

Szemfenéki érfejtés festék nélkül: Az optikai koherencia tomográfia alapú angiográfia exsudatív típusú időskori maculadegenerációban

Resch Miklós dr. ■ Németh Csilla dr. ■ Barcsay György dr.
Ecsedy Mónika dr. ■ Borbándy Ágnes dr. ■ Géhl Zsuzsanna dr.
Balogh Anikó dr. ■ Szabó Antal dr.
Nagy Zoltán Zsolt dr. ■ Papp András dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Budapest

Bevezetés: Az időskori maculadegeneráció exsudatív formájának elfogadott és hatékony kezelése a vascularis endothelialis növekedési faktort gátló kezelés. *Célkitűzés:* Annak morfológiai leírása, milyen érrendszer észlelhető a macula területében több éve tartó tartós kezelés után. *Módszer:* A vizsgálatba 48 beteget (34 nő, 14 férfi, életkor $74,4 \pm 8,0$ év) vontak be, akiknél legalább 24 hónappal korábban kezdték meg a vascularis endothelialis növekedési faktort gátló kezelést (ranibizumab, aflibercept). A kezelt 56 szemnél a követési idő ($53,8 \pm 31,0$ hónap) alatt összesen $7,6 \pm 4,9$ injekciót alkalmaztak. AngioVue (Optovue Inc., Fremont, CA, Amerikai Egyesült Államok) készülékkel optikai koherencia tomográfia-angiográfia vizsgálatot végeztek. *Eredmények:* A felszínes retinaerek károsodását 5/56 esetben,

Rövidítések

AMD = (age-related macular degeneration) időskori maculadegeneráció; CNV = chorioidealis neovascularisatio; CRT = (central retinal thickness) centrális retinavastagság; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (a diabeteses retinopathia korai kezeléséről szóló tanulmány); OCT = optikai koherencia tomográfia; OCT-A = optikai koherencia tomográfia-angiográfia; VEGF = vascularis endothelialis növekedési faktor

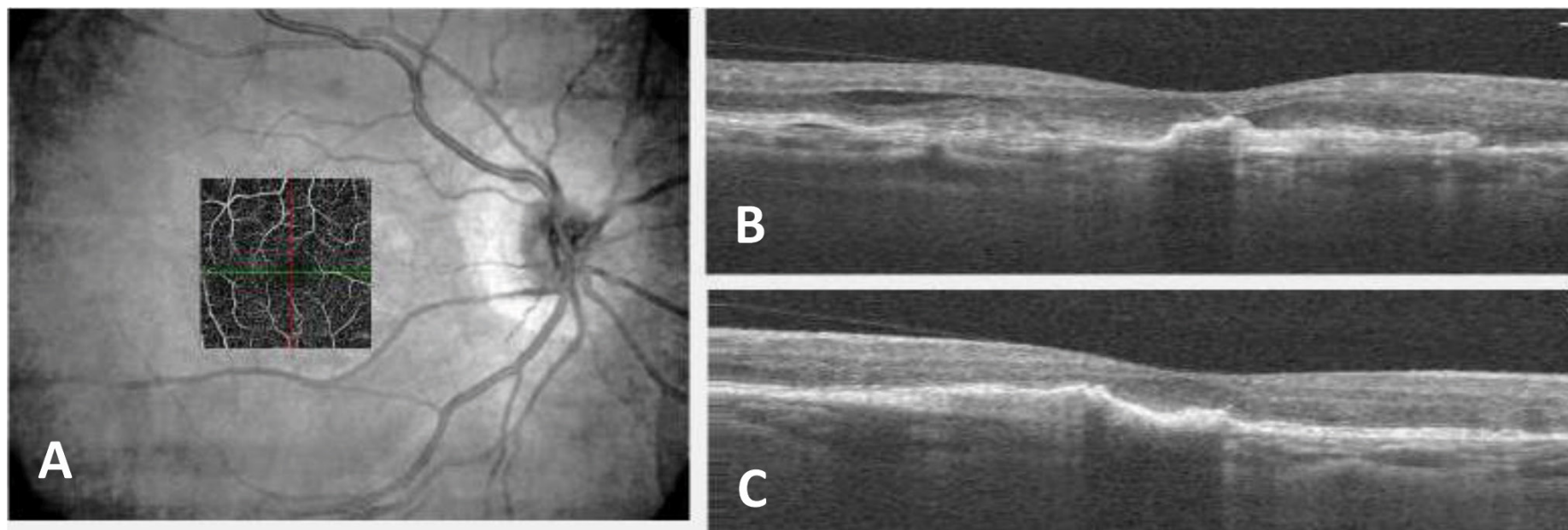
Az időskori maculadegeneráció (AMD) a vakság vezető okai között szerepel a fejlett országokban és hazánkban is [1]. A súlyos látásromlásért az esetek 90%-ában az úgynevezett nedves (exsudatív) AMD a felelős, amely az AMD mintegy 20%-ára jellemző. A betegség másik formája, az úgynevezett száraz (nem exsudatív), jóval gyakoribb (az esetek 80%-ában ez fordul elő), viszont az jóval ritkábban okoz súlyos és hirtelen látásromlást. A két forma elkülönítése alapvető fontosságú, amelyre speciális szemfenéki vizsgálatok hivatottak. A szemfenéki vizsgálatok célja a látásromlást okozó, a retina alatt és a retina rétegei között megjelenő kóros folyadékgyülem, azaz az exsudatio forrásának, a subretinalis érhártyából kiinduló érújdonképződésnek a kimutatása (chorioidealis neovascularisatio – CNV) [2, 3].

