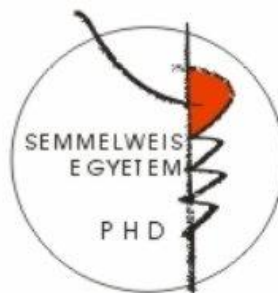


Az optikai koherencia tomográfia szemészeti alkalmazásának egyes lehetőségei

Doktori értekezés

Dr. Schneider Miklós

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Prof. Dr. Süveges Ildikó, egyetemi tanár, az orvostudományok doktora
Semmelweis Egyetem (SE), Általános Orvostudományi Kar (ÁOK), Szemészeti Klinika, Tömő utca

Hivatalos bírálók: **Dr. Milibák Tibor, PhD** - osztályvezető főorvos
Fővárosi Önkormányzati Uzsoki utcai Kórház, Szemészeti Osztály
Dr. Somfai Gábor Márk, PhD - egyetemi tanársegéd
SE ÁOK Szemészeti Klinika, Mária utca

Szigorlati bizottság
elnöke: **Prof. Dr. Csillag András** - egyetemi tanár, igazgató
SE, Anatómiai-, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

Szigorlati bizottság
tagjai: **Dr. Kerényi Ágnes, PhD** - osztályvezető főorvos, címzetes egyetemi docens,
Fővárosi Önkormányzat Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Szemészeti Osztály
Dr. Veres Amarilla, PhD - egyetemi tanársegéd
SE ÁOK Szemészeti Klinika, Tömő utca

Budapest
2011

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék	2
1. Rövidítések jegyzéke	4
2. Bevezetés	6
2.1 Time-domain OCT	9
2.1.1. Az OCT működésének alapelvei	9
2.1.2 A time-domain OCT alkalmazása	12
2.2. Spectral-domain OCT	14
2.2.1 A spectral-domain OCT alapelvei	14
2.2.2. A spectral-domain OCT alkalmazása	15
3. Háttér és irodalmi áttekintés	18
3.1. Illesztési műtermékek retinopathia diabeticában szenvedő betegek OCT felvételein	18
3.1.1. Illesztési műtermékek OCT felvételeken	18
3.1.2. A retinopathia diabetica rövid áttekintése	19
3.2. Optic pit	26
3.3 A centrális szaruhártya vastagság mérése	27
4. Célkitűzések	28
4.1. Illesztési műtermékek retinopathia diabeticában szenvedő betegek OCT felvételein	28
4.2. Optic pit maculopathia háromdimenziós rekonstrukciója nagy felbontású OCT segítségével	28
4.3. Centrális corneavastagság mérések OCT-vel és ultrahang pachymetriával egészséges- és PRK-n átesett alanyok esetében	28
5. Módszerek	29
5.1. Illesztési műtermékek retinopathia diabeticában szenvedő betegek OCT felvételein	29
5.2. Optic pit maculopathia (esetbemutató)	31
5.3. Centrális corneavastagság mérések OCT-vel és UH pachymetriával	33
6. Eredmények	37
6.1. Illesztési műtermékek retinopathia diabeticában szenvedő betegek OCT felvételein	37

6.2. Optic pit maculopathia háromdimenziós rekonstrukciója (esetbemutató)	44
6.3. OCT-vel és UH pachymetriával végzett centrális corneavastagság mérések összehasonlítása egészséges- és PRK-n átesett alanyok esetében	47
6.3.1. Pachymetria-OCT összehasonlítás	48
6.3.2. Reprodukálhatóság	49
6.3.3. A hat OCT mérés összesítési módszerének kiválasztása	51
7. Megbeszélés	53
7.1. Illesztési műtermékek retinopathia diabeticában szenvedő betegek OCT felvételein.....	53
7.1.1. Javasolt módszerek a műtermékek számának csökkentésére.....	55
7.2. Optic pit maculopathia háromdimenziós rekonstrukciója	57
7.3. OCT-vel és UH pachymetriával végzett centrális corneavastagság mérések összehasonlítása egészséges- és PRK-n átesett alanyok esetében	58
8. Következtetések, összefoglalás	61
10. Summary.....	62
11. Irodalomjegyzék	63
12. Publikációk jegyzéke	73
12.1. Az értékezés témájához kapcsolódó közlemények	73
12.2. Egyéb közlemények	73
12.3. Idézhető absztraktok	74
12.4. Az értékezés témájában elhangzott előadások, poszterek.....	75
12.5. Egyéb előadások, poszterek	76
13. Köszönetnyilvánítás	79
14. Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények másolatai	80

1. Rövidítések jegyzéke

3D	Három dimenzió
AMD	Időskori maculadegeneratio (Age-related macular degeneration)
CCT	Centrális szaruhártya vastagság (Central corneal thickness)
CI	Konfidencia intervallum
CT	Computer tomográf/ia
FDA	Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (Food and Drug Administration)
FLAG	Fluorescein angiográfia
GCL	Ganglionsejt réteg (Ganglion-cell layer)
HD-OCT	High-definition (nagy felbontású) optikai koherencia tomográf (a Zeiss Cirrus HD-OCT márkajelzésű OCT-re vonatkozik)
HRA	Heidelberg retina angiograph (Heidelberg Engineering)
HR-OCT	Nagyfelbontású optikai koherencia tomográf (High-resolution OCT)
ICG	Indocianin zöld angiográfia (Indocyanin-green angiography)
ILM	Membrana limitans interna (Internal limiting membrane)
INL	Belső nuclearis réteg (Internal nuclear layer)
IPL	Belső plexiformis réteg (Internal plexiform layer)
IRM	Belső retina felismerési hiba (inner retinal misidentification)
IS/OS	Photoreceptor külső/belső szegmens határa (Inner segment/outer segment junction)
MRI	Mágneses rezonancia (Magnetic resonance imaging)
NPRD	Nem proliferatív retinopathia diabetica
OCT	Optikai koherencia tomográfia (eljárás), Optikai koherencia tomográf (eszköz). A rövidítés mindkettőre vonatkozik.
OCT2000	Második generációs OCT (Zeiss)
OCT3	Harmadik generációs OCT (azonos a StratusOCT márkajelzésű eszközzel - Zeiss)
OCT-CCT	OCT által meghatározott centrális szaruhártya vastagság
ONL	Külső nuclearis réteg (Outer nuclear layer)
OPL	Külső plexiformis réteg (Outer plexiform layer)
ORM	Külső retina felismerési hiba (Outer retinal misidentification)

PRK	Photorefraktív keratectomia
PRD	Proliferatív retinopathia diabetica
RNFL	Retinális idegrostréteg (Retinal nerve fiber layer)
RPE	Retinális pigmentepithelium
RD	Retinopathia diabetica
SD	Standard deviáció
SD-OCT	Spectral-domain optikai koherencia tomográf/ia
TD-OCT	Time-domain optikai koherencia tomográf/ia
UBM	Ultrahang biomikroszkópia
UH	Ultrahang

2. Bevezetés

Az optikai koherencia tomográfia (OCT) technológiájának alkalmazása alig húsz éves múltra tekint vissza. Puliafito és Fujimoto 1982 óta folytattak kísérleteket, az első sikeres in vivo méréseket pedig 1991-ben Huang és mtsai. végezték.¹

Az első szemészeti használatra készített prototípus a New England Eye Centerbe került (Tufts-New England Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA) és az első in vivo klinikai vizsgálatok 1993-ben kezdődtek el. 1994-ben a technológiát szabadalmaztatták és a szabadalom a Humphrey Instruments (a Carl Zeiss Meditec részlege) tulajdonába került. Ezt követően az eljárás gyorsan a figyelem középpontjába került, és szemfenéki alkalmazhatóságának alapjait 1995-ben Hee, Puliafito és mtsai. írták le.² Az első kereskedelmi OCT készülék 1996-ban jelent meg a piacon Zeiss OCT néven. A második generációs készülék (Zeiss OCT2) 2000-ben került forgalomba. Az eljárást a klinikum csak a harmadik generáció (StratusOCT) megjelenésével 2002-ben fogadta be. 2004-től az OCT kezd a szemészeti alapellátás részévé válni, amit a 2006-ban eladott 6000 StratusOCT is jelez. A negyedik generációs technológia megjelenését követően 2006-ban számos vállalat elkezdte saját OCT készülékének piacra bocsátását (lásd később).

Az OCT szemészeti alkalmazásáról azóta számos (köztük több magyar szerzőtől származó³⁻¹²) közlemény jelent meg, az eszköz a szemészeti gyakorlatban széles körben elterjedt és a szemfenéki diagnosztikus palettát, valamint a kivizsgálások stratégiáját is jelentősen formálta.

Az eszköz megjelenésekor hiánypótló technológiát jelentett a szemészeti diagnosztikában a hagyományos direkt- és indirekt ophthalmoscopya, az ultrahang, a computer tomográfia (CT), a mágneses rezonancia tomográfia (MRI), a fluoreszcen angiográfia (FLAG), indocyanin zöld angiográfia (ICG), a scanning laser ophthalmoscopya mellett. Különlegességét az adja, hogy fényforrás alkalmazásával nagy felbontású, keresztmetszeti képeket készíthetünk, amelyeken az eltérő optikai denzitású területek egymástól elkülöníthetők.¹ Ennek eredményeként in vivo, non-invazív módon

fénymikroszkópos feloldóképességű információhoz juthatunk, ezért sokan az eljárást „optikai biopszia” néven említik.

A jelenlegi szemészeti gyakorlatban szélesebb körben elterjedt technológia a time-domain OCT (TD-OCT), amelynek a neve abból adódik, hogy a mélységi információt - a fényvisszaverődések lokalizációját a referencia tükör mozgásának időbeli információjából számítja.^{1,13}

A technológiával kapcsolatos egyik legjelentősebb fejlesztés a közelmúltban leírt spectral-domain OCT (SD-OCT), amelynél az időeltérés helyett a fényforrás hullámhosszának változtatásával határozható meg a fényvisszaverődés térbeli pozíciója. Az SD-OCT egyetlen axialis felvétel során gyűjt össze minden információt, a mintáról és a rögzített referencia tükörről visszavert fénysugarak interferenciája frekvencia spektrumának matematikai elemzésével. Ennek eredményeképpen a mintavételi idő jelentősen lerövidül és nagymértékű sebesség- és felbontásbeli növekedést lehet elérni.¹⁴⁻¹⁸

Kisebb mértékben terjedt el az OCT technológia az elülső szegmens vizsgálatában, de erre is láthatunk példákat. Az elülső szegmens OCT vizsgálatáról először 1994-ben Izatt és mtsai számoltak be.¹⁹ Rendszerük fényforrásának hullámhossza valamivel rövidebb volt, mint a retina vizsgálatához készített rendszerek esetében, és kb. 10 µm-es axiális felbontással rendelkezett, viszont az elülső csarnokzug és az iris mögötti területek nem voltak jól láthatóak. A jelenleg kereskedelmi forgalomban lévő elülső szegmens OCT-k (pl. Visante - Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, California) nagyobb hullámhosszú (1310 nm) fényforrást alkalmaznak némi felbontásbeli veszteség árán az irisbe és a csarnokzugba való jobb penetráció érdekében.²⁰⁻²² Az elülső szegmens OCT felhasználásáról magyar szerzők is beszámoltak.²³

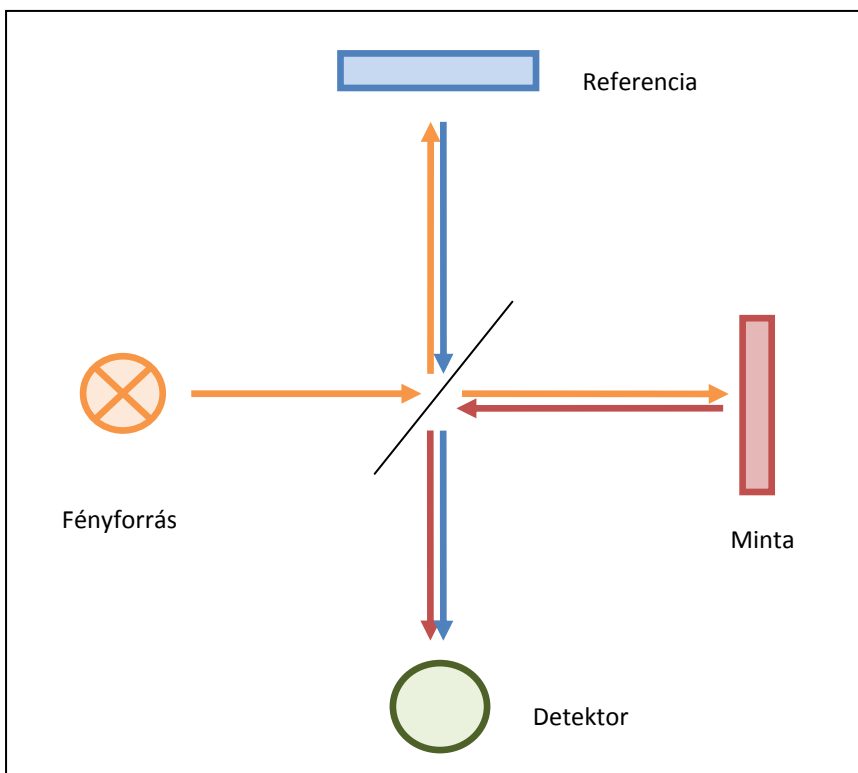
Az OCT gyors fejlődése, a szemészeti szakma érdeklődése és a technológia hatása a szakterületre a publikációk és a citációk hihetetlen mértékű növekedésével is lemérhető. A 2000. évben kb. 200 rangos publikáció jelent meg a témában, ez a szám 2006-ra 800-ra, 2008-ra kb. 4000-re emelkedett. 2000-ben az OCT témájú cikkeket 1000-szer

idézték, 2006-ban 10.000-szer. Érdekesség, hogy a témában keletkezett összes cikk közel fele szemészeti lapban jelent meg, ami mutatja, hogy milyen nagy hatással volt a technológia erre a szakmára. A publikációk további 25%-a optikai szaklapban jelent meg, ami jelzi, hogy a kifejlesztés óta is számos technikai újítás történt.²⁴⁻²⁶ Szintén a klinikum igényének növekedését mutatja, hogy a nemrégiben bevezetett negyedik generációs technológiát használó kereskedelmi készülékek gyártását több cég is megkezdte.

2.1 Time-domain OCT

2.1.1. Az OCT működésének alapelvei

Az OCT működésének elve hasonlít az ultrahangéhoz. Az ultrahangnál jelentősen magasabb hullámhosszú fény (elektromágneses hullám) alkalmazása azonban nagyobb felbontást eredményez. Nincs szükség kontakt médiumra, mert a szövetek és a levegő közötti törésmutató (optikai impedancia) nem olyan nagyságrendű, mint az akusztikus impedancia az ultrahang esetében. A fény sebessége azonban az ultrahangnál százötvenezereszer nagyobb, ezért a reflexiók direkt módon nem mérhetők. Az OCT technológia az „alacsony koherenciájú interferometria” elvén alapul. Ennek során a szemből visszaverődő – és a számunkra fontos jelet hordozó – fény interferál egy másik fénysugárral, amelynek megtett útja ismert (referencia fény). Az eljárás alapja a Michelson-interferométer (1. ábra).

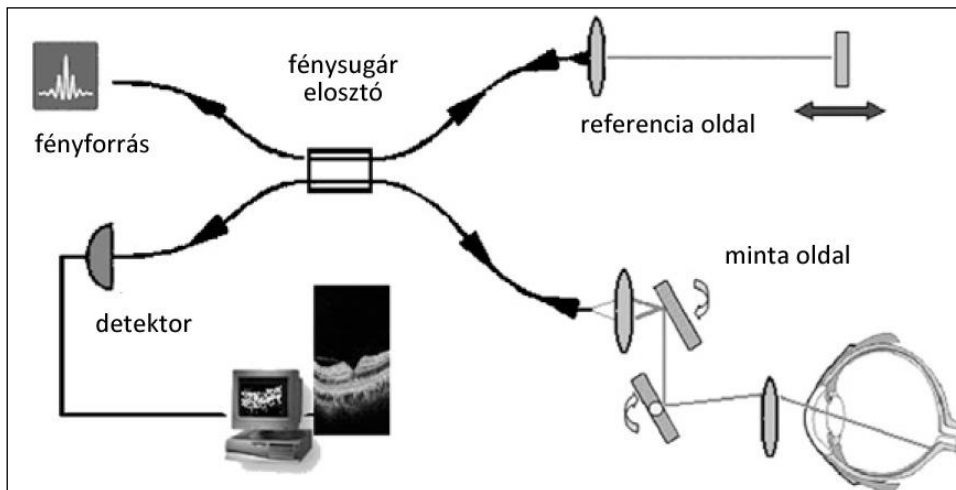


1. ábra A Michelson-interferométer vázlatos rajza (saját szerkesztésű ábra).

Ebben az interferométerben a kibocsátott fény 50-50 százalékát egy félig áteresztő tükör két irányba bontja szét a referencia útvonal és a minta útvonal irányába, majd a visszaverődő fénysugarakat újra egyesíti, és a detektorba juttatja. A minta oldal rögzített, az referencia oldal mozgatható. Amikor a referencia mozog, a detektor rögzíti az interferenciás mintázatot. Interferencia azonban csak akkor következik be, ha a fénynek a két útvonalon megtett hossza közötti különbsége kisebb, mint a fényforrás egy jellemző tulajdonsága, az ún. koherencia hossz (coherence length). A koherencia hossz a fény hullámtartományától függ.

Monokromatikus fényforrások (közel egyetlen hullámhosszal jellemezhető fény) nagy koherencia hosszúsággal rendelkeznek, ennek következtében nagy útvonalbeli különbségek esetén is jelentkezik interferencia.

Alacsony koherenciájú fényforrás (pl. több hullámhosszal jellemezhető széles spektrumú fény) alkalmazásakor a koherencia hossz nagyon kicsi is lehet. Minél kisebb a koherencia hossz, annál jobb a felbontás. Az OCT-ben használt fényforrások koherencia hossza jellemzően 20 és 1 μm közötti.

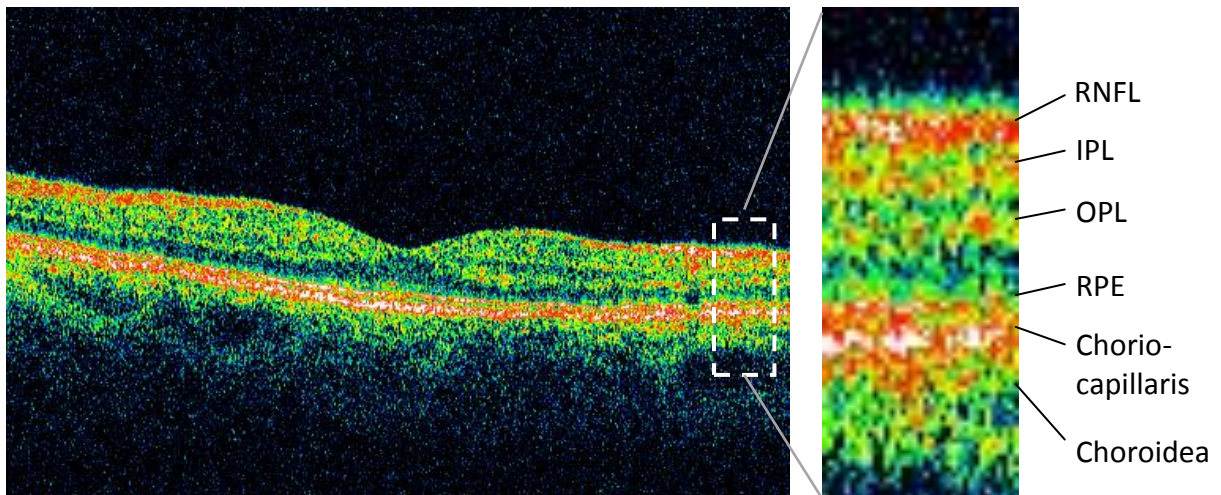


2. ábra Száloptikás OCT vázlatos rajza (van Velthoven²⁷ ábrája alapján).

A 2. ábra a száloptikás OCT vázlatos elrendezését mutatja. A referencia útvonalon elhelyezett tükör mozgatható (ezáltal a megtett út változtatható) és a fentiek értelmében interferencia akkor következik be, ha a retináról visszavert- és a referencia fény megtett útvonalának hossza között a különbség kisebb, mint a koherencia hossz. Ha az

interferencia létrejön a detektorban és a referencia útvonal hossza ismert, a minta útvonal hossza és ennél fogva a fényvisszaverő struktúrák pozíciója a koherencia hosszon belüli pontossággal kalkulálható. Az útvonal hosszának ezen meghatározását koherencia kapuzásnak (coherence gating) hívjuk.

Az ultrahang vizsgálatban elterjedt terminológiát követve, a mélységi reflektivitásbeli eltéréseket jellemző leképezést A-scannek, a sorozat A-scanekből létrehozott longitudinális OCT felvételt B-scannek nevezzük. A keletkezett képen az eltérő optikai tulajdonságú struktúrák közötti határfelszínek az optikai reflektivitásuknak megfelelően ábrázolódnak, ezek sötét árnyalatú vagy ún. „hamis színes” kódolás után válnak könnyen értelmezhetővé.



3. ábra Normális szerkezetű macula OCT képe. A kép harmadik generációs TD-OCT készülékkel (StratusOCT) készült. A jobb oldali kinagyított részlet az egyes finom szerkezeti részleteket jelzi (RNFL: retinális idegrost réteg, IPL: belső plexiformis réteg, OPL: külső plexiformis réteg, RPE: retinális pigment epithelium). (Az ábra a szerző saját anyagából származik.)

