

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

**SZEMFENÉKI VASCULARIS TÖRTÉNÉSEK-
A THROMBOPHILIA RITKA MEGJELENÉSI FORMÁI**

DR. NAGY VALÉRIA

Témavezetők: Prof. Dr. Berta András

Dr. Pfliegler György

2005

**DEBRECENI EGYETEM ORVOS-ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI
CENTRUM**

**ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
SZEMKLINIKA**

BEVEZETÉS

A szem és az agy vérellátása fejlődéstani és morfológiai szempontból szoros kapcsolatban áll egymással. A nervus opticust és a retinát ellátó erek az arteria carotis internából erednek, amely az agy vérellátásában is részt vesz. Az agyat körülvevő liquor cerebrospinalis, az agyburkok által határolt térben foglal helyet, melyek a látóideget is behüvelyezik, változásaik kihatnak a szem keringésére. A haemodinamikai folyamatok zárt térben zajlanak, az artériás és vénás nyomás, valamint az intraocularis/intracranialis nyomás optimális egyensúlya a szem és az agy vérellátásának elengedhetetlen feltétele. A nyomásváltozások perfúzióromláshoz vezetnek, melynek következtében a hypoxia, mind az agyban, mind a szemben ischaemiás károsodásokat okoz. E kapcsolat révén, a szemfenéki erek alapján következtethetünk az agyi erek illetve általában az egész érrendszer állapotára. A szemfenéki vascularis történések következtében kialakult ischaemiás jelek, a látásromlás/látásvesztés ezért olyan tünetnek tekinthetők, amelyek intra/extracranialis keringészavarra utalhatnak.

A szemfenéki vascularis történések multifaktoriális megbetegedések, melyek pontos etiológiája, patogenezise ma sem teljesen tisztázott, így sajnos még napjainkban sem ismerjük az oki, s ezért ténylegesen hatásos kezelési lehetőségeket.

Munkánk során az általánosan elfogadott szerzett rizikótényezőkkel (hypertensio, hyperlipidaemia) párhuzamosan, a veleszületett thrombophiliák patogenetikai szerepét vizsgáltuk. Reményeink szerint a szemfenéki vascularis történések kórfolyamatának, okainak jobb megismerése azok eredményes kezeléséhez vezethet.

CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk során célul tűztük ki, hogy retrospektív módon vizsgáljuk a szemfenéki vascularis történések rizikótényezőit.

1. A szerzett cardiovascularis rizikótényezők mellett a thrombophiliás faktorok szűrésével arra keressük a választ, hogy közülük melyiknek(melyeknek) lehet szerepe ezen erek thromboticus folyamataiban.

2. Meghatározzuk a thrombophiliás tényezők esetleges genetikai hátterét (mutációk kimutatása), vizsgálati eredményeinket statisztikailag értékeljük.

3. Eredményeink figyelembevételével, arra keresünk a választ, hogy ezen kórképekben van-e létjogosultsága az anticoagulans therapiának (szekunder prophylaxisnak).

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Betegek

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Szemklinikáján a Ritka Betegségek Tanszékével együtt 1997 és 2004 között NAION, OACR és OVCR-ben szenvedő betegeken végeztünk thrombophiliás vizsgálatokat. NAION-ban 36 (közülük 4 beteg kétoldali szemelváltozása), OACR-ban 24, OVCR-ben pedig 80 betegünk (7 beteg kétoldali szemelváltozása) szenvedett. A NAION-ban az átlagéletkor $65.9(\pm 11.6)$, OVCR-ban $59.2(\pm 14.1)$, OACR-ban $61.1(\pm 12.3)$ év volt.

A NAION diagnózisát a visusromlás, a relatív afferens pupillaris reflex eltérés, a jellegzetes látótér kiesések, a szemfenéki kép és a fluorescein angiographia segítségével állítottuk fel¹¹.

Az óriássejtes arteriitises forma kizárására a szisztémás tünetek meglétét, az emelkedett CRP szintet (≥ 0.5 mmol/l), a vörösvértest süllyedés 33.0 mm/h feletti értékét használtuk^{56,57,11}. A demyelinisatio kórképek elkülönítésére koponya MRI vizsgálatot végeztünk.

