

A lézer fotokoaguláció retinára gyakorolt hatásának in vivo vizsgálata diabéteszes retinopátiás betegekben

Doktori tézis

Dr. Deák Gábor György

Semmelweis Egyetem

Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Resch Miklós, PhD, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Vizvári Eszter, PhD egyetemi adjunktus
Dr. Bakos-Kiss Anna, PhD

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Fidy Judit, DSc, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Gombos Katalin, PhD, osztályvezető főorvos
Dr. Szabó Antal, PhD, egyetemi adjunktus

Budapest

2020

Bevezetés:

A lézer-fotokoagulációs kezelés évtizedeken keresztül számos szemfenéki elváltozás egyetlen, és számos indikációban még most is a legfontosabb és leghatékonyabb terápiás módszere. Diabéteszes szemfenéki elváltozásokban először Beetham és munkatársai írták le hatásosságát 1960-as évek végén. A szemfenéki lézerkezelés hatásának megértésében, valamint a terápia pontos indikációjának és kivitelezésének standardizálásában nagy jelentősége volt a Diabetic Retinopathy Study (DRS) és az Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) vizsgálatok eredményeinek, melyek az 1970-es és 90-es években jelentek meg.

A lézer készülékek folyamatos technológiai fejlődésen mentek keresztül, melynek hatására a korábban kisebb szobákat betöltő speciális hűtést igénylő gépezetekből kis, asztalon elhelyezhető készülékek lettek. Persze nem csak a készülékek, de a leadott lézersugár fizikai tulajdonságai is sokat változtak. Ezen fejlődésnek egy újabb ága a rövid pulzusú folyamatos lézer készülékek, ahol a korábbi 100-200ms-os lézeraktiválás helyett csak 10-20ms-ig tart egy lézer heg létrehozása. Ennek a gyorsaságnak több előnye is van. A legkézenfekvőbb, hogy a kezelés olyan gyorsá vált, hogy akár több lézer gócot is létre lehet hozni szinte egyszerre, amiket a lézer készülék előre definiált mintában visz a retinára. Ezáltal a kezelés gyorsabbá, és a betegek számára elviselhetőbbé válik. Egy másik előnye a rövidebb expozíciós időnek, hogy csökken a hő diffúziójából származó kollaterális retina károsodás, állatkísérletes modelleken a lézer hatása csak azokon a retina területeken fejlődik ki, ahová a lézergócot helyeztük, valamint nem terjedt a retina belső rétegeibe.

Anti-VEGF kezelés több indikációs területen effektívebb a lézerkezelésnél, de mind a pánretinális mind a fokális lézerkezelések továbbra is fontos részét képezik a hazai és nemzetközi ajánlásoknak.

Célkitűzések:

1. A rövid pulzusú lézerkezelés perifériás retina morfológiájára gyakorolt hatásának vizsgálata. (1. vizsgálat)
2. A lézerhege gyógyulási fázisának, és a hegek méretbeli változásának vizsgálata (1. vizsgálat)
3. A rövid pulzusú fokális és grid lézerkezelés makula morfológiájára gyakorolt hatásának vizsgálata. (2. vizsgálat)
4. A sub-threshold lézerbeállításokkal létrehozott lézerhegek közép és hosszútávu változásainak vizsgálata (3. vizsgálat)
5. A diabéteszes makulaödémában észlelhető intraretinális mikroexudátumok vizsgálata fokális és grid lézerkezelést követően. (4. vizsgálat)

Módszerek

1)

Proliferatív diabéteszes betegeknél rövid pulzusú pánretinális lézer fotokoagulációt végeztünk egy szemiautomatikus pásztázó lézerrendszer segítségével (PASCAL, Pattern Scanning Laser, OptiMedica Corporation), amellyel homogén intenzitású lézer góccokat hozhattunk létre. A retina morfológiai elváltozásait, valamint ezeknek a retina rétegein belüli elhelyezkedését spectral-domain optikai koherencia tomográf (OCT) (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering) segítségével vizsgáltuk a kezelést

követő 1. és 7. napon, valamint 6 hónapon keresztül havonta.