A képen a világosabb árnyalatok (fehér, sárga, piros) az erősebben fényvisszaverő-, a sötétebb árnyalatok (fekete, kék) a kevésbé visszaverő területeket jellemzik.

A kapott képeken utófeldolgozást és/vagy kvantitatív analízist végezhetünk. A retina vastagság meghatározásához a rendszer a magasabb optikai reflektivitásuk alapján azonosítja a retina külső- és belső határait, a retinális pigment epitheliumot (RPE) és a retinális idegrostréteget (RNFL).

Mivel a fény nagy része az optikailag nem-, vagy kevésbé áteresztő felületeken (pl. pigmentepithelium, choriocapillaris) elnyelődik, az eljárás szöveti penetrációja jelentősen alatta marad az ultrahangénak, és a fény terjedését akadályozó tényezők fennállása esetén (pl. üvegtesti vérzés, denz cataracta) nem-, vagy csak korlátozottan alkalmazható.

2.1.2 A time-domain OCT alkalmazása

Az ún. harmadik generációs TD-OCT készülék a StratusOCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA,USA). Az általa készített B-scan 512 A-scanból épül fel 1.3 másodperc alatt.^{1, 13, 28, 29} Az ún. gyors (fast) üzemmódban 6 radiális vonal készül összesen 768 A-scanból, 1.9 másodperc alatt.³⁰

A keresztmetszeti felvételen a vizsgált személy töröközegeinek tisztaságától függően³¹,³² legalább 7-8 retinális réteg elkülöníthető, axialis felbontása közelítőleg 10 µm.

A hat radialis felvétel mentén a retina vastagsági értékek mérhetők, a felvételek közé eső területeken az értékeket a rendszer interpolációval számítja ki.³⁰

A time-domain OCT egyszerű használata, hozzáférhetősége miatt rendkívül hasznosnak bizonyult a klinikai gyakorlatban az alábbi esetekben:

Folyadék jelenlétének kimutatása

- intraretinális: fokális vagy diffúz oedema
- subretinális: serosus retinaleválás, pigment epithelium leválás

Vitreoretinális felszín

- epiretinális membrán
- vitreoretinális trakció
- pseudo-foramen maculae luteae
- macula foramen
- retinoschisis
- retina leválás

Retinopathia diabetica

- kemény és lágy exsudatumok
- vérzések
- macula oedema: diffúz, cystoid
- proliferatív retinopathia

Időskori maculadegeneráció (AMD)

- drusen
- száraz AMD
- nedves AMD
- serosus pigment epithelium leválás
- vérzéses leválás
- pigment epithelium szakadás
- chorioidea érújdokképződés
- disciform heg

Glaucoma

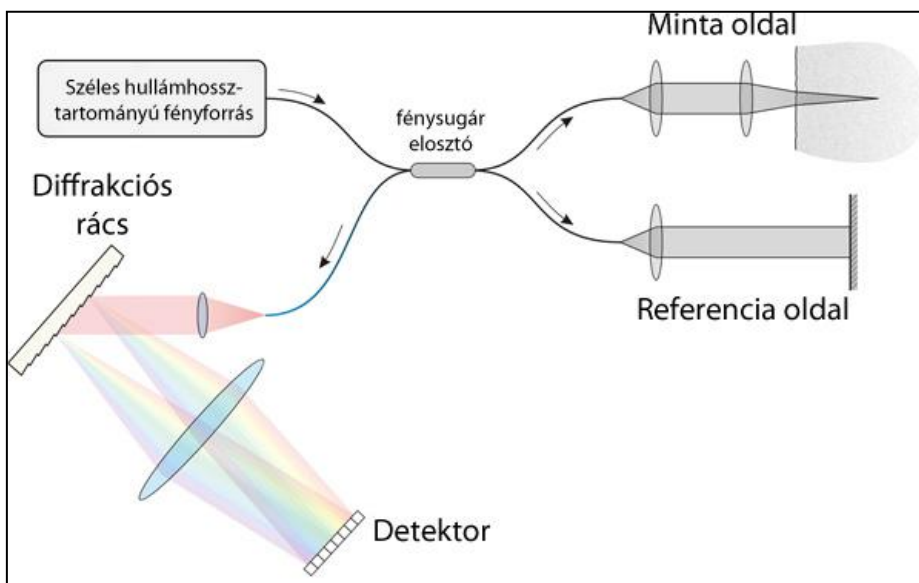
- retinális idegrost réteg vastagság és térkép
- látóidegfő paraméterek

Noha a fluorescein angiográfia továbbra is az arany standard maradt a retinális vasculopathiák és a macula oedema vizsgálatában, az OCT rendkívül hasznos a változások (különös tekintettel a retinavastagság^{5, 6, 33-35}, a cysták méretének és a serosus leválás mértékének) megítélésében. A módszer jóllehet nem helyettesíti a FLAG vizsgálatot, sok esetben kiválthatja és segítséget nyújthat szükségességének ill. sürgősségének megítélésben.³⁶

2.2. Spectral-domain OCT

2.2.1 A spectral-domain OCT alapelvei

A SD-OCT alapelve hasonló a TD-OCT-hez, de az mintavételben és a jelfeldolgozásban lényeges különbségek vannak. A referencia tükör ebben a rendszerben nem mozog - állandó helyzetű. Az interferenciás mintázatot egy rácsrendszer osztja szét frekvencia komponensekre és minden egyes komponenst a detektor egyidejűleg érzékel. A detektor ebben az eszközben egy ún. töltéscsatolt eszköz (charged-coupled device - CCD), amely felületén sok fényérzékelő elektródával rendelkezik. Ezen fotodetektorok mindegyike bizonyos hullámhossz tartományra érzékeny. ^{16-18, 37} A jeltől érkező összes érzékelt frekvencia Fourier-transzformáció után megfelel a szövet adott mélységének, ezáltal minden A-scan minden egyes pontja egyidejűleg detektálható. A módszer a mintavételi sebességet igen nagy mértékben megnöveli. Több A-scan longitudinálisan felvéve a TD-OCT-hez teljesen hasonló módon B-scanhez jutunk. A már említett Fourier-transzformáció alkalmazása miatt az SD-OCT technológiát gyakran Fourier-OCT-ként említik. A 4. ábra az SD-OCT rendszer sematikus ábrázolását mutatja.

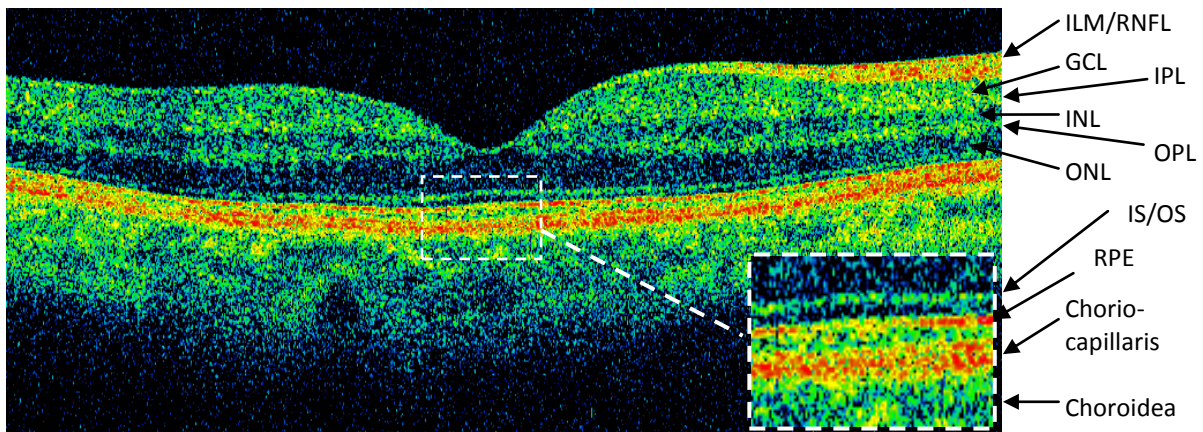


4. ábra Az SD-OCT sematikus ábrája (OBEL³⁸ ábrája alapján).

A SD-OCT legnagyobb előnye a TD-OCT-vel szemben a mozgó alkatrészek hiánya (a referencia tükör helyzete állandó) és az ebből adódó megnövekedett felvételi sebesség. A korábban említettekhez hasonlóan az axiális felbontás a felhasznált fényforrás tulajdonságán (koherencia hossz) múlik. A transzverzális felbontást a fénysugár szélessége határozza meg. Ez utóbbit a fénysugarat kibocsátó rendszer optikai tulajdonságai és a szemgolyó optikai módosító tényezői (törőközegek) befolyásolják.

2.2.2. A spectral-domain OCT alkalmazása

A SD-OCT rendszer rendkívül nagy sebességgel és nagy felbontásban képes felvételeket készíteni a kép minőségének romlása nélkül.³⁹



5. ábra Normális szerkezetű macula OCT képe. A kép negyedik generációs SD-OCT készülékkel (Cirrus HD-OCT) készült. A jobb alsó sarokban látható kinagyított részlet a retina külső határoló rétegének egyes finom szerkezeti részleteit jelzi. (Az ábra a szerző saját anyagából származik.)

Rövidítések: ILM: membrana limitans interna, RNFL: retinális idegrost réteg, GCL: ganglionsejtréteg, IPL: belső plexiformis réteg, INL: belső nuclearis réteg, OPL: külső plexiformis réteg, ONL: külső nuclearis réteg, IS/OS: photoreceptor külső/belső szegmentum határa, RPE: retinális pigment epithelium.

A 1. táblázat néhány, jelenleg kereskedelmi forgalomban lévő SD-OCT készülék tulajdonságait mutatja be a teljesség igénye nélkül.

1. táblázat Néhány kereskedelmi forgalomban kapható SD-OCT készülék technikai jellemzője.*

Készülék	Gyártó	Axialis felbontás (mm)	Transverzális felbontás (mm)	Sebesség	Egyéb
RTVue OCT	OptoVue	5	15	26 000 A-scan/s	szub-szegmentálás, elülső szegmens modul
Cirrus HD-OCT	Carl Zeiss Meditec	5	25	27 000 A-scan/s	ILM és RPE szegmentálás
Spectralis OCT	Heidelberg Engineering	3.5	14	40 000 A-scan/s	szemmozgás követés, automatikus újra-szkennelés, infravörös kép
Spectralis OCT+ HRA	Heidelberg Engineering	3.5	14	40 000 A-scan/s	a fentiek+ vörösmentes kép, autofluoreszcencia, FLAG és ICG
SOCT Compernicus HR	Optopol Technology SA	3	12–18	55 000 A-scan/s	RAPD detektálása, retinális keringés Doppler analízise
Spectral OCT SLO	OPKO Instruments / OTI OPKO Health	5–6	15	27 000 A-scan/s	szimultán SLO és mikroperimetria
3D OCT-1000	Topcon Medical Imaging Systems	6	20	18 000 A-scan/s	funduskamerával kombinált OCT
Bioptigen SDOCT	Bioptigen	4.5	10	20 000 A-scan/s	hordozható

*Gabriele és mtsai közleménye alapján.⁴⁰

Rövidítések: HRA: Heidelberg retina angiograph, FLAG: Fluorescein angiográfia, ICG: indocyanin zöld, ILM: membrana limitans interna, RAPD: relatív afferens pupilláris defektus, RPE: retinális pigmentepithelium, SLO: scanning laser ophthalmoscope.

Ezekben a készülékekben a scannelés sebessége: 18.000 – 55.000 A-scan másodpercenként. A megnövelt sebesség miatt a felvételek kevésbé érzékenyek az akaratlan szemmozgásokra és nagyobb mennyiségű adathoz jutunk rövid idő alatt. A nagy sebességnek és a sok felvételnek köszönhetően a képeken jellemző tájékozódási pontok azonosíthatóak és ezek segítségével a különböző időben elvégzett mérések azonos helyen végezhetőek el. Az SD-OCT technológia ezen tulajdonsága miatt jobban alkalmas a betegek követésére, mint a TD-OCT.

Egy 55.000 A-scan/másodperc teljesítményű készülék (pl. Copernicus, Optopol Technology, SA) egy 2048 képpontból álló B-scanat kevesebb, mint 0,04 másodperc alatt^{41, 42}, a TD-OCT (ahogy korábban említettük) egy 512 A-scanból álló B-scanat 1,3 másodperc alatt készít el.^{1, 13, 28, 29}

A nagyobb sebességnek köszönhetően B-scan sorozatokat készíthetünk és a felvételsorozatot három-dimenziós (3D) adatkészlet formájában tudjuk is értékelni. A 3D adatkészlet segítségével a kvantitatív analízishez nincs szükség interpolációra, hiszen a vizsgált terület minden egyes pontján tényleges mérések végezhetőek. Másik nagy előnye a 3D adatkészletnek, hogy ezt utófeldolgozás során tetszőlegesen felhasználhatjuk az egyes szöveti struktúrák vizuális modellezésére, rekonstrukciójára. Az eljárás teljesen hasonló a radiológiában használt CT és MRI felvételek rekonstrukciójánál alkalmazottakhoz.

3. Hátér és irodalmi áttekintés

3.1. Illesztési műtermékek retinopathia diabeticában szenvedő betegek OCT felvételein

3.1.1. Illesztési műtermékek OCT felvételeken

OCT felvételeken a retina vastagság meghatározása a következőképpen zajlik: Az individualis felvétel elkészülése után a rendszer azonosítja a retinális pigmentepitheliumot (RPE) és az idegrostréteget (RNFL). Az azonosítás a rétegek optikai reflektivitása alapján történik (lásd: 11. oldal). Az azonosított rétegeket folytonos fehér vonal jelzi a képeken.

A jelenleg kereskedelmi forgalomban kapható és legszélesebb körben elterjedt StratusOCT készülék a retina vizsgálatához (Retinal Thickness Map analízis) alapértelmezésben 6 radiális felvételt készít, és a felvételi vonalak közötti területeken a vastagsági értékeket interpolálja. Ezen analízis protokoll segítségével a retina vastagsága és térfogata is mérhető. A kapott vastagság- és térfogat értékek reprodukálhatók⁴³ és fontosak lehetnek a diagnózis, vagy a betegség követése szempontjából.

Bizonyos esetekben azonban a számítógépes szoftver a retina határait hibásan ismeri fel.

Ez a hiba az alábbi okok miatt következhet be:

1. A retina patológiás elváltozásai abnormálisan alacsony vagy magas reflektivitást, vagy árnyékolást eredményeznek és ezek hibás határfelismeréshez vezetnek.
2. A szem törőközegeinek csökkent transzparenciája esetén a retináról visszaverődő jel erőssége (signal strength) alacsony. Ilyen esetekben az egyes rétegek elkülönítése a szoftver számára meglehetősen nehéz, gyakran egyáltalán nem is lehetséges.
3. Technikai akadályok, problémák pl. a vizsgált személy rosszul kooperál, a vizsgáló személy nem rendelkezik megfelelő gyakorlati tapasztalattal és/vagy rosszul kezeli a készüléket. Ilyen esetekben a műtermékeket a műszer szoftvere okozza és a kvantitatív mérések megbízhatatlanná válnak.

3.1.2. A retinopathia diabetica rövid áttekintése

A retinopathia diabetica a vakság egyik vezető oka. A diagnózis alapja a szemfenék tükrözés és a FLAG, de a közelmúltban az OCT egyre népszerűbbé vált a diagnosztikában és a betegség követésben, különösképpen a macula oedemával járó esetekben.^{33, 44-46}

3.1.2.1. Klasszifikáció, stádiumok

A retinopathia diabetica (RD) két stádiumra osztható. A korai stádium a nem proliferatív a későbbi, előrehaladott stádium a proliferatív retinopathia diabetica.⁴⁷ Macula oedema a retinopathia diabetica bármelyik stádiumában előfordulhat.

3.1.2.1.1 Nem proliferatív retinopathia diabetica (NPRD)

A nem proliferatív retinopathiában bekövetkező microvascularis változások a retina határain belül maradnak.

Jellemzőek a microaneurismák, a pontszerű-, a tócsás- valamint a csíktolt intraretinális vérzések. A vérzések alakja attól függ, hogy a retina melyik rétegében helyezkednek el. A középső magvas rétegben pontszerű, az idegrostrétegben csíktolt alakot vesz fel és követi a rostok lefutását. A vérzések helye OCT felvételeken általában jól azonosítható, a vér optikailag erősen reflektív és a mélyebb rétegekben árnyékolást okoz.

A capillárisok fala átépül és növekszik a permeabilitásuk. A microaneurismákból plazma lipoproteinekből álló exsudátumok áramlanak ki. A folyékony komponens felszívódása után a fehér vagy sárgás színű lipid maradékok rakódnak le a külső és belső plexiformis rétegekben. Ezek az ún. kemény exsudátumok. A kemény exsudátumok OCT felvételeken szintén jól azonosítható képletek, mérsékelt árnyékolással (lásd később, 10. ábra).



6. ábra Nem proliferatív retinopathia diabetica. Pontszerű vérzések, microaneurizmák, kemény exsudátumok. (A kép a Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Tömő utcai archívumából származik.)

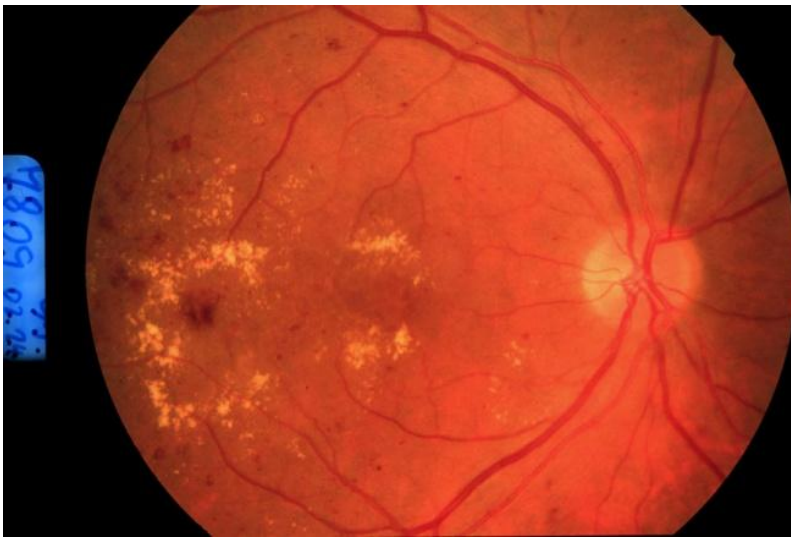
Jellemző lehet még a retina vénáinak dilatatioja és szivárgása, a retina oedema, valamint az intraretinális microvascularis abnormalitások (IRMA – tágult capillarisok, amelyek a kollaterális keringést biztosítják) valamint az idegrost réteg infarktuszok.

A fokozott thrombocytá aggregáció és az endothel proliferáció miatt egyes területek capillárisai elzáródnak és mögöttük ún. nonperfundált (vértelen) területek alakulnak ki. Az NPRD a látási funkciókat két módon károsíthatja. (1) Az intraretinális capillarisok elzáródása a maculában ischaemiát idézhet elő, és (2) a retina ereinek megnövekedett permeabilitása macula oedemát okozhat.

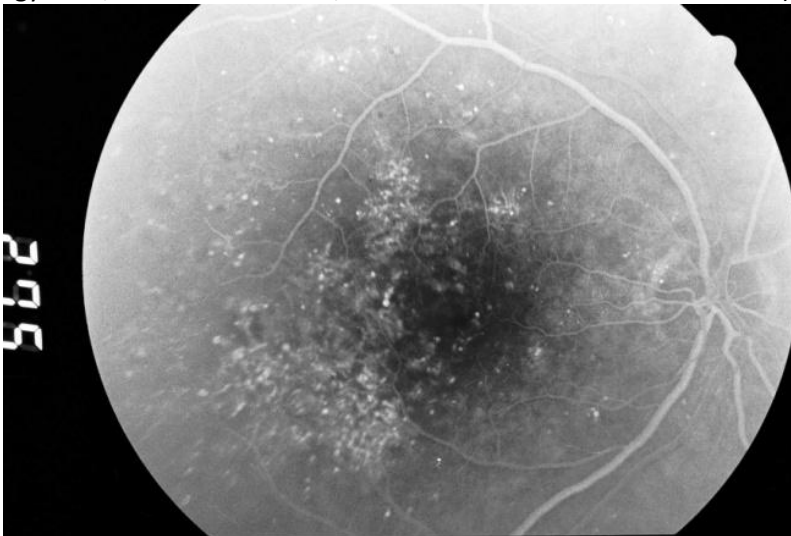
Szubjektív tünetek nincsenek, látászavar a macula oedema kialakulásakor jön létre.

