

Az OCT angiográfia szerepe a diabeteses retinopathia vizsgálatában

Doktori értekezés

Dr. Czakó Cecilia Nóra

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kovács Illés, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Ferencz Mária Éva, Ph.D., osztályvezető főorvos
Dr. Lesch Balázs, Ph.D., egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Fidy Judit, Ph.D., emeritus professzor

Tagok: Dr. Gombos Katalin, Ph.D., osztályvezető főorvos

Dr. Szabó Antal, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Milibák Tibor, Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest
2020

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	4
1. Bevezetés.....	8
2. Irodalmi áttekintés.....	8
2.1. Az optikai koherencia tomográfia.....	8
2.2. Az OCT angiográfia kialakulásának története.....	13
2.3. Az OCT angiográfia működési elve.....	15
2.3.1. A vizsgált terület leképezése.....	15
2.3.2. A vizsgált szövetrészeletről érkező jel érzékelése.....	17
2.3.3. A jel számítógépes feldolgozása.....	19
2.4. A különböző OCTA készülékek összehasonlítása.....	20
2.5. Az OCT angiográfias felvételek megjelenítése.....	22
2.6. Az egészséges retinális érhálózat OCT angiográfias ábrázolása.....	23
2.7. FLAG és OCTA összehasonlítása.....	26
2.8. A vérkeringést jellemző számszerű paraméterek.....	29
2.9. Az OCT angiográfias leképezés során előforduló műtermékek.....	33
2.9.1. Gyenge jelerősség.....	33
2.9.2. Árnyékolási műtermékek.....	34
2.9.3. Projekciós műtermékek.....	35
2.9.4. Mozgási műtermékek.....	37
2.10. Az OCT angiográfia korlátai.....	39
2.11. Az OCTA klinikai alkalmazása.....	41
2.11.1. OCTA és a diabeteses retinopathia korai szűrése.....	41
2.11.2. OCTA szerepe az időskori macula degeneratio követésében.....	45
2.11.3. OCTA a szemfenéki vénás érelzáródások értékelésében.....	49
2.11.4. OCTA a glaucoma korai diagnózisában és a progresszió követésében.....	52
2.11.5. OCTA a NA-EION vizsgálatában.....	56
2.11.6. OCTA a 2-es típusú maculáris teleangiectasia diagnózisában.....	58
2.11.7. OCTA a posterior uveitisek vizsgálatában.....	60
2.11.8. OCTA, mint a demencia lehetséges szűrővizsgálata.....	62
2.11.9. OCTA a carotis reperfüziós műtétek eredményeinek értékelésében.....	64
3. Célkitűzések.....	67

4. Módszerek.....	69
4.1. A vizsgálatba bevont betegek.....	69
4.2. Az OCT angiográfiás készülék.....	70
4.3. Az OCT angiográfiás mérések.....	72
4.4. Statisztikai elemzések.....	73
5. Eredmények.....	77
6. Megbeszélés.....	92
7. Következtetések.....	100
8. Összefoglalás.....	101
9. Summary.....	102
10. Irodalomjegyzék.....	103
11. Saját publikációk jegyzéke.....	136
12. Köszönetnyilvánítás.....	139

Rövidítések jegyzéke

A β : béta-amyloid
AK: Alzheimer kór
AMD: időskori macula degeneratio
ANOVA: varianciaanalízis
AVP: arterio-venosus tranzit
BCVA: legjobb korrigált látóélesség
BM: Bruch membrán
BRVO: szemfenéki vénás ágelzáródás
BVN: elágazó vascularis hálózat
CAS: carotis artéria stentelése
CC: choriocapillaris
CEA: carotis endarterectomia
CI: konfidencia-intervallum
CL: konfidencia-limit
CMO: cystoid macula oedema
CNV: chorioidea neovascularisatio
CR: ismételhetségi együttható
CRT: centrális retinavastagság
CRVO: szemfenéki vénás törzselzáródás
CSC: centrális serosus chorioretinopathia
CSF: cerebrospinalis folyadék
CV: variációs együttható
DCP: mély kapilláris érhálózat
DME: diabeteses macula oedema
DMI: diabeteses maculáris ischaemia
DVC: mély vascularis komplexum
DR: diabeteses retinopathia
EDI: enhanced depth imaging
ELM: membrana limitans externa
FA: fundus autofluoreszcencia
FAF: fundus autofluoreszcencia