2)

Diabéteszes makulaödémás betegeket standardizált makuláris grid lézer fotokoaguláció előtt és egy nappal a kezelést követően vizsgáltuk nagyfelbontású OCT készülék segítségével. A lézerkezelést egy szemi automatikus pásztázó lézerkészülékkel végeztük.

3)

Egy prospektív vizsgálat során 10 betegnél pánretinális lézerkezelést végeztünk az 1-es vizsgálatnál említett lézerrendszerrel. Egy a temporális felső érárkád mentén létrehozott vizsgálati övezetben 2x2-es mintában elhelyezett lézergócokkal titrálási sort képeztünk. A titrálás során a lézer teljesítményét a kiindulási standard szürkés-fehér gócok létrehozásához szükséges teljesítményről indulva lépésenként megfeleztük. A vizsgálati övezetet a kezelést követő első, harmadik és hetedik napon, valamint 1, 2, 3 és 6 hónappal később nagy felbontású OCT-vel, autofluoreszcenciával, infravörös és színes fundus fotográfiával vizsgáltuk.

4)

Prospektív vizsgálat során diabéteszes makulaödémás betegek retinájában található hiperreflektív pontok pontos elhelyezkedését, és alakí változását vizsgáltuk fokális makuláris lézerkezelést követően. A betegeket a kezelés előtt, valamint a kezelést követő első és hetedik napon, valamint az első négy hónapban havonta vizsgáltuk nagyfelbontású OCT-vel, valamint infravörös és színes fundus fotográfiával.

Eredmények:

1

A lézerkezelést követő napon a lézergócok egyenletes méretűek és homogén reflektivitásúak voltak. Szöveti elváltozást kizárólag a retina külső rétegeiben, a külső magvas réteg (ONL) és a retinális pigmenthám (RPE) között figyeltünk meg. Egy héttel a kezelést követően az érintett rétegek vastagsága fokozatosan csökkent, ezzel összefüggően a belső retina rétegek szerkezete eltorzult, és egy „viadukt” szerű formációt mutatott. A lézergócok területén az ellipszoid zóna (EZ) teljesen eltűnt. Az RPE szintjén egy kondenzálódott erősen reflektív RPE/ fotoreceptor heg alakult ki. A követési idő végére az ONL réteg részlegesen rendeződött és megvastagodott, de az EZ és RPE rétegek nem változtak. A hegek a kiindulási átmérőjükhöz képest jelentős zsugorodást figyeltünk meg.

2

A kezelést követő első napon kizárólag a retina külső rétegeiben (RPE, EZ és ONL) láttunk a kezelés hatására létrejött elváltozásokat. Ezen elváltozások a legkülsőbb rétegekben (RPE és EZ) szagítálisan helyezkedtek el és hiporeflektívek voltak, az ONL rétegben viszont hiperreflektívek és ferde lefutásúak.

3

A sztenderd lézer teljesítménnyel létrehozott „threshold” lézer gócok az összes vizsgálati időpont során láthatóak voltak az összes képalkotó vizsgálattal, és a korábban leírtakhoz hasonlóan változtak a követési idő során. A felezett teljesítménnyel készült lézergócok a lézerkezelés során nem voltak láthatóak, de a követéses vizsgálatok során infravörös és

autofluoreszcenciás vizsgálatokkal minden esetben, színes fundus fotográfiával viszont csak egyes esetekben voltak detektálhatóak. OCT vizsgálattal a „threshold” lézergócokhoz hasonlóan néztek ki, de átmérőjükben sokkal kisebbek voltak, és követés során egyes esetekben az EZ rétegbeli regenerációt figyeltünk meg.