3.1.2.1.2 Macula oedema

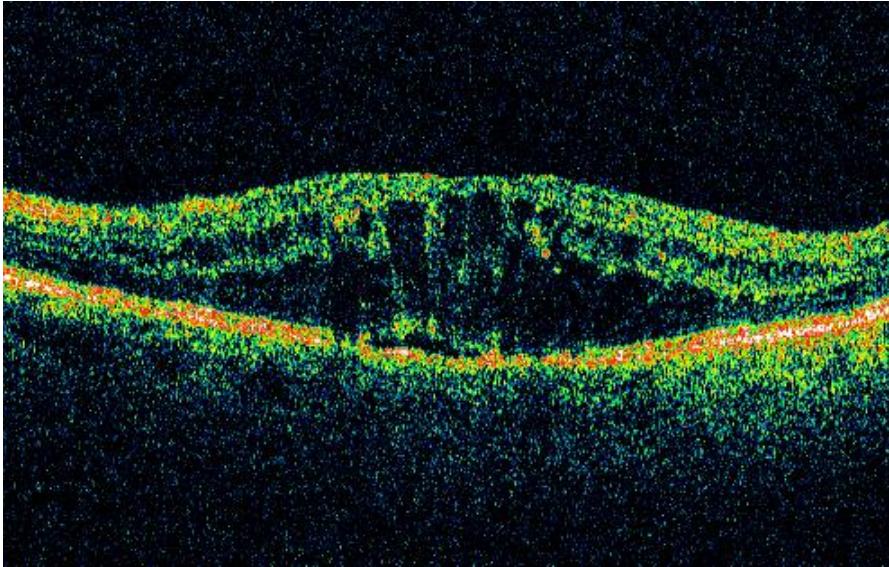
Az oedema oka a capillarisok fokozott átteresztőképessége, amely a szemfenék bármely területén előfordulhat. A maculaoedemát a macula körüli capillaris hálózat permeabilitásának fokozódása okozza. A diagnózis megállapításához általában elég a fundus előtét lencsés réslámpa vizsgálata (7. ábra). A fluoreszcein angiográfia jól demonstrálja a vér-retina barrier defektusát - itt festékkilépést látunk (8. ábra). A közelmúltban az OCT (9. ábra, 10. ábra) bizonyult a legalkalmasabbnak a maculaoedema diagnosztizálásban és pontos követésében.



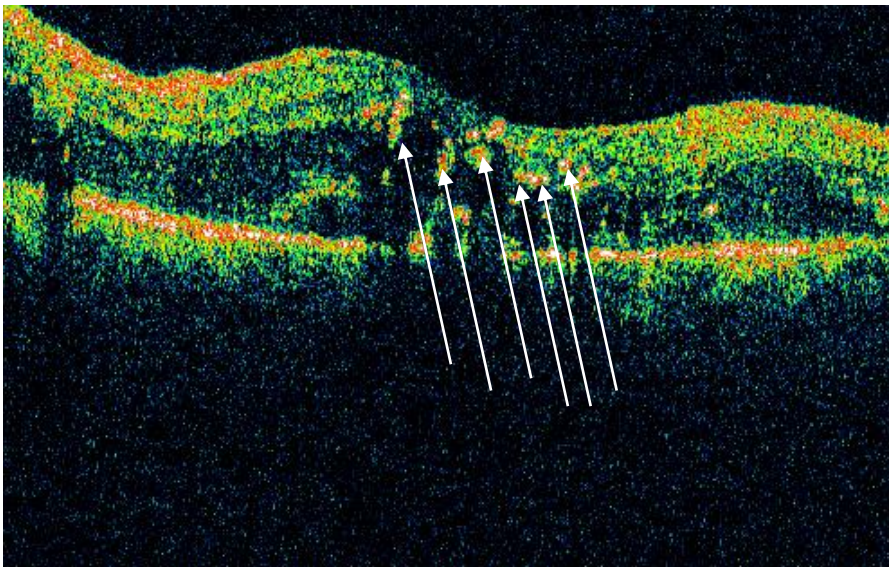
7. ábra Nem proliferatív retinopathia diabetica macula oedemával. (A kép a Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Tömő utcai archívumából származik.)



8. ábra Maculaoedema fluoreszcein angiográfián. Jól láthatóak a microaneurismák, az oedema területét a festékkilépés helye jelzi. (A kép a Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Tömő utcai archívumából származik.)



9. ábra Cystoid macula oedema képe OCT (StratusOCT) felvételen. (A kép a szerző saját anyagából származik.)



10. ábra Macula oedema OCT (StratusOCT) képe kemény exsudátumokkal. Az exsudátumokat kerek, világos (erősen hyperreflektív) színű területek jelzik (nyilak). (A kép a szerző saját anyagából származik.)

A diabeteses macula oedema járhat fokális vagy diffúz retina megvastagodással, exsudátumokkal vagy anélkül. Általában nem éles az átmenet a különböző formák között. Két főbb típust írnak le:

(1) A fokális macula oedemát egyes területeken góckban megjelenő oedema jellemez. Ez a forma szoros összefüggésben van az érsérülésekkel és a gyűrű alakú kemény exsudátumokkal.

(2) A diffúz macula oedemára jellemzőek az intraretinális capillaris eltérések (abnormalitások), amelynek következménye a diffúz folyadék kilépés. A macula területén a retina megvastagodik, csökken transzparenciája, színe opálos jellegűvé válik. Ha az oedema fokozódik, és meggyűlik a külső plexiform rétegben, cystoid macula oedema alakul ki.

Ha a folyadékgyülem körülveszi a foveát, pseudoforamen maculae luteae alakul ki. Fontos megjegyezni, hogy az ál-lyuk kialakulási módja lényegesen eltér a valódi macula lyukétól, amely utóbbiban a tangencionális vitreo-maculáris trakció jelentősége a döntő. Ha a perifoveoláris capillarishálózat elzáródik és a macula vérellátása elégtelen lesz, ischaemiás macula károsodás alakul ki

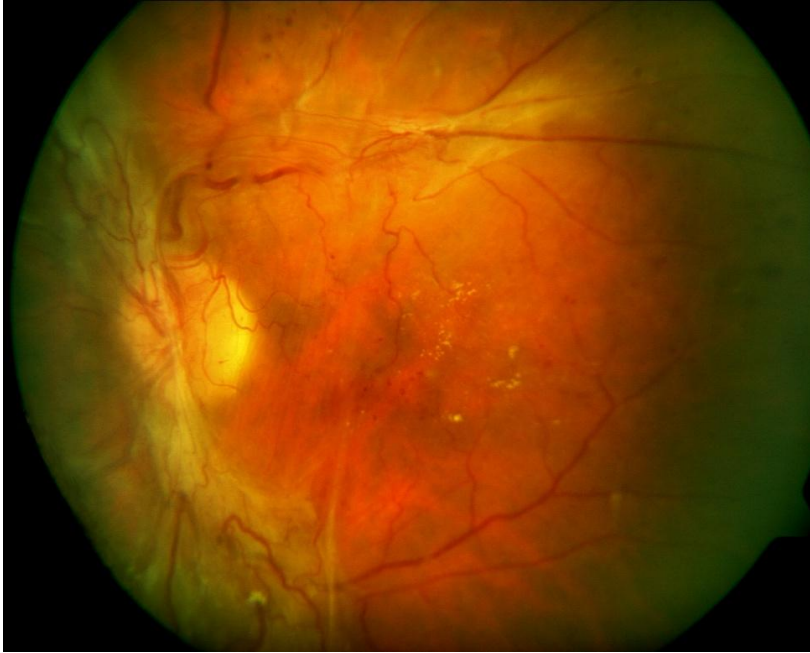
3.1.2.1.3. Proliferatív retinopathia diabetica (PRD)

Ebben a stádiumban a fibrovascularis proliferatív szövet megjelenése jellemző. A proliferáció kiterjedhet a membrana limitans internán kívülre. A neovascularisatio a nagy erek felszínéről indul meg (általában a papilla nervi optici területéről). A érújdonképződés kezdetén finom új erek jelennek meg minimális kötőszövettel, majd az új erek mérete és kiterjedése valamint a fibrotikus komponensek mennyisége nő. Majd ezt követően az új erek regrediálnak és a fibrovascularis proliferáció fennmarad.



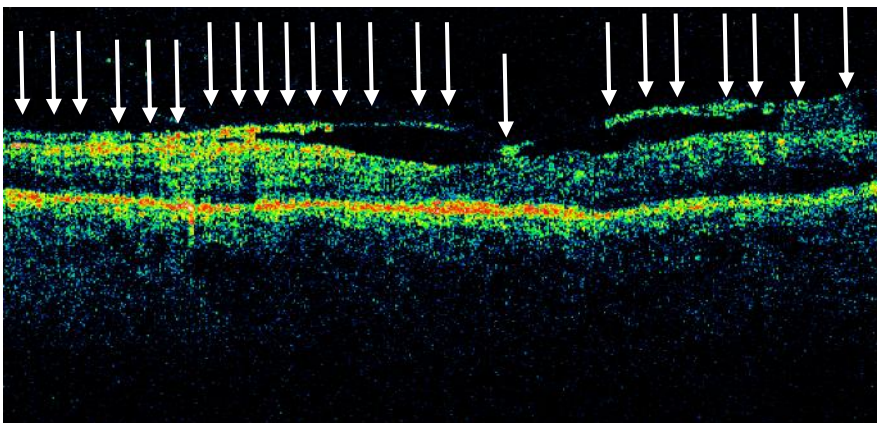
11. ábra Kezdeti proliferáció a papillán, vénák gyöngyfüzéroszerű lefűződése, macula oedema, gyapottépis-gócok. (A kép a Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Tömő utcai archívumából származik.)

A kötőszöveti fibroblastok myofibroblastokká alakulnak, amelyek összehúzódásra képesek. A kötőszövet idővel zsugorodik, amely a proliferatív retinopathia diabetica legsúlyosabb komplikációjának oka. A retinát a rajta megtapadó kötőszövet vongálhatja és idővel tractios ablatiot okozhat. A vongálás miatt a retina ki is szakadhat, a tractios ablatio rhegmatogén retina leválással kombinálódhat.



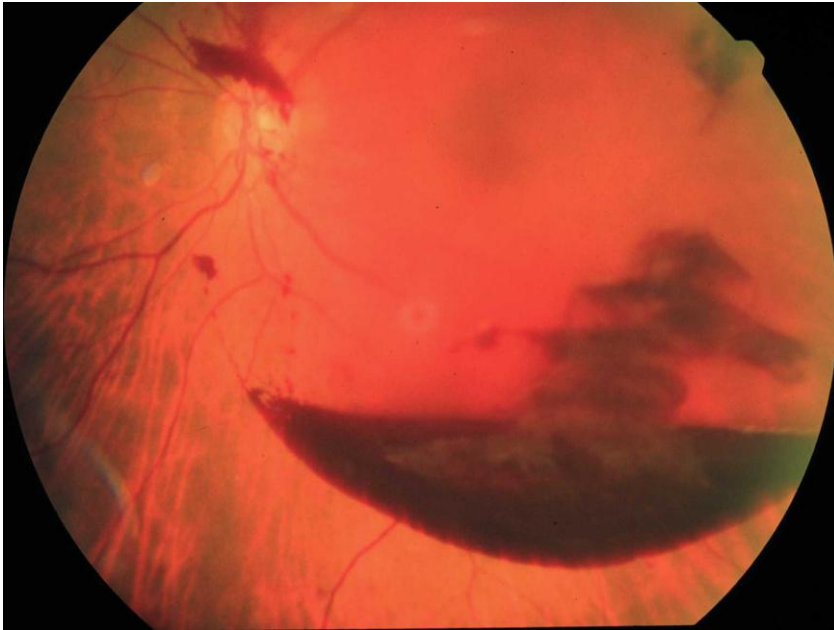
12. ábra Proliferatív retinopathia diabetica. Érujdonképződés a papilla területén. Kötőszöveti proliferáció a nagy erek mentén. (A kép a Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Tömő utcai archívumából származik.)

A fibrovascularis elemek a retina felszínén ill. a retina felszíne előtt (2mm-en belül) OCT-vel jól ábrázolhatók (13. ábra)



13. ábra Proliferatív retinopathia diabetica OCT képe. A retina felszínén megfigyelhető az erősen reflektív membrán (fehér nyilak). (A kép a szerző saját anyagából származik.)

Az újdonképződött erek permeabilitása fokozott, fala törékeny. Gyakoriak a vérzések a membrana limitans interna és a retina többi rétege között, a membrana limitans interna és az üvegtest között, valamint az üvegtest belsejében. (14. ábra)



14. ábra Proliferatív retinopathia diabetica. Üvegtesti és retrohyaloidealis vérzés. (A kép a Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Tömő utcai archívumából származik.)

A proliferatív stádium vége általában a teljes retina leválás, amely vaksághoz vezet. Érújdonképződés nem csak a retinán figyelhető meg, hanem az irisben (rubeosis iridis) és csarnokzugban is, ez secunder glaucomához vezethet.

3.2. Optic pit

Az „optic pit” fejlődési rendellenesség, amelyet először Wiethe írt le.⁴⁸ Ebben az állapotban a papilla nervi optici körülírt, kerek, vagy ovális bemélyedését figyelhetjük meg. A bemélyedés leggyakoribb helye a papilla infero-temporális része, de 20%-ban centrálisan és 10%-ban egyéb helyeken is előfordulhat.⁴⁹ A papilla colobomával szemben az optic pit nem érinti a papilla nervi optici szélét, és a fiziológias excavatio is megtartott.⁴⁹ Serosus retina leválás alakulhat ki, ami gyakran a macula területére is kiterjed (maculopathia).

Az optic pit előfordulása nagyon ritka, incidenciája 1:11.000.⁵⁰

A közelmúlban megjelent OCT-t alkalmazó tanulmányok azt vetik fel, hogy a papilla nervi optici területén összeköttetés van a retina és a subarachnoidealis tér között.⁵¹⁻⁵³ Ezek a vizsgálatok azt valószínűsítik, hogy a folyadék a nervus opticus csatornáján keresztül jut a szenzoros retinába és ott a rétegek schisis-szerű szétválását eredményezi. A retina leválását másodlagos jelenségnek vélik. Egyes tanulmányok a vitreo-retinális trakciónak is jelentőséget tulajdonítanak a retina elemelkedésének kialakulásban⁵⁴, ezt szintén a közelmúltban OCT-vel alátámasztva is igazolták.^{55, 56}

3.3 A centrális szaruhártya vastagság mérése

A centrális cornea vastagság (central corneal thickness - CCT) értéke fontos paraméter keratorefraktív beavatkozások tervezésében és követésében. Glaucoma vizsgálatoknál is nagy jelentősége van, mert a CCT befolyásolja az applanációs tonometria eredményét.⁵⁷⁻⁵⁹

A CCT mérésére sokféle lehetőség áll rendelkezésünkre: ultrahang (UH) pachymetria, ultrahang biomikroszkópia (UBM), konfokális mikroszkópia, scanning slit tomográfia (Orbscan; Bausch & Lomb)^{60, 61}, Scheimpflug kamera (Pentacam; Oculus)^{61, 62} és az optikai koherencia tomográfia (OCT). Az UH pachymetria a jelenleg legszélesebb körben elfogadott módszer - az arany-standard – a CCT mérésére.

Az OCT non-kontakt, non-invazív módszer és eredetileg a fundus vizsgálatára tervezték. Több közleményben azonban bizonyították, hogy a CCT mérésére is alkalmas.⁶³⁻⁷⁰ Ezen vizsgálatok nagy része az OCT2000-es rendszeren készült^{63, 65, 66, 68-70}, vagy szerzőik az analízishez külső programot használtak.⁶⁴

4. Célkitűzések

4.1. Illesztési műtermékek retinopathia diabeticában szenvedő betegek OCT felvételein

Vizsgálatunk célja volt, hogy a retinopathia diabeticában szenvedő betegek OCT felvételein megjelenő, retinavastagság méréseket befolyásoló műtermékek incidenciáját elemezzük.

4.2. Optic pit maculopathia háromdimenziós rekonstrukciója nagy felbontású OCT segítségével

Célunk az optic pit háromdimenziós szerkezetének és a folyadékterének feltérképezése volt, valamint hogy megpróbáljuk meghatározni a szövetközi folyadék eredetét egy esettanulmányon keresztül.

4.3. Centrális corneavastagság mérések OCT-vel és ultrahang pachymetriával egészséges- és PRK-n átesett alanyok esetében

Vizsgálatunk célja volt, hogy egészséges és photorefractív keratectomián (PRK) átesett egyének szemében az OCT-vel és UH pachymetriával mért centrális szaruhártya vastagsági értékeket összehasonlítsuk. Célunk volt, hogy a rendelkezésre álló, kereskedelmi forgalomban kapható OCT rendszert és annak beépített analízis protokolljait használjuk módosítások nélkül. További célunk volt, hogy meghatározzuk az OCT mérések legmegfelelőbb összegzési módját, amellyel egy corneavastagsági értéket hozunk létre. Másodlagos célunk volt az egy ülésben végzett OCT mérések (intrasession) variabilitásának meghatározása.

5. Módszerek

5.1. Illesztési műtermékek retinopathia diabeticában szenvedő betegek OCT felvételein

A vizsgálatot a Helsinki deklaráció etikai normáival összhangban végeztük. Minden résztvevő részletes felvilágosítást kapott és beleegyező nyilatkozatot írt alá.

Hatvannégy diabeteses beteg 116 szemét vizsgáltuk retrospektív módon. A betegeket (36 nőt és 28 férfit) a StratusOCT készülék adatbázisából választottuk ki. A vizsgálatok a Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinikáján készültek egy éven belül (2005-ben). A betegek kiválasztásának a betegségük stádiumát nem vettük figyelembe. A vizsgálatokat 2 gyakorlott vizsgáló végezte (SM, SA). Mindketten több éves gyakorlattal rendelkeztek a StratusOCT kezelésében és mindketten a Vienna OCT Reading Center által minősített OCT operátorok.

Negyvenegy beteget SM, 23 beteget SA vizsgált. A betegek átlagéletkora 69 év volt (minimum: 20, maximum: 79 év).

A vizsgálatokhoz a StratusOCT készüléket (Model 3000, szoftververzió v4.04; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) és annak „Macular Thickness Map” protokollját használtuk. Ebben a protokollban 6 darab, egyenként 6 mm hosszú radiális felvétel készül, egymástól 30° eltéréssel egy automatizált sorozat formájában. Minden felvétel axiálisan 1024, transzverzálisan 512 képpontot tartalmaz.

A vizsgálók minden esetben biztosították, hogy a felvételek jól centráltak legyenek, a felvételi ablakon belül helyezkedjenek el és a beteg fixációja megfelelő legyen. A felvétel centralizációját a felvételi ablakon belül az „optimize z-offset” funkció segítségével értük el. Ha ez utóbbi nem eredményezett megfelelő centralizációt, manuális korrekciót végeztünk. Ha fixációs hibát észleltünk, a műszer fixációs pontját korigáltuk a lehető legjobb foveális centralizáció érdekében. A legjobb képminőség

elérése érdekében minden vizsgálatsorozat előtt az „optimize polarization” funkciót használtuk.

A felvételek elkészítése után minden scant kiértékelünk a „Retinal Thickness (single eye)” protokoll segítségével és megvizsgáltuk, hogy a retina határainak automatikus felismerésében történt-e hiba. Ezeket a hibákat a retina külső/belső határoló rétegeire (RNFL, RPE) helyezett mesterséges vonal hibás illesztése jelzi.

Ha bármilyen illesztési hibát észleltünk, azt műterméknek tekintettük. A műtermékek számát, valamint annak klinikai okát rögzítettük minden esetről. Az összes felvételt ugyanaz a gyakorlott kiértékelő végezte (SM).

Statisztikai módszerek

A műtermékes felvételek számát befolyásoló faktorok vizsgálatára kovariancia analízist végeztünk előre haladó, lépésenkénti változó kiválasztással (forward stepwise variable selection). A műtermékek okának vizsgálatára gyakorisági táblázatot (frequency tables) és kereszttáblázatot készítettünk. A statisztikai analízis az R system Sweave szoftercsomagjával készült (R Development Core Team, Vienna, Austria).⁷¹

5.2. Optic pit maculopathia (esetbemutató)

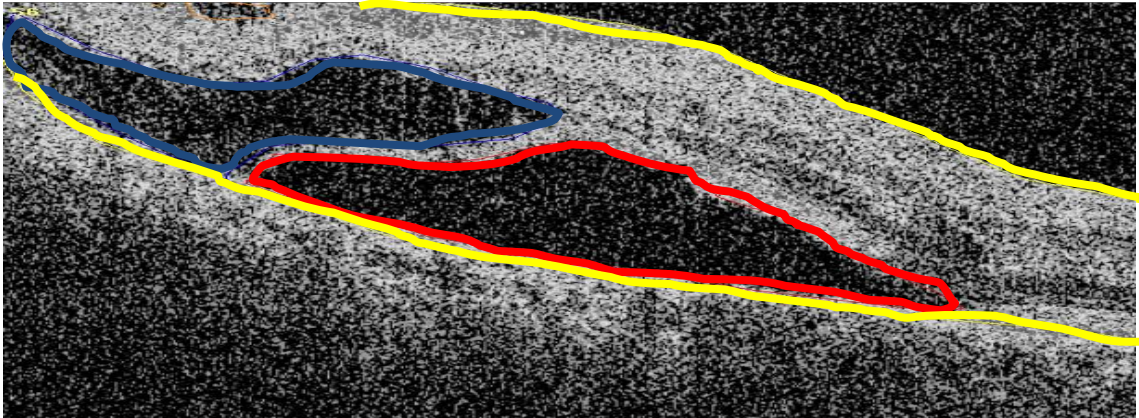
Hetvenegy éves, 1.0-es (20/20-as) legjobban korrigált látóélességgel rendelkező nőbeteg jelentkezett szemészeti vizsgálatra. Metamorphopsiára vagy centrális scotomára utaló panaszt nem említett. A pupillatágításban végzett fundusvizsgálat során az optic pitre jellemző tipikus szemfenéki kép volt látható, amelyet sekély serosus retinaleválás kísért, amely utóbbi nem érte el a foveát.

Fundusfotó (FF 450plus, Carl Zeiss Meditec), FLAG (HRA2, Heidelberg Engineering) és OCT (StratusOCT, Carl Zeiss Meditec) készült a feltételezett diagnózis dokumentálásának céljából. A retinális mikrostrukturális eltérések vizsgálatára egy második generációs spectral-domain OCT-t (HR-OCT, Cirrus prototípus, Carl Zeiss Meditec) használtunk. Két 6 µm axiális felbontású felvételsorozatot (3x1024x4096 ill. 128x512x1024) végeztünk standardizált vizsgálati protokoll szerint.

