvosi tápszerezéssel. A WHO/UNICEF/ICCIDD meghatározott kritériumok alapján a vizsgált PKU és kontroll populációban a jódeállapot megfelelő volt (medián UIC >100 µg/L, és UIC/Cr >100 µg/g). Terápia alapján csoportosítva (fehérjeszegény diéta betartása és AAM fogyasztás) az alacsonyabb adherenciát mutató csoportok esetében rosszabb jódeállapotot találtunk. A megfelelő diétát és tápszert fogyasztó csoportok esetében volt a legmagasabb medián UIC és UIC/Cr, azonban ez nem haladta meg a WHO által meghatározott túlzott jódebevitel epidemiológiai kritériumának határértéket (medián UIC \geq 300 µg/L). Ennek értelmében a fehérjeszegény diéta kiegészítve a rendszeres AAM fogyasztással megfelelő napi jódebevitt biztosíthat PKU felnőttek esetében. A fehérjeszegény diétát lazán tartó betegek esetében a nagyobb fehérjebevitel nem biztosított megfelelő jódebevitt PKU populációban. Pajzsmirigy ultrahang vizsgálat normális pajzsmirigy szerkezetet (echogén és homogén) igazolt minden esetben, gyulladásra utaló jelek nem voltak megfigyelhetők. Pajzsmirigy méretben és pajzsmirigy göb előfordulásban szignifikáns eltérés nem volt a PKU és kontroll csoportok között.

A következőkben a Tyr KIR- és mellékvesevelőben termelődő katekolaminok metabolizmusát, valamint Phe és Tyr változásokat vizsgáltuk fokozatosan emelkedő intenzitású dinamikus tesztek keretén belül. A futópados terhelés során a PKU csoport gyengébben teljesített, ezt a kontroll csoporthoz képest, szignifikánsan alacsonyabb VO₂max és wattban

mért kumulatív teljesítmény igazolja. A testtömeget is figyelembe vevő MET-ben kifejezett kumulatív teljesítmény a két csoportban azonos volt. A nyugalmi és a katekolamin szint változás a stressz tesztek során statisztikailag alátámasztott különbséget nem értek el a két csoport között. Ugyanígy a vérnyomás és pulzus változások között sem volt szignifikáns különbség a vizsgált csoportok között. Eredményeink alapján a szimpatikus stimulációt követő katekolamin válasz hasonló PKU férfiakban az egészséges kontroll személyekhez képest, amely intakt katekolamin metabolizmusra utal a vizsgált PKU egyéneknél.

Vizsgálatunkban a vér aminosav, Phe és Tyr szint változások megegyeztek korábbi terheléses vizsgálatok eredményeivel. A futópados terhelés alatt a Phe szint nagyobb mértékben emelkedett a PKU csoportban, amit a csökkent Phe metabolizmusával lehet magyarázni. A Phe szint emelkedésnek mértéke nyugalmi állapothoz viszonyítva 4.9% volt, amely egy táplálkozást követő szint változáshoz hasonló. A Tyr szintek hasonlóak voltak a kontroll és a PKU csoportban, és a terhelések alatt stabilak maradtak mindkét csoportban.

5. Következtetések

5.1. Neurokognitív funkció vizsgálata PKU-ban

1. A CANTAB tesztek alkalmasak lehetnek a PKU betegek kognitív funkcióinak utánkövetésére ambuláns körülmények között.
2. A válaszadás gyorsaságának kivételével a PKU egyének esetében több kognitív funkció (finommozgás koordinációja, munkamemória, a tervező-szervező készség, a „kereső” stratégia, térbeli problémamegoldó és tervező készség) diétától függetlenül érintett.
3. Az aktuális Phe szintek nem befolyásolják a betegek teljesítményét neurokognitív tesztek során
4. 12 év alatti Phe céltartományt betartó PKU betegek egyes kognitív funkciói (munkamemória, a tervező-szervező készség és a „kereső” stratégia) kevésbé érintettek az ebben az életkorban rosszul diétázó társaikhoz képest.

5.2. Pajzsmirigyfunkció és jódeháztartás vizsgálata PKU felnőttek körében

1. A klinikailag releváns pajzsmirigy diszfunkció előfordulási gyakorisága a PKU betegek körében megegyezik az átlag populációéval.
2. A természetes fehérjében szegény diéta rendszeres AAM fogyasztással kiegészítve optimális jódeháztartást nyújthat felnőtt PKU-ban.
3. Megfelelő jódeháztartású régiókban is, mint Magyarország a diéta lazítása, az AAM bevitel csökkentése a fehérje bevitel növelése ellenére jódeháztartáshoz vezethet PKU betegeknél.