4

A fokális makuláris lézerkezelés hatására az OCT-n látható hiperreflektív pontok elhelyezkedésében dinamikus változásokat észleltünk. A retina vastagságának csökkenésével a hiperreflektív pontok vagy felszívódtak, vagy összeolvadtak, és az ONL réteg apikális részénél a fundus vizsgálat során kemény exudátumoknak megfelelő konglomerátumokat képeztek. Azokban az esetekben, amikor a lézerkezelés ellenére a retina vastagsága tovább növekedett a hiperreflektív pontok továbbra is megfigyelhetőek voltak a retina összes rétegében. Amennyiben kemény exudátum konglomerátumok is jelen voltak, a retina vastagságának növekedésével ezek hiperreflektív pontokká bomlottak fel.

Következtetések:

1.

- a. A rövid pulzusú folyamatos lézerrel végzett pánretinális lézerkezelést követően észlelhető in vivo elváltozások nagyon hasonlóak voltak a korábbi állatmodelleken végzett hisztológiai vizsgálatok eredményeivel.
- b. A lézerhegek élesen demarkálódtak, és a hegek közötti retinán nem látszódtak kollaterális károsodások nyomai.

- c. A lézerhegek a külső magvas réteg belső határáig nyúltak, de a retina belső rétegei nem mutattak direkt termikus lézer behatás nyomait.
- 2.
- a. A lézerhegek fejlődése során fotoreceptor veszteséget sugalló EZ és ONL vékonyodást, valamint retinális pigmenthám atrófiát észleltünk.
 - b. A rövid pulzusú folyamatos lézerrel végzett lézerhegek jelentős zsugorodáson mentek keresztül, és a konvencionális lézerkezelésre jellemző heg megnagyobbodás jeleit nem mutatták.
- 3.
- a. A makuláris grid lézerkezelés hegei jelentős hasonlóságot mutattak a pánretinális lézerkezelésnél látott hegekkel. Az ONL rétegben látható ferde heg lefutás a direkt lézer effektus EZ/RPE rétegekre korlátozódását, és az ONL réteg inkább másodlagos a fotoreceptorok retrográd érintettségét sugallja.
- 4.
- a. A felezett energiasűrűséggel létrehozott „sub-threshold” lézerhegek morfológiájukban hasonlítottak a „threshold” lézerhegekre, de kisebbek voltak, és kevesebb RPE atrófiával jártak.
 - b. A „sub-threshold” lézerkezelést követően a EZ rétegben észlelt sérülések csökkenése a fotoreceptorok migrációját sugallja.
- 5.
- a. Az intraretinális hiperreflektív pontok gyakori elváltozások a diabéteszes makulaödémás betegek OCT felvételein, és

lézerkezelést követően az intraretinális folyadék csökkenésének vagy gyarapodásának függvényében változnak.

- b. Diabéteszes makulaödémában az OCT-n észlelt hyperreflektív pontok valószínűleg lipid mikroexudátumok, és a kemény exudátumok előjelei.
- c. A hyperreflektív pontok a diabéteszes makulaödéma és kemény exudátumok kialakulását megelőző korai lipid extravazációt jelző biomarkerek lehetnek.

Saját publikációk:

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények:

1. Kriechbaum K, Bolz M, **Deák GG**, Prager S, Scholda C, Schmidt-Erfurth U. (2010) High-Resolution Imaging of the Human Retina In Vivo after Scatter Photocoagulation Treatment Using a Semiautomated Laser System. *Ophthalmology*, 117: 545–551.

IF: 5,017

2. Bolz M, Kriechbaum K, Simader C, **Deák G**, Lammer J, Treu C, Scholda C, Prünte C, Schmidt-Erfurth U. (2010) In Vivo Retinal Morphology after Grid Laser Treatment in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 117: 538–544. **IF: 5,017**

3. **Deák GG**, Bolz M, Prager S, Ritter M, Kriechbaum K, Scholda C, Schmidt-Erfurth U. (2012) Photoreceptor Layer Regeneration is Detectable in the Human Retina Imaged by SD-OCT after Laser Treatment Using

Subthreshold Laser Power. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 53: 7019–7025.

