Progresszív fotoreceptor disztrófiák klinikai és genetikai vizsgálata

Doktori tézisek

Dr. Vámos Rita

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Konzulensek: Dr. Somfai Gábor Márk Ph.D. med.habil., főorvos

Dr. Varsányi Balázs Ph.D, egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók:

Dr. Imre László Ph.D, klinikai főorvos

Dr. Kerényi Ágnes Ph.D, c. egyetemi docens

Komplex vizsga Bizottság elnöke:

Dr. Arató András D.Sc, MTA doktora, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Szabó László med. habil, egyetemi tanár

Dr. Tory Kálmán Ph.D, med habil, egyetemi docens

Dr. Varga Gábor Ph.D, D.Sc, egyetemi tanár

Budapest

2019

Bevezetés

A retina disztrófiák (RD) ritka, progresszív lefolyású, genetikai hibán alapuló degeneratív betegségek heterogén csoportja, melyek hátterében elsődlegesen a fotoreceptorok morfológiai vagy funkcionális károsodása áll. Előrehaladott stádiumban a retina összes rétege érintett, a neuroretina generalizált strukturális változása figyelhető meg, következményes súlyos funkcióromlással. Fellépésük időpontja, genetikai hátterük, patomechanizmusuk, öröklődésmenetük és klinikai megjelenésük egyaránt különböző lehet. A klinikai képet leggyakrabban a pálcikák működési zavara uralja, előrehaladott stádiumban azonban mindig a csapok is érintettek (pálcika-csap disztrófia, másnéven „retinitis pigmentosa") (RP, OMIM: 268000). **A legsúlyosabb retina disztrófiák (RD) már 1 éves kor előtt tüneteket okoznak, első leírójukról, Theodor Leberről kapták a Leber-féle** kongenitális amaurózis (LCA, OMIM 204000) elnevezést, aki a jellemző tüneteket 1869-ben írta le. Ennél a betegcsoportnál kisfokban enyhébb tünetekkel járó, de szintén a korai gyerekkorban kezdődő, a klasszikus LCA-tól különböző genetikai hátterű kórképeket az irodalom „korai életkorban kezdődő retina disztrófiáknak" (early onset retinal dystrophy, EORD) nevezi.

A RP gyakorisága világszerte 1: 4000, Magyarországon az érintettek száma kb. 2500, míg az LCA-EORD gyakorisága világszerte kb. 1: 50-80000. A magyar betegek száma hozzávetőleg l25-200 közé tehető. A veleszületett és gyermekkori RD-k az összes RD esetek kb. 5-7 %-át teszik ki.

Régóta ismert, hogy egyes RD-k családi halmozódást mutatnak, más esetek sporadikusak. A genetikai diagnosztika óriási fejlődésének köszönhetően az identifikált RD gének száma ma már 300-nál is több. Retinitis pigmentosában rutinszerűen genetikai vizsgálatot jelenleg nem végeznek a világon sehol sem.

A korai életkorban kezdődő RD-k általában AR módon öröklődnek, típusosan két tünetmentes, jó látású szülőnek születik egy érintett gyermeke. Ebben a betegcsoportban az első asszociált gént egy francia munkacsoport azonosította 1996-ban: ez a *retinális guanyl cikláz-2D, (GUCY2D),* azóta 20-nál több különböző gént identifikáltak, melyek mutációja felelős az LCA-EORD fenotípus kialakulásáért. A pontos diagnózishoz ma már egyre inkább hozzátartozik a genetikai vizsgálat is.

Az RP betegek végállapotára a szemfeneken kiterjedt, a makulát is többnyire érintő pigmentdepozitumok, kiterjedt chorioretinális atrófia, szűk erek és halvány látóidegfő jellemző. Egyes betegekben a centrális látás is elvész. A betegek életminőségét nagyfokban befolyásolja a makula szerkezeti és funkcionális állapota.

A RP betegek retinájában a legelső szövettani elváltozás, öröklésmenettől függetlenül, egybehangzóan a fotoreceptor réteg (pálcikák) külső szegmentjének (rod outer segment, ROS) megrövidülése, valamint a külső magvas réteg elvékonyodása, benne a sejtmagok számának jelentős csökkenésével.

Az optikai koherencia tomográfia (OCT) bevezetése a szemészeti diagnosztikába az 1990-es évek elején történt, segítségével először nyílt lehetőség a retina szerkezetének „in vivo” vizsgálatára.