FAZ: fovealis avascularis zóna
FD: Fourier-domain
FrD: fraktáldimenzió
FLAG: fluoreszcein angiográfia
FS-ADA: full-spectrum amplitude-decorrelation algorithm
GA: geografikus atrophia
GCC: belső retinavastagság
GEE: generalized estimating equations
HbA1c: glikált hemoglobin A1c
ICC: osztályon belüli korrelációs együttható
ICG: indocianinzöld angiográfia
ICP: középső kapilláris érhálózat
ILM: belső határmembrán
INL: belső magvas réteg
IPL: belső plexiform réteg
IRMA: intraretinális microvascularis abnormalitasok
IT: infero-temporalis
LED: light emitting diode
LoA: egyezési határérték
MacTel2: maculáris teleangiectasia 2-es típusa
MCI: enyhe kognitív zavar
MCT: motion correction technology
MD: mean deviation
NA-EION: nem-arteritises elülső ischaemiás opticus neuropathia
OCT: optikai koherencia tomográfia
OCTA: optikai koherencia tomográfias angiográfia
OCTARA: OCT angiography ratio analysis
OGYÉI: országos gyógyszerészeti és élelmezés-egészségügyi intézet
OMAG: ultrahigh-sensitive optical microangiography
OLM: külső határmembrán
ONL: külső magvas réteg
OPL: külső plexiform réteg

OR: esélyhányados
PCV: polypoidealis chorioideális vasculopathia
PD: perfúziós denzitás
PDT: fotodinámiás terápia
PED: pigmentepithel leválás
PET: pozitron emissziós tomográfia
PF: parafovea
PR: projection-resolved
RAP: retinális angiomatosus proliferatio
RNFL: retinális idegrostréteg
ROC: receiver operating characteristic
RPCP: radialis peripapillaris kapilláris érhálózat
RPE: retinális pigmentepithelium
RVO: szemfenéki vénás érelzáródás
SD: spectral-domain
SLD: szuperlumineszcens dióda
SNR: jel-zaj arány
SQ: signal quality
SRF: subretinális folyadék
SRNV: subretinális neovascularisatio
SS: swept source
SSI: signal strength index
SSADA: split-spectrum amplitude-decorrelation algorithm
ST: supero-temporalis
SVC: felszíni vascularis komplexum
SCP: felszíni retinális kapilláris érhálózat
Sw: egyéni belüli szórás
TD: time-domain
TIA: átmeneti agyi ischaemiás vérkeringési zavar
 T_F : fly back time
 T_S : scannelési idő
 ΔT : két scan között eltelt idő

VaD: vascularis demencia

VD: érsűrűség

VDI: vessel diameter index

VEGF: vascularis endothelialis növekedési faktor

1. Bevezetés

Az optikai koherencia tomográfia (OCT) 1990-es években történő bevezetése óta az egyik legfontosabb diagnosztikai eszközzé vált a szemészetben (1). A műszer az alacsony koherenciájú interferometria fizikai elvét használja a képalkotásra, melynek során egy szuperlumineszcens dióda (SLD) fényforrás alkalmazásával az eltérő optikai denzitású szövetekről visszaverődő fény amplitúdóját méri és nagy felbontású keresztmetszeti felvételeket készít a retina szerkezetéről (2). Habár segítségével a különböző betegségek strukturális eltérései jól ábrázolhatóak, a retinális vérkeringés megjelenítésére azonban nem alkalmas. Számos szemészeti betegség társul vascularis eltérésekkel, ezért a vérkeringés vizsgálata különösen fontos a szemészeti diagnosztikában. A retinális és a chorioideális vérkeringés ábrázolására használt aranystandard képalkotó módszer a fluoreszcen angiográfia (FLAG) és az indocianinzöld angiográfiás (ICG) vizsgálat. Hátrányuk, hogy invazív beavatkozások, az intravénás kontrasztanyag beadása akár életet is veszélyeztető mellékhatásokkal járhat (3). Bizonyos betegségekben és várandósság esetén kontraindikáltak (abszolút kontraindikáció: a jóderzékenység és a kórtörténetben szereplő allergiás reakció a kontrasztanyag beadására; relatív kontraindikáció: máj-, vese- és szívelégtelenség, epilepszia, terhesség), vagy nagyfokú elővigyázatossággal alkalmazhatóak (4). Az OCT készülék szoftveres továbbfejlesztéséből született meg az OCT angiográfiás eljárás, mely nem invazív módon, mindössze néhány másodperc alatt készít felvételeket a retina és a chorioidea érhálózatáról (5). Ezáltal egy gyorsan, egyszerűen kivitelezhető és ismételhető új módszer áll rendelkezésünkre a szemfenéki keringés vizsgálatára.