Az exsudatív AMD-ben szenvedő betegek vizsgálatának része a CNV kimutatása. Ez hagyományos módon szemfenéki érfestéses vizsgálattal történik, amely során fluoreszcens vagy indocianin zöld festékananyag intravénás

érrendszerének megjelenítését az OCT-felvételek speciális 3 dimenziós rekonstrukciója révén. Az új technológiát OCT-angiográfiának (OCT-A) nevezték el, neve kifejezi, hogy noninvazív, optikai elven működő érrajzolatot kimutató képalkotó vizsgálat. Az első készüléket már 2006-ban megalkotta *Makita* [9], de csak 2012-ben a *Jia* által fejlesztett készülék tette lehetővé a klinikai gyakorlatba kerülését elsősorban a szoftverek fejlesztése révén [10].

Az OCT-A képalkotása a dekorreláció alapelvén alapul, amely azt jelenti, hogy a készülék ugyanabban a síkban rövid idő alatt több felvételt készít, miközben az erekben áramló vörösvértestek elmozdulnak, addig a retina sejtjei és sejtmentes elemei mozdulatlanok maradnak. A sorozatfelvételek közötti különbség tehát csak a vörösvértestek elmozdulásában lesz, így a vörösvértestek által kitöltött arteriolák, kapillárisok és venulák jól láthatóvá válnak. Míg a hagyományos érfestés esetén a retina felszínes, mély érhálózatai és a choriocapillaris érhálózata egymásra vetülve jelenik meg, az OCT-A segítségével szegmentáció után az egyes érrétegek külön-külön ábrázolhatók. Az OCT-A-felvételek interpretációjára nem alkalmas a hagyományos fluoreszcens angiográfiás (FA) nevezéktan, ezért annak kialakítása folyamatban van, számos összehasonlító tanulmány látott napvilágot [11].

Az utóbbi évtizedben a nedves AMD kezelése sokat fejlődött, a rendszeresen adott intravitrealis biológiai gyógyszerek adása mellett a kóros érnövekedés visszatorzítható, így a nagyfokú látásromlás megakadályozható, mérsékelhető. Az AMD és az AMD-re adott kezelés



1. ábra | Az OCT-angiográfia képkalkító módszere. A) Az infravörös szemfenéki áttekintő felvételen fekete háttérrel látható a $10 \times 10^\circ$ négyzetben az angiográfiával ábrázolt terület. B) Horizontális síkú keresztmetszeti OCT-felvétel. C) Vertikális kép