Az oclusio venae centralis retinae diagnózisát a visusromlás, amennyiben a beteg látásélessége megengedte, látótérvizsgálat, esetleges relatív afferens pupillaris reflex eltérések, a jellegzetes szemfenéki kép és FLAG vizsgálat segítségével állítottuk fel. Az ischaemiás és non-ischaemiás forma elkülönítésére a tüneteket együttesen értékeltük, valamint a FLAG segítségével megállapított, legalább 10 papilla területnyi vagy annál nagyobb, a kapillaris keringésből kiiktatott terület jelenlétét alkalmaztuk.

Az *occlusio arteriae centralis retinae* kórkép megállapításában segített a hirtelen látásromlás, az *afferens pupillaris* eltérések, a szemfenéki kép és a FLAG vizsgálat.

A kontroll csoport tagjait olyan 81 eset képezte, akik klinikánkon szürkehályog miatt műtéten estek át és korábban semmilyen szemfenéki vascularis betegségben nem szenvedtek. Ezen csoport tagjainak átlagéletkora 61.6 (± 12.6) év volt. A kor és nemek arányának tekintetében a betegek és a kontroll csoport homogének voltak. Ismert autoimmun betegségben senki sem szenvedett.

Betegeinken és a kontroll csoport tagjain az első szemészeti vizsgálat előtt rögzítettük az anamnesztikus adatokat, az alkalmazott gyógyszereket és a kísérő betegségeket.

Teljes szemészeti vizsgálatot (legjobban korrigálható látásélesség, látótérvizsgálat Goldmann periméter segítségével -amennyiben a beteg visusértéke ezt lehetővé tette-, szemnyomásmérés Goldmann applanatis tonométer segítségével, réslámpa biomicroscopia, szemfenéki vizsgálat 90 dioptriás Volk, asphericus lencsével, fluorescein angiographia) végeztünk. Rögzítettük a rizikófaktorokat: a hipertensiot, a diabetes mellitust, az ischaemiás szívbetegséget, az arteriosclerosist és a dohányzást.

Minden esetben a rutin laboratóriumi vizsgálatok mellett a szérum koleszterin és triglycerid szint meghatározását és haemostasis szűrő vizsgálatot (prothrombin idő [PI], thrombin idő [TI], aktivált partialis thromboplastin idő [APTI]) meghatározást is elvégeztettük. A szemészeti kórkép kialakulását követően 6 héttel ismételtén vért vettünk a thrombophiliás rizikótényezők szűrésére így a PC, PS, AT aktivitás, APC-R (Leiden mutatio), II faktor gén-polymorphismus, fibrinogen szint, anticardiolipin ellenes antitestek (antiphospholipid), VIII faktor szint, plasminogen szint, Lp(a)

szint meghatározására. A funkcionális eltéréseket (PS, PC, AT aktivitás csökkenés), illetve a FVIII, FI szintet, akkor tekintettük kórjelzőnek, ha az első mérést követően még 2 alkalommal, egymást legalább 6 héttel követően is hasonló értékeket találtunk. Az álpozitív és a szerzett FVIII- szint emelkedés kiküszöbölésére az egyidejű CRP és vWAg meghatározását alkalmaztuk. Betegeinket, a szemfenéki vascularis eseményt követően, 6 héttel, 3-6 hónappal majd évente kontrolláltuk. A teljes követési idő 6 hónap és 6 év között változott.

Laboratóriumi módszerek

Az összes laboratóriumi vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum Klinikai Biokémiai és Molekuláris Pathológiai Intézetében végezték el.

A PC, PS szintek meghatározását coagulatio teszt segítségével (Diagnostica Stago, Asnieres, France), az AT és a plasminogén aktivitását chromogén assay módszerrel mérték (Diagnostica Stago, Asnieres, France). A fibrinogén szint meghatározását Clauss módszerével készítették¹⁷. A FVIII szint mérése alvadási assay módszerrel készült. A PS, PC, AT és a FVIII meghatározásokat STA-Compact coagulometerrel végezték (Diagnostica Stago, Asnieres France).

