

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Szemészeti Klinikájának (igazgató: Berta András egyetemi tanár)¹ és a Szegedi Tudományegyetem Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézetének (igazgató: Nagy Erzsébet egyetemi tanár)² közleménye

A szenilis macula-degeneráció újabb etiológiai megközelítése

NAGY ANNAMÁRIA,¹ FACSKÓ ANDREA,¹ DEÁK JUDIT,² BERTA ANDRÁS¹

Célkitűzés: *Van-e szerepe a Chlamydia pneumoniae (C. pneumoniae) fertőzésnek – az atherosclerosisban találtakhoz hasonlóan – az időskori macula-degeneráció etiopatogenezisében?*

Módszerek: *A DEOEC Szemklinikán vizsgált és diagnosztizált macula-degenerációs betegeket és kontrollként cataractás, illetve diabetes mellitus okozta retinopathiás betegeket, összesen 25 páciensnt vontunk be vizsgálatainkba. A szemészeti státusz rögzítését követően a betegek szérumból a SZTE Központi Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézetében meghatározták a C. pneumoniae IgG-, IgA-, IgM antitesteket mikro-immunfluoreszcens (MIF) módszerrel.*

Eredmények: *A macula-degenerációs betegek csoportjában 4 (4/10) bizonyult krónikus C. pneumoniae-fertőzöttnek, 3 (3/10) határesetnek és 3 esetben C. pneumoniae antitest nem volt kimutatható (3/10). A cataractás betegek között ez az arány a következőképpen alakult: 3 (3/9) pozitív, 3 (3/9) határeset és 3 (3/9) negatív. A diabeteses retinopathiás betegek közül 4 (4/6) minta C. pneumoniae specifikus antitestet tartalmazott, 1 (1/6) határesetnek bizonyult, 1 (1/6) negatív eredményt mutatott.*

Következtetés: *Az előzetes eredmények megerősíteni látszanak az időskori macula-degeneráció kialakulásában a krónikus C. pneumoniae fertőzés lehetséges szerepét, természetesen annak figyelembevételével, hogy az eddig vizsgált betegcsoport nem tekinthető reprezentatív mintának és a betegszám kevés ahhoz, hogy jelenleg messzemenő következtetést vonjunk le.*

Kulcsszavak: *időskori macula-degeneráció (AMD), atherosclerosis, C. pneumoniae*

A NEW APPROACH TO THE AETIOLOGY OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Purpose: *To assess whether, as in the case of atherosclerosis, the bacterium Chlamydia pneumoniae (C. pneumoniae) has a role in the aetiopathogenesis of age-related macular degeneration.*

Methods: *The study involved a total of 25 patients, comprising patients examined at the Department of Ophthalmology of the University of Debrecen Medical and Health Sciences Centre and diagnosed as suffering from macular degeneration, and a control group which comprised cataract patients and patients with retinopathy induced by diabetes mellitus. Following the recording of the patient's ophthalmological status, a serum sample was taken and sent to the Central Clinical Microbiological Laboratory of the Szeged Medical School (SZTE). The micro-immunofluorescence (MIF) method was employed to detect the presence of antibodies to C. pneumoniae (IgG, IgA and IgM).*

Results: *In the group of 10 macular degeneration patients, 4 proved to be chronically infected with C. pneumoniae, 3 were borderline cases, and in 3 patients C. pneumoniae antibodies were not detected. The corresponding figures for the 9 cataract patients were: 3 positive, 3 borderline cases, and 3 negative. Of the 6 diabetic retinopathy patients, 4 showed C. pneumoniae-specific antibodies, 1 proved to be borderline, and one had a negative result.*

Conclusion: *The preliminary results appear to confirm a possible role of chronic C. pneumoniae infection in the development of age-related macular degeneration. However we underline the fact that the sample of patients assessed so far cannot be considered as representative, and that the number of subjects is too small to draw far-reaching conclusions.*

Keywords: *age-related macula degeneration (AMD), atherosclerosis, C. pneumoniae*