Kezelés

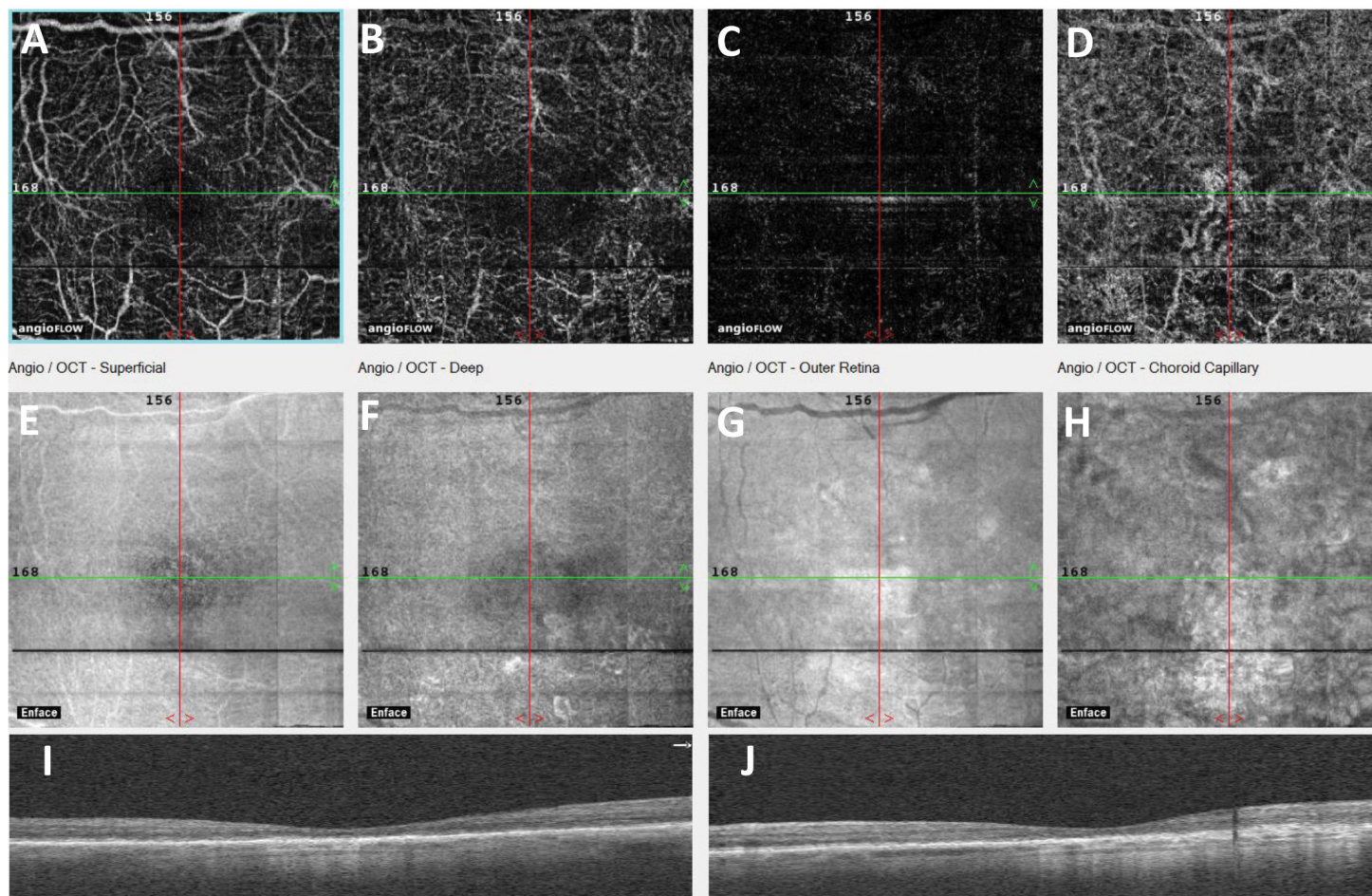
Háromféle gyógyszeres kezelést alkalmaztunk: 34 szem esetében ranibizumab (Lucentis, Novartis), 16 szem esetében aflibercept (Eylea, Bayer) és 6 szem esetében mindkét gyógyszer adására sor került. A követési idő ($53,8 \pm 31,0$ hónap) alatt a betegek összesen $7,6 \pm 4,9$ injekciót kaptak. A vizsgálat előtti utolsó kezelésre $14,0 \pm 18,7$ (1–88) hónappal a vizsgálat előtt került sor.