IF: 3,441

4. **Deák GG**, Bolz M, Kriechbaum K, Prager S, Mylonas G, Scholda C, Schmidt-Erfurth U. (2010) Effect of Retinal Photocoagulation on Intraretinal Lipid Exudates in Diabetic Macular Edema Documented by Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*, 117: 773–779. **IF:**

5,017

Egyéb a disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények:

Deák GG, Lammer J, Prager S, Mylonas G, Bolz M, Schmidt-Erfurth U. (2014) Refractive Changes after Pharmacologic Resolution of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 121: 1054–1058. **IF: 6,135**

Deák GG, Schmidt WM, Bittner RE, Mylonas G, Roberts PK, Zotter S, Baumann B, Pircher M, Hitzenberger CK, Schmidt-erfurth UM, Ritter M. (2019) Imaging Of Vitelliform Macular Lesions Using Polarization-sensitive Optical Coherence Tomography. *Retina*, 39: 558–569. **IF:**

4,013

Deák GG, Goldstein DA, Zhou M, Fawzi AA, Jampol LM. (2019) Vertical Hyperreflective Lesions on Optical Coherence Tomography in Vitreoretinal Lymphoma. *JAMA Ophthalmol*, 137: 194–198. **IF: 6,669**

Deák GG, Schmidt-Erfurth UM, Jampol LM. (2018) Correlation of Central Retinal Thickness and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol*, 136: 1215–1216.

Deák GG, Bolz M, Ritter M, Prager S, Benesch T, Schmidt-Erfurth U. (2010) A Systematic Correlation between Morphology and Functional Alterations in Diabetic Macular Edema. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 51: 6710–6714.

IF: 3,466

Deák GG, Schmidt-Erfurth U. (2013) Imaging of the Parafoveal Capillary Network in Diabetes. *Curr Diab Rep*, 13: 469–475.

Deák G, Pulido J, Jampol L. (2019) Segmental Diffuse Vascular Leakage. *Retinal Cases & Brief Reports*, Publish Ahead of Print. Available at: insights.ovid.com [Accessed April 28, 2019].

Deák G, Sneed S, Jampol L. (2018) Cystoid Macular Edema In The Setting Of Primary Vitreoretinal Lymphoma. *Retinal Cases & Brief Reports*, Publish Ahead of Print. Available at: insights.ovid.com [Accessed February 24, 2019].

Bolz M, Lammer J, **Deak G**, Pollreisz A, Mitsch C, Scholda C, Kundi M, Schmidt-Erfurth U, Vienna for the DRRG. (2014) SAVE: a grading protocol for clinically significant diabetic macular oedema based on optical coherence tomography and fluorescein angiography. *British Journal of Ophthalmology*, 98: 1612–1617.

IF: 2,976

Bolz M, Schmidt-Erfurth U, **Deak G**, Mylonas G, Kriechbaum K, Scholda C. (2009) Optical Coherence Tomographic Hyperreflective Foci: A Morphologic Sign of Lipid Extravasation in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 116: 914–920. **IF: 7,755**

Delcourt C, Korobelnik J-F, Buitendijk GHS, Foster PJ, Hammond CJ, Piermarocchi S, Peto T, Jansonius N, Mirshahi A, Hogg RE, Bretillon L, Topouzis F, **Deak G**, Grauslund J, Broe R, Souied EH, Creuzot-Garcher C, Sahel J, Daien V, Lehtimäki T, Hense H-W, Prokofyeva E, Oexle K, Rahi JS, Cumberland PM, Schmitz-Valckenberg S, Fauser S, Bertelsen G, Hoyng C, et al. (2016) Ophthalmic epidemiology in Europe: the “European Eye Epidemiology” (E3) consortium. *Eur J Epidemiol*, 31: 197–210.

IF: 6,529

Gattoussi S, Buitendijk GHS, Peto T, Leung I, Schmitz-Valckenberg S, Oishi A, Wolf S, **Deák G**, Delcourt C, Klaver CCW, Korobelnik J-F. The European Eye Epidemiology spectral-domain optical coherence tomography classification of macular diseases for epidemiological studies. *Acta Ophthalmologica*, 0. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aos.13883> [Accessed April 28, 2019].