Az APC-R fenotipizálására a klasszikus tesztet (Coatest, APC™ Resistance) használták, melyet a Bertina és munkatársai által leírt módon végezték¹². A vizsgálat során az APC-R ráta meghatározása két aktivált partiális thromboplastin idő (APTI) mérésével történt. Az egyik a vizsgálni kívánt plazmához adott APC jelenlétében, a másik anélkül. A két alvadási idő hányadosa, az APC-R hányados vagy ráta. Az

APC-R hányadost 2 felett tekintettük pozitívnak. A pozitív esetekben a Leiden mutáció esetleges meglétét molekuláris genetikai vizsgálattal igazolták. A potenciálisan kóros DNS-darabot polimeráz láncreakció (PCR) segítségével megsokszorozták. A keletkezett terméket egy restrictios endonucleázzal (MnII) emésztve, a keletkezett hasítási fragmentumokat agaróz gél elektroforézissel elválasztották. Az FII G20210A allél kimutatására szintén PCR technikát alkalmaztak. Az anticardiolipin ellenes antitest (ACL) azonosítása enzim immuno assay módszerrel történt (Selisa, Cambridge Life Sciences, UK). A lipoprotein(a) koncentráció szinteket kémiai metodikával mérték, Integra 700 automata készülék segítségével (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). A homocystein szint meghatározását kombinált, enzimatikus, fluorescens polarizációs, immun módszerrel végezték el. A meghatározás során először a mintában lévő összes homocysteint redukálták, így az S-adenozil homocysteinné (SAH) alakult. A termék verseng az antitesthez való kötődésért egy a reagensben található jelzett, gyári SAH analóggal. Az antitesthez kötött fluorescens analóg mennyiségét polarizációs immunmódszerrel mérték.

Statisztikai módszerek

A vizsgált beteg csoportok tagjai és a kontroll csoport közötti összehasonlítást, a kor, a nemek arányának tekintetében a Mann-Whitney teszt segítségével végeztük el. A cardiovascularis rizikófaktorok, így a hypertriglyceridaemia (TG), a hypercholesterinaemia (Ch), az ISZB, a HT, a DM, a dohányzás és a prothromboticus rizikótényezők mint a hyperfibrinogenaemia, a

FVIII szint emelkedés, az APC-R (Leiden mutáció), az G20210A allél megléte, a PC-PS-AT-csökkenés, a plasminogén aktivitás csökkenés, a Lp(a) emelkedés, a hyperhomocysteinaemia mint fokozott alvadékonyságot okozó faktorok szerepének összehasonlítására a logisticus regressio (odds ratio (OR), [95% fiducia intervallum (95% CI)) statisztikai elemzést alkalmaztuk. Az eltéréseket $p \leq 0.05$ alatt tekintettük szignifikánsnak.

EREDMÉNYEK

A NAION-ban szenvedő 23 férfi és 13 nő átlagéletkora 65.9(±11.6) évnek találtuk. Az OVCR-ben szenvedők, köztük 35 férfi és 45 nő átlagéletkora 59.7(±14.05) év volt. Az OACR-n átesett 16 férfi és 12 nő átlagéletkorát 61.12(±12.3) évnek számítottuk. A kontroll csoportban a férfi/ nő arány 53/28 volt, az átlagéletkor pedig 61.6(±12.6) év. A kor és nemek arányának tekintetében betegeink és a kontrollcsoport tagjai homogénnek bizonyultak a Mann-Whitney teszt segítségével, mivel az eltérést nem találtuk szignifikának ($p_1 \leq 0.71$, $p_2 \leq 0.11$, $p_3 \leq 0.79$)

A logisticus regressio statisztikai elemzés alapján, az odds ratio(OR) szignifikáns eltérést mutatott a NAION-ban szenvedő betegeinken a cardiovascularis rizikótényezők közül *diabetes mellitusban* (OR: 5.2, 95% CI: 1.22-22.13, $p \leq 0.026$) és *hypercholesterinaemia*-ban (OR: 1.54, 95% CI: 1.08-2.19, $p \leq 0.015$). A thrombophiliás faktorok közül NAION-ban szenvedő betegeinken, a *FV (Leiden mutáció)* (OR:5.5, 95% CI: 1.53-19.6, $p \leq 0.009$), az emelkedett *Lipoprotein(a)* (OR: 1.01, 95% CI: 1.00-1.003, $p \leq 0.027$), a *hyperhomocysteinaemia* (OR: 0.43, 95%CI: 0.14-0.55, $p \leq 0.000$) és *hyperfibrinogenaemia* (OR:1.91, 95% CI: 1.20-3.06, $p \leq 0.006$), eseteiben találtunk szignifikáns eltérést (I. táblázat).