Az időskori macula-degeneráció a vakság egyik vezető oka a fejlett országokban, ugyanakkor az etiológiát és a patomechanizmust illetően továbbra is szegényesek az ismereteink.^{3,7,11,16} A terápiás lehetőségek korlátozottak és csak a betegek egy bizonyos csoportjában hatásosak.⁷ A cél tehát a rizikófaktorok identifikálása, hogy ezek befolyáso-

lásával megelőzhessük a progressziót.³ Bár a hajlamosító tényezők azonosítására tett eddigi kísérletek és vizsgálatok eredményei sokszor ellentmondásosak, bizonyos környezeti vagy alkati tényezőket – a nagy betegszámú csoportokat vizsgáló eset-kontroll tanulmányok eredményei alapján – elfogadhatunk ismert rizikófaktorokként. Ezek a következők: időskor (>60 év), pozitív családi anamnézis (genetikai tényezők), női nem, fehér bőrszín, magasvérnyomás-betegség, koszorúér-betegség, dohányzás, alacsony szintű

Zajác Magdolna professzornő 70. születésnapja tiszteletére

antioxidáns- és cinkfogyasztás, valamint ezek alacsony plazmaszintje, szürke hályog, világos szivárványhártya (kék, zöld vagy szürke), távollátás és az UV (ultraibolya sugárzás) –expozíció.^{3,7,11}

A szenilis macula-degeneráció és a belgyógyászati betegségek összefüggését vizsgáló kutatások középpontjában a hypertonia és az érlemezés áll.^{3,11,16}

A kis- és közeperek atherosclerosisával kapcsolatban egyre több adat utal arra, hogy az érfal progrediáló atheromás elváltozásában etiológiai szerepe lehet a *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) által okozott fertőzésnek is.^{2,4,5,8,9,10,14,15,17,18,20}

Ezek alapján adódott a kérdés, hogy a degeneratio maculae luteae kialakulásában az atherosclerosisban találtakhoz hasonlóan van-e szerepe a *C. pneumoniae* fertőzésnek?

Módszerek

Összesen 25 páciens-t vontunk be vizsgálatainkba: 10 macula-degenerációs, 9 cataractás és 6 diabetes mellitus okozta retinopathiás beteget.

A betegcsoportokban részletes szemészeti vizsgálatot végeztünk: látásélesség vizsgálat (korrigált közeli, távoli visus), réslámpás vizsgálat (Haag-Streit biomikroszkóppal), látótérvizsgálat (visus függvényében: automata periméterrel [KOWA AP-340, Japan] vagy Kugel [Zeiss]-féle periméter alkalmazásával; perifériás, standard, illetve macularis programok használatával); fundusvizsgálat (direkt, szemtükör [Welch Allyn]; indirekt, asphaericus [Volk] lencsék alkalmazásával); a fundus fotodokumentációja (Zeiss FF 450 IR funduskamera) és fluoreszcein angiográfia (FLAG, AngioVision1000, Medivision). A macularis funkciók kezdeti érintettségét (metamorphopsia, dysmetropsia) Amsler-tesztel ellenőriztük.

A macula lutea állapotának megítélése a FLAG alapján un. „score” értékek segítségével történt. Vizsgálatainkba a minimum 4 „score” értékkel rendelkező macula-degenerációs betegeket vontuk be, akiknél tehát a foveolaris régiót is érintő angiográfiás eltérést találtunk.¹²

A betegek szérumának triglicerid-, totál-, LDL (low density lipoprotein)-, HDL (high density lipoprotein) -koleszterinszintjét, vércukorértékét a DE OEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet laboratóriuma határozta meg.

A *C. pneumoniae*-specifikus IgG-, IgA-, IgM antitest meghatározása a SZTE Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézetében történt.

A *C. pneumoniae* antitestek kimutatására a kétlépéses MIF-módszert (MRL Diagnostics, Cypress, California, USA) vezettük be.

A kórokozó specifikus IgM meghatározásakor a savómintákat anti-humán IgG tartalmú PBS (phosphate buffered saline) oldattal előkezeltük, mellyel a szabad és komplex formájában jelenlévő IgG-t távolítottuk el. A tárgylemezre fixált elementáris testekre cseppentettük az 1:10 arányban hígított savómintát. Inkubálás és PBS-sel történt mosás után a második lépésben a FITC (fluoreszcein-izotiocianát) jelölt anti-humán IgM-et cseppentettük ki. Inkubálás után a tárgylemezeket mostuk, szárítottuk, fluoreszcenciamentes glicerin oldattal és fedőlemezrel való fedés után Olympus BH-2 fluoreszcens mikroszkóppal, fluoreszcenciamentes immerziós olajjal fedve, 400x nagyítással értékeltük a mintákat. Amennyiben az értékelés során az 1:10 hígításban fluoreszcenciát észleltünk, primer akut fertőzés jelzéssel láttuk el a leleteket.