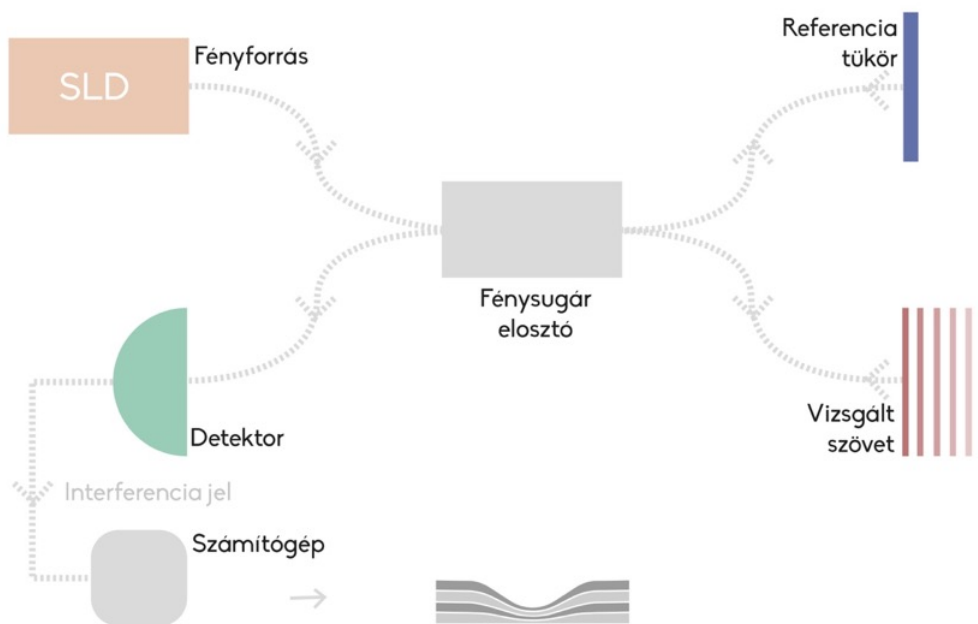
2. Irodalmi áttekintés

2.1. Az optikai koherencia tomográfia

Az optikai koherencia tomográfia harminc évvel ezelőtti megjelenése jelentős áttörést hozott a szemészeti diagnosztikában. Segítségével invazív beavatkozás nélkül olyan szövettani pontosságú információk birtokába juthatunk, melyek a szembetegségek diagnózisában és kezelésében a mai klinikai gyakorlatban elengedhetetlenek. Noha az OCT vizsgálatot a mindennapokban főként a retina rétegeinek vizsgálatára alkalmazzuk, az elülső szegmens OCT a cornea és a csarnokzug képalkotásában is rendkívül hasznos

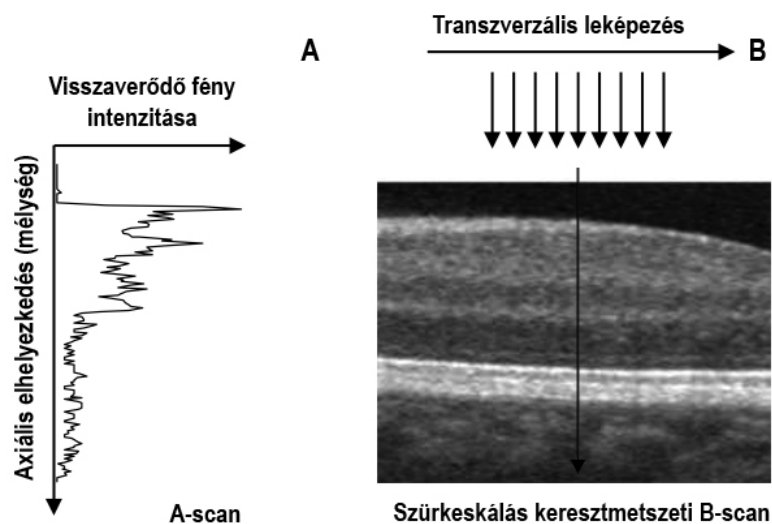
eszköznek számít (6). Az elmúlt tizenöt évben az OCT technológia folyamatos fejlődésen ment keresztül, így manapság a leképezés gyors, pontos és nagy felbontású felvételeket eredményez.