Az elmúlt két évtized alatt a technológiai fejlődésnek köszönhetően a legmodernebb készülékek felbontóképessége 5-7 mikrométer, mely majdnem a szövettani vizsgálatokhoz hasonló felbontást biztosít.

Doktori értekezésem egyik célja az előrehaladott retinitis pigmentosás betegek makulájának morfológiai vizsgálata volt, az egyes rétegek vastagságának topográfiai ismerete segítséget nyújthat a terápiás retina implantátum beültetésére alkalmas betegek kiválasztásához és annak ideális helyének meghatározásához.
Korai életkorban kezdődő retina disztrófiás betegeket (LCA-EORD) sem a magyar népességben, sem Közép-Európában modern klinikai és genetikai módszerekkel nem vizsgáltak. Másik célunk ezen betegek felkeresése és vizsgálata volt.
A RD-k jelenleg nem gyógyíthatók, azonban nemzetközi kutatócsoportok intenzíven kutatják a génterápiás és őssejtterápiás lehetőségeket.

Célkitűzések

Az előrehaladott retina disztrófiás betegek számára a látótér koncentrikus beszűkülését követően a centrális látás megmaradása különös jelentőségű. A makula morfológiai eltéréseit OCT képek szegmentációs analízisével, a funkciót multifokális elektro-retinográfiával vizsgálhatjuk. Korábbi irodalmi adatok OCT-vel a külső nukleáris réteg (outer nuclear layer, ONL) elvékonyodását már leírták, azonban a centrális retina finomszerkezetét az excentricitás és a funkció függvényében előttünk nem tanulmányozták in vivo.

Egyes irodalmi adatok szerint az LCA-EORD betegekben bizonyos összefüggés kimutatható a genotípus és a fenotípus között, például egyes genetikai szubtípusokban sárgás depozitumok figyelhetők meg, másokban már korai életkorban intraretinális pigmentáció látható. A makulopátia jelenléte vagy hiánya illetve annak mértéke szintén bizonyos génekhez asszociálható.

1. Retinitis pigmentosában szenvedő betegek

Az RP dominálóan a perifériás retina betegsége és elsődlegesen a külső retina rétegek érintettek, ennek megfelelően várhatóan a makuláris régióban is a perifériás terület érintett kifejezettebben.

Célkitűzésünk volt annak vizsgálata, hogy:

- Az OCT képek szegmentációs analízisével kimutatható-e különbség az intraretinális rétegvastagságok változásában az excentricitás növekedésével, vagyis a centrális, pericentrális és paracentrális makuláris régiók között az egészséges kontrollokhoz képest? (A **perifériás** makuláris rétegek vastagságbeli változása nagyobb mértékű-e, mint a **centrálisabb** rétegeké?)
- A **külső retina**rétegek vastagsági változása egy adott régióban kifejezettebb-e, mint a **belső rétegeké** az egészséges kontrollokhoz képest?
- A makula rétegeinek vastagsági változásai hogyan függnek össze a **funkció**val, vagyis van-e különbség a még elektromos **aktivitást mutató** és már **kioltott** centrális retinogrammal

rendelkező makulák intraretinális szerkezetében?

2. Magyar LCA-EORD betegek

Célkitűzéseink az alábbiak voltak:

- A betegek fenotípusának pontos leírása.
- A genotípus meghatározása, patogén mutációk kimutatása.
- Az azonosított mutációk hatásának analízise: ismert mutációk esetén annak gyakorisága az adott szubtípusú LCA-ban.
- Új mutációk keresése és azok hatásának „in silico" vizsgálata.
- Saját betegeink genotípus-fenotípus összefüggésének összehasonlítása irodalmi adatokkal.
- Saját LCA-ban szenvedő betegeink OCT vizsgálata, SD-OCT-vel.