A kórokozó specifikus IgG meghatározásakor előkezelés nélkül 1:16 savóhígítással fedtük az elementáris testeket és a második lépésben FITC-jelölt anti-humán IgG-vel festettük azokat. Amennyiben az értékelés során az 1:16 hígításban fluoreszcenciát észleltünk, fertőzösen átesett jelzéssel láttuk el a leleteket.

A kórokozó specifikus IgA meghatározásakor előkezelés nélkül 1:16 savóhígítással fedtük az elementáris testeket és a második lépésben FITC-jelölt anti-humán IgA-vel festettük azokat. Amennyiben az értékelés során az 1:16 hígításban fluoreszcenciát észleltünk, *C. pneumoniae*-specifikus IgM nélkül, reinfekció, vagy krónikus *C. pneumoniae* fertőzés jelzéssel láttuk el a leleteket. Ha a beteg savómintájában egyidejűleg *C. pneumoniae*-specifikus IgM is jelen volt, primer akut fertőzést diagnosztizáltunk.

Statisztikai analízist a kis létszámú betegcsoport miatt nem végeztünk.

Eredmények

A betegek átlagéletkora 66 (42–83) év volt. A macula-degenerációs és a cataractás betegek átlagéletkora alig tért el egymástól (67,9 és 67,7 év), a diabéteszes betegek azonban valamivel fiatalabbak voltak (átlagosan 60,2 évesek). Ha a krónikus *C. pneumoniae*-fertőzött betegek átlagos életkorát hasonlítottuk össze, azt tapasztaltuk, hogy a macula-degenerációs betegek között az antitestet nem tartalmazó csoportba soroltak átlagéletkora 10,2 évvel kisebb a fertőzött csoport tagjainak életkoránál. A cataractások és a diabéteszesek között a helyzet fordított, azaz a krónikus *C. pneumoniae* fertőzésben szenvedő betegek a fiatalabbak.

1. táblázat. Az egyes betegcsoportok átlagéletkora

Betegcsoport	Átlagéletkor (év)	<i>C. pneumoniae</i> -fertőzöttek átlagéletkora (év)	<i>C. pneumoniae</i> -negatívak átlagéletkora (év)	<i>C. pneumoniae</i> -határesetek átlagéletkora (év)
Macula-degeneráció	67,9	69,5	59,3	74,3
Cataracta	67,7	66,3	73,6	63,3
Diabetes	60,2	58,3	61,0	67,0
Összes beteg	66,0	64,5	65,7	68,6

2. táblázat. A krónikus *C. pneumoniae*-fertőzöttek megoszlása az egyes betegcsoportokban

Betegcsoport (fő)	<i>C. pneumoniae</i> -pozitív	<i>C. pneumoniae</i> -negatív	<i>C. pneumoniae</i> -határeset
Macula-degeneráció (10)	4 (40%)	3 (30%)	3 (30%)
Cataracta (9)	3 (33%)	3 (33%)	3 (33%)
Diabetes (6)	4 (67%)	1 (16,5%)	1 (16,5%)

Ezt tapasztaltuk akkor is, ha az összes vizsgált beteg között elemeztük a betegek átlagéletkorát (1. táblázat).

A macula-degenerációs betegek csoportjában a 10 beteg közül 4 (40%) bizonyult krónikus *C. pneumoniae*-fertőzöttnak, 3 (30%) határesetnek és 3 beteg (30%) savómintáiban nem volt jelen *C. pneumoniae* antitest. A 9 cataractás beteg között ez az arány a következőképpen alakult: 3 savómintában kimutattuk a *C. pneumoniae* antitestet (33%), 3 betegnél (33%) határeset eredményt kaptunk, 3 betegnél (33%) nem volt kimutatható a *C. pneumoniae* antitest. A diabeteses retinopathiás 6 beteg közül 4 esetben (67%) detektáltunk antitestet, 1 (16,5%) eset volt határeset, 1 (16,5%) esetben negatív eredményt kaptunk (2. táblázat).