Az OCT egy speciális, úgynevezett szuperlumineszcens dióda fényforrást használ a képalkotásra, mellyel a vizsgált szövetet két dimenzióban (x és y tengely mentén) pásztázza át. A SLD tulajdonságaiban hasonlít mind a lézerhez (kis felületű, jól fókuszálható), mind a LED-hez (nem monokromatikus, alacsony koherenciájú, közel infravörös fény), de sajátos jellegzetességei miatt egyik csoportba sem sorolható (7). Az OCT a vizsgált struktúra szöveten belüli elhelyezkedését annak *optikai* tulajdonságai alapján jeleníti meg, a reflektálódó vagy szóródó fény nagyságát és a visszaverődés idejét használja fel. A módszer az interferometria elvén alapszik. A vizsgálófényt egy fényelosztó először két nyalábra osztja szét, az egyiket egy referencia tükörrre, a másikat pedig a szembe irányítja. A vizsgált szövetről visszaverődő fényt a készülék a referencia tükörről visszaverődő fénysugárhoz viszonyítja, két *koherens* nyaláb esetén interferencia jön létre, melynek mintázata mérhető (1. ábra). Ennek feldolgozásához és jelle alakításához általában a Michelson-féle interferométert alkalmazzák. A képalkotás eredményeként egy reflexiós rétegfelvételt, másnéven *tomogramot* kapunk, melyen az egyes rétegek és képletek reflektivitásuk alapján különülnek el egymástól (1).



1. ábra: Az OCT működési elve (saját szerkesztésű ábra).

Mint látható, az OCT az ultrahang optikai analógjának tekinthető, azonban hang helyett a fény visszaverődését használja fel a különböző mélységű szövetek vizsgálatára. A két módszer jellegzetességei között az egyik lényeges különbség, hogy a fény terjedési sebessége nagyságrendekkel nagyobb, mint a hang sebessége, ezért a reflektálódó jel direkt módon nem mérhető. A másik, hogy a fény lényegesen rövidebb hullámhosszal rendelkezik, mely nagyobb felbontóképességet, azonban csökkent penetrációt eredményez. Az ultrahanggal ellentétben az OCT vizsgálatához a fény fizikai tulajdonságaiból adódóan nincs szükség a jeladó és a szövet közötti direkt kontaktusra, illetve átviteli médiumra—a levegő és a szövetek közötti alacsony törésmutató miatt (8). A vizsgált szövetrészlet egy pontjáról kapott mélységi információt hordozó felvételt az ultrahanghoz hasonlóan az OCT esetében is A-módú képnek (A-scan) nevezzük. A vizsgált szövet egymással szomszédos A-scan leképezéseiből áll össze a keresztmetszeti B-módú kép (B-scan felvétel) (2. ábra). Az OCT felvétel mélységi felbontása és szöveti penetrációs képessége a vizsgáló fényforrás centrális hullámhosszától és hullámhossz tartományától, míg oldalirányú felbontása a fénysugár átmérőjétől függ.