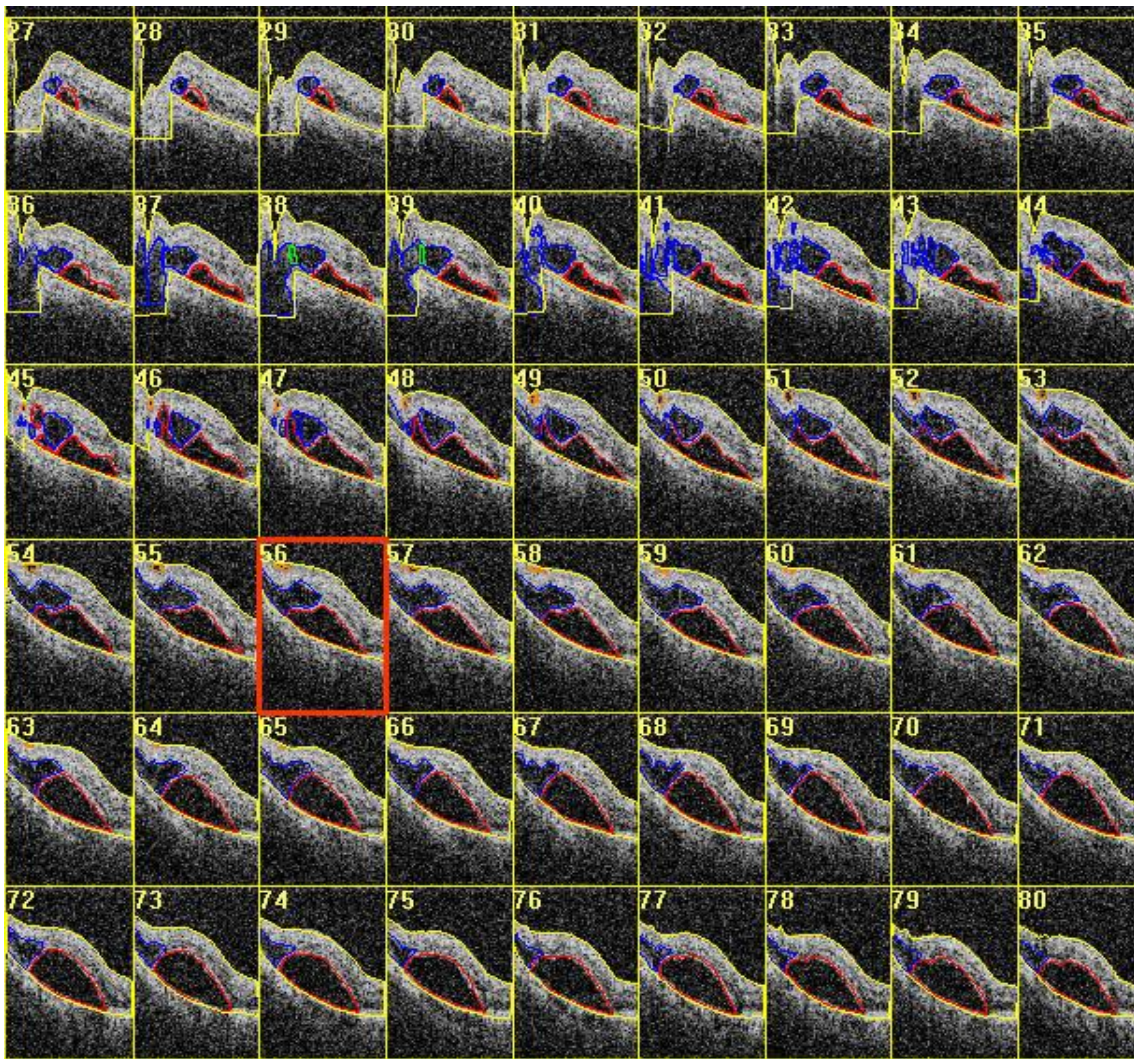
A HR-OCT felvételekből a három, nagy felbontású felvételt demonstrációs célokra és a mikroarchitektúra pontos megjelenítésére, a 128 gyors felvételt pedig 3D rekonstrukciós célokra használtuk fel. A felvételsorozatok elkészítése után az individuális képeket a műszerből exportáltuk és külső program segítségével dolgoztuk fel.

A rekonstrukcióhoz az amerikai Food and Drug Administration (FDA) által is elfogadott képfeldolgozó szoftvert használtuk (3D-Doctor, szoftververzió: V4.0, Able software Corp., Lexington, MA, USA).

Az egyes képek áttekintése után a folyadékterek határait a felvételeken manuálisan, különböző színek alkalmazásával kijelöltük (15. ábra, 16. ábra), majd a szoftver segítségével rekonstruáltuk.



15. ábra Individuális OCT felvétel, manuális szegmentálást követően. Az egyes folyadékterek különböző színekkel vannak jelölve: Kék – intraretinális tér, piros: subretinális tér. A sárga szín a retina határait jelzi.



16. ábra Sorozatszegmentálás. Az előző ábrán látottak, több felvétel esetében.

5.3. Centrális corneavastagság mérések OCT-vel és UH pachymetriával

A vizsgálatot a Helsinki deklaráció etikai normáival összhangban végeztük. Minden résztvevő részletes felvilágosítást kapott és beleegyező nyilatkozatot írt alá.

A prospektív vizsgálatba 20 PRK-n átesett beteget (PRK csoport) és 20 egészséges személyt (kontroll csoport) vontunk be. Minden egyes résztvevő kaukázusi rasszhoz tartozott. Az egészséges személyek vizsgált szemén a legjobban korrigált látóélességnek 1.0-nek (20/20) vagy annál jobbnak kellett lennie negatív szemészeti anamnézissel. Az ametropián kívül bármilyen szemészeti eltéréssel, vagy előzménnyel rendelkező személyeket a vizsgálatból kizártuk. Az összes résztvevő szemészeti vizsgálatban részesült, amely a szemészeti anamnézis és a legjobban korrigált látóélesség felvételéből valamint réslámpás vizsgálatból állt.

A kontroll csoport 12 nőből és 8 férfiből állt, az átlagéletkor 30 év volt (minimum: 19, maximum: 65 év, SD: 10,48). A PRK csoport 10 nőből és 10 férfiből állt, átlagéletkoruk 33 év volt (minimum: 20 év, maximum 58 év, SD: 10,37).

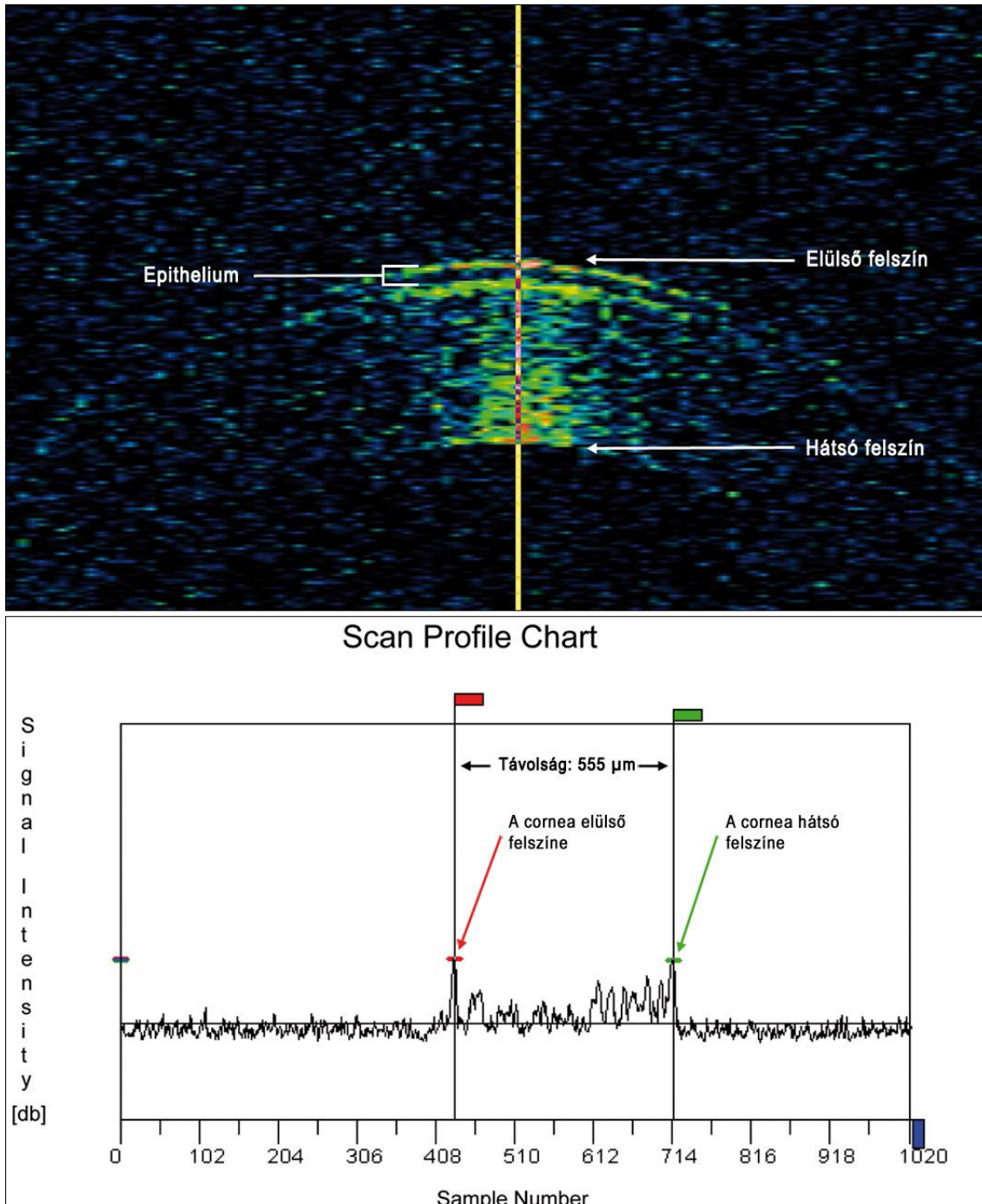
A centrális corneavastagság méréséhez az OCT vizsgálatot StratusOCT model 3000 készülékkel (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA, szoftver verzió 4.0.2 (0056)), az ultrahang pachymetriát Ultrasound Pachometer Model 855 készülékkel (Humphrey Instruments Inc., San Leandro, CA, USA) végeztük.

Minden résztvevőnél az OCT vizsgálatot végeztük először (mindig délelőtt 9.00 és 12.00 óra között) és az ultrahang pachymetriát ezt követően fél órán belül, hogy a corneavastagság diurnális változásának befolyásoló hatását minimalizáljuk.⁵⁸

Öt OCT mérési sorozat készült, köztük 5 perc szünetet hagyva. Minden méréshez a „Fast Macular Thickness” protokollt használtuk, amelyet eredetileg a macula vizsgálatára terveztek. Ez a protokoll hat darab, egyenként 6mm hosszúságú radiális irányú felvételtől áll és 1,92 másodperc alatt készül el. A célzófényt a cornea centrumára, a fókuszt a dioptria-állító korong segítségével az elülső szegmentum külső felszínére állítottuk be.

Az elkészült felvételeket egyenként dolgoztuk fel az OCT készülék beépített „Scan Profile” analízis protokolljának segítségével. Ennek során megkerestük a cornea centrumát (a corneális felvételek legmagasabb pontja – 17. ábra). Ezen az A-scan-en a

cornea elülső és hátsó felszíne a környezettükből leginkább kiemelkedő, magasan reflektív maximumpontként nagyon pontosan azonosítható volt (17. ábra). A két pont közötti távolságot a szoftver automatikusan számolta. Ezt a módszert megismételtük mind a hat felvétel esetében.



17. ábra Individuális corneascan elemzése a StratusOCT beépített „Scan Profile” analízis protokolljának segítségével. A felső képet függőlegesen átmetsző, élénksárga vonal jelzi az alsó képen látható A-scan helyzetét. A cornea egyes részeit szintén megjelöltük.

Az öt felvétel sorozat analizálása után összesen 30 corneavastagsági adathoz jutottuk minden szem esetében. Az OCT méréseket mindig ugyanaz a gyakorlott vizsgáló végezte (SM).

A vizsgálatban az ultrahang pachymetriát tekintettük az arany-standardnak. A méréseket 1 csepp 0.4%-os oxybuprocain-hydrochlorid (Humacain 0.4%, TEVA Magyarország Kft., Budapest) helyi érzéstelenítő alkalmazása után végeztük. Három mérés készült a cornea centrumában az optikai tengelyre merőlegesen, majd a mérések eredményét átlagoltuk. Az ultrahangos méréseket mindig ugyanaz a gyakorlott asszisztenső végezte.

Minden vizsgált szemnél a hat radiális OCT felvételt három módszer szerint összesítettük: az átlag, a súlyozott átlag és a medián alkalmazásával. A legjobb összesítési módszert a mérés megbízhatósága alapján választottuk ki. Mivel a CCT jobb-bal szem korrelációja egy adott személynél nagyon magas (a CCT variabilitása egyes személyek között nagyon nagy az egyes személy jobb-bal szem variabilitásához képest), ezért az analízishez egy részvevőnek csak egy szeméből származó eredményeit használtuk fel. Alapértelmezésben a jobb szem adatait analizáltuk, ha ez nem volt hozzáférhető, a bal szem adatait vizsgáltuk.

Az OCT által meghatározott CCT értékek (erre mostantól OCT-CCT-ként hivatkozunk) szisztematikus hibáit lineáris regresszió alkalmazásával vizsgáltuk, amelyben meghatároztuk a konfidencia intervallumokat, a tengelymetszetet és a meredekséget.

A véletlenszerű hibák (és a variációs koefficiens) valamint a hibák CCT-től való függésének vizsgálatára Bland-Altman analízist végeztünk. Az UH pachymetria – OCT összehasonlításban csak az első sorozat OCT felvételt használtuk fel, mert az általunk későbbiekben javasolt rutinszerű vizsgálatban nem szerepel ismételt vizsgálat. Mivel az OCT-CCT pontossága a normál- és PRK-csoportban különböző lehet, ezért a mérési pontosságot a két csoportban külön-külön határoztuk meg.

Az OCT mérések reprodukálhatóságának megítélésére az OCT-CCT egy sorozaton belüli (intra-session) variabilitását variancia analízis (ANOVA) segítségével számított

standard hibával határoztuk meg. A CCT méréseket a PRK és a normál csoport között két-mintás Student t-próbával hasonlítottuk össze.

A statisztikai analízist az R system Sweave programcsomagjával végeztük (R Development Core Team, Vienna, Austria).⁷¹

6. Eredmények

6.1. Illesztési műtermékek retinopathia diabeticában szenvedő betegek OCT felvételein

Az automata „Retinal Thickness” analízis a vizsgált szemek 64,7 százalékában volt képes megbízhatóan azonosítani a retina határait – ezeket a felvételeket tekintettük műterméktől mentesnek.

A vizsgált szemek 35,3%-ában találtunk műtermékeket. A 2. táblázat mutatja be a műtermékes felvételek számának eloszlását.⁷²

2. táblázat Műtermékek számának eloszlása.

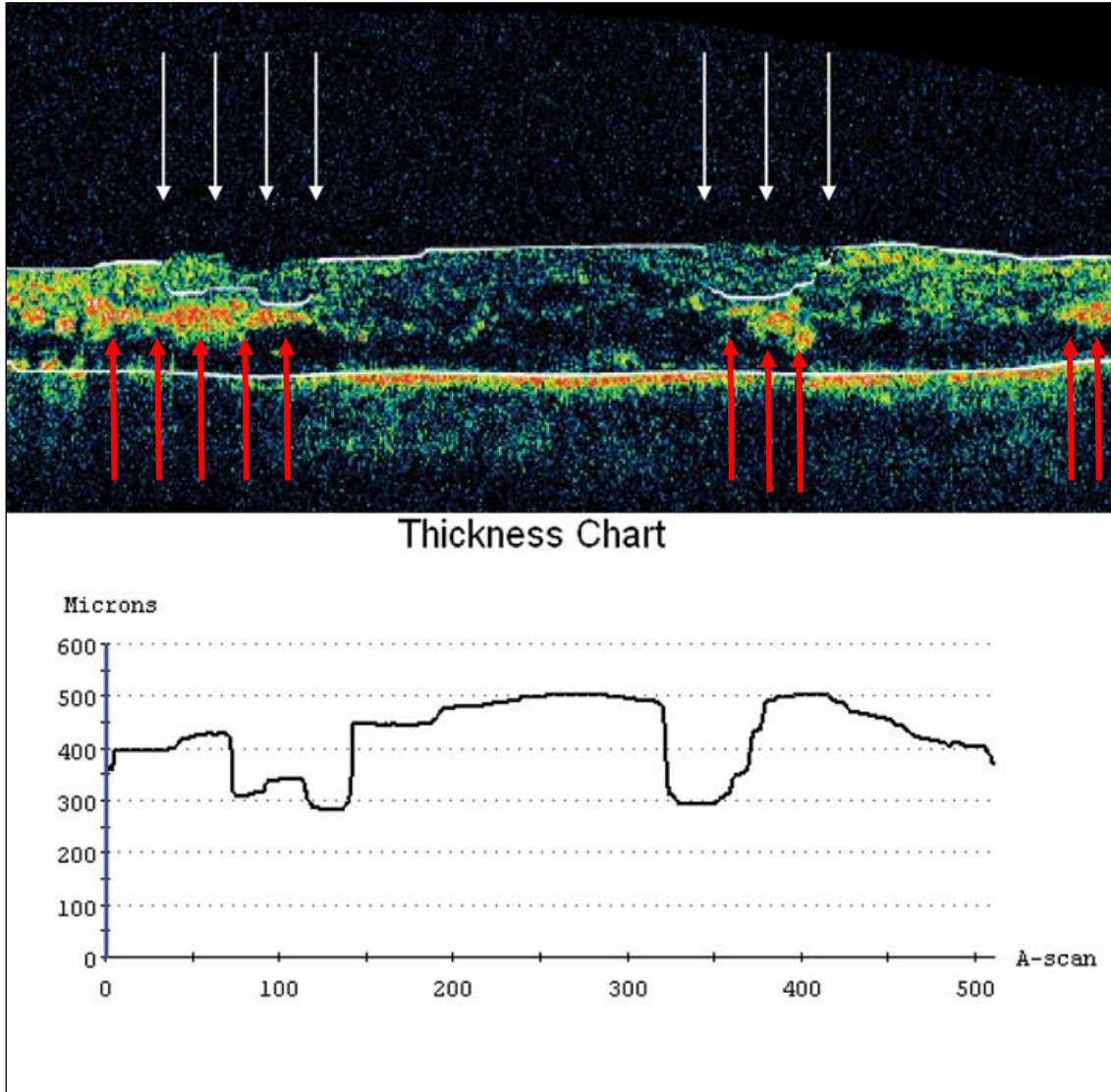
Műtermékes felvételek száma	Szemek száma	Relatív gyakoriság
0 (műtermékmentes)	75	64.7 %
1	23	19.8 %
2	5	4.3 %
3	7	6.0 %
4	1	0.9 %
5	3	2.6 %
6	2	1.7 %

A táblázatból látható, hogy a legtöbb esetben csak egy felvételen fordult elő műtermék.