Módszerek

Retinitis pigmentosa betegek

A Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján 2006. november és 2010. március között vizsgált RP betegek adatait retrospektíve vizsgáltuk. A retinitis pigmentosa diagnózis kritériumai voltak: progresszív szürkületi látási nehezítettség, kétoldali szemfenéki érintettség, progresszív koncentrikus jellegű látótér szűkület, pálcika-csap mintázatú Ganzfeld-ERG (Gf-ERG) eltérés, atrófiás papilla és intraretinális csontsejt jellegű pigment kicsapódások Olyan betegeket válogattunk be, akiknek ugyanazon napon történt OCT és mf-ERG vizsgálat is, ennek a feltételnek 57 beteg felelt meg. Kizárási

kritériumok voltak: bármely egyéb szemészeti betegség, glaucoma, látóideg betegség, egyéb általános betegség, kivéve a kezelt hipertóniát. Az OCT kép alapján a kizárási kritériumok voltak: 1. cisztoid makula ödéma (CMO), 2. epiretinális membrán (ERM) 3. alacsony szignál erősség. 4. foveális decentráció. Utóbbi feltételeknek az 57 betegből 22 beteg 29 szeme felelt meg, ezeket vettük be a vizsgálatokba. A betegek közül 16 férfi és 6 nő volt, átlagéletkoruk 32 év (14-63 év).

Kontroll csoportként 17 egészséges egyén 17 véletlenszerűen választott szeme szolgált az OCT laboratórium adatbázisából, a kontrollok átlagéletkora 31 év (21-59 év) volt. A kontrollok beválasztási kritériuma közé tartozott az 1,0 korrigált látóélesség, minden szemészeti, neurológiai és szisztémás betegségtől való mentesség,

Minden betegtől írásbeli beleegyező nyilatkozatot kaptunk, a vizsgálatok a Helsinki Deklarációnak megfelelően történtek.

LCA-EORD betegek

A Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján 2005 óta összesen 14 LCA-EORD-ban szenvedő beteget (8 férfi, 6 nőnemű) vizsgáltunk. A klinikánkon való első vizsgálatkor a betegek életkora 6 hónap - 25 év között volt. Az LCA-EORD diagnózis kritériumai a korai gyermekkortól fennálló nagyfokban csökkent látóélesség, a különböző fokú, akarattól független szemmozgás (kereső nystagmus-mikronystagmus), a fixálási képtelenség és a kioltott vagy reziduális Gf-ERG válaszok. Genetikai vizsgálat összesen 10 esetben történt.

Teljes klinikai és genetikai vizsgálat pozitív eredménnyel, azaz egy adott génben mindkét allélen kóros mutáció detektálása, összesen hat esetben történt.

A vizsgálatokhoz szükséges etikai engedély száma: 2605-3/2012/ EHR.

Klinikai vizsgálatok

A rutin szemészeti vizsgálatok mellett a retinitis pigmentosás betegekben Ganzfeld-elektroretinográfiát (Gf-ERG), multifokális elektroretinográfiát (mf-ERG) végeztünk (Retiscan, Roland Consult GmbH, Wiesbaden, Németország,). A morfológiai vizsgálatok time-domain (TD) OCT készülékkel (Stratus OCT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) történtek, a macular thickness map" protokoll szerint. A leképezett nyers képek további analízise az OCTRIMA (Optical Coherence Tomography Retinal Image Analyzer) szegmentációs szoftverrel történt, mely a retinális idegrost réteg (retinal nerve fiber layer, RNFL), a ganglionsejt + belső rostos réteg (GCL+IPL) komplexum, a belső magvas réteg + külső rostos réteg (INL+,OPL) komplexum és a külső magvas réteg (outer nuclear layer, ONL) határait jelöli ki, ily módon az egyes rétegek vastagságát identifikálja. A rétegvastagságot minden ETDRS (Early Treatatment Diabetic Retinopathy Study) régióban vizsgáltuk, majd az intraretinális rétegvastagságokat az excentricitás szerint értékeltük, oly módon, hogy a foveától azonos távolságra lévő régiókban a rétegek vastagsági értékeit átlagoltuk. Az így létrejött régiók a centrális (R1), pericentrális (R2-R5) és perifériás (R6-R9) elnevezést

kapták. A centrális ETDRS régió a mf-ERG centrális hexagonjának, a pericentrális ETDRS régió a mf-ERG 2. gyűrűjének, a paracentrális régió a mf-ERG 3. gyűrűjének megfeleltethető, ilymódon a makulában az egyes rétegvastagságok az excentricitásnak megfelelően vizsgálhatók a funkcionális állapot függvényében. A mf-ERG válaszok alapján a 29 szemet további két csoportra osztottuk, aszerint, hogy detektálható volt-e még reziduális retinális válasz, vagy nem. A detektálható retinális funkciójú (DRF) csoportba 15 szem, a kioltott („Nincs Centrális Retinális Funkció, NCRF) mf-ERG-jű csoportba 14 szem került, a betegek és a kontroll csoport átlagos életkora nem mutatott különbséget. Vizsgáltuk az egyes intraretinális rétegvastagságokat, a teljes retina vastagságot és a LogMAR-ban kifejezett látóélességet a három csoportban (DRF, NCRF, kontroll).