5.3. Stressz indukált metabolikus és katekolamin válasz felnőtt PKU-ban

1. A stressz tesztek által kiváltott hormonális válaszok hasonlóak voltak a PKU és a kontroll csoportokban, ami arra enged következtetni, hogy a PKU egyének katekolamin metabolizmusa megfelelő.
2. Az emelkedett Phe szint nem befolyásolta a Tyr dependens katekolamin metabolizmust.
3. Az intenzív terheléses gyakorlat következtében a fehérje katabolizmus nem okozott jelentős Phe szint emelkedést, emiatt az ilyen típusú gyakorlat biztonságos a PKU betegek körében

6. Az értekezés alapjául szolgáló saját közlemények jegyzéke

1. **Sumánszki Cs**, Kiss E, Simon E, Galgóczi E, Soós A, Patócs A, Kovács B, Nagy EV, Reismann P, (2019). The Association of Therapy Adherence and Thyroid Function in Adult Patients with Phenylketonuria. *Annals of Nutrition And Metabolism* 75 : 1 pp. 16-23. , 8 p.

Impakt faktor 2019: 2,848

2. **Sumánszki Cs**, Kovács K, Karvaly GB, Kiss E, Simon E, Patócs A, Tóth M, Komka Zs, Reismann P, (2020). Metabolic and catecholamine response to sympathetic stimulation in early-treated adult male patients with phenylketonuria. *Hormones (Athens)*. 19 : 3 pp. 395-402. , 8 p.

Impakt faktor 2019: 1,962

3. Bartus A, Palasti F, Juhasz E, Kiss E, Simon E, **Sumánszki Cs**, Reismann P, (2018). The influence of blood phenylalanine levels on neurocognitive function in adult PKU patients. *Metabolic Brain Disease* 33 : 5 pp. 1609-1615. , 7 p.

Impakt faktor 2018: 2,411

7. Az értekezéshez közvetlenül nem kapcsolódó publikációk jegyzéke

1. **Sumánszki Cs**, Barta AG, Reismann P, (2017). Phenylketonuria felnőttkorban [Adult phenylketonuria]. Orvosi Hetilap 158 : 47 pp. 1857-1863. , 7 p.

Impakt faktor 2017: 0,322

2. Barta AG, **Sumanszki Cs**, Reismann P, (2017). Csontanyagcsere felnőtt phenylketonuriás pácienseknél – hazai adatok [Bone metabolism in adults with phenylketonuria - Hungarian data]. Orvosi Hetilap 158 : 47 pp. 1868-1872. , 5 p.

Impakt faktor 2017: 0,322

3. Barta AG, **Sumanszki Cs**, Turgonyi Zs, Kiss E, Simon E, Serfozo Cs, Reismann P, (2020). Health Related Quality of Life assessment among early-treated Hungarian adult PKU patients using the PKU-QOL adult questionnaire. Molecular Genetics and Metabolism Reports 23: 100589, 7 p.

Impakt faktor 2019: 2,020

4. Serfozo Cs, Barta AG, Horvath E, **Sumanszki Cs**, Csakany B, Resch M, Nagy ZZ, Reismann P (2020). Altered visual functions, macular ganglion cell and papillary retinal nerve fiber layer thickness in early-treated adult PKU patients. Molecular Genetics and Metabolism Reports. 25 p. 100649.

Impakt faktor 2019: 2,020

8. Köszönetnyilvánítás

Első sorban szeretném megköszönni témavezetőmnek, **Dr. Reismann Péternek** a bizalmat, hogy lehetőséget adott arra, hogy munkacsoportjában dolgozzam, és példaértékű irányításával segítette munkámat.

Köszönöm **Dr. Rácz Károly egyetemi tanár úrnak**, hogy Semmelweis Egyetem II. számú Belgyógyászati Klinikán a munkámat elkezdhettem. Köszönöm **Dr. Patócs Attila egyetemi tanár úrnak**, és az Endokrin Genetika Labor dolgozóinak: **Dr. Butz Henriettnek**, **Dr. Doleschall Mártonnak**, **Dr. Nyíró Gábornak**, **Dr. Kövesdi Annamáriának**, **Fülöpné Németh Kingának**, **Krokker Lillának**, **Dr. Decmann Ábelnek**, **Dr. Sarkadi Balázsnak**, **Dr. Perge Pálnak**, és **Dr. Grolmusz Vincének** a meleg fogadtatást és hogy bármikor segítségért fordulhattam hozzájuk.

Köszönöm a Semmelweis Egyetem I. számú Gyermekgyógyászati Klinika dietetikusainak, **Kiss Erikának**, **Simon Erikának** és **Szilfai Nikolettnek** sok segítségükért a kutatásaimban.

Szeretnék köszönetet mondani **Dr. Komka Zsoltnak**, **Patikás Krisztinának** és **Szendrei Eszternek** a Testnevelési Egyetem dolgozóinak, **Dr. Karvaly Gellértnek** és **Kovács Krisztiánnak** Semmelweis egyetem Labormedicina Intézet dolgozóinak, **Dr. Nagy V. Endre tanár úrnak**, **Dr. Kovács Béla egyetemi tanárnak**, **Molnár Zsanettnek**, **Galgóczi Erikának**, és **Soós Áronnak** a Debreceni Egyetem dolgozóinak a vizsgálatokban és mérésekben nyújtott segítségükért.

Szeretnék köszönetet mondani **családomnak**, **édességanyámnak** a feltétel nélküli szeretetükért és állandó, önzetlen és önfeláldozó támogatásukért a kutatómunkám éveim alatt.