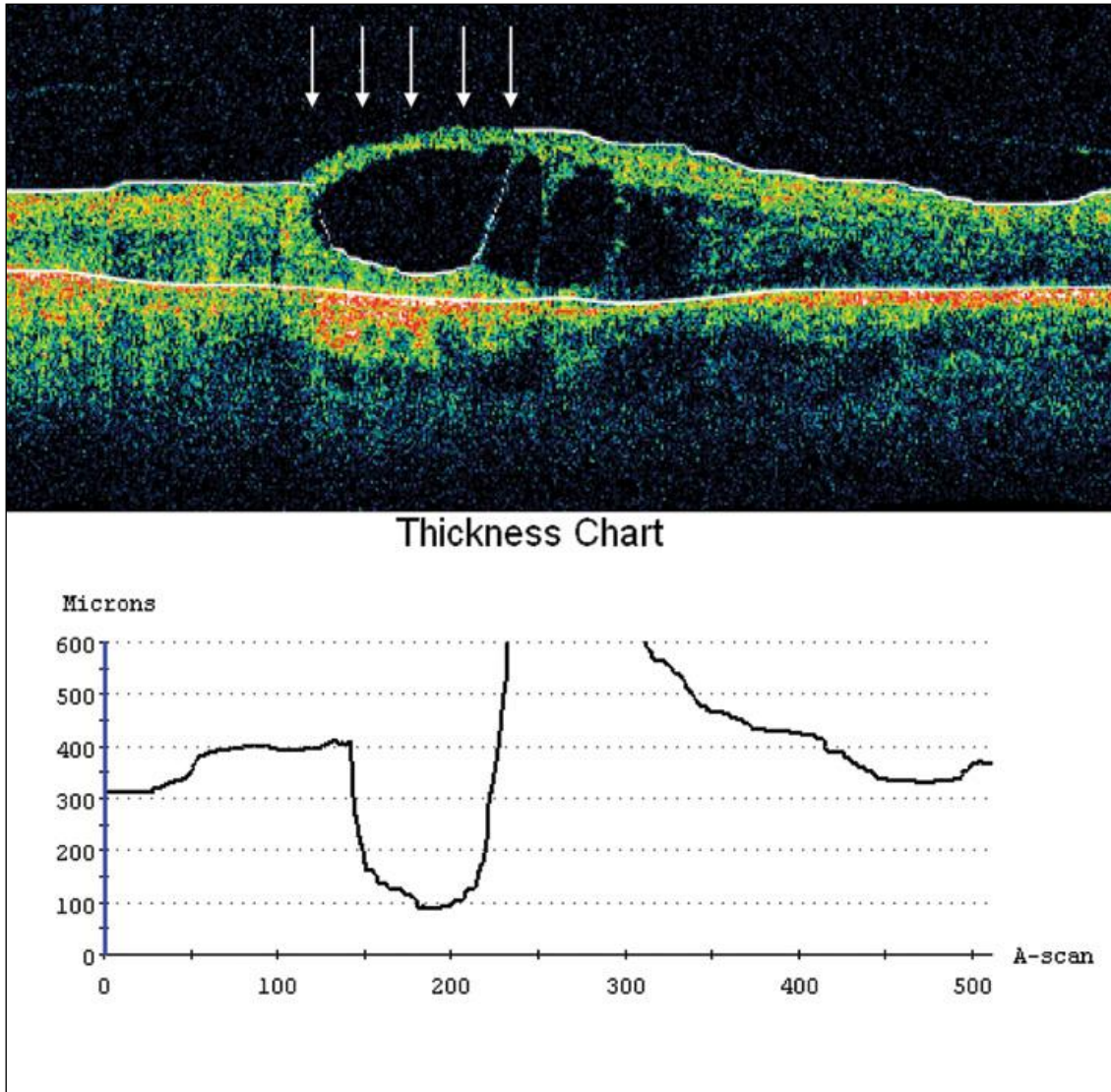
A műtermékek okainak vizsgálatakor négy főbb magyarázatot találtunk:

1. Kemény exsudátumok
2. Cysta képződés
3. Proliferáció (fibrovascularis proliferatív szövetszaporulat)
4. Rossz minőségű felvétel (pl. cataracta miatt)

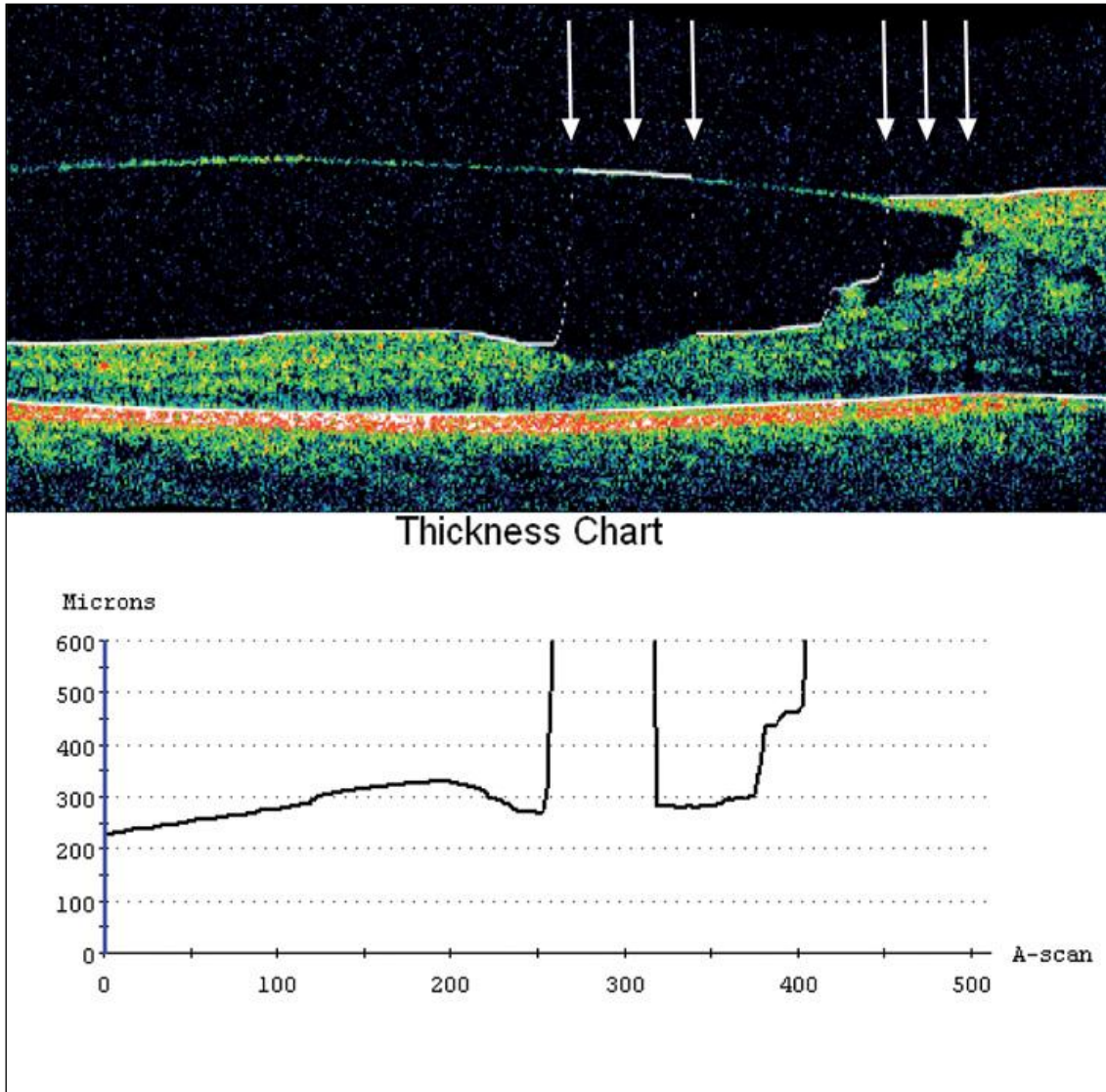
Alább (18. ábra - 21. ábra) mindegyik típusra láthatunk egy-egy példát és azt, hogy jellemzően miképp befolyásolják a retinavastagság mérését.



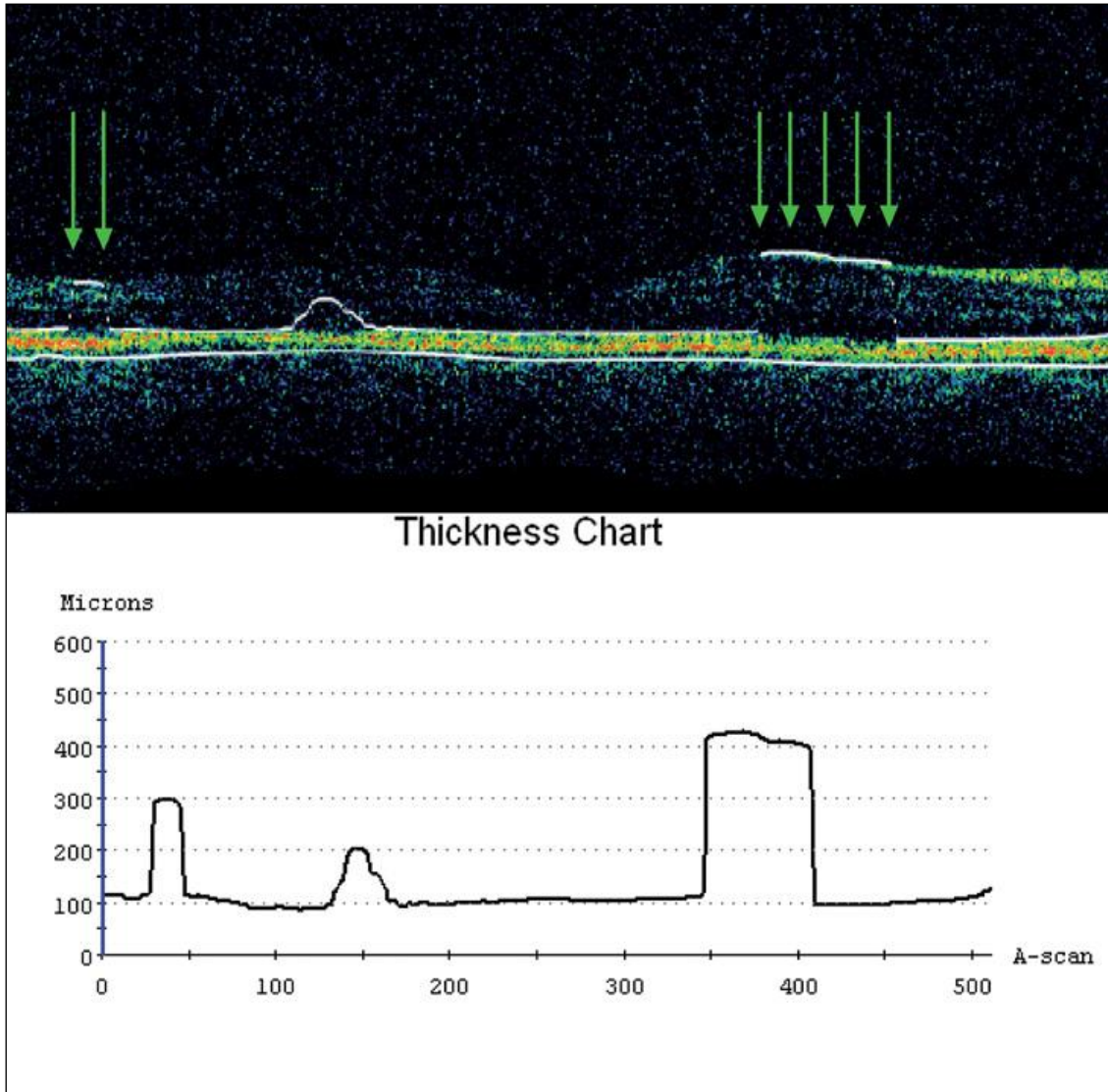
18. ábra Kemény exsudátumokat tartalmazó típusos OCT felvétel és a hozzá tartozó vastagsági elemzés. Kiemelendő a fehér nyilakkal jelölt, belső retina határ hibás illesztése. A piros nyilak az exsudátumok helyét jelzik.



19. ábra Súlyos cystoid oedema OCT képe. Az automata analízis a retina belső határvonalát hibásan a cysta alapjára helyezte (fehér nyilakkal jelölve).



20. ábra Fibrovascularis proliferatív membrán gyakori megjelenési formája. A membrán hiperreflektív részleteit a szoftver a retina belső határának értékelte. A képen érdekes, hogy a fovea területe a membrán alatt szinte normális. Az illesztési hibákat fehér nyilakkal jelöltük.



21. ábra Rossz minőségű OCT felvétel és a hozzá tartozó vastagsági elemzés. A macula-vastagság szabadszemmel nézve normálisnak tűnik, de a szoftver a neuroretinából származó jeleket nem tudta elkülöníteni a zajtól, csak a pigmentepitheliumot sikerült pontosan felismernie. Az illesztési hiba nagysága miatt ezen a képen csak a helyesen illesztett régiókat jelöltük (zöld nyilak).

A műtermékek többségét kemény exsudátumok okozták (41,5%), ezt követte a cystoid macula oedema (31,7%) majd a proliferáció (17,0%). Az egyéb okok ennél kisebb arányban járultak hozzá a műtermékek keletkezéséhez.

A műtermékek okai és a hozzájuk kapcsolódó előfordulási gyakoriságok a 3. táblázatban láthatóak.

3. táblázat A műtermékek gyakoriságának eloszlása a kiváltó okok szerint.*

Kiváltó ok	Érintett szemek száma	Előfordulás gyakorisága az összes szem között (%)	Előfordulás gyakorisága a műtermékes szemek között (%)
<i>Műtermékmentes</i>	75	64.7	--
Exsudátumok	17	14.7	41.5
Cysta képződés	13	11.2	31.7
Proliferáció	7	6.0	17.0
Rossz minőségű felvétel	4	3.4	9.8

*A gyakoriságokat az összes szemhez viszonyítva (n=116) ill. a műtermékes felvétellel rendelkező szemek számához (n=41) viszonyítva adtuk meg.

A műtermékes felvételek száma és a műtermékek okainak kapcsolata az 4. táblázaton szerepel.

4. táblázat A műtermékes felvételek számának kereszt táblázata az okok szerint, ill. a műtermékes felvételek átlagos száma.

Kiváltó ok	Szemek száma	Műtermékes felvételek száma							Átlag
		0	1	2	3	4	5	6	
<i>Műtermékmentes</i>	75	75	0	0	0	0	0	0	0.00
Exsudátumok	17	0	10	2	2	1	2	0	2.00
Cysta képződés	13	0	10	1	2	0	0	0	1.38
Proliferáció	7	0	1	1	2	0	1	2	3.71
Rossz minőségű felvétel	4	0	2	1	1	0	0	0	1.75
Összesen	116	75	23	5	7	1	3	2	0.73

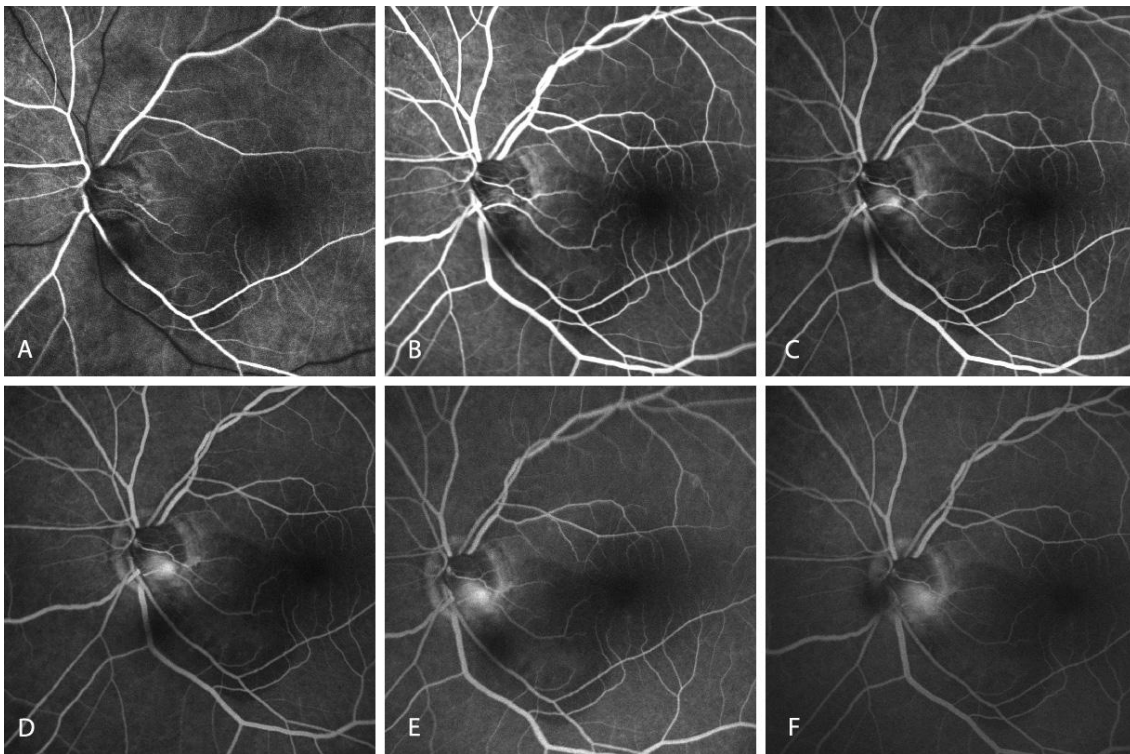
Fontos megjegyezni, hogy a 4. táblázat jobb szélső oszlopában szereplő átlagértékek nem az egyes állapotokban előforduló műtermékes felvételek abszolút átlagos számát mutatja, hanem a műtermékes felvételek számának átlagát abban az esetben, ha legalább egy felvételnél műtermék volt megfigyelhető.

A műtermékek számának regressziós modellezése

A betegek nemét, korát, a műtermék okát és a vizsgáló személyt rögzítettük és magyarázó változóként felhasználtuk a modellben. A változószelektálás során a beteg neme és a vizsgáló személye esetében az összefüggés nem volt szignifikáns (a betegétkort nem vontuk be). A műtermékes felvételek száma azonban nagyon erős ($p < 0,0001$) összefüggést mutatott a műtermék okával. A reziduum analízis csak kis eltérést mutatott a normális eloszlástól.

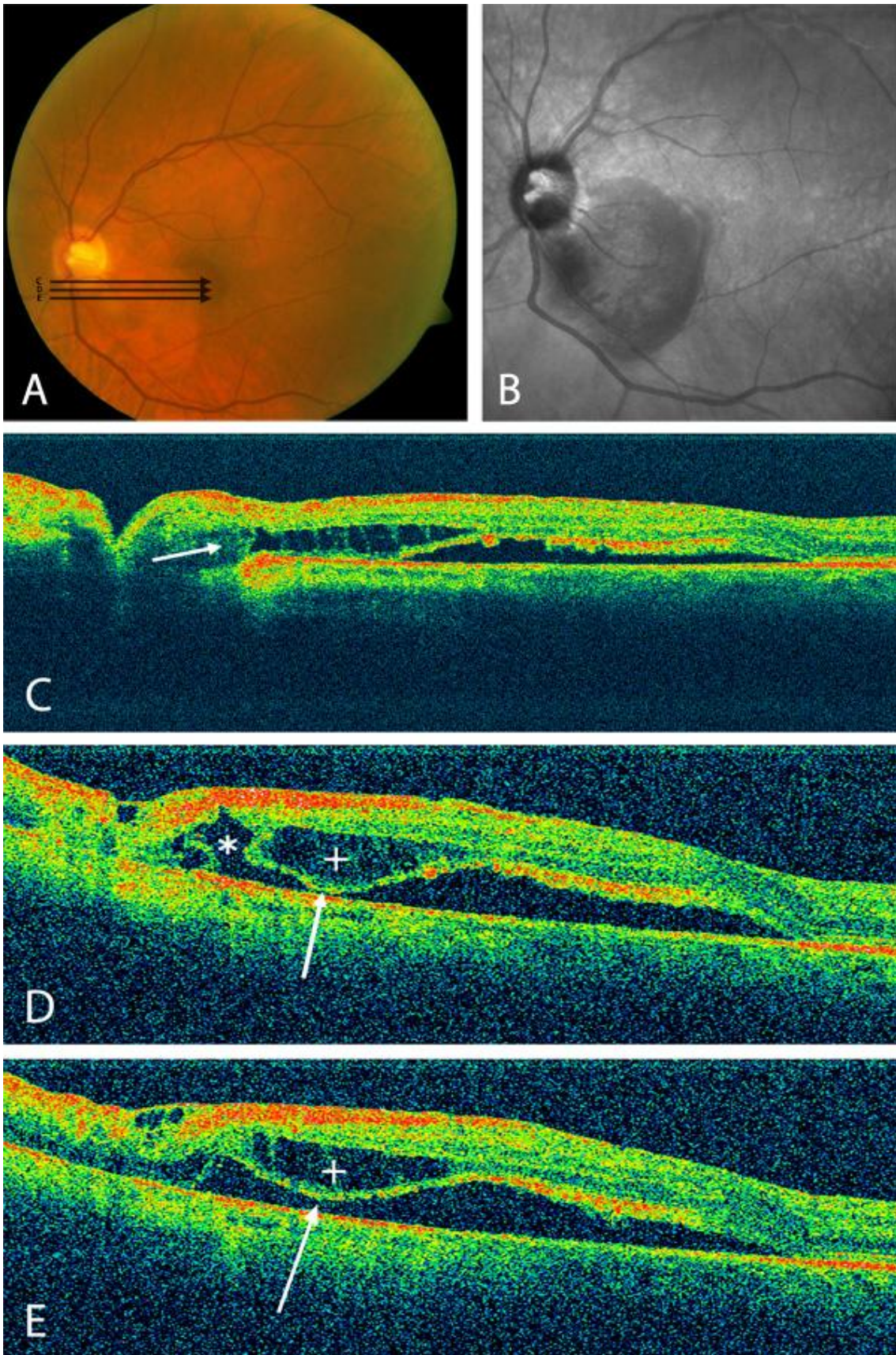
6.2. Optic pit maculopathia háromdimenziós rekonstrukciója (esetbemutató)

Az első vizsgálatot követően egy hónappal, a beteg kontrollvizsgálatánál a vízus 0.16-ra (20/125) csökkent. A biomikroszkópos vizsgálaton láttuk, hogy a subretinális folyadék elérte a fovea területét. Ekkor az összes korábban említett vizsgálatot megismételtük a betegség progressziójának dokumentálása céljából.



22. ábra Fluoreszcein angiográfias felvételsorozat az optic pitről. **A:** 15 másodperc (mp), **B:** 24 mp, **C:** 52 mp, **D:** 2 perc, 23 mp, **E:** 5 perc 1 mp, **F:** 9 perc 14 mp. A **C** felvételtől kezdődően egészen a késői (**F**) felvételig a pit területén diszkrét festékszivárgás látszik.

23. ábra (ábra a következő oldalon) **A:** Fundusfotó. A C,D és E vonalak a kép alatt elhelyezett, azonos betűkkel jelzett OCT felvételek síkját jelölik. **B:** Infravörös felvétel. Ezen a felvételen a folyadékkal telt retina terület határa különösen jól ábrázolódik. **C,D,E:** Nagy felbontású OCT felvételek, amelyek a folyadékterek közötti lehetséges összeköttetéseket mutatják. A **C** ábrán lévő fehér nyíl mutatja a perineuralis subarachnoidealis tér és a retina között feltételezett filtráció helyét. A **D** ábrán lévő, fehér csillag (*) jelöli a subretinális folyadék „csúcsát”, ahol a két folyadéktér összekapcsolódik. Ez az 24. ábra - C részletén is látható. A plusszjellel (+) jelölt részek a **D** és **E** ábrarészleten a retinoschisis részei. A **D** és **E** ábrán lévő fehér nyíl jelzi azt a területet, ahol a folyadék a retina neurosensoros rétegei alá (a subretinális térbe) jut.