Az LCA-EORD betegek esetében a rutin szemészeti vizsgálatok mellett Gf-ERG-t végeztünk, ezentúl szemfenéki fotodokumentáció (Topcon TRC 50IX retina camera, IMAGEnet 2000 system szoftver, Tokyo, Japan) és OCT vizsgálat (SD-OCT, Heidelberg Spectralis OCT, Heidelberg Németország), valamint genetikai vizsgálatok történtek.

Genetikai vizsgálatok

A DNS izolálásra Magyarországon, a többi genetikai vizsgálatra Észtországban, az ASPER Biotech genetikai cégnél került sor.

A DNS-mintákat PCR módszerrel amplifikálták, koncentrálták, majd tisztították. Minden LCA-EORD betegben LCA-microarray

vizsgálat (APEX-módszer) történt elsőként (Genorama Quattro Imager Detector 003, Genorama Ltd, Tartu, Estonia), a mintákat a Genorama genotipizáló szoftverrel analizálták, (Asper Biotech, Tartu, Észtország) majd az eredményeket Sanger szekvenálással ellenőrzték. Egy beteg esetében a microarray csak egy mutációt talált, ez esetben célzott NGS vizsgálat történt a CEP290 gén. második mutációjának azonositása céljából. (Illumina kit, TruSight one panel on a Miseq platform, Illumina, San Diego, CA, USA)

Statisztikai elemzés

Az RP betegek vizsgálati eredményeinek összehasonlításához mixed-model ANOVA tesztet használtunk. Lineális korrelációs analízis történt a logMAR-ban kifejezett látóélesség és az egyes intraretinális rétegvastagságok között. Az összehasonlított paraméterek száma miatt (n=14), Bonferroni korrekció történt, a szignifikancia szintjét $p \leq 0.0036$-ban határoztuk meg. A statisztikai analízis (SPSS 15.0; SPSS Inc., Chicago, IL; and Statistica 8.0 Software; Statsoft Inc., Tulsa) szoftver használatával történt.

Eredmények

Retinitis pigmentosa betegek

1. Az intraretinális rétegvastagság változásai az excentricitás függvényében

- Az ONL réteg vastagsága a *foveális régióban* nem mutatott változást (p=0.946) a DRF csoportban (111 µm) a kontrollhoz (112 µm) képest, azonban a *pericentrális régióban* (DRF csoport: 60 µm, kontroll: 87 µm) már szignifikánsan (p < 0.001) vékonyabb volt.
- Hasonlóképpen, a *pericentrális régióban* a GCL+IPL komplexum vastagsága nem mutatott szignifikáns változást (p= 0.041) a DRF csoportban (99 mm) a kontrollhoz (93 mm) képest, azonban a *perifériás régióban* (DRF csoport: 50 µm, kontroll: 67µm) már szignifikánsan (p < 0.001) vékonyabb volt.

2. Az intraretinális rétegvastagságok változásai a funkcionális állapot függvényében

- A *foveális régióban* az ONL vastagsága csak a kioltott funkciójú csoportban (83 µm) volt szignifikánsan (p < 0.001) vékonyabb a kontroll csoporthoz képest, a DRF csoportban nem.
- Hasonló összefüggést találtunk a *pericentrális régióban* a belső retina rétegek (INL+OPL) és (GCL+IPL) esetében, miszerint ezek vastagsága csak a NCRF csoportban (INL+OPL: 66 mm) (GCL+IPL: 77 mm) volt szignifikánsan (p= 0.003) (p= 0.001) vékonyabb, mint a kontroll csoporté (INL+OPL: 75 mm) (GCL+IPL: 93 mm), a DRF csoportban nem.

3. A külső retina rétegek változása hogyan viszonyul a belső rétegek változásához?

- A *pericentrális régióban* az ONL vastagsága (60 µm) már a DRF csoportban is szignifikáns csökkenést (p<0.001) mutat a kontrollhoz

(87 µm) képest, ezzel ellentétben az INL+OPL (78 µm, kontroll: 75 µm) valamint a GCL+IPL (99 µm, kontroll 93 µm) rétegek vastagsága a DRF csoportban nem csökkent (p=0.275 ill p=0.041), csak a NCRF csoportban (INL+OPL: 66 µm, p< 0.001), (GCL+IPL: 77 µm, p= 0.001).

- A *perifériás régióban* az ONL vastagsága, hasonlóan a pericentrális régióhoz,,mindkét betegcsoportban (DRF: 44 µm, NCRF: 46 µm, kontroll: 75 µm) szignifikáns vékonyodást (p <0.001) mutatott, ezzel ellentétben az INL +OPL (DRF: 66 µm, NCRF: 66 µm) rétegek vastagsága a kontroll csoporthoz (64 µm) képes nem mutatott eltérést (p=0.344 ill 0.385).

- A GCL+IPL réteg a *perifériás makulában* mindkét betegcsoportban (DRF: 50 µm, NCRF: 49 µm, kontroll: 67 µm) szignifikáns vastagság csökkenést (p < 0.001) mutatott, hasonlóan az ONL-hez, t.

LCA-EORD betegek

Klinikai vizsgálatok

A klinikai vizsgálatok minősége (fundus fotodokumentáció) hét esetben, a genetikai vizsgálatok hat esetben tettek lehetővé további analízist. Négy beteg (két beteg AIPL1, egy beteg CEP290, egy nem identifikált genotípusú) látási teljesítménye logMAR 2.0-3.0 (kézmozgáslátás, ujjolvasás) a klasszikus LCA-nak felelt meg, a másik három beteg logMAR 0.7-1.4 értékei EORD-re voltak jellemzőek. A Gf:ERG hat esetben kioltott, egy esetben reziduális választ adott. A retina két esetben pigmentált makulopátiát és középperiferiás hálozatos hyperpigmentációt mutatott, ép papillával

és erekkel (AIPL1 genetkai szubtípusra jellemző). Három beteg esetében diffúz, apró, sárgás depozitumok, különböző nagyságú nummuláris pigmentek és különböző mértékű makulopátia volt látható, hiperpigmentáció nélkül (CRB1 genetikai szubtípusra jellemző). Egy betegben ép papilla és makula, valamint a középperiférián konfluáló fehér depozitumok voltak láthatók (CEP290 genetikai szubtípusra jellemző). Egy esetben ép makula és papilla, a periférián diffúz só-bors rajzolat volt látható. Három esetben Heidelberg Spectralis OCT-vel az extrafoveális retina diffúz megvastagodását találtuk.

Genetikai vzisgálatok

Hat betegben három különböző génben összesen hat különböző mutációt azonosítottunk, ezek a következők: az *AIPL1 génben* a **c.834G>A (p.Thr278X)** mutációt homozigóta formában az 1. és 2. betegben, a *CRB1 génben* a **c.2843G>A (p.C948Y)** mutációt homozigóta formában a 3. betegben és összetett heterozigóta formában a 4. és 5. betegben. A *CRB1 génben* további két mutáció került detektálásra, ezek a **c.2536G>T (p.G846X)** mutáció a 4. betegben és a **c.2555T>C (p. Ile852Thr)** szubsztitúció az 5. betegben**,** utóbbi kettőt heterozigóta formában. A *CEP 290 génben* a 6. betegben a **c.2991+1655A>G (p.C998X)** és a **c.4929delA (p.Lys 1643fsX2)** mutációkat azonosítottuk összetett heterozigóta formában.

Következtetések

Elsőként vizsgáltuk előrehaladott RP betegek makulájában az egyes intraretinális rétegek vastagsági változásait az OCT képek szegmentációs analízisével az excentricitás és a funkció függvényében.

1. Megállapítottuk, hogy a pericentrális és perifériás makula régiókban egy adott réteg változása kifejezettebb, mint a tőle centrálisabb régióban, illetve a rétegvastagság csökkenése már a DRF csoportban is kimutatható. Ez azt erősíti meg, hogy az egyes makuláris rétegvastagságok az excentricitással is szignifikánsan változnak előrehaladott RP esetén.

2. Egy adott régióban a funkcionális állapot függvényében szignifikáns rétegvastagság változásokat mutattunk ki, melyek a már kioltott elektromos aktivitású (NCRF) csoportban kifejezettebbek voltak, mint a még funkcionális aktivitást mutató (DRF) csoportban.

3. Megállapítottuk, hogy a külső retina rétegek változása kifejezettebb mint a belső rétegeké. Ezen vizsgálati eredmény az irodalomban közölt szövettani vizsgálati eredményekkel összhangban van.

Értekezésem másik témája a magyar LA-EORD betegek vizsgálata volt.

Elsőként vizsgáltunk modern klinikai és genetikai módszerekkel

magyar LCA-EORD betegeket.

1. A klinikailag LCA-EORD-nak megfelelő hét betegben elvégzett genetikai vizsgálat hat esetben talált mindkét allélen mutációt, mely minden esetben alátámasztotta a klinikai diagnózist.

2. A genetikailag azonosított betegek fenotípusát részletesen leírtuk és összehasonlítottuk az irodalmi adatokkal. Megállapítottuk, hogy mind a hat beteg fenotípusa az irodalomban közölt jellemzőket mutatta.

3. A magyar LCA betegekben azonosított gének az AIPL1, a CRB1 és a CEP290, melyek a kaukázusi népességben korábban identifikált leggyakoribb gének közé tartoznak.

4. Két betegben egy-egy új mutációt azonosítottunk, a CRB1 génben a c.G846X (p.2536G>T) és a CEP290 génben a c.4929delA (p.lys1643fsX2) variánst.

5. A magyar LCA-EORD betegekben azonosított, korábban már ismert mutációk az adott gén mutációs spektrumában a leggyakoribbak közé tartoznak, melyek az *AIPL1 génben* a c.834G>A (p.Thr278X) mutáció, a *CRB1 génben* a c.2843G>A (p.C948Y) és a *CEP290 génben* a c.2991+1655A>G (p.C998X).

6. A két új mutáció patogenitását az ún.”Mutation tester” szoftverrel analizáltuk, és megállapítottuk, hogy mindkettő az érintett fehérje rövidüléséhez vezet.

7. SD OCT-vel vizsgálva három beteg esetében az extrafoveális makula diffúz megvastagodását találtuk, mindhárom betegben CRB1 asszociált géndefektust azonosítottunk, mely az irodalmi adatokat megerősíti.

A modern kinikai és genetikai vizsgáló módszerek tették lehetővé, hogy a retina disztrófiák pathomechanizmusáról, a retina szerkezeti változásairól és genetikai hátteréről alapvető új ismereteket szerezzünk. Bizom benne, hogy értekezésem hozzájárul a magyar RD betegek számára is a pontos diagnosztikus lehetőségek elérhetőségéhez, melyek alapfeltételei a remélhetőleg nem túl távoli jövőbeli adekvát terápiás lehetőségek megválasztásához.

Az értekezés témájában megjelent saját közlemények jegyzéke

1. **Vámos R**, Szigeti A, Lesch B, Varsányi B, Farkas Á. Az X-kromoszómához kötött, gyermekkorban kezdődő, nyctalopiával járó retina disztrófiák differenciáldiagnosztikája *Szemészet*, 2010; 147: 97-103.

2. **Vamos R**, Tatrai E, Nemeth J, Holder GE, Debuc DC, Somfai GM. The structure and function of the macula in patients with advanced retinitis pigmentosa. *Invest Ophtalmol Vis Sci*. 2011; 52 (11): 8425-8432. **IF: 3.597**

3. **Vamos R,** Kulm M, Szabo V, Ahman A, Lesch B, Schneider M, Varsanyi B, Nagy ZZ, Nemeth J, Farkas A. Leber congenital amaurosis: first genotyped Hungarian patients and report of 2 novel mutations in the CRB1 and CEP290 genes. *Eur. J Ophthalmol.* 2015; 26 (1):78-84. **IF:1.068**

4. **Vámos R,** Schneider M, Varsányi B, Szabó V. A CRB1 (Crumbs homologue 1) gén asszociált retinopáthiák jellemzői. *Szemészet*, 2018; 155 (4):188-193.

Egyéb közlemények jegyzéke

1. Weisschuh N, Mayer AK, Strom TM, Kohl S, Glockle N, Schubach M, Andreasson S, Bernd A, Birch DG, Hamel CP, Heckenlively JR, Jacobson SG, Kamme C, Kellner U, Kunstmann E, Maffei P, Reiff CM, Rohrschneider K, Rosenberg T, Rudolph G, **Vamos R**, Varsanyi B, Weleber RG, Wissinger B. Mutation Detection in Patients with Retinal Dystrophies Using Targeted Next Generation Sequencing.
P.One 11:(1) p. e0145951. (2016) **IF: 3.540**

2. Görbe E, **Vámos R,** Joó JG, Jeager J, Molvarec A, Berecz B, Horváth A, Sulya B, Rigó J Jr. Perioperative analgesia of infants during the therapy for retinopathy of prematurity. *Med. Sci Mon.* 16:(4) pp. CR186CR189.(2010) **IF: 1.699**

3. Szigeti A, Hargitai Z, Hargitai J, Szepessy Z, Szamosi A, **Vámos R**, Németh J: Chronic progressive external ophthalmoplegia without ptosis, *Acta Ophthalm* s246:(88) doi: 10.1111/j.17553768.2010.450. (2010) **IF: 2.809**

4. Tuzson R, Varsanyi B, Nagy B V, Lesch B, **Vámos R**, Németh J, Farkas A, Ferencz M. Role of multifocal electroretinography in the diagnosis of idiopathic macular hole, *Invest Ophtalmol Vis Sci* 51:(3) pp. 16661670. (2010) **IF: 3.466**

5. Lesch B, Szabó V, Kánya M, Varsányi B, Somfai GM, Hargitai J, **Vámos R**, Fiedler O, Farkas Á. Truncation of retinoschisin protein associated with a novel splice site mutation in the RS1 gene. *Mol Vis* 14: 15491558. (2008) **IF: 2.464**

6. Lesch B, Szabó V, Kánya M, Somfai GM, **Vámos R**, Varsányi B, Pámer Zs, Knézy K, Salacz Gy, Janáky M, Ferencz M, Hargitai J, Papp A, Farkas Á: Clinical and genetic findings in Hungarian patients with X-linked juvenile retinoschisis: *Mol Vis* 14:(266268) 23212332. (2008) **IF: 2.464**

7. Görbe É, **Vámos R**, Rudas G, Tóth J, Jeager J, Harmath Á, Csaba Á, Csabay L: Neuronal migration disorders, agenesis of corpus callosum, preauricular skin tag and bilateral morning glory syndrome in a term newborn infant: *Clin. Dysmorph.* 17: pp. 123125. (2008) **IF: 0.521**

8. Varsányi B, Somfai GM, Lesch B, **Vámos R**, Farkas A: Optical coherence tomography of the makula in congenital achromatopsia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48 (5): 2249-53. **IF: 3.766**

9. Vannay Á, Dunai Gy, Bányász I, Szabó M, **Vámos R**, Treszl A, Hajdú J, Tulassay T, Vásárhelyi B. Association of genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor and risk for proliferative retinopathy of prematurity *Ped. Res.* 57:(3) pp. 396-398. (2005) **IF: 2.875**

10. Hargitai J, Zernant J, Somfai GM, **Vámos R**, Farkas Á, Salacz Gy, Allikmets R: Correlation of Clinical and genetic findings in Stargardt diesease patients from Hungary. *Invest Ophtlmol Vis Sci* 2005; 46 (12): 4402-8. **IF: 3.643**

11. Hargitai J, Somfai GM, **Vámos R**, Farkas A, Allikmets R: A foveális vastagság és a makulatérfogat változásai Stargardt-makula dystrophiában. *Szemészet* 2004; 141 (1):35-39.

12. Szabo A, Farkas A, **Vamos R**, Bajor T, Hrabak A: The inhibition of retinal inducible nitric oxide synthase overexpression and the attenuation of experimental uveitis by antiinflammatory drugs in rats. *Inflam. Res*:(6) pp. 262-267. (2004) **IF: 1.450**

13. Récsán Z, Szamosi A, Karkó C, **Vámos R**, Sebestyén M, Fodor M, Salacz G: Refraktion und visus nach laserbehandlung bei retinopathia praematurorum (ROP) im stadium 3+: [Refraction and visual acuity after laser coagulation treatment for stage 3+ retinopathy of prematurity (ROP)]: *Ophthalmol* 101:(1) pp. 4549. (2004) **IF: 0.466**

14. Récsán Z, **Vámos R**, Salacz G: Laser treatment of zone I prethreshold and stage 3 threshold retinopathy of prematurity *J Ped. Ophthalmol & Strab* 40:(4) pp. 204-207.(2003) **IF:0.323**

15. Farkas A, **Vamos R**, Bajor T, Mullner N, Lazar A, Hraba A: Utilization of lacrimal urea assay in the monitoring of hemodialysis: conditions, limitations and lacrimal arginase characterization, *Exp Eye Res* 76:(2) pp. 183192. (2003**) IF: 2.611**