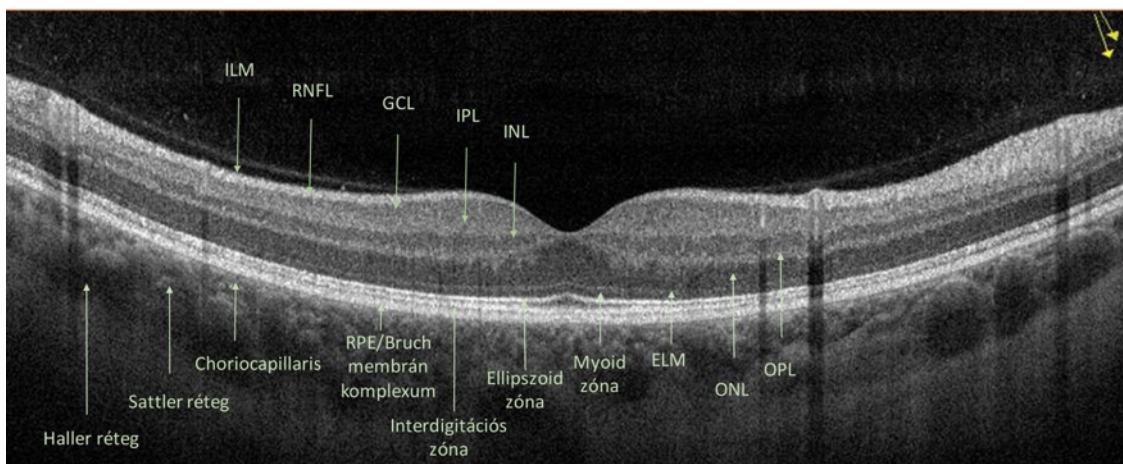
2. ábra: A vizsgált szövet egy pontjában a különböző mélységekből reflektálódó jelek feldolgozásával a készülék A-scant állít elő (A). Az egymással szomszédos A-scanek oldalirányú leképezésével kétdimenziós, keresztmetszeti, szürkeskálás B-scan felvétel készül (B). Fujimoto ábrája alapján szerkesztett kép (8).

Az első generációs time-domain OCT készülékek (TD-OCT) a referencia tükör mozgásának időbeli információjából határozták meg a vizsgált struktúrák mélységét. Lassabb sebességgel működtek, a leképezéshez mindössze 400 A-scant készítették el másodpercenként. Axiális felbontásuk a legideálisabb körülmények között is csak 10–15 μm volt. Mivel a felvételek elkészítése jóval hosszabb ideig tartott, mint a mai készülékek esetén, a mozgási műtermékek előfordulási gyakorisága is jelentősen magasabb volt. A maculatáj leképezése hat, egyenlő távolságban elhelyezett radiális metszetben történt. Az első TD-OCT készüléket 1996-ban Zeiss OCT néven helyezték a kereskedelmi forgalomba. A mindennapi klinikai gyakorlatban ennek továbbfejlesztett, harmadik generációs változata, a Zeiss Stratus OCT csak néhány évvel később, 2002-ben jelent meg (9).

A következő generációs Fourier-domain OCT készülékek (FD-OCT) képalkotása nagyságrendekkel gyorsabban és jobb felbontással történik. Az elnevezés abból adódik, hogy a reflektálódó jel Fourier analízissel kerül feldolgozásra. A referencia tükör ebben az esetben fixált, nem mozog, ami lehetővé tette az egységnyi idő alatt leképezésre kerülő A-scanek számának drámai növelését. A FD-OCT családba tartozó első, spectral-domain OCT készülékek (SD-OCT) széles hullámhossz tartományú (spektrumú) fényforrást használva, a különböző mélységekből visszaverődő fényt az interferométerbe épített spektrométer segítségével egyidőben érzékelik (10). Így ebben az esetben időeltérés helyett a reflektálódó fényforrás frekvencia komponenseinek elkülönített feldolgozásával határozható meg a rétegek térbeli elhelyezkedése. A mélyebb részekről érkező interferenciás jelek magasabb frekvenciájúak. Ezeket a műszereket már gyorsabb, 20 000–40 000 A-scan/másodperc sebesség jellemezte. Megjelenésükkel a műtermékek előfordulása csökkent és nagyobb axiális felbontású (3–5 μm) felvételek elkészítése vált lehetővé (3. ábra) (11). A TD-OCT-vel ellentétben a B-scaneket sűrű, raszter mintában képes elhelyezni, mely lehetővé teszi a rosszul fixáló betegek esetén a foveához közeli léziók, valamint az excentrikus elváltozások vizsgálatát is. Az első SD-OCT 2006-ban került bevezetésre a kereskedelmi forgalomba. A hagyományos készülékek a chorioidea vizsgálatára nem alkalmasak, részben a rövidebb hullámhossznak köszönhető alacsony szöveti penetrancia, részben pedig a RPE hyperreflektivitása miatt. Ennek a problémának az áthidalása egyrészt az ugyanazon területről készített több kép átlagolásával, másrészt az egyes készülékekben rendelkezésre álló enhanced depth imaging (EDI) funkcióval