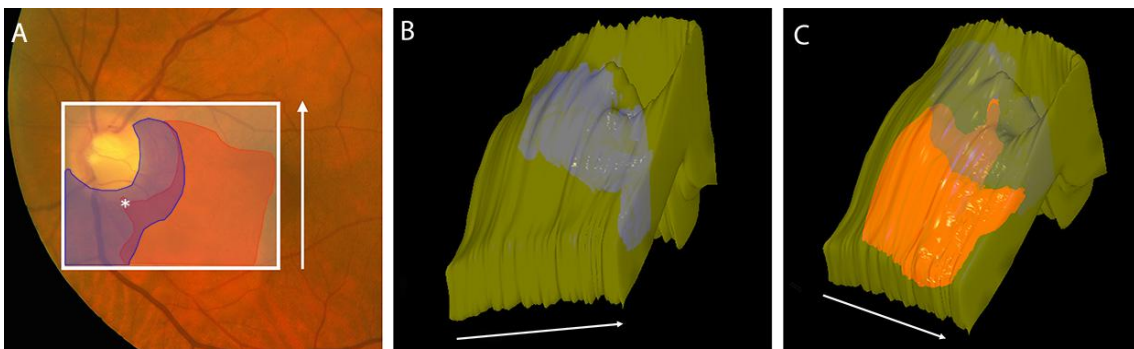


A macularis felvételsorozat HR-OCT képein manuális szegmentálással két folyadékteret tudtunk megkülönböztetni:

1. intraretinális cystoid ürök a külső nuclearis rétegben és
2. subretinális folyadék a photoreceptorok külső szegmense alatt.

Háromdimenziós (3D) rekonstrukciót végeztünk az optic pitről és az azzal közlekedő terekről a releváns struktúrák topografikus viszonyainak precíz feltérképezése céljából.

(24. ábra)



24. ábra A régió háromdimenziós rekonstrukciója. Az **A** ábrarészleten lévő áttetsző fehér téglalap a B és C részleteken látszó rekonstrukció anatómiai helyén felel meg. A fehér nyíl a téglalap orientációját jelzi (a téglalapot az óramutató járásával egyezően elforgattuk a jobb látvány érdekében). Az **A** ábrarészleten látható sematikus rajz az alább leírt folyadéktereket mutatja felülnézetből. A sárga szín a **B** és **C** ábrákon a retina felszínét jelöli a papillához közeli rekonstruált területen. A folyadéktereket színekkel jelöltük. A retinoschisis színe kék, a **B** ábrán külön kiemelten, a **C** ábrán áttetszően. A subretinális folyadéktér színe narancssárga és térben a schisis alatt helyezkedik el. A subretinális folyadéktér vékony „csúcса” a **C** ábrán jól láthatóan a schisis terébe nyúlik és ott lehetséges helyet jelöl a két folyadéktér összekapcsolódására (a pontos lokalizáció az **A** ábrarészleten és a 23. ábra – D részletén fehér csillaggal (*) van jelölve.

A perineuralis subarachnoidealis tér és az intraretinális tér között szabad közlekedésre utaló jelet nem láttunk, de filtráció erősen gyanítható (23. ábra - C: fehér nyíl). Ennek helyét a HR-OCT felvételek 3D rekonstrukcióján és a kétdimenziós képeken is tudtunk azonosítani, amelyeken a retina rétegeinek schisis és a sensoros retina leválása látszik. A folyadékterek közötti csatorna lehetséges helyét (23. ábra - D: csillag) pontosan tudtuk lokalizálni. Ezen a helyen a FLAG vizsgálaton enyhe és lassú festékszivárgás látszik (22. ábra), amely a fenti állítást szintén alátámasztja.⁷³

A 23. ábra D és E részletén a neurosensoros rétegek szeparációja látszik. Ezeken a helyeken hiányzik a photoreceptor réteg.

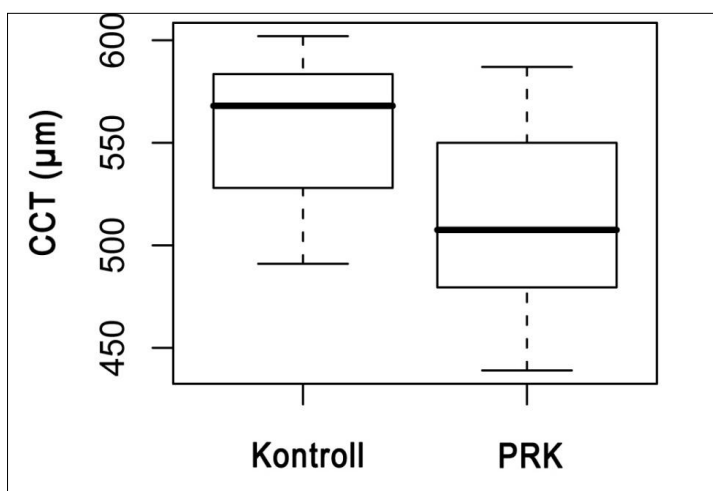
6.3. OCT-vel és UH pachymetriával végzett centrális corneavastagság mérések összehasonlítása egészséges- és PRK-n átesett alanyok esetében

A kontroll csoportban az átlagos corneavastagság ultrahang pachymetriával 559 μm (átlagos SD: 30,69 μm), OCT-vel mérve 560 μm (átlagos SD: 32,20 μm) volt. A PRK csoportban az előbb említett mérések eredménye 513 μm (átlagos SD: 45,61 μm) és 514 μm (átlagos SD: 47,48 μm) volt.⁷⁴

5. táblázat Az ultrahang pachymetriával és OCT-vel végzett CCT mérések összefoglalása.

	UH pachymetria, μm (átlag \pm SD)	OCT-CCT, μm (átlag \pm SD)	Átlagos különbség	95% CI	p-érték	SE
Kontroll csoport	559 \pm 30.69	560 \pm 32.20	-1.41	-5.42; + 2.58	0.48	2.02
PRK csoport	513 \pm 45.61	514 \pm 47.48	-0.30	-5.70; +5.10	0.91	2.73

UH = Ultrahang; OCT-CCT = optikai koherencia tomográfal mért centrális corneavastagság; PRK = photorefractiv keratectomia; SD = standard deviáció; CI = a különbségek konfidencia intervalluma; SE = standard hiba



25. ábra A kontroll és PRK csoportban végzett mérések átlaga és szórása (Box-and-whisker plot)

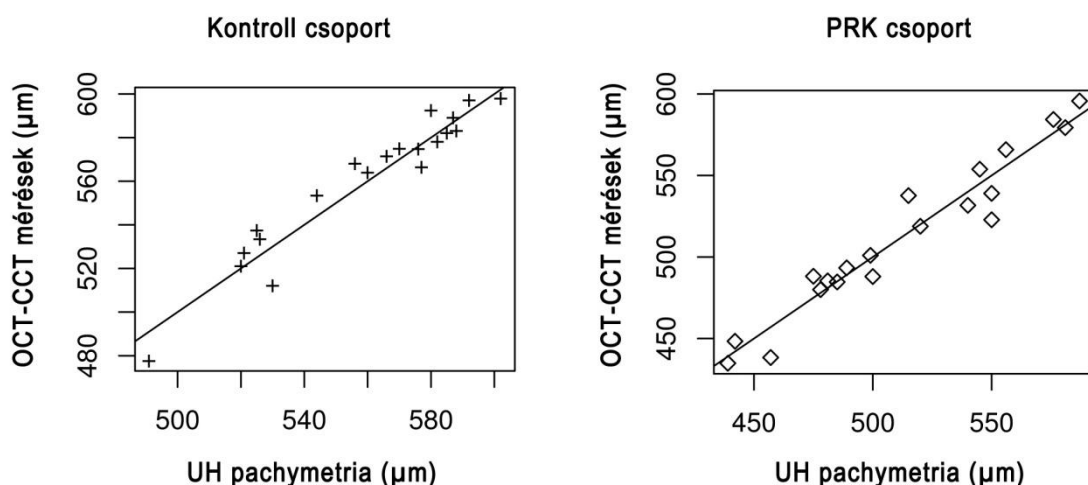
A várakozásoknak megfelelően mindkét mérési módszer esetében a CCT szignifikánsan alacsonyabb volt a PRK csoportban ($p=0,0007$ pachymetria és $p=0,0009$ OCT esetén – kétmintás t-próba, Welch korrekcióval). Visszafelé haladó, lépésenkénti lineáris regressziós modell szerint az életkornak és a nemnek nem volt a CCT-re nézve szignifikáns hatása egyik mérési módszer esetében sem.

A jobb/bal szem osztályon belüli (intraclass) korrelációs együttható pachymetria CCT esetén 0,97 és 0,98 volt a kontroll és a PRK csoportban. Ennél fogva minden résztvevő egy szeméről származó mérési eredményeinek felhasználása elegendő.

Vizsgálatunk egyik célja az volt, hogy meghatározzuk az 6 OCT mérés legmegfelelőbb összegzési módját, amellyel egy corneavastagsági értéket hozunk létre. Eredményeink alapján ez a módszer az átlag volt. Az alábbi bekezdésekben, ha OCT-CCT szám adatot jelzünk, az a hat OCT mérés átlagára vonatkozik. A későbbiekben tárgyaljuk, hogy miért az átlagot választottuk összegzési módszernek.

6.3.1. Pachymetria-OCT összehasonlítás

A pachymetria CCT és az OCT-CCT közötti összefüggést az alábbi pontdiagram (scatterplot) mutatja (26. ábra), amelyen a regressziós egyenesek is láthatóak. A pachymetria – OCT korreláció 0,96 és 0,97 volt a kontroll és a PRK csoportban. A tengelymetszetek és meredekségek konfidencia intervallumai rendre -26,4–114,4 ill. 0,79–1,04 és -24,9–94,3 ill. 0,82–1,05 voltak, mindkét esetben a tartományban szerepelt a nulla tengelymetszet és a 1,0-s meredekség. A nullától különböző tengelymetszetek p-értéke 0,21 és 0,24, az 1-től különböző meredekségek p-értéke 0,19 és 0,23 volt. Vagyis a lineáris regresszió nem mutatott szisztematikus mérési hibákat.



26. ábra Az UH pachymetria és az OCT-CCT mérések közötti összefüggések a kontroll (bal oldali kép) ill. a PRK (jobb oldali kép) csoportban.

Bland-Altman analízist használtunk az OCT-CCT és a pachymetria CCT értékek összehasonlítására. Ezt a módszert gyakran alkalmazzák, ha új mérési módszert hasonlítanak össze arany standarddal.⁷⁵

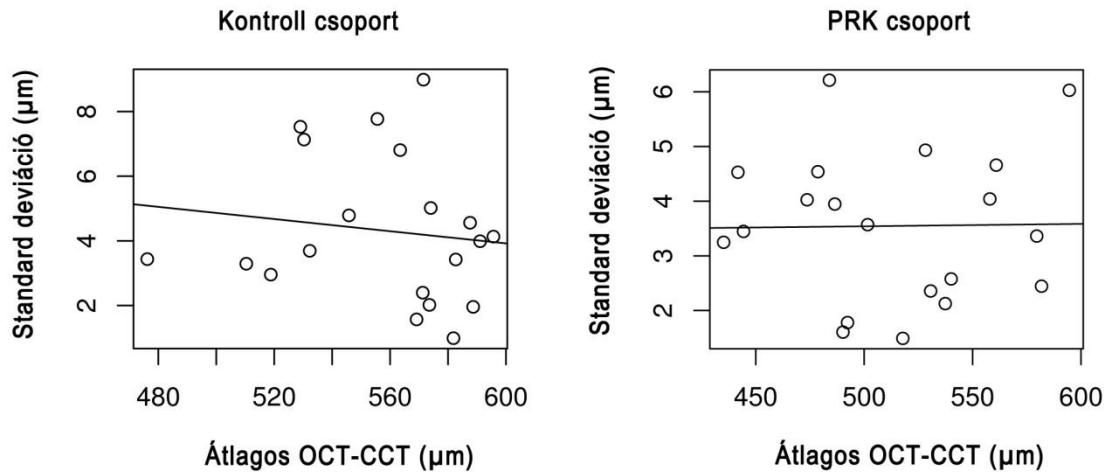
A kontroll csoportban a Bland-Altman analízis 8,5 μm mérési hibát mutatott (standard deviáció). A mérési hiba nem függött szignifikánsan a CCT-től. A Bland-Altman különbség-átlag korreláció -0,18 volt ($p=0,45$), különbség-átlag regressziós egyenes meredekségének konfidencia intervalluma -0,18-0,09 volt ($p=0,45$). Az átlagos különbség -1,42 volt (CI: -5,4-2,6). Nem volt tehát szignifikáns eltolódás a mérési skálán. A legnagyobb pozitív és negatív eltérés 16,67 és -12,67 volt. A pachymetria-OCT különbségben nem mutatkozott trend a CCT tengely mentén, a mérési hibák a CCT-től függetlenek voltak.

A PRK csoportban hasonló eredményeket figyeltük meg, SD = 11,5 μm , korreláció = -0,16 ($p=0,49$), a meredekség konfidencia intervalluma: -0,16-0,08 ($p=0,49$), átlagos különbség = -0,30 (CI: -5,7-5,1), legnagyobb pozitív különbség = 27,17, legnagyobb negatív különbség = -22,67. Ebben a csoportban sem találtunk szisztematikus hibát és a mérési hibák itt sem nem függtek a CCT értékétől.

A mérési hibák fent említett standard deviációi a normál és PRK csoportban rendre 1,5% és 2,2% variációs koefficiensnek felelnek meg.

6.3.2. Reprodukálhatóság

Az egy ülésben végzett OCT mérések intrasession variabilitásának meghatározására az öt egymást követő OCT-CCT mérést összehasonlítottuk egymással. Minden vizsgált szemnél meghatároztuk a standard deviációt és az átlagos CCT-vel összevetve ábrázoltuk (27. ábra).



27. ábra Az intrasession standard deviációk és az OCT mérések átlagának analízise a kontroll (bal oldal) és a PRK csoportban (jobb oldal).

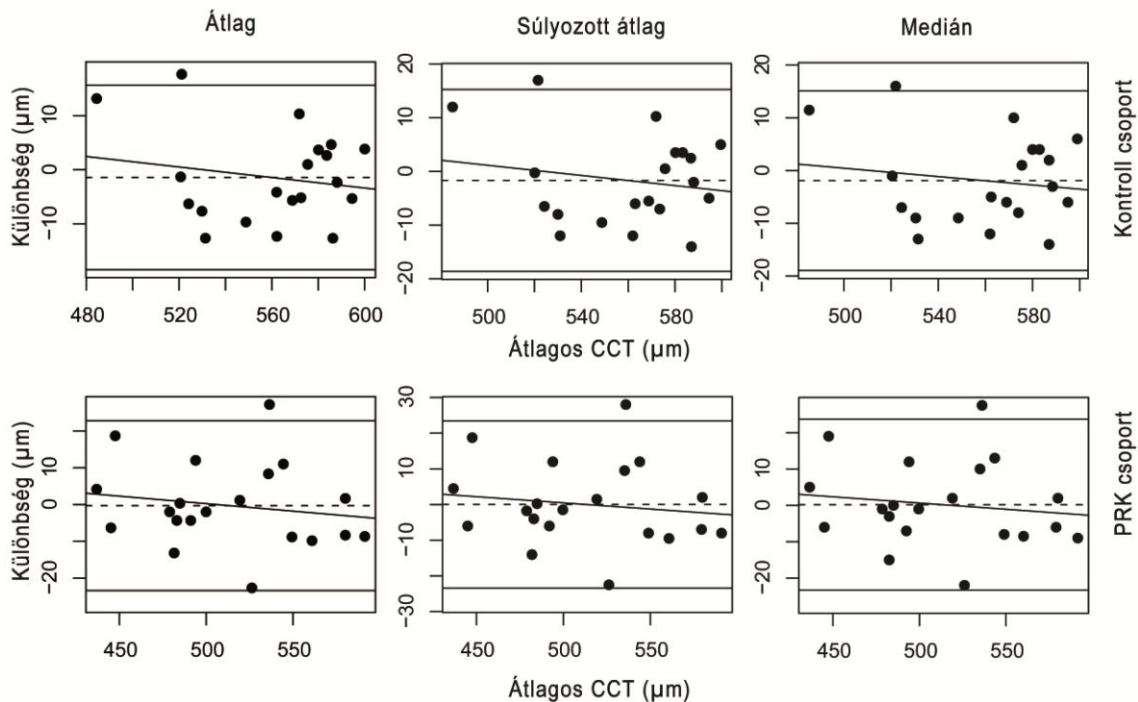
Azt tapasztaltuk, hogy az intrasession standard deviáció a CCT-től független volt. Az individuális intrasession SD értékek 1,0 és 9,0 µm között mozogtak a kontroll-, és 1,5 és 6,2 µm között a PRK csoportban.

Az intrasession standard deviáció teljes kontroll és PRK csoportban 4,9 µm és 3,8 µm volt, ezek 0,87% ill. 0,74%-os variációs koefficiensnek felelnek meg. Az intrasession standard deviációk közötti különbség nem volt szignifikáns ($p=0,14$).

6.3.3. A hat OCT mérés összesítési módszerének kiválasztása

A regressziós modellt, a Bland-Altman analízist és az intrasession variabilitás vizsgálatát megismételtük két további számítási módszer használatával is (szélsőség nélküli átlag (trimmed mean) és a medián), annak érdekében, hogy megtaláljuk a hat OCT felvétel mérési eredményeinek összesítésére legmegbízhatóbb módszert. A számszerű eredmények nagyon hasonlóak voltak a fenti, átlagolt OCT-CCT értékeket mutató ábrákon ábrázoltakhoz.

A regressziós analízisek eredményeiben nem volt jelentős különbség. A Bland-Altman analízis során azt láttuk, hogy a véletlenszerű mérési hibák az átlag esetében a legkisebbek, a szélsőség nélküli átlagnál kissé nagyobbak, és a medián esetén ismét kissé nagyobbak voltak. A különbségek azonban nagyon kicsik (intrasession variabilitás normál csoportban: 8,5, 8,5 ill. 8,5, PRK csoportban: 11,5, 11,7 ill. 11,7). Az intrasession variabilitás az átlag/szélsőség nélküli átlag/medián sorrendben enyhén növekedett. A kis különbségek alapján az összesítő módszerek közül az átlagot választottuk legpontosabb módszernek (28. ábra).



28. ábra Összevont diagramm 2x3 Bland Altman analízisről: A centrális szaruhártyavastagság ultrahang pachymetriás méréseit mind a két (egészséges – felső sor; és PRK-val kezelt – alsó sor) csoportban összehasonlítottuk a 6 radialis OCT felvételtől kapott eredmények háromféle módon (átlag, súlyozott átlag és medián) összegzett értékeivel. Az egyes diagrammok az átlagos CCT-eket ill. az UH pachymetria valamint az összegzett OCT-CCT eredmények különbségét mutatják. Az OCT-CCT és a pachymetria között nagyon jó egyezés látható mind a három módszernél, a mérési hibák a klinikai relevancia határa alatt vannak. Összegzési módszernek az átlagot választottuk, mert az OCT eredmények között nem voltak kiugró értékek és az átlagnál kissé alacsonyabb volt a variabilitás, mint a súlyozott átlag és a medián esetében.

Visszafelé haladó, lépésenkénti lineáris regresszió alapján sem az OCT-CCT – UH pachymetria különbségek, sem az OCT mérések intrasession standard deviációja nem mutatott szignifikáns összefüggést az életkorral, nemmel sem a PRK kezeléssel. (OCT-pachymetria különbségek: nem $p=0,98$, életkor $p=0,56$, PRK $p=0,73$; intrasession SD-k: nem $p=0,17$, életkor $p=0,19$, PRK $p=0,15$).

7. Megbeszélés

7.1. Illesztési műtermékek retinopathia diabeticában szenvedő betegek OCT felvételein

Diabetes retinopathiában a macula vastagságának mérése különösen fontos. Retinavastagsági mérések a szokásos vizsgálómódszerekkel (pl. ophthalmoscopia, fluoreszcein angiográfia, stereo fundusfotó) nem végezhetők. A retina vastagsága és annak változása értékes információkat ad a betegség progressziójáról és a kezelések hatékonyságáról. Az OCT ideális eszköz ezekhez a mérésekhez, és használata tudományos szintű vizsgálatokban is széles körben elterjedt.

Az automatizált méréseket és kalkulációkat a manuálisakkal szemben általában előnyben részesítjük, mert kizárják az ún. „emberi tényezőt” a kiértékelésből, és ez elméletileg a megbízhatóság fokozását szolgálja.

Eredményeink azonban rámutattak a jelenleg (a dolgozat alapjául szolgáló közlemény keletkezésének időpontjában) forgalomban lévő műszer és szoftverének gyengéire: relatíve egészséges szemek esetén jól működik, de súlyosabb diabeteses maculaoedema esetén az eredmények nem megbízhatók és tudományos célú feldolgozáshoz nem elég pontosak.

Véletlenszerűen kiválasztott, diabeteses retinopathiában szenvedő betegek szemeinek 35,3 százalékában találtunk műtermékes OCT felvételeket. Ezek a műtermékek nem technikai hibákból adódtak, hanem a retina határainak szoftveres felismerése volt hibás.