IF: 3,324

Gerendas BS, Hecht A, Kundi M, Waldstein SM, **Deak G**, Simader C, Montuoro A, Schmidt-Erfurth U, Funk M. (2016) Choroidal Line Scan Measurements in Swept-Source Optical Coherence Tomography as Surrogates for Volumetric Thickness Assessment. *American Journal of Ophthalmology*, 162: 150-158.e1. **IF: 5,052**

Gerendas BS, Prager S, **Deak G**, Simader C, Lammer J, Waldstein SM, Guerin T, Kundi M, Schmidt-Erfurth UM. (2017) Predictive imaging biomarkers relevant for functional and anatomical outcomes during ranibizumab therapy of diabetic macular oedema. *British Journal of*

Ophthalmology, : bjophthalmol-2017-310483. **IF: 3,384**

Gerendas BS, Waldstein SM, Simader C, **Deak G**, Hajnajeeb B, Zhang L, Bogunovic H, Abramoff MD, Kundi M, Sonka M, Schmidt-Erfurth U. (2014) Three-Dimensional Automated Choroidal Volume Assessment on Standard Spectral-Domain Optical Coherence Tomography and Correlation With the Level of Diabetic Macular Edema. American Journal of Ophthalmology, 158: 1039-1048.e1. **IF: 3,871**

Karst SG, **Deak GG**, Gerendas BS, Waldstein SM, Lammer J, Simader C, Guerin T, Schmidt-Erfurth UM. (2018) Association of Changes in Macular Perfusion With Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema: A Subanalysis of the RESTORE (Extension) Study. JAMA Ophthalmol., Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2673569> [Accessed March 28, 2018]. **IF: 6,669**

Malamos P, Ahlers C, Mylonas G, Schütze C, **Deak G**, Ritter M, Sacu S, Schmidt-erfurth U. (2011) Evaluation Of Segmentation Procedures Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography In Exudative Age-related Macular Degeneration. Retina, 31: 453–463. **IF:2,812**

Mylonas G, Ahlers C, Malamos P, Golbaz I, **Deak G**, Schuetze C, Sacu S, Schmidt-Erfurth U. (2009) Comparison of retinal thickness measurements and segmentation performance of four different spectral and time domain OCT devices in neovascular age-related macular degeneration. British Journal of Ophthalmology, 93: 1453–1460. **IF:2,917**

Mylonas G, Bolz M, Kriechbaum K, Treu C, **Deak G**, Lammer J, Scholda C, Schmidt-erfurth U. (2013) Retinal Architecture Recovery After Grid Photocoagulation In Diabetic Macular Edema Observed In Vivo By Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Retina*, 33: 717–725. **IF: 3,177**

Mylonas G, Prager F, Wetzel B, Malamos P, **Deak G**, Amon M. (2017) Anti-vascular endothelial growth factor for unilateral acute idiopathic maculopathy. *Eur J Ophthalmol.*: 0.

Mylonas G, Sacu S, **Deák G**, Dunavoelgyi R, Buehl W, Georgopoulos M, Schmidt-Erfurth U. (2013) Macular Edema Following Cataract Surgery in Eyes With Previous 23-Gauge Vitrectomy and Peeling of the Internal Limiting Membrane. *American Journal of Ophthalmology*, 155: 253-259.e2. **IF:4,021**

Najeeb BH, Simader C, **Deak G**, Vass C, Gamper J, Montuoro A, Gerendas BS, Schmidt-Erfurth U. (2017) The Distribution of Leakage on Fluorescein Angiography in Diabetic Macular Edema: A New Approach to Its Etiology. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 58: 3986–3990. **IF: 3,388**