lehetséges (12). Az úgynevezett *zero-delay line* a szoftver által meghatározott referencia pont vagy sík, ahol a képalkotás optimális, tehát a legjobb felbontás érhető el. Ez a pont általában a vitreo-retinális határfelszínnek felel meg; az ennél mélyebben elhelyezkedő rétegek felbontása ettől távolodva egyre csökken. Az EDI program a zero-delay síkot hátrébb viszi a külső retina-RPE junkció szintjébe, így a chorioidea nagyobb felbontással fog ábrázolódni—ugyanakkor a vitreo-retinális határfelszín kevésbé (13).

A FD-OCT család következő generációja, jelenleg legmodernebb tagja, a swept source OCT (SS-OCT) az előző készülékekkel ellentétben egy változó frekvenciájú lézer fényforrással pásztázza át a vizsgálandó szövetet. Az interferencia spektrumot ez esetben spektrométer helyett fotodetektorok érzékelik. Elődeinél gyorsabb sebességgel működik, 100 000–400 000 A-scant készít el másodpercenként. A vizsgálófény magasabb hullámhosszának köszönhetően jobb szöveti penetrációval rendelkezik, így a chorioidea vizsgálatára is alkalmas (14, 15). Az EDI-OCT funkcióval ellentétben mind a vitreo-retinális határfelszínt, mind a chorioideát egyaránt kellő részletességgel jeleníti meg. Az első SS-OCT 2012-ben jelent meg a klinikai gyakorlatban.



3. ábra: A normál szerkezetű retina rétegeinek megjelenítése SD-OCT készülékkel. Saját készítésű ábra. A rétegek elnevezése *Staugenhi és munkatársai* nemzetközi klasszifikációja szerint történt (16). Rövidítések: ILM: membrana limitans interna, RNFL: retinális idegrostréteg, GCL: ganglion sejtréteg, IPL: belső plexiform réteg, INL: belső magvas réteg, OPL: külső plexiform réteg, ONL: külső magvas réteg, ELM: membrana limitans externa, RPE: retinális pigmentepithelium, SD-OCT: spectral-domain optikai koherencia tomográfia

Az OCT vizsgálat manapság a mindennapi klinikai rutin részévé vált a macula és a látóidegfő szerkezetének mind kvalitatív, mind kvantitatív értékelésében. A morfológiai vizsgálaton túl az automatizált vastagsági paraméterek segítséget nyújtanak a különböző betegségek aktivitásának és progressziójának követésében, mint például nedves típusú időskori macula degenerációban, vagy diabeteshez és szemfenéki vénás keringészavarokhoz társuló maculaödémában. A retina szerkezetében megjelenő folyadék kimutatása és a hozzá kapcsolódó vastagsági változások elősegíthetik a terápiás döntések meghozatalát (17). Továbbá, az OCT a vitreo-retinális határfelszín betegségeinek felismerésében és a műtéti indikáció felállításában is nélkülözhetetlen eszközzé számított; megjelenésével lehetőség nyílt a maculalyuk különböző stádiumainak jobb elkülönítésére (18, 19). Habár önmagában nem értékelendő, de a látóidegfő OCT-vel történő morfológiai vizsgálata és a retinális idegrostréteg (RNFL) vastagság analízise segíthet a glaucoma progressziójának objektív követésében (20, 21). Noha az OCT a retina betegségeiben a strukturális eltérések kimutatásának nélkülözhetetlen eszközévé vált, a keringészavarok vizsgálatára azonban nem alkalmas.