Vizsgálatunkban a műtermékek többségét kemény exsudátumok okozták. A kemény exsudátum az OCT felvételeken változó méretű, nagy optikai reflektivitású részecskéként ábrázolódik a retina rétegei között. Jelenlétük következtében az automatikus algoritmus a retina határait hibásan ismeri fel.

Cystoid macula oedemában szintén előfordulnak műtermékek, mert a cysta/cysták külső határai gyakran környező retina szintje fölé emelkednek, és a retina külső határának illesztési vonala gyakran hibásan a cysta falára tolódik.

A fibrovascularis proliferáció az OCT felvételeken magas reflektivitású szövetrészekként ábrázolódik a retina külső határa felett. A külső határt jelző vonal gyakran hibásan a proliferációra illesztődik.

Ray és mtsai.⁷⁶ hat különböző típusú műterméket írtak le: belső retina felismerési hiba (inner retinal misidentification - IRM), külső retina felismerési hiba (outer retinal misidentification - ORM), a felvételi ablakban nem megfelelően elhelyezett felvétekből adódó műtermék (out-of-register artifact), rossz minőségű felvétel (degraded image artifact), levágott szélű felvétel (cut-edge artifact), és rosszul centrált felvétel ("off-center" artifact). A hat előbb említett műtermékből – ahogy Hee⁷⁷ is rámutatott – három (az out-of-register, cut-edge és "off-center" műtermékek) a vizsgáló által, a műszer helyes használatával elkerülhető. A kiértékelés során vizsgálatunkban csak a retina külső- és belső határának felismerési hibájából (IRM, ORM) ill. rossz minőségű felvétekből adódó műtermékeket láttunk. A fent említett egyéb műtermékek valóban jelentkeztek a felvételek készítése során, de ezeket a vizsgálok felismerték és a műterméket tartalmazó képek nem kerültek rögzítésre.

Sadda és mtsai⁷⁸ összefoglalóan kijelentették, hogy az OCT szoftverrel a retinavastagsági mérések során a retinahatár felismerésében gyakoriak a hibák. Leírták továbbá, hogy a hibák súlyosabbak voltak subretinális folyadék jelenléte esetében. Jelen vizsgálatunkban, a diabeteses retinopathia természetéből adódóan nem láttunk subretinális folyadékból adódó műterméket.

Somfai és mtsai⁷⁹ vizsgálták a fókusz, a polarizáció megváltoztatása, a decentráltság ill. a fókusz és a polarizáció együttes megváltoztatásából adódó műtermékeket. Azt találták, hogy a fókusz és a polarizáció együttes megváltoztatása befolyásolja leginkább a mérések és a rétegek elkülönítésének pontosságát.

Karam és mtsai⁸⁰ retinális pigmentepithelium leválás és retinális laserhegek eseteit vizsgálták, és megállapították, hogy a retina külső reflektivitását (retinális

pigmentepithelium) befolyásoló tényezők szoftveres műtermékekhez vezethetnek az analízis prokollok alkalmazása esetén.

Domalpally és mtsai. AMD, diabeteses maculaedema és retinális vénás occlusio eseteiben azt találták, hogy StratusOCT alkalmazása esetén foveavastagság mérések gyakran hibásak műtermékek miatt.⁸¹

Ho és mtsai. összehasonlító vizsgálata szerint a time-domain OCT felvételeken szignifikánsan nagyobb százalékban fordultak elő műtermékből adódóan hibás foveavastagsági mérések, mint a spectral-domain OCT-k esetében.⁸²

7.1.1. Javasolt módszerek a műtermékek számának csökkentésére

Műtermékmentes felvétek előállításához az első lépés a vizsgáló megfelelő technikai felkészültsége, tapasztalata, azonban gyakran a műtermékek keletkezése gyakorlott vizsgálóknál is elkerülhetetlen.

A „Macular Thickness” vizsgálati protokoll lehetőséget ad a vizsgálónak a képek készítése során az egyes felvételek megismétlésére, ezáltal a technikai okok miatt keletkezett műtermékek még a vizsgálat közben kiszűrhetők.

Amennyiben retina kvantitatív, topografikus elemzését (retinal map) tervezünk, a lehetséges műtermékek miatt a kapott képeket mindig ellenőrizni kell. Ezt az ellenőrzést elvégezhetjük a „Retinal Thickness (single eye)” analízis protokoll használatával, a felvételek individuális kiértékelésével. Ebben az analízisben a szoftver minden felvételen külön-külön mutatja a retina felismert határait. Ha illesztési hibát találunk, a felvételsorozat megismételhető a kevesebb hiba reményében.

Ha minden igyekezet ellenére sem sikerül műtermékmentes felvételt készíteni – ahogy erre Satta és mtsai⁷⁸ is rámutattak – vastagságmérésre használhatjuk az OCT elektronikus távolságmérőjét (calper). Ilyen esetekben azonban nem lesz pontos volumetrikus adatunk.

Kiegészítésképpen meg kell jegyeznünk, hogy a disszertáció alapjául szolgáló közlemény keletkezése után megjelent v5.0-s és későbbi szofververziók tartalmaznak egy ún. Layer Editing Tool nevű eszközt, amellyel a retina határoló rétegeit jelző mesterséges vonal szabadkézzel mozgatható.

Bizonyos helyzetekben azonban a manuális korrekció sajnálatos módon rosszul reprodukálható és az ilyen esetleges (ad-hoc) módosítások a kvantitatív eredmények validitását csökkentik. Megjegyezzük, hogy amennyiben az automatikus mérés sikertelen, a manuális kiértékelés még mindig a retina vastagság mérésének arany standardja.

A diagnosztikus hibák elkerülése céljából Karam és mtsaival⁸⁰ egyetértve javasoljuk a funduskép klinikai vizsgálatának újraértékelését, amennyiben az OCT lelet a klinikai képpel nincs összhangban.

Vizsgálatunk egyik korlátja, hogy a retinális patológiát csak akkor rögzítettük, ha az műterméket okozott a felvételen. A retina állapota és az OCT képek között szisztematikus korrelációt nem végeztünk.

Későbbi, prospektív tanulmányokban javasoljuk azoknak az állapotoknak a rögzítését, amelyek műterméket okozhatnak akkor is, ha az aktuálisan vizsgált szemről készített képen nincs műtermék.

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy diabeteses retinopathiában az OCT képeken a retina határainak felismerésében gyakoriak a hibák, ezért a kvantitatív mérési eredmények gondos ellenőrzése mindenképpen javasolt.

7.2. Optic pit maculopathia háromdimenziós rekonstrukciója

Az optic pit háromdimenziós rekonstrukciója során megfigyeltük, hogy a subretinális és intraretinális tér között lehetséges összeköttetés van. Azt feltételezzük, hogy ez utóbbi lassan és fokozatosan telődik subarachnoideális folyadékkal, ami a külső neurosensoros rétegek feszüléséhez és következményes átszakadásához vezet. A külső nuclearis réteg és a subretinális tér között kialakult összeköttetés másodlagos módon serosus retinaleváláshoz vezet. Esetünkben vitreoretinális trakció jelét nem láttuk.

Összefoglalásul megállapíthatjuk, hogy a nagyfelbontású OCT technológia és a megfelelő feldolgozó szoftver segítségével a papilla n. optici és a retina finom szerkezeti eltéréseit is meg tudjuk jeleníteni. A teljes, 128 párhuzamos felvételtől álló macularis felvételsorozat analízisével a morfológiai változások és a topografikus viszonyos háromdimenziós, válóságú rekonstrukciója is lehetséges. A HR-OCT és az innovatív szoftveres analízis a későbbiekben is hasznos lehet egyes choroiretinális betegségek pathogenesisének tisztázásában.

7.3. OCT-vel és UH pachymetriával végzett centrális corneavastagság mérések összehasonlítása egészséges- és PRK-n átesett alanyok esetében

A szaruhártya leképezését OCT készülékkel először Izatt és mtsai.¹⁹ írták le az 1990-es években. Később Hirano és mtsai.⁶⁶ közölték az OCT2000 rendszer képalkotó lehetőségeit különféle cornea betegségekben. Ezt követően Muscat és mtsai.⁶⁸ az OCT-vel végzett CCT mérések nagyfokú ismételhetőségéről és reprodukálhatóságáról számoltak be, de esetükben a készüléken kisebb módosításokat kellett végezni. Wong és mtsai.⁷⁰ összehasonlították a standard UH pachymetriát az OCT2000-rel és az Orbscan készülékkel, és a módszerek között szignifikáns korrelációt találtak. Bechmann és társzerzői⁶³ összehasonlították az UH pachymetriával és az OCT-vel végzett CCT méréseket, eredményeik kiváló egyezést mutattak, konstans különbséggel. Később Fishman és mtsai.⁶⁴ CCT méréseket végeztek OCT3 és Orbscan készülékekkel és nagy fokú egyezést találtak az OCT3 és az UH pachymetria között valamint az OCT3-mal végzett méréseket jól ismételhetőnek találták. Sin és munkacsoportja⁶⁹ vizsgálta az OCT elülső szegmens morfometriájának vizsgálaton belüli és egyes vizsgálatok közötti (intra-, ill. intersession) ismételhetőségét. Eredményeik a CCT mérések jó ismételhetőségét mutatják. Azt is kiemelték, hogy az intersession ismételhetőség maximalizálása érdekében fontos minden OCT felvételt optimalizálni és több mérést átlagolni.

Ceylan és mtsai. vizsgálatai szerint a CCT mérések eredménye Pentacam és OCT alkalmazása esetén nem azonos. Bár mindkét módszer könnyen kivitelezhető, non-invazív és hatékony, eredményeik nem összehasonlíthatóak. A StratusOCT-vel történő méréseket nem tartják optimálisnak a mérés manuális volta miatt, de jól használhatónak tartják, ha CCT mérésre tervezett eszköz nem áll rendelkezésre.⁶²

Jelen vizsgálatunk során CCT méréseket végeztünk OCT-vel egészséges alanyokon és PRK-n átesett betegeken a műszer módosítása és külső programok használata nélkül, a StratusOCT beépített lehetőségeinek használatával.

Azt találtuk, hogy az OCT-vel és az ultrahang pachymetriával meghatározott átlagos CCT értékek nagyon jól korreláltak. A normál és a PRK csoportban kapott 0,97 ill.

0,98-as korrelációs koefficiens hasonló a más vizsgálatok^{63, 64, 68, 70} eredményeivel. Klinikai szempontból a véletlenszerű mérési hibák elfogadható határon belül vannak.

Az UH pachymetria és az OCT-CCT mérések összehasonlítása során nem találtunk szignifikáns szisztematikus hibát. A konfidencia intervallumokat úgy adtuk meg, hogy a hibák az alsó és felső határ között maradjanak. Ezek a konfidencia intervallumok egy újabb, kiterjesztett vizsgálattal és több beteg bevonásával tovább szűkíthetők.

A vizsgált szemeken elvégzett hat OCT mérés eredményének összegzésére az átlagot választottuk, ez bizonyult a legpontosabb módszernek. A három lehetséges módszer pontossága nagyon hasonló volt. Fontos azonban megjegyezni, hogy vizsgálatunkban az OCT mérések mind a hat irányban mindig sikeresen kivitelezhetőek voltak, és nem tapasztaltunk műtermékeket. Bár az átlag ebben az helyzetben kissé pontosabbnak bizonyult, amennyiben más vizsgálatokban, több beteg bevonása esetén műtermékek keletkeznek, a másik két összegzési módszer egyikét szükséges használni, mert ezek megbízhatóbbak kiugró adatok előfordulása esetén.

A centrális szaruhártyavastagság OCT-vel való mérésének az ultrahangos technikával összehasonlítva számos előnye van: nem invazív, non-kontakt és nem szükséges a vizsgálathoz érzésteleleníteni. A módszer különösen előnyös lehet, ha a cornea direkt kontakt mérése nem lehetséges különböző corneabetegségek miatt. A beteg a mérés során egy pontra fixál és mérések helye és centráltsága valós időben infrakamerán követhető.

Az OCT vizsgálat során ezen kívül a corneáról nagy felbontású, keresztmetszeti képek készülnek, és ezek a mérési adatokkal és a corneáról készül fényképfelvétellel együtt tárolhatók és később további elemzés vagy követés céljából előhívhatók.

A technika hátránya, hogy az OCT-ből kibocsátott fénysugárnak a cornea felszínére merőlegesnek kell lennie, ezért a perifériás cornea vastagságának mérése akadályokba ütközhet. Vizsgálatunk során csak a CCT mérésekre koncentráltunk, a perifériás OCT mérések további vizsgálatokat igényelnek.

Mindennapos rutin használatra alábbi protokollt ajánljuk:

1. egy darab, a corneára jól centrált „Fast Macular Thickness” mérés
2. „Scan Profile” analízis és a CCT meghatározása mind a hat felvételen
3. a hat mérés átlaga

Amennyiben kapott adatok helyességével kapcsolatban kétség merül fel, a felvételkedészítés megismételhető.

Összefoglalásul: vizsgálatunkban bemutattuk, hogy a StratusOCT-vel végzett non-kontakt centrális szaruhártyavastagág mérések pontosak és reprodukálhatóak mind egészséges, mind PRK-n átesett betegekben. A műszereken nem szükséges módosításokat végezni annak érdekében, hogy a cornea centrumán pontos méréseket tudjunk végezni. A disszertáció alapjául szolgáló cikk keletkezésének idejében a szoftver nem rendelkezett önálló corneavastagság mérő modullal, a néhány évvel későbbi, két főverzióval újabb kiadásban (v6.x) ez opcionálisan beszerezhető.

8. Következtetések, összefoglalás

1. Diabeteses retinopathiában az OCT képeken a retina határainak felismerésében gyakoriak a hibák, ezért a kvantitatív mérési eredmények gondos ellenőrzése mindenképpen javasolt.

2. Kimutattuk, hogy optic pit esetén a subretinális és intraretinális tér között lehetséges összeköttetés van. Azt feltételezzük, hogy ez utóbbi lassan és fokozatosan telődik subarachnoidealis folyadékkal, ami a külső neurosensoros rétegek feszüléséhez és következményes átszakadásához vezet. A külső nuclearis réteg és a subretinális tér között kialakult összeköttetés másodlagos módon serosus retinaleváláshoz vezet.

3. A nagyfelbontású OCT technológia és a megfelelő feldolgozó szoftver segítségével a papilla n. optici és a retina finom szerkezeti eltéréseit is meg tudjuk jeleníteni.

4. A StratusOCT-vel végzett non-kontakt centrális szaruhártyavastagág mérések pontosak és reprodukálhatóak mind egészséges, mind PRK-n átesett betegekben. A műszeren nem szükséges módosításokat végezni annak érdekében, hogy a cornea centrumán pontos méréseket tudjunk végezni.

10. Summary

1. Occurrence of artifacts with time-domain OCT measurements in cases of diabetic retinopathy is not a rare phenomenon, and verification of quantitative measurements is strongly recommended.

2. Regarding Optic Pit maculopathy, we assume that the intraretinal space is progressively filled with subarachnoidal fluid, leading to a tearing force within the outer neurosensory layers. A connection between the outer nuclear layer and the subretinal space may lead to a serous retinal detachment as a secondary event. Vision loss could consecutively be induced by a serous retinal detachment.

3. High resolution OCT technology is capable to visualize discrete changes of the microarchitecture of the optic nerve as well as the retina when combined with appropriate imaging software.

4. Non-contact central corneal thickness measurements made using the StratusOCT instrument are accurate and reproducible, both in normal subjects and in post-PRK patients. The instrument system does not need any modifications to correctly detect and measure the centre of the cornea.

11. Irodalomjegyzék

1. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-1181.
2. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995;102:217-229.
3. Békési L, Bíró A, Berta A. Az optikai koherencia tomográfia szemészeti alkalmazásáról. *Szemészet* 1998;135:173-177.
4. Győri J, Pados K, Salacz G. Optikai koherencia tomográfival szerzett gyakorlati tapasztalataink a retina vizsgálatában. *Szemészet* 2002;139:251-256.
5. Nemes J, Somfai G, Hargitai J. Optikai koherencia tomográfival észlelt strukturális változások diabeteses maculopathia miatt végzett fotokoaguláció után. *Szemészet* 2004;141:41-44.
6. Bíró Z, Balla Z, Kovács B. A fovealis és perifovealis terület vastagságának mérése OCT-vel phacoemulsificatio és hátsó csarnoki műlencse beültetése után. *Szemészet* 2005;142:91-95.
7. Kovács E, Récsán Z. Képkalkotó eljárások az időskori maculadegeneráció diagnosztikájában - Fotóesszé. *Szemészet* 2008;145:3-7.
8. Garas A, Holló G. Fourier-domain optikai koherencia tomográfia a glaucoma diagnosztikájában: az RTVue-100 optikai koherencia tomográf mérési pontossága. *Szemészet* 2009;146:97-103.

9. Varsanyi B, Somfai GM, Lesch B, Vamos R, Farkas A. Optical coherence tomography of the macula in congenital achromatopsia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2249-2253.
10. Biro Z, Balla Z. OCT measurements on the foveal and perifoveal retinal thickness on diabetic patients after phacoemulsification and IOL implantation. *Eye (Lond)* 2010;24:639-647.
11. Ecsedy M, Szamosi A, Karko C, Zubovics L, Varsanyi B, Nemeth J, Recsan Z. A comparison of macular structure imaged by optical coherence tomography in preterm and full-term children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5207-5211.
12. Biro Z, Balla Z, Kovacs B. Change of foveal and perifoveal thickness measured by OCT after phacoemulsification and IOL implantation. *Eye (Lond)* 2008;22:8-12.
13. Fercher AF, Hitzenberger CK, Drexler W, Kamp G, Sattmann H. In vivo optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1993;116:113-114.
14. Nassif N, Cense B, Park BH, Yun SH, Chen TC, Bouma BE, Tearney GJ, de Boer JF. In vivo human retinal imaging by ultrahigh-speed spectral domain optical coherence tomography. *Opt Lett* 2004;29:480-482.
15. Wojtkowski M, Bajraszewski T, Gorczynska I, Targowski P, Kowalczyk A, Wasilewski W, Radzewicz C. Ophthalmic imaging by spectral optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2004;138:412-419.
16. Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol* 2003;21:1361-1367.
17. Wojtkowski M, Srinivasan V, Ko T, Fujimoto J, Kowalczyk A, Duker J. Ultrahigh-resolution, high-speed, Fourier domain optical coherence tomography and methods for dispersion compensation. *Opt Express* 2004;12:2404-2422.

18. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, Bajraszewski T, Fercher AF. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2002;7:457-463.
19. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Lin CP, Huang D, Schuman JS, Puliavito CA, Fujimoto JG. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Archives of Ophthalmology* 1994;112:1584-1589.
20. Konstantopoulos A, Hossain P, Anderson DF. Recent advances in ophthalmic anterior segment imaging: a new era for ophthalmic diagnosis? *Br J Ophthalmol* 2007;91:551-557.
21. Mohamed S, Lee GK, Rao SK, Wong AL, Cheng AC, Li EY, Chi SC, Lam DS. Repeatability and reproducibility of pachymetric mapping with Visante anterior segment-optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5499-5504.
22. Németh G, Módis L, Kolozsvári B, Vajás A, Berta A. Elülső szegmentum optikai koherencia tomográf alkalmazása a szemészetben. *Szemészet* 2009;146.:47-52.
23. Nemeth G, Vajás A, Tsorbatzoglou A, Kolozsvari B, Modis L, Jr., Berta A. Assessment and reproducibility of anterior chamber depth measurement with anterior segment optical coherence tomography compared with immersion ultrasonography. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:443-447.
24. Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res* 2008;27:45-88.
25. Debuc DC, Salinas HM, Ranganathan S, Tatrai E, Gao W, Shen M, Wang J, Somfai GM, Puliavito CA. Improving image segmentation performance and quantitative analysis via a computer-aided grading methodology for optical coherence tomography retinal image analysis. *J Biomed Opt* 2010;15:046015.

26. DeBuc DC, Somfai GM, Ranganathan S, Tatrai E, Ferencz M, Puliafito CA. Reliability and reproducibility of macular segmentation using a custom-built optical coherence tomography retinal image analysis software. *J Biomed Opt* 2009;14:064023.
27. van Velthoven ME, Faber DJ, Verbraak FD, van Leeuwen TG, de Smet MD. Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. *Prog Retin Eye Res* 2007;26:57-77.
28. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995;113:325-332.
29. Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ, Boppart SA, Bouma B, Hee MR, Southern JF, Swanson EA. Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. *Nat Med* 1995;1:970-972.
30. Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. *Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases*. 2nd ed ed. Thorofare: SLACK Inc.; 2004.
31. Hougaard JL, Wang M, Sander B, Larsen M. Effects of pseudophakic lens capsule opacification on optical coherence tomography of the macula. *Curr Eye Res* 2001;23:415-421.
32. van Velthoven ME, van der Linden MH, de Smet MD, Faber DJ, Verbraak FD. Influence of cataract on optical coherence tomography image quality and retinal thickness. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1259-1262.
33. Papp A, Pregun T, Szabó A, Schneider M, Seres A, Vargha P, Hagyo K, Németh J. Intravitreális triamcinolon-acetonid a diffúz diabeteses macula-oedema kezelésében. *Szemészet* 2007;144:21-26.

34. Baskin DE. Optical coherence tomography in diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:172-177.
35. Bolz M, Ritter M, Schneider M, Simader C, Scholda C, Schmidt-Erfurth U. A systematic correlation of angiography and high-resolution optical coherence tomography in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:66-72.
36. Sandhu SS, Talks SJ. Correlation of optical coherence tomography, with or without additional colour fundus photography, with stereo fundus fluorescein angiography in diagnosing choroidal neovascular membranes. *Br J Ophthalmol* 2005;89:967-970.
37. Drexler W. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2004;9:47-74.
38. Optical+Biomedical Engineering Laboratory, School of Electrical, Electronic and Computer Engineering - University of Western Australia. <http://obel.ee.uwa.edu.au>
39. Chen TC, Cense B, Pierce MC, Nassif N, Park BH, Yun SH, White BR, Bouma BE, Tearney GJ, de Boer JF. Spectral domain optical coherence tomography: ultra-high speed, ultra-high resolution ophthalmic imaging. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1715-1720.
40. Gabriele M, Wollstein G, Schuman J. Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Glaucoma Today* 2008;6:36-37.
41. Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS, Paunescu LA, Kowalevycz AM, Hartl I, Drexler W, Wollstein G, Ishikawa H, Duker JS. Comparison of ultrahigh- and standard-resolution optical coherence tomography for imaging macular pathology. *Ophthalmology* 2005;112:1922 e1921-1915.

42. Wojtkowski M, Srinivasan V, Fujimoto JG, Ko T, Schuman JS, Kowalczyk A, Duker JS. Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2005;112:1734-1746.
43. Goebel W, Kretzchmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT). *Retina* 2002;22:759-767.
44. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998;105:360-370.
45. Somfai GM, Tatrai E, Ferencz M, Puliafito CA, Debuc DC. Retinal layer thickness changes in eyes with preserved visual acuity and diffuse diabetic macular edema on optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010;41:593-597.
46. Cabrera DeBuc D, Somfai GM. Early detection of retinal thickness changes in diabetes using Optical Coherence Tomography. *Med Sci Monit* 2010;16:MT15-21.
47. Süveges I. Az ideghártya (retina) és betegségei. In: Süveges I (szerk.), Szemészet. Budapest: Medicina; 2010:265.
48. Wiethe T. Ein fall von angeborener Difformität der Sehnervenpapille. *Arch Augenheilkd* 1882;11:14–19.
49. Georgalas I, Ladas I, Georgopoulos G, Petrou P. Optic disc pit: a review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:1113-1122.
50. Kranenburg EW. Crater-like holes in the optic disc and central serous retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1960;64:912-924.

51. Ishikawa K, Terasaki H, Mori M, Sugita K, Miyake Y. Optical coherence tomography before and after vitrectomy with internal limiting membrane removal in a child with optic disc pit maculopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2005;49:411-413.
52. Hassenstein A, Richard G. [Optical coherence tomography in optic pit and associated maculopathy]. *Ophthalmologie* 2004;101:170-176.
53. Theodossiadis GP, Theodossiadis PG. Optical coherence tomography in optic disk pit maculopathy treated by the macular buckling procedure. *Am J Ophthalmol* 2001;132:184-190.
54. Joko T, Kusaka S. Tangential vitreous traction observed in optic disc pit maculopathy without apparent serous detachment. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998;29:677-679.
55. Theodossiadis PG, Grigoropoulos VG, Emfietzoglou J, Theodossiadis GP. Vitreous findings in optic disc pit maculopathy based on optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1311-1318.
56. Theodossiadis PG, Grigoropoulos VG, Emfietzoglou J, Nikolaidis P, Theodossiadis GP. Optical coherence tomography study of vitreoretinal interface in full thickness macular hole associated with optic disc pit maculopathy. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:272-276.
57. Brandt JD. Corneal thickness in glaucoma screening, diagnosis, and management. *Curr Op Ophthalmol* 2004;15:85-89.
58. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000;44:367-408.

59. Shildkrot Y, Liebmann JM, Fabijanczyk B, Tello CA, Ritch R. Central corneal thickness measurement in clinical practice. *Journal of Glaucoma* 2005;14:331-336.
60. Fakhry MA, Artola A, Belda JI, Ayala MJ, Alio JL. Comparison of corneal pachymetry using ultrasound and Orbscan II. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2002;28:248-252.
61. Lackner B, Schmidinger G, Pieh S, Funovics MA, Skorpik C. Repeatability and reproducibility of central corneal thickness measurement with Pentacam, Orbscan, and ultrasound. *Optometry & Vision Science* 2005;82:892-899.
62. Ceylan OM, Turk A, Erdurman C, Mumcuoglu T, Erdem U, Gokce G, Dagli S. Comparison of Oculus Pentacam and Stratus Optical Coherence Tomography for Measurement of Central Corneal Thickness. *Cornea* 2011.
63. Bechmann M, Thiel MJ, Neubauer AS, Ullrich S, Ludwig K, Kenyon KR, Ulbig MW. Central corneal thickness measurement with a retinal optical coherence tomography device versus standard ultrasonic pachymetry. *Cornea* 2001;20:50-54.
64. Fishman GR, Pons ME, Seedor JA, Liebmann JM, Ritch R. Assessment of central corneal thickness using optical coherence tomography. *J Cataract Refr Surg* 2005;31:707-711.
65. Haque S, Simpson T, Jones L. Corneal and epithelial thickness in keratoconus: a comparison of ultrasonic pachymetry, Orbscan II, and optical coherence tomography. *J Refract Surg* 2006;22:486-493.
66. Hirano K, Ito Y, Suzuki T, Kojima T, Kachi S, Miyake Y. Optical coherence tomography for the noninvasive evaluation of the cornea. *Cornea* 2001;20:281-289.

67. Leung DY, Lam DK, Yeung BY, Lam DS. Comparison between central corneal thickness measurements by ultrasound pachymetry and optical coherence tomography.[see comment]. *Clin Exp Ophthalmol* 2006;34:751-754.
68. Muscat S, McKay N, Parks S, Kemp E, Keating D. Repeatability and reproducibility of corneal thickness measurements by optical coherence tomography. *Invest Ophth Vis Sci* 2002;43:1791-1795.
69. Sin S, Simpson TL. The repeatability of corneal and corneal epithelial thickness measurements using optical coherence tomography. *Opt Vis Sci* 2006;83:360-365.
70. Wong AC, Wong CC, Yuen NS, Hui SP. Correlational study of central corneal thickness measurements on Hong Kong Chinese using optical coherence tomography, Orbscan and ultrasound pachymetry. *Eye* 2002;16:715-721.
71. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: 2005. URL: <http://www.R-project.org>
72. Schneider M, Seres A, Borgulya G, Nemeth J. Boundary detection errors on optical coherence tomography images in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010;41:54-59.
73. Schneider M, Geitzenauer W, Ahlers C, Golbaz I, Schmidt-Erfurth U. Three-dimensional imaging of an optic disk pit using high resolution optical coherence tomography. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:321-323.
74. Schneider M, Borgulya G, Seres A, Nagy Z, Nemeth J. Central corneal thickness measurements with optical coherence tomography and ultrasound pachymetry in healthy subjects and in patients after photorefractive keratectomy. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:180-187.

75. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-310.
76. Ray R, Stinnett SS, Jaffe GJ. Evaluation of image artifact produced by optical coherence tomography of retinal pathology.[see comment]. *Am J Ophthalmol* 2005;139:18-29.
77. Hee MR. Artifacts in optical coherence tomography topographic maps.[see comment][comment]. *Am J Ophthalmol* 2005;139:154-155.
78. Sadda SR, Wu Z, Walsh AC, Richine L, Dougall J, Cortez R, LaBree LD. Errors in retinal thickness measurements obtained by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2006;113:285-293.
79. Somfai GM, Salinas HM, Puliafito CA, Fernandez DC. Evaluation of potential image acquisition pitfalls during optical coherence tomography and their influence on retinal image segmentation. *J Biomed Opt* 2007;12:041209.
80. Karam EZ, Ramirez E, Arreaza PL, Morales-Stopello J. Optical coherence tomographic artefacts in diseases of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1139-1142.
81. Domalpally A, Danis RP, Zhang B, Myers D, Kruse CN. Quality issues in interpretation of optical coherence tomograms in macular diseases. *Retina* 2009;29:775-781.
82. Ho J, Sull AC, Vuong LN, Chen Y, Liu J, Fujimoto JG, Schuman JS, Duker JS. Assessment of artifacts and reproducibility across spectral- and time-domain optical coherence tomography devices. *Ophthalmology* 2009;116:1960-1970.

12. Publikációk jegyzéke

12.1. Az értékezés témájához kapcsolódó közlemények

1. Papp A, Pregun T, Szabó A, **Schneider M**, Seres A, Vargha P, Hagyó K, Németh J. Intravitreális triamcinolon acetamid a diffúz diabeteses macula-oedema kezelésében. Szemészet 2007;144: 21-26
2. Bolz M, Ritter M, **Schneider M**, Simader C, Scholda C, Schmidt-Erfurth U. A Systematic Correlation of Angiography and High-Resolution Optical Coherence Tomography in Diabetic Macular Edema. Ophthalmology 2009;116(1):66-72 IF2009: 5.491
3. **Schneider M**, Geitzenauer W, Ahlers C, Golbaz I, Schmidt-Erfurth U. Three-dimensional imaging of an Optic Disk Pit using High Resolution Optical Coherence Tomography. European Journal of Ophthalmology 2009;19:321–323 IF2009: 0.887
4. **Schneider M**, Seres A, Borgulya G, Nagy ZZ, Nemeth J. Central corneal thickness measurements with optical coherence tomography and ultrasound pachymetry in healthy subjects and in patients after photorefractive keratectomy. European Journal of Ophthalmology 2009;19:180–187 IF2009: 0.887
5. **Schneider M**, Seres A, Borgulya G, Nemeth J. Boundary Detection Errors on Optical Coherence Tomography Images in Patients with Diabetic Retinopathy. Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging 2010;41:54-59 IF2009: 0.615

12.2. Egyéb közlemények

1. **Schneider M.**, Süveges I. Retinopathia diabetica: magyarországi epidemiológiai adatok. Szemészet 2004;141:441-444

12.3. Idézhető absztraktok

1. U.M. Schmidt-Erfurth, M.Bolz, C.Ahlers, K.Polak, A.Papp, **M.Schneider**, C.Pruente. (139/B248) High-Resolution Oct Evaluation of Consecutive Monthly Injections With Intravitreal Ranibizumab (Lucentis®) in Patients With Choroidal Neovascularization. ARVO 2007. május 6-10. Fort Lauderdale, Florida (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 48: E-Abstract 139.)
2. I.Golbaz, C.Ahlers, W.Geitzenauer, C.Simader, M.Bolz, **M.Schneider**, M.Ritter, G.Stock, U.Schmidt-Erfurth. (143/B252) Realistic Three-Dimensional Segmentation of Healthy Eyes Using High Definition OCT in Combination With High-End Segmentation and Rendering Software. ARVO 2007. május 6-10. Fort Lauderdale, Florida (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 48: E-Abstract 143.)
3. C.Ahlers, W.Geitzenauer, I.Golbaz, C.Simader, M.Bolz, S.Kolar, A.Papp, **M.Schneider**, G.Stock, U.Schmidt-Erfurth. (1791/B651) Treatment Effects of Ranibizumab (Lucentis™) in Patients With Pigment Epithelial Detachments Due to Neovascular Age Related Macular Degeneration Using High Definition Optical Coherence Tomography. ARVO 2007. május 6-10. Fort Lauderdale, Florida (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 48: E-Abstract 1791.)
4. M.Bolz, C.Ahlers, M.Ritter, **M.Schneider**, W.Geitzenauer, C.Hirn, U.M. Schmidt-Erfurth. (3444/B708) Correlation of Fluorescein Angiography and High Resolution OCT in Diabetic Macular Edema. ARVO 2007. május 6-10. Fort Lauderdale, Florida (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 48: E-Abstract 3444.)
5. K.Polak, M.Bolz, IV, M.Ritter, C.Ahlers, A.Pab, **M.Schneider**, I.Golbaz, U.Schmidt-Erfurth. (3380/B527) Morphological Changes in Antiangiogenic Therapy: Experience With OCT. ARVO 2007. május 6-10. Fort Lauderdale, Florida (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 48: E-Abstract 3380.)
6. **Schneider M**, Seres A, Borgulya G, Nemeth J. Boundary Detection Errors on Optical Coherence Tomography Images in Patients with Diabetic Retinopathy. Joint Congress of SOE/AAO 2007, 2007. június 9-12, Bécs, Ausztria E-poster No.: EP-RET-182
7. Ritter M, Bolz M, Ahlers C, **Schneider M**, Geitzenauer W, Hirn C, Polak K, Golbaz I, Schmidt-Erfurth U. Imaging of diabetic macular edema: Correlation of high definition optical coherence tomography and fluorescein angiography. Joint Congress of SOE/AAO 2007, 2007. június 9-12, Bécs, Ausztria E-poster No.: EP-RET-305
8. Bolz M, Ritter M, **Schneider M**, Ahlers C, Geitzenauer W, Hirn C, Schmidt-Erfurth U. Diabetic macular oedema: Correlation of high definition OCT and fluorescein angiography. (Fr.10.0.3V) DOG 2007. Berlin, szeptember 20-23.

9. **Schneider M**, Szekeres O, Kis M, Németh J, Papp A: Comparison of thickness values in all nine macular subfields using Stratus OCT and Cirrus HD-OCT. (E-Poster) 10th EURETINA Congress, Paris, 2010. szeptember 2-5.

12.4. Az értékezés témájában elhangzott előadások, poszterek

1. Papp A, Pregun T, Szabó A, Schneider M, Seres A, Németh J: Preliminary results of intravitreal injection of crystalline triamcinolone acetonide in the treatment of diffuse diabetic macular oedema. II. International Conference Modern aspects of diagnostics and treatment of vasculo-endocrine eye diseases (Pathogenesis, diagnostic and treatment of diabetic retinopathy) Kiev, 2005. április 21-23.
2. Papp A, Szabó A, Pregun T, Schneider M, Seres A, Németh J: Első eredményeink intravitreális triamcinolone acetonide injekció adásával diabeteses macula ödéma esetén VII. Fiatal Diabetológusok Találkozója, Siófok, 2005. április 21-25.
3. Schneider M, Borgulya G, Seres A, Nagy ZZ, Németh J: Centrális szaruhártya vastagság mérések optikai koherencia tomográffal és ultrahang pachyméterrel egészséges embereken és photorefractív keratectomián átesett betegeken. Magyar Szemorvostársaság Kongresszusa, Budapest 2009.06.26-27.
4. Schneider M, Szekeres O, Kis M, Németh J, Papp A: Vastagsági értékek összehasonlítása kilenc maculáris mezőben Stratus és Cirrus HD OCT készülékkel. Magyar Szemorvostársaság Kongresszusa. Szeged, 2010.06.24-26.

12.5. Egyéb előadások, poszterek

1. Schneider M. A retinopathia diabetica epidemiológiája Magyarországon. Magyar Szemorvostársaság ülése – Fiatal kutatók fóruma. Budapest, 2004.03.27.
2. Schneider M. A retinopathia diabetica epidemiológiája Magyarországon. PhD tudományos napok. Budapest, Nagyvárad tér 2004.05.08
3. Schneider M. A retinopathia diabetica epidemiológiája Magyarországon. IX. Korányi Frigyes Tudományos Fórum – különdíj. Budapest, 2004.
4. Schneider M. Süveges I: Diabetic retinopathy: Epidemiological data for Hungary. SOE – DOG Congress, Berlin 2005.szeptember 25-29. Poster No. P011, Selected Poster, Oral poster presentation
5. Schneider M, Suveges I, Nemeth J: Diabetic retinopathy: epidemiological data for Hungary. Screening for Diabetic Retinopathy in Europe. 15 years later after the St. Vincent Declaration, an international congress on screening for retinopathy. Liverpool, 2005. november 16-19. Poster No. 30.
6. Fiedler O, Schneider M, Nemeth J: Leading causes of blindness in Hungary: especially focused on diabetic retinopathy. Screening for Diabetic Retinopathy in Europe. 15 years later after the St. Vincent Declaration, an international congress on screening for retinopathy. Liverpool, 2005. november 16-19. Poster No. 07.
7. Németh J, Sényi K, Fiedler O, Schneider M, Vajda Sz: Prevenció, szűrés, telemedicina a szemészetben. Magyar Szemorvostársaság Kongresszusa, Budapest 2009.06.26-27.
8. Imre L, Csákány B, Schneider M, Lendvai Zs: Wegener granulomatosis súlyos esetének műtéti megoldása. Magyar Szemorvostársaság Kongresszusa, Budapest 2009.06.26-27.
9. Schneider M, Tóth J: 32 éves panaszmentes bodybuilder esete. Érdekes esetek, terápiás nehézségek – Kurzus. Magyar Szemorvostársaság Kongresszusa, Budapest 2009.06.26-27.

Felkért előadások:

1. Schneider M. Diabetes, mint a látásproblémák egyik fő forrása. REHA Hungary Szakkiállítás és Konferencia + Esélyegyenlőség napja. Budapest, 2005. május 13-15.

2. Schneider M. Optikai koherencia tomográfia a klinikai gyakorlatban. Semmelweis Egyetem, Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet, Budapest, 2006. február 24.
3. Schneider M. OCT a szemfenéki diagnosztikában. Retina Továbbképző Tanfolyam. Budapest, 2006. március 2.
4. Schneider M. OCT a szemfenéki diagnosztikában. Rezidens Továbbképző Tanfolyam. Budapest, 2006. március 27.
5. Németh J, Schneider M, Somfai GM. Optikai koherencia tomográfia klinikai alkalmazása. Magyar Szemorvostársaság Retina Szekció ülése, Budapest, 2007.04.07.
6. Schneider M. New aspects of retinal imaging with high resolution OCT. Joint scientific workshop. Budapest, 2007. április 25.
7. Schneider M. OCT a szemfenéki diagnosztikában. Retina Továbbképző Tanfolyam. Budapest, 2007. november 23.
8. Schneider M. Újdonságok az Optikai Koherencia Tomográfia körül. Kötelező Továbbképző Tanfolyam. Budapest, 2008. január 17.
9. Schneider M. Optikai Koherencia Tomográfia a szemészeti gyakorlatban. Továbbképzés, Győr Petz Aladár Megyei Kórház, 2008.06.02.
10. Schneider M. Innovations in Optical Coherence Tomography Research. Budapest, 2008.06.02.
11. Schneider M. Osztályos teendők ápolott betegek esetében. Szemészeti Rezidensképzés, Budapest 2008.10.17.
12. Schneider M. Optikai Koherencia Tomográfia a szemészeti gyakorlatban. Képzőanyag a szemészetben – akkreditált továbbképző tanfolyam, Budapest, 2008.10.17.
13. Schneider M. Három dimenziós rekonstrukció optikai koherencia tomográfiával. OCT Szimpózium és Workshop, Budapest, 2008.11.29.
14. Schneider M. Optikai Koherencia Tomográfia a szemfenéki diagnosztikában. Kötelező továbbképző tanfolyam. Budapest, 2009.01.19.
15. Schneider M. Osztályos teendők ápolott betegek esetében. Szemészeti Rezidensképzés, Budapest 2009.10.02.
16. Schneider M. Spectral-domain Optikai Koherencia Tomográfia. A Magyar Szemorvostársaság Retina Szekciójának kongresszusa. 2009. október 16.

17. Schneider M. Osztályos teendők ápolott betegek esetében. Szemészeti Rezidensképzés, Budapest 2010.11.05.
18. Schneider M. Az Optikai Koherencia Tomográfia helye a glaucoma diagnosztikájában és terápiájában. Közép-magyarországi Glaucoma Tudományos Ülés, Budapest, 2010.11.06
19. Schneider M. Az optikai koherencia tomográfia szerepe a retina betegségeinek diagnosztikájában. Akkreditált retina továbbképző előadás. Budapest, 2011.03.22
20. Schneider M. Optikai koherencia tomográfia a szemészetben. Akkreditált továbbképző előadás szakdolgozóknak. Budapest, 2011.04.02.

13. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Süveges Ildikó Professzor asszonynak, hogy program- és témavezetőként a dolgozat elkészítése során folyamatosan rendelkezésre állt és figyelmemet a retinabetegségek és a szemészeti képalkotó diagnosztika felé irányította.

Köszönöm Ursula Schmidt-Erfurth Professzornőnek a Bécsi Orvosegyetem Szemészeti Klinikája igazgatójának, hogy intézetében dolgozhattam és tanulmányokat végezhettem, megismerkedhettem az akkor még csak prototípusként létező új OCT technológiákkal és a munka alatt folyamatos támogatásáról biztosított.

Köszönöm Németh János Professzor úr támogatását, aki intézetigazgatóként a munka lehetőségét megteremtette és folyamatos tudományos munkára ösztönzött.

Köszönöm Dr. Seres Andrásnak a kutatások megtervezésében és kivitelezésében nyújtott nélkülözhetetlen segítségét és hogy hozzá bármikor fordulhattam segítségért.

Köszönettel tartozom Nagy Zoltán Zsolt Professzor úrnak a szaruhártyavastagsággal foglalkozó tanulmányban nyújtott segítségéért.

Dr. Borgulya Gábor biostatistikusnak külön köszönöm a statisztikai elemzésekben nyújtott nélkülözhetetlen munkáját, valamint a dolgozathoz adott észrevételeit.

Köszönöm a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinika Retina munkacsoportja összes tagjának segítségét, észrevételeit.

A Semmelweis Egyetem és a Bécsi Orvosegyetem Szemészeti Klinikája összes dolgozójának köszönöm megértését és támogatását.

A Semmelweis Egyetem Doktori Iskolája minden munkatársának köszönettel tartozom segítségükért.

Végezetül hálás köszönettel tartozom szüleimnek, családomnak, akik folyamatosan mellettem álltak és szeretetükkel biztosították a hátteret a tudományos munkák és a dolgozat elkészítéséhez.

14. Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények másolatai