Az *occlusio arteriae centralis retinae*-ben szenvedő betegeinken az általános rizikótényezők közül csak a *hypertensio* előfordulási gyakorisága (OR: 0.33, 95%CI: 0.13-0.97, $p \leq 0.014$) mutatott szignifikáns különbséget. A prothromboticus faktorok, mint a *hyperfibrinogenaemia* (OR: 2.9, 95%CI: 1.29-6.57, $p \leq 0.010$) és a *FV (Leiden mutáció)* (OR: 3.9, 95%CI: 1.43-10.96, $p \leq 0.008$) esetén is szignifikáns eltérést találtunk.

A *thrombosis venae centralis retinae*-n átesett betegeinken *ISZB* (OR: 5.3, 95%CI: 1.9-14.78, $p \leq 0.001$) és *hyperfibrinogenaemia* (OR: 2.19, 95%CI: 0.87-5.53,

$p \leq 0.09$) tekintetében észleltünk számottevő különbséget. Ezen esetek mindegyikében az eltérés szignifikáns volt.

Anticardiolipin-antiphospholipid ellenes antitestet egy olyan betegünkben mutattunk ki, akinek sajnos kétoldali OVCR alakult ki és aki más rizikótényezővel nem rendelkezett. Így a kétoldali thrombosis kialakulásában fontos szerepet játszhatott az antitest jelenléte.

A FII G20210A allél jelenléte nem volt statisztikai szempontból elemezhető, mivel a kontroll-csoportban nem tudtuk kimutatni ezeket az eltéréseket és a vizsgált betegek között is csak 5 alatti esetben lehetett kimutatni.

A hatéves követési idő alatt a NAION-os betegekben 4, az OVCR-ben 7 esetben vált kétoldalivá a kórkép. Szerencsére betegeink között kétoldali OACR nem alakult ki ezen időn belül. Ezek a betegek legalább 2 vagy ennél több (8) rizikótényezővel együttesen is rendelkeztek. A többszörös rizikótényezők együttesen fokozhatják a másik szem megbetegedésének esélyét. A kiemelkedően magas Lp(a) szint önmagában is fontos tényező lehet a szemfenéki vascularis történések pathomechanizmusában (az összes beteg közül 14 betegnek volt 1000mg/l feletti értéke).

MEGBESZÉLÉS

A szemfenéki vascularis kórképek multifaktoriális, a látást gyakran nagymértékben, irreverzibilisen befolyásoló, egy vagy kétoldali károsodások. Kialakulásukban szerepet tulajdonítanak a cardiovascularis rizikófaktorok^{11,52,83,84,96,98,108} mellett lokális változásoknak, valamint az újabb kutatási eredmények alapján thrombophiliás faktoroknak is^{7,16,22,67,79,114}. Etiológiájukban vannak közös tényezők, de a kórképek patomechanizmusa különböző.

Tanulmányunk során a szemfenéki vascularis történések eseteiben szignifikánsan nagyobb arányban fordultak elő az általános hajlamosító tényezők mellett thrombophiliás tényezők is. Az egyes szemfenéki, vascularis betegségekben gyakoribb volt a hypertensio, az emelkedett lipidszint és a diabetes mellitus előfordulása a kontroll csoporthoz képest. Ezen tényezők etiológiai szerepét, melyek nemcsak a szemfenéki vascularis történések, hanem más cardiovascularis kórképek patomechanizmusában is szerepet játszanak már korábban is elfogadták.

A thrombophiliás faktorok közül NAION-ban szignifikánsan nagyobb számban volt kimutatható az APC-R (Leiden mutáció), a Lp(a) emelkedés, a hyperhomocysteinaemia és a hyperfibrinogenaemia. Az OACR-ben és OVCR-ben szenvedő betegeken a thrombophiliás rizikótényezőket nagyobb számban tudtuk kimutatni a kontroll csoport tagjaihoz képest. Eltérést találtunk az APC-R (Leiden mutáció) és a hyperfibrinogenaemia tekintetében. Eredményeink azt bizonyítják, hogy a thrombophiliás faktoroknak kóroki szerepe lehet a szemfenéki vascularis betegségek kialakulásában.