2.2. Az OCT angiográfia kialakulásának története

Korábban számos megközelítéssel próbálták a szemben belüli vérkeringést OCT segítségével megjeleníteni. Ezen vizsgálatok közös célja az volt, hogy a készülék a szemfenéki ereket a statikus retina szövetétől a mozgó vörösvértestek okozta OCT jel változásainak detektálásával különítse el. Az első vizsgálatok Doppler OCT-vel történtek, mely az elmozdulást az egymást követő A-scanek fázis-különbségeivel érzékelték (22). Míg ez a módszer a nagyobb erek vizsgálatára alkalmasnak bizonyult, azonban a retina kisereiben lévő lassabb áramlás megjelenítésére nem volt képes, mert az extravascularis szövetekben lévő folyadékáramlástól (Brown-mozgás) nem tudta a jelet elkülöníteni (23). A Doppler OCT alkalmazásának továbbá korlátot szabott az is, hogy a retina és a chorioidea erei az OCT sugárnyalábra közel merőlegesen futnak, a Doppler OCT pedig kizárólag a vizsgáló fénysugárral párhuzamos mozgást detektálja. Ráadásul, a Doppler shift érzékelése a fény változó beesési szögének függvénye, mely a szövetre merőleges fénysugár esetén nem adatik meg.

Mivel az OCT angiográfias képalkotás feltétele, hogy az egymást követő B-scan felvételek nagyon rövid idő alatt kerüljenek leképezésre, az alacsony sebességű TD-OCT készülékek idejében nem volt lehetőség az OCTA technika kifejlesztésére. A FD-OCT-k megjelenésével a készülékek sebessége 50x-ére nőtt, így újabb OCT alkalmazások kialakítása irányában nyíltak meg kapuk. Az első emberi szemén végzett OCT angiográfias felvételeket *Makita és munkatársai* készítették 2006-ban (24). A vizsgált terület leképezéséhez egy 18,7 kHz-es (18 700 A-scan/sec) SD-OCT készüléket használtak. A Doppler elvénél alkalmazott fázis-különbségek érzékelése helyett a reflektálódó fény fázis-varianciáját detektálták. Tanulmányukban olyan technikai előrelépéseket mutattak be, mely a jelenleg használatos OCT angiográfias készülékekre is jellemző: a véráramlás háromdimenziós ábrázolását, a retina és a choriocapillaris réteg érhálózatának szegmentált, *en face* (=coronalis síkú) felvételeken történő megjelenítését. Mindezen előnyök ellenére a fázis alapú módszerek rendkívül érzékenyek a szemén belüli, finomabb szöveti mozgásokra (*bulk motion*). Habár számos módszer áll rendelkezésre az ebből adódó zaj ellensúlyozására, további alternatíva a fázis helyett a jel amplitúdó komponensének felhasználása (25). A SD-OCT készülékek sebességének további növelésével vált lehetővé az OCT angiográfia kifejlesztése, mely az *en face* OCT angiogramok leképezésével a fluoreszcein angiográfiához hasonló megjelenésű képet adott a szemfenéki vérkeringésről (26, 27). Lényeges különbség a két módszer között, hogy amíg az OCTA a szövetekről reflektálódó vizsgálfény fázisvarianciáját érzékeli a vérkeringés megjelenítésére és a különböző érhálózatok szegmentált vizsgálatára képes; addig a fluoreszcein angiográfia külső kontrasztanyag beadása segítségével az erekben zajló plazmaáramlást jeleníti meg az érhálózatok szummációs képének ábrázolásával.

Az amplitúdó alapú OCT angiográfias mérésekre már 2005-ben történtek kísérletek, azonban az első humán vizsgálatokra csak évekkel később került sor (28, 29). Ezek a készülékek a vizsgált szövetrészekről visszaverődő fény intenzitásának varianciáját (*speckle variance*) használták fel (30). A módszer alapja, hogy a szóródási mintázat a statikus részek esetén időben viszonylag állandó marad, ugyanakkor a mozgó struktúráknál a mintázat változik. Az amplitúdó alapú algoritmusok másik módszere a korrelációs térképezés (*correlation mapping*), melynek során az OCT jeleket korreláltatják az egymással szomszédos A-scaneken. Míg az erekben zajló áramlásról reflektálódó jelek egymással gyenge korrelációt, addig a statikus szövetek esetén erős

korrelációt mutatnak, mely lehetővé teszi az érhálózat elkülönítését (31). A