Vizsgálatok

tovue Inc., Fremont, CA, Amerikai Egyesült Államok) készüléssel OCT-angiográfias vizsgálatot végeztünk a foveára centráltnan $10 \times 10^\circ$ -os négyzet területében (1. ábra).

A készülék szoftvere (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography – SSADA) algoritmust használva körülbelül 2,6 másodperc alatt 70 000/s A-scan felvételt készít 840 nm hullámhosszúságú fényvel [15]. A felvételek során a készülék vízszintesen és függőlegesen pásztázza végig a retina adott területét, amely alapján elvégzi a képrekonstrukciót. Automatikusan szegmentációt

EREDETI KÖZLEMÉNY



3. ábra

Jellemző kép kezelt AMD után: Tisztán sorvadásos forma. A)–D) OCT-A-felvételek. E)–H) En face OCT-felvételek. I)–J) OCT-felvételek

- A) Felsőretinális plexus – megtartott
- B) Mély retinális plexus – kiszélesedett foveális avascularis zóna
- C) A retina mély rétege – sejtető/belevetül a régi CNV
- D) A choriocapillaris érhálózat – a vastagabb erekből felépülő korábbi, már inaktív CNV
- E)–H) En face OCT-felvételek az A)–D) felvétel síkjában. A CNV síkjában egyenetlenség (H)
- I)–J) Hagyományos OCT-felvételek a horizontális és vertikális síkokban. Elvékonyodott neurorétina és pigmenthám

Eredmények

A kezelt szemek átlagos legjobb korrigált visusa $58,2 \pm 18,6$ ETDRS-betű volt, igen nagy változatossággal. A legrosszabb látóélesség mindössze 20 betű volt, amely decimális értékben 0,04 értéknek felel meg, de volt csaknem teljes visusú szem is 89 betűvel, amely 1,0 látóélességnek felel meg.

A csökkent fixáció ellenére mind az 56 szem esetében értékelhető felvételt tudtunk készíteni. A hagyományos keresztmetszeti OCT-felvételen meghatároztuk, hogy a maculában az AMD milyen állapota figyelhető meg.

A felszínes retinaerek károsodását, az avascularis zóna kiszélesedését 5/56 esetben, a mélyebb retinakeringés részleges kiesését 9/56 esetben tapasztaltuk. Szembetűnő, hogy míg a felszínes retinaplexus legtöbb esetben jól megtartotta szerkezetét az AMD hosszú távú kezelése mellett is, addig a mély retinaplexus nagyobb arányban volt érintett. Jellemző volt még az avascularis zóna szélén lévő anastomosisképződés.

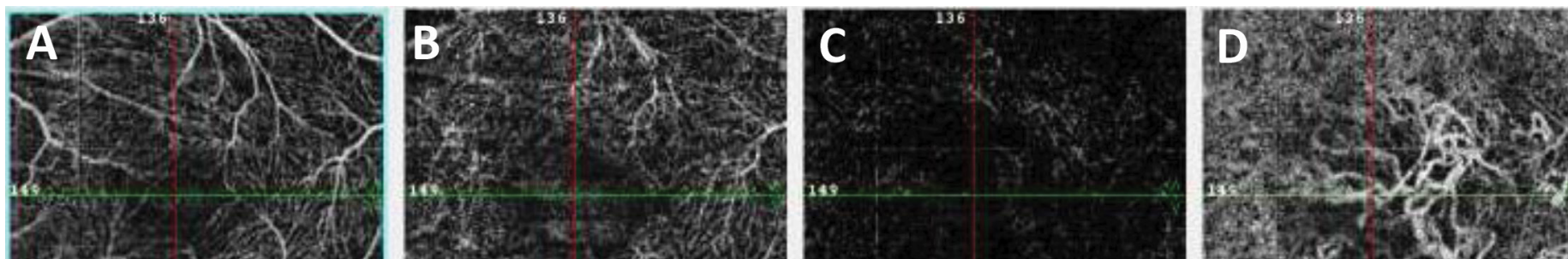
A choriocapillaris és a környező szövetek károsodására, a CNV-t követő eltérésekre négyféle kép volt jellemző:

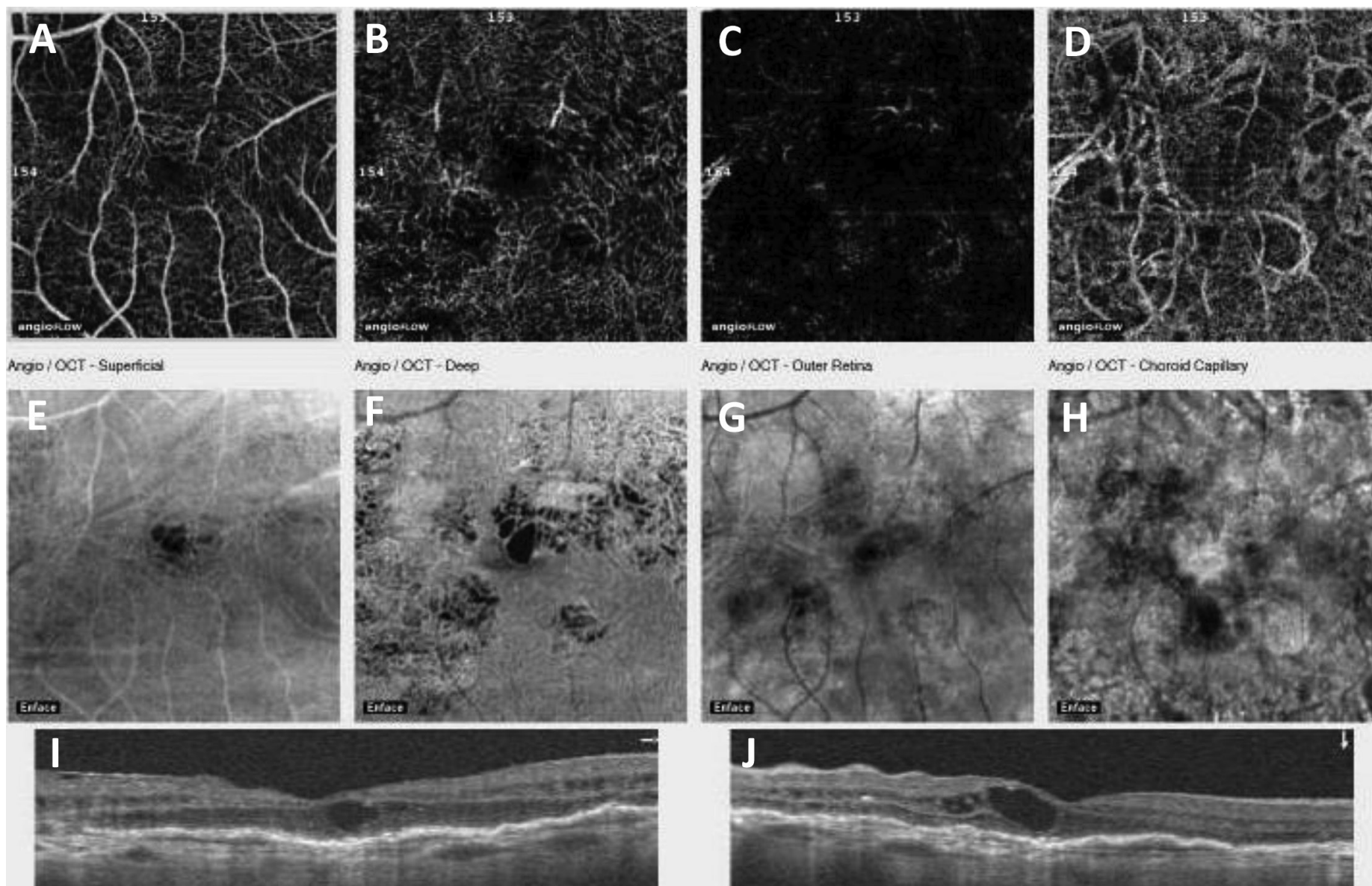
1. Pigmenthám- és choriocapillaris-atrophia (49/56 esetben). A legtöbb esetben a VEGF-gátló injekció hatására utal ez az eltérés. A sorvadot pigmenthám minden esetben kíséri a choriocapillaris sorvadását (3. ábra).

2. Submacularis heg (36/56 esetben) a CNV elzáródása után is kimutatható az esetek többségében az OCT-A-felvételeken (4. ábra).

3. Aktív neovascularisatio (13/56 esetben). A CNV aktivitására elsősorban az intra- és subretinalis folyadék OCT-képe alapján következtethetünk. Magát a CNV-t pusztán az OCT-A-felvételeken láthatjuk olyan esetekben is, amikor folyadékgyülemmel nem jár együtt az elváltozás (5. ábra).

4. Intraretinalis ciszták (11/56 esetben). Eseteink között a retinában felhalmozódó folyadék kisebb arányban, de mégis jelentős számban fordult elő. A cisztoid úrök az érrendszert torzítva csaknem minden felvételen tetten





6. ábra

Jellemző kép kezelt AMD után: Intraretinalis oedema, atrophia és heg keveredése. A)–D) OCT-A-felvételek. E)–H) En face OCT-felvételek. I)–J) OCT-felvételek

A) Felzúszás retinaplexus – kissé egyenetlen, de megtartott

míg negatív prediktív értéke 76,6% volt értékelésük szerint.

De Carlo [18] tapasztalata szerint az OCT-A specificitása 90%, szenzitivitása viszont mindössze 50%, *Coscas* [19] szerint magas interobszerver egyezés volt az OCT-A értékelésében. *Spaide* értékelésében [17] a két vizsgálómódszer nem helyettesíti egymást, de az interpretáció megértésében jelentős előrelépés várható. Sok új szempont merül fel ép macula vizsgálata kapcsán is. *Samara és mtsai* [20] 67 egészséges szem OCT-A-vizsgálata során azt tapasztalták, hogy az avascularis zóna mérete fordítottan arányos a macula vastagságával, ugyanakkor a fovealis avascularis zóna független volt az életkortól. Az ő eredményeik mellett szól *Savastano* munkája, aki a képszegmentáció megválasztására hívja fel a figyelmet [16].

Palejwala és mtsai [21] nagy kockázatú, nem exsudatív AMD-esetek vizsgálatakor 6%-ban találtak olyan CNV-t, amely FA-n nem mutatott szivárgást, azonban mégis jelen volt, de nem volt aktív. Ez arra mutat rá, hogy bizonyos esetekben az OCT-A hamarabb kimutathatja az érújdonképződést, mint a hagyományos angiográfia.

Az FA és az OCT-A hatékonysága a CNV meghatározásában a fentiek alapján kihívást jelent frissen felismert, még nem kezelt nedves AMD eseteiben. A kezelt esetekben azonban tapasztalatunk alapján a CNV esetleges kiújulásának azonosítása még nehezebb feladat elé állítja a szemész kollégát. Vélhetően a multimodális képalkotás

A hagyományos angiográfiában nem külön értékelt felszínes és mély retinaérplexusok újabb teret adnak az elemzéseknek. Míg a felszínes plexusok az idegrostrétegben találhatóak, az erek átmérője nagyobb, átlagosan 75 µm, addig a mélyebb plexus a ganglionsejtek rétegében helyezkedik el és jóval kisebb, körülbelül 20 µm átmérőjű erek alkotják [16].

Képalkotási nehézséget jelenthet a törőközegek homályossága, például előrehaladott szürke hályog. Ilyen tekintetben az OCT-A nem különbözik az FA-tól. Az OCT-A kétségtelen előnye, hogy nehezen táguló pupilla esetében is jó képalkotás lehetséges, míg angiográfia esetén a funduskamerák többsége nem tud jó képet készíteni.

Műtermékhez vezethet a magas pigmenthám-elemelkedés vagy a kifejezett vérzés, hiszen ezekben az esetekben a kép szegmentációjába hiba csúszhat [25].

További értékelésre adhat módot az érújdonképződéseket alkotó erek vastagságának, illetve az áramlás gyorsaságának vizsgálata, amely prognosztikai jel lehet a CNV aktivitására, így látásrontó hatására vonatkozóan.

Érdekesség a CNV határán megjelenő anastomosis, ami FA esetében kevésbé szembevetülő jelenség. Szintén könnyebben azonosítható a tápláló fő ér, ami a CNV elsődleges forrását jelenti, és érdekessége, hogy tartós VEGF-gátló kezelés és OCT-felvételen kizárható folyadék mellett is kimutatható [26]. Feltételezik, hogy a tápláló ér felépítése nagymértékben eltér a CNV VEGF-gátló kezelését követően a tápláló ér felépítésétől.

Irodalom

- [1] Kiss, H., Németh, J.: Causes of blindness in Hungary. [A vakság okai Magyarországon.] Szemészet, 2013, 150(3), 103–110. [Hungarian]
- [2] Do, D. V.: Detection of new-onset choroidal neovascularization. Curr. Opin. Ophthalmol., 2013, 24(3), 244–247.
- [3] Ferris, F. L. 3rd, Fine, S. L., Hyman, L.: Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. Arch. Ophthalmol., 1984, 102(11), 1640–1642.
- [4] Marmor, M. F., Ravin J. G.: Fluorescein angiography: insight and serendipity a half century ago. Arch. Ophthalmol., 2011, 129(7), 943–948.
- [5] Huang, D., Swanson, E. A., Lin, C. P., et al.: Optical coherence tomography. Science, 1991, 254(5035), 1178–1181.
- [6] Békési, L., Biró, A., Berta, A.: Ophthalmic application of optical coherence tomography. [Az optikai koherencia tomográfia szemészeti alkalmazásáról.] Szemészet, 1998, 135(3), 173–177. [Hungarian]
- [7] Somfai, G. M., Salacz, G.: Optical biopsy of the retina in vivo: on optical coherence tomography and its clinical use in ophthalmology. [A retina optikai biopsziája in vivo: az optikai koherencia tomográfiról és annak szemészeti alkalmazásáról.] Orv. Hetil., 2005, 146(21), 1157–1163. [Hungarian]
- [8] Schmidt-Erfurth, U., Chong, V., Loewenstein, A., et al.: Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Br. J. Ophthalmol., 2014, 98(9), 1144–1167.
- [9] Makita, S., Hong, Y., Yamanari, M., et al.: Optical coherence angiography. Opt. Express, 2006, 14(17), 7821–7840.
- [10] Jia, Y., Tan, O., Tokayer, J., et al.: Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. Opt. Express, 2012, 20(4), 4710–4725.
- [11] Cong, J., Yu, S., Cong, Y., et al.: The diagnostic accuracy of opti-
rációban szenvedő betegeknél.] Szemészet, 2010, 147(3–4), 127–132. [Hungarian]
- [15] Jia, Y., Bailey, S. T., Wilson, D. J., et al.: Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Ophthalmology, 2014, 121(7), 1435–1444.
- [16] Savastano, M. C., Lumbroso, B., Rispoli, M.: In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. Retina, 2015, 35(11), 2196–2203.
- [17] Spaide, R. F., Klancnik, J. M. Jr., Cooney, M. J.: Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. JAMA Ophthalmol., 2015, 133(1), 45–50.
- [18] De Carlo, T. E., Bonini Filho, M. A., Chin, A. T., et al.: Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. Ophthalmology, 2015, 122(6), 1228–1238.
- [19] Coscas, G. J., Lupidi, M., Coscas, F., et al.: Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration: a new diagnostic challenge. Retina, 2015, 35(11), 2219–2228.
- [20] Samara, W. A., Say, E. A., Khoo, C. T., et al.: Correlation of foveal avascular zone size with foveal morphology in normal eyes using optical coherence tomography angiography. Retina, 2015, 35(11), 2188–2195.
- [21] Palejwala, N. V., Jia, Y., Gao, S. S., et al.: Detection of non-exudative choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with optical coherence tomography angiography. Retina, 2015, 35(11), 2204–2211.
- [22] Lumbroso, B., Rispoli, M., Savastano, M. C.: Longitudinal optical coherence tomography–angiography study of type 2 naive choroidal neovascularization early response after treatment. Retina, 2015, 35(11), 2242–2251.