Egy 50 éves férfi betegünkön, akinek mindkét szemén thrombosis venae centralis retinae alakult ki, az APA jelenlétét igazoltuk. Más rizikófaktorral betegünk nem rendelkezett, így ezen antitest megléte okozhatta a szemfenéki thrombosisot.

Salomon és munkacsoportja a NAION kialakulásában fő szerepet a diabetes mellitusnak, a hypertensionak és a hypercholesterinaemiának tulajdonított. Nem találtak kapcsolatot a NAION és a thrombophiliát okozó rizikófaktorok jelenléte között⁹⁸. Más szerzők a magasvérnyomásnak és a diabetes mellitusnak az etiológiai szerepét csak az 65 év alattiakban igazolták^{11,96}.

Talks és munkatársai viszont arról számoltak be, hogy a hypercholesterinaemia és a dohányzás mellett a NAION kialakulásában, mint thrombotikus hajlamot fokozó tényezőnek még szerepe lehet a magas fibrinogén szintnek is¹⁰⁷.

Az irodalomban olvashatunk olyan NAION-os fiatal nőről, akinek semmilyen cardiovascularis rizikótényezője nem volt, viszont a vizsgálatok során Leiden mutáció és antiphospholipid ellenes antitest jelenlétét lehetett kimutatni³².

Tekeli és munkacsoportja azt találta, hogy OVCR esetén, nagyobb számban fordult elő PC csökkenés, de nem találtak eltérést PS, AT csökkenés tekintetében¹¹³. Más szerzők arról számoltak be, hogy az APC-R (Leiden) mutáció előfordulási gyakorisága magasabb a szemfenéki thrombosisokban^{35,70,121}. Léteznek ennek az ellenkezőjét bizonyító tanulmányok, amelyekben a szerzők nem találtak szoros kapcsolatot az APC-R (Leiden mutáció) és a vena centralis retinae thrombosisa között^{35,37,64,77,93}.

Cobo- Soriano és munkacsoportja a szemfenéki vascularis történésen átesett betegeken vizsgálták az APA jelenlétét. Azt találták, hogy az APA inkább 55 év alattiakon volt gyakrabban kimutatható a kontroll csoport tagjaihoz képest. A

fiatalabb korosztályban gyakoribbnak találták az autoimmun betegségek előfordulását is¹⁸. Angellini arról számolt be, hogy az APA jelenlétében már gyermekkorban átmeneti cerebrális ischémias történések zajlottak le³. Az 50 év alattiakon gyakrabban alakultak ki agyi történések az antitest jelenléte esetén^{66,76}.

A tanulmányok és a vizsgálati eredmények magas száma, sokszínűsége bizonyítja, hogy a thrombophiliás tényezőknek szerepe lehet a szemfenéki vasculáris történések kialakulásában, de a patológiai szerepük igazolásához még nagyobb betegszámú, eset-kontrollált vizsgálatra lenne szükség.

Eredményeink alapján fontos a súlyos kísérőbetegségek, így a hipertensio, a diabetes mellitus és a hyperlipidaemiák kezelése. Követelmény a cukorbetegék szénhidrát háztartásának egyensúlyban tartása a szemfenéki vasculáris történések megelőzése érdekében. A dohányzás elhagyása csökkenti a hajlamosító tényezők arányát.

Rendelkezésünkre állnak thrombophilia esetén oki terápiai lehetőségek is. Igazolt hyperhomocysteinaemia esetén, ha javasoljuk a dohányzás abbahagyását, továbbá B₆ vitamin, B₁₂ vitamint és folsavat adunk, az emelkedett érték a normális szintre csökkenthető. Ha a homocystein szintje dohányzás nélkül is magas, vagy annak elhagyásakor sem normalizálódik az értéke, indokolt a genetikai vizsgálat (methyl tetrahydrofolat reductase).