Pemp B, **Deák G**, Prager S, Mitsch C, Lammer J, Schmidinger G, Scholda C, Schmidt-erfurth U, Bolz M. (2014) Distribution Of Intraretinal Exudates In Diabetic Macular Edema During Anti-vascular Endothelial Growth Factor Therapy Observed By Spectral Domain Optical Coherence Tomography And Fundus Photography. *Retina*, 34: 2407–2415. **IF: 3,243**

Resch H, **Deak G**, Pereira I, Vass C. (2012) Comparison of optic disc

parameters using spectral domain cirrus high-definition optical coherence tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy in normal eyes. *Acta Ophthalmologica*, 90: e225–e229. **IF: 2,345**

Resch H, **Deak G**, Vass C. (2010) Influence of optic-disc size on parameters of retinal nerve fibre analysis as measured using GDx VCC and ECC in healthy subjects. *British Journal of Ophthalmology*, 94: 424–427.

IF:2,934

Resch, MD., Balogh A, **Deák GG**, Nagy ZZ, Papp A. (2020). Vascular Density in Age-Related Macular Degeneration after One Year of AntiVEGF Treatment with Treat-and-Extend and Fixed Regimens. *PloS One* 15 (2): e0229388. **IF: 2,776**

Ritter M, Bolz M, Sacu S, **Deák GG**, Kiss C, Prunte C, Schmidt-Erfurth UM. (2009) Effect of intravitreal ranibizumab in avascular pigment epithelial detachment. *Eye*, 24: eye2009265. **IF:1,974**

Ritter M, Elledge J, Simader C, **Deak GG**, Benesch T, Blodi BA, Schmidt-Erfurth UM. (2011) Evaluation of optical coherence tomography findings in age-related macular degeneration: a reproducibility study of two independent reading centres. *British Journal of Ophthalmology*, 95: 381–385. **IF: 2,902**

Ritter M, Sacu S, **Deák GG**, Kircher K, Sayegh RG, Prunte C, Schmidt-Erfurth UM. (2012) In vivo identification of alteration of inner neurosensory layers in branch retinal artery occlusion. *British Journal of Ophthalmology*, 96: 201–207. **IF: 2,425**

Ritter M, Simader C, Bolz M, **Deák GG**, Mayr-Sponer U, Sayegh R, Kundi

M, Schmidt-Erfurth UM. (2014) Intraretinal cysts are the most relevant prognostic biomarker in neovascular age-related macular degeneration independent of the therapeutic strategy. *British Journal of Ophthalmology*, 98: 1629–1635. **IF: 2,976**

Ritter M, Zotter S, Schmidt WM, Bittner RE, **Deak GG**, Pircher M, Sacu S, Hitzenberger CK, Schmidt-Erfurth UM. (2013) Characterization of Stargardt Disease Using Polarization-Sensitive Optical Coherence Tomography and Fundus Autofluorescence Imaging. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 54: 6416–6425. **IF:3,661**

Roberts P, Sugita M, **Deák G**, Baumann B, Zotter S, Pircher M, Sacu S, Hitzenberger CK, Schmidt-Erfurth U. (2016) Automated Identification and Quantification of Subretinal Fibrosis in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Using Polarization-Sensitive OCT. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 57: 1699–1705. **IF: 3,303**

Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, **Deak G-G**, Kundi M, Simader C. (2015) Pigment Epithelial Detachment Followed by Retinal Cystoid Degeneration Leads to Vision Loss in Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 122: 822–832. **IF: 6,750**

Simader C, Ritter M, Bolz M, **Deák GG**, Mayr-Sponer U, Golbaz I, Kundi M, Schmidt-Erfurth UM. (2014) Morphologic Parameters Relevant for Visual Outcome During Anti-Angiogenic Therapy of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 121: 1237–1245. **IF: 6,135**

Sulzbacher F, Kiss C, Munk M, **Deak G**, Sacu S, Schmidt-Erfurth U. (2011) Diagnostic Evaluation of Type 2 (Classic) Choroidal Neovascularization: Optical Coherence Tomography, Indocyanine Green Angiography, and Fluorescein Angiography. American Journal of Ophthalmology, 152: 799-806.e1. **IF: 4,223**