Megbeszélés

Az időskori macula-degeneráció (AMD) előfordulási gyakorisága, egy észak-amerikai felmérés szerint, az életkor előrehaladtával növekszik, 65 és 74 év között 11%, 75 év felett már 27,9%.⁹ Az életkor várható növekedésével a macula-degeneráció gyakoriságának többszörös előfordulásával a hazai beteganyagban is számolni kell, ami az idősebb kor életminőségi állapotát (quality of life) jelentős mértékben tovább rontja.^{5,7,9,12,16}

Az atherosclerosis és a macula-degeneráció együttes előfordulását a 80-as években kezdték vizsgálni.^{15,16} A kapott eredmények kezdetben ellentmondóak voltak, de az egyre nagyobb beteganyagot vizsgáló és egyre pontosabban meghatározott kritériumok alapján kivitelezett vizsgálatok, esetkontroll tanulmányok (az ún. study) igazolni látszanak az összefüggést az atherosclerosis és a macula-degeneráció között.¹⁹

Ugyanakkor az atherosclerosis kutatásával kapcsolatban egyre több adat utal arra, hogy az érbetegség kialakulásában etiológiai szerepe lehet a *C. pneumoniae*-nak is.^{2,4,8,10,17,18}

A Chlamydiaceae család egyetlen genust tartalmaz, a Chlamydia-genust. Ebbe 3 humán-patogén species is tartozik: a *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*), a *Chlamydia psittaci* (*C. psittaci*) és a *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*).^{5,6,14} A chlamydiák obligát intracelluláris patogének. Két formájuk ismert: az extracellulárisan előforduló fertőzőképes elemi test és a kizárólag intracellulárisan megjelenő zárványtest. Az elemi testek mérete 0,2–0,4 µm, felületükön különböző antigéneket hordoznak. Ezen antigének egyike a valamennyi chlamydiára jellemző lipopoliszacharid, amely az elemi testeken kívül a retikuláris testek felszínén is megtalálható. A chlamydia ezen kívül „külső membrán komplexet” (OMC=outer membrane complex) is expresszál, melynek pontos összetételét és jellemzőit jelenleg is vizsgálják. A kutatási eredmények alapján az OMC

komplexnek több funkciója is lehet. Részint felelős annak a stabil rétegnek a kialakításáért, amely megvédi a baktériumot a tripszin és a proteínáz K emésztő hatásától. Másrészt a komplexet kódoló gének (Omp 4–15 gének) biztosítják az elemi testek változó antigenitását, megnehezítve ezáltal az immunrendszer számára a chlamydiák felismerését és végleges elpusztítását. Továbbá ezeknek a molekuláknak a segítségével tud a baktérium az egyes sejtekhez kapcsolódni, és a belsejükbe jutni.^{4,13,14} Az így bekövetkezett internalizáció után az elemi testek a fagoszómában maradnak és retikuláris testekké alakulnak, növekedésnek indulnak és osztódással szaporodnak, kb. 72 óra múlva átalakulnak elemi testekké és kiszabadulnak, miközben a sejt pusztulását okozzák.^{4,13}

A 80-as évek végén vetődött fel először a gondolat, hogy a *C. pneumoniae* oki tényezője lehet a coronariasclerosis kialakulásának.⁹ Az elmúlt néhány évben kezdődtek azok a vizsgálatok, melyek a *C. pneumoniae* és az atherosclerosis konkrét kapcsolatára irányulnak. Ezek egyértelműen kimutatták a baktérium és az atheroscleroticus laesiók jelenléte közötti összefüggést, sőt úgy tűnik, az oki kapcsolatot is egyre több bizonyíték támasztja alá. Az atheroscleroticus artériák 71%-ában sikerült kimutatni a *C. pneumoniae* szemben a nem-atheromatosis artériákban talált 9%-kal.¹⁸ Bizonyos feltételezések szerint a *C. pneumoniae* infekció elsősorban a szérum magas LDL-szintje mellett növeli az érlemezés kialakulásának veszélyét.^{2,15} A *C. pneumoniae* ugyanis képes habos citoplazmájú sejtek képződését és koleszterinészter-akkumulációt indukálni a makrofágokon LDL jelenlétében. Mindezek mellett képes elősegíteni az LDL oxidációját egy erősen atherogén liperoxiddá (TBARS=thiobarbituric reactive substances).²

A *C. pneumoniae* fertőzés kimutatására a legalkalmasabb az IgA és az immunkomplex (IC) szintek mérése. Pozitív összefüggést találtak az emelkedett *C. pneumoniae*-IgA és az akut myocardialis infarctus (AMI), illetve az ischaemiás szívbetegség (ISZB) előfordulása között.¹⁷ A krónikus infekció kialakulásának esélyét befolyásolja a fertőződés módja. A légutakon történő behatolás esetén adóttak a hematogén szóródás feltételei, míg az orális bejutás során a máj eltávolítja a szóródó kórokozókat. Ez lehet a magyarázata annak a paradoxonnak, hogy a fejlődő országokban, ahol nagyobb az „átfertőzöttség” aránya, mégis alacsonyabb az ISZB gyakorisága. Ugyanis itt a fertőzések zöme fekális-orális úton történik a rosszabb higiénés viszonyok miatt.¹⁷ Az ISZB klasszikus rizikófaktorainak és a krónikus *C. pneumoniae* fertőzésnek a kapcsolatát vizsgálva kiderült, hogy míg *C. pneumoniae* infekció nélkül egy vagy két rizikótényező jelenléte egyáltalán nem emelte a kockázatot, (három vagy négy tényező is csak minimális

san), addig a krónikus *C. pneumoniae* fertőzés esetén már egy-két hagyományos, ún. klasszikus kockázati tényező jelenléte is erősen növelte a betegség kialakulásának esélyét. A ROXIS tanulmány eredményei szerint azon instabil angínával kezelt betegekben, akik a hagyományos antithromboticus és anti-ischemiás terápián kívül a chlamydiafertőzés megszüntetésére irányuló antibiotikumkezelést is kaptak (makrolid antibiotikum – roxithromycin), kisebb volt az ismétlődő ischaemiás szövődmények kialakulása. A vizsgálat 31. napján a roxithromycinnel kezelt csoportban szignifikánsan kevesebb volt az összes ischaemiás szövődmény (visszatérő angina, akut myocardialis infarctus, ischaemiás szívhalál) gyakorisága a placebocsoporthoz képest. Ennek megerősítésére jelenleg két vizsgálat is folyamatban van.¹⁰

Az említett irodalmi adatok alapján vizsgálataink során arra kerestük a választ, hogy van-e szerepe a krónikus *C. pneumoniae* fertőzésnek a szenilis macula-degeneráció kialakulásában.

A *C. pneumoniae* fertőzésnek négy formája ismert:^{5,14}

1. az akut, első fertőzés, amikor mindhárom típusú Ig szintje erősen emelkedett;
2. a krónikus fertőzés, ahol az IgA és az IgG is enyhén emelkedett, az IgM nem mérhető;
3. a reinfekció/reaktiváció, amikor szintén az IgA és az IgG emelkedett, ez utóbbi valamivel nagyobb mértékben, az IgM ebben az esetben sem mérhető;
4. valamint a gyógyult fertőzés (az angolszász irodalom „seroscar” néven említi), amikor csak az IgG emelkedett nagyon kis mértékben.

Mivel a laboratórium által „határesetnek” minősített eredményeket nem tekinthetjük se pozitívnak, se negatívnak, a krónikus *C. pneumoniae* fertőzés szempontjából a következőképpen csoportosíthatjuk a betegeket:

1. *C. pneumoniae* krónikus fertőzés: ha az IgA egyértelműen „szeropozitív”, kivéve, ha az IgM is pozitív (mivel ebben az esetben nagy valószínűséggel friss fertőzésről van szó);
2. *C. pneumoniae* krónikus fertőzésre utaló antitest nem mutatható ki, ha az IgA egyértelműen „szeronegatív”;
3. Határeset, ha az IgA a „határeset” kategóriába esik.

Jóllehet, a macula-degenerációs betegek között valamivel gyakoribb volt a krónikus *C. pneumoniae* fertőzés, mint a cataractások között, de ez az arány a diabeteses retinopathiás betegek körében is hasonlóan magas volt. Ez az eredmény nem szól azonban egyértelműen a *C. pneumoniae* etiológiai szerepe ellen, hiszen elképzelhető, hogy a diabetesesek között is – hasonlóan a nem diabetesesekhez – azokban alakul ki nagyobb valószínűséggel maculopathia, akik egyidejűleg krónikus *C. pneumoniae* fertőzésben is szenvednek. A feltételezések bizonyítására vagy elvetésére további, kiterjedt vizsgálatokra lesz szükség.

Egy nemrég megjelent tanulmány hívja fel a figyelmet arra is, hogy az időskori macula-degeneráció két típusának (az exsudatív és az atrófiás formának) nem ugyanazok a rizikófaktorai.¹¹ Lehetséges tehát, hogy a krónikus *C. pneumoniae* fertőzés szerepe sem egyforma a két csoportban.

Vizsgálataink tehát arra a kérdésre, hogy a *C. pneumoniae* szerepet játszik-e a szenilis macula-degeneráció kialakulásában, jelenleg egyértelmű választ nem adhattak. Min-

denesetre a kezdeti eredmények további, reprezentatív, nagyszámú beteget átfogó vizsgálatokra ösztönöznek.

Az elkövetkezőkben tervezett vizsgálataink további adatokat nyújthatnak a jelenleg intenzív kutatás alatt álló atherosclerosis és a macula-degeneráció infekciós hipotézisével kapcsolatban. Különös értéket adna vizsgálatainknak, hogy a hazai populáción nagyon kevés megbízható adattal rendelkezünk a *C. pneumoniae*-fertőzöttséggel kapcsolatban. A társbetegségeket vizsgálva ugyanakkor az is közismert, hogy a cardiovascularis morbiditás és mortalitás tekintetében világviszonylatban az első között van Magyarország.

A macula-degeneráció atherogenesis infekciós hipotézisének bizonyítása egyúttal felcsillantáná a reményt, hogy a kisérbetegségeknél az eddig alkalmazott terápiás próbálkozásainkat bővíteni lehetne.

Irodalom

1. Allikmets R.: Molecular genetics of age-related macular degeneration: current status. *Eur J Ophthalmol* 9(4), 255-265 (1997).
2. Byrne G.I., Kalayoglu N.V.: Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis: Links to the disease process. *Am Heart J* 138/5 Pt2, 88-90 (1999).
3. Chaine G., Hullo A., Sahel, Sobrane G., Espinasse-Berrod M.A., Schutz D., Bourguignon C., Harpey C., Brault Y., Coste M., Moccatti D., Bourgeois H.: Case-control study of the risk factors for age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 82(9), 996-1002 (1989).
4. Christiansen G., Boesen T., Hierno K., Dagaard L., Mygind P., Matsen A.S., Knudsen K., Falk E., Birkelund S.: Molecular biology of Chlamydia pneumoniae surface proteins and their role in immunopathogenicity. *Am Heart J* 138/5 Pt2, 491-495 (1999).
5. Clinical questions-Serological answers: Chlamydia IgG, IgA, IgM ELISA from Medac. Medac, Hamburg
6. Deák J.: Determination of serotype-specific antibodies to Chlamydia trachomatis using a microimmunofluorescence method. *Acta microbiologica et Immunologica Hungarica*, 41 (3), 255-258 (1994).
7. Fine S.L., Berger J.W., Maguire M.G., Ho A.C.: Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 342(7), 483-492 (2000).
8. Fong I.W.: Value of animal models for Chlamydia pneumoniae-related atherosclerosis. *Am Heart J* 138/5 Pt2, 512-513 (1999).
9. Goldberg J., Flowerdew G., Smith E. et al.: Factors associated with age-related macular degeneration: an analysis of data from the first National Health and Nurishion Examination Survey. *Am J Epidemiol* 128, 700-710 (1988).
10. Graystone J.T.: Design of future intervention studies for Chlamydia pneumoniae in atherosclerosis. *Am Heart J* 138/5 Pt2, 556-557 (1999).
11. Hyman L., Schachat A.P., He Q., Leske M.C.: Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 118(3), 351-358 (2000).
12. Jaffe N.S.: Atlas of Ophthalmic Surgery Second Editon, Mosby-Wolfe, Miami, 357-358 (1996).
13. Klein R., Klein B.E.K., Jensen S.C.: The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 104, 1804-1812 (1997).
14. Koitzsch J.: Everything you always wanted to know about Chlamydia, their persistence in macrophages and arteriosclerosis. Medac, Hamburg; (1997).
15. Leinonen M., Saikku P.: Interaction of Chlamydia pneumoniae infection with other risk factors of atherosclerosis. *Am Heart J* 138/5 Pt2, 504-506 (1999).

16. *Mullins R.F., Russell S.R., Anderson D.H., Hageman G.S.*: Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *FASEB J* 14(7), 835-846 (2000).
17. *Saikku P.*: Epidemiology of Chlamydia pneumoniae in atherosclerosis. *Am Heart J* 138/5 Pt2, 500-503 (1999).
18. *Taylor-Robinson D.*: Chlamydia pneumoniae in vascular tissue. *Atherosclerosis* 140 Suppl. 1., 21-24 (1998).
19. *Vidaurri J.S., Pe'er J., Halfon S.T., Halperin G., Zauberman H.*: Association between drusen and some of the risk factors for coronary artery disease. *Ophthalmologica* 188, 243-247 (1984).
20. *Yates J.R., Moore A.T.*: Genetic susceptibility to age-related macular degeneration. *J Med Genet* 37(2), 83-87 (1999).

A szerző levelezési címe: *Dr. Nagy Annamária*
DE OEC, Szemészeti Klinika
4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.