Akut szemfenéki vasculáris történések (OACR, OVCR) kapcsán felmerül a fibrinolitikus terápia szükségessége. Amennyiben az akut történést hat órán belüli, nem ismert abszolút és relatív kontraindikációja a thrombolysisnek, úgy a vérrög oldása és a keringés helyreállítása indokolt lehet ezen kórképekben. A thrombolysis intenzív osztályon és intenzív szakorvos felügyelete mellett ajánlott. Irodalmi adatok alapján előnyben részesítik a localis fibrinolysist, melyet az arteria ophthalmica-n

keresztül beadott, 15 mg, tPA-ral végeztek. Az esetek kevesebb, mint felében szövődmények alakultak ki (inravitrealis vérzés), míg más betegek kapcsán lényeges visus javulást észleltek^{9,33,69,88,99}. A szövődmények gyakorisága miatt a beavatkozás tekintetében sem a nemzetközi sem a hazai szemészek között nincs egyetértés ebben a kérdésben.

Olyan betegek esetén, akik többszörös rizikótényezőkkel rendelkeznek és a veleszületett, tehát „életfogytig elkísérő” thrombophiliás tényezők jelenlétét igazoltuk (APC-rezisztencia, II-es faktor gén polimorphismus) az antithrombotikus terápia indokolt lehet. Az antithromboticus vagy a thrombocytá aggregációt gátló kezelést javasoljuk másodlagos megelőzésként is (a másik szem betegsége következtében kialakuló látásromlás elkerülésére). A megfelelő kezeléssel megelőzhetjük az életet közvetlenül fenyegető agyi történések vagy cardiovascularis betegségek kialakulását. A terápia megválasztásában, elbírálásában belgyógyász-hemosztazeológus kollégák szava döntő, de az indikáció felvetésében, éppen eredményeink alapján a szemésznek is aktív szerepet kell vállalnia. A thrombocytá aggregációt gátló kezelést, amennyiben a beteg anamnézisében gyomorfekély vagy egyéb ellenjavallat nem szerepelnek, napi 100 mg salicylat-tal végezzük. Fontos a salicylat terápia hatásosságának ellenőrzése thrombocytá aggregációs teszt (PFA 100) segítségével. A salicylatok tartós alkalmazásakor gyógyszer rezisztencia is kialakulhat, amikor a kezelés hatástalan. Ilyen esetben, vagy ha a salicylat ellenjavalt, illetve a beteg nem bírja szedni, a thrombocytá adenosine-diphosphat receptort gátló kezelést alkalmazzuk (ticlodipine, clopidrogel).

Az orális fogamzásgátló tabletták szedése nem javasolt olyan, fiatal nőknek, akiken szemfenéki thrombosis alakult ki és ismert a thrombophiliájuk is.

Az 50 éves kor alattiak szemfenéki vascularis történése esetén, a kétoldali folyamatokban, továbbá thrombosis történések családi halmozódásakor a thrombophiliás szűrővizsgálatok elvégzését ajánljuk. Érdekes lehet a szemfenéki vascularis történésen átesett és igazolt thrombosis hajlam esetén a családtagok szűrővizsgálatának elvégzése is. Az ilyen vizsgálatok eredményeitől a jövőben várható, a szekunder preventio és a későbbiekben (nagyobb számú betegen elvégzett vizsgálatok után) akár a primér megelőzés is. Munkánk ezekben a fontos kérdésekben talán újabb adalék lehet, de a jövőben szükséges lenne még több betegen elvégzett vizsgálat eredményeinek feldolgozása, illetve prospektív, multicentrikus tanulmányok létrehozása.

Az értekezés témájához kapcsolódó publikációk

1. Nagy V, Facsko A, Takacs L, Balazs E, Berta A, Balogh I, Edes I, Czuriga I, Pfliegler G, Activated Protein C Resistance in Anterior Ischemic Optic Neuropathy. Acta Ophthalmol Scand 2004; 82(2):140-143.

(Impact factor: 1,13)

2. Nagy V, Facskó A., Balázs E., Pfliegler G., Kerényi A., Berta A, Az aktivált protein-C rezisztencia és az anterior ischaemiás opticus neuropathia közötti kapcsolat. Szemészet 2002; 139:51-54.

3. Nagy V, Steiber Z, Takács L et al. Thrombophilic screening for nonarteritic ischemic optic neuropathy. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol (közlésre elfogadva)

(Impact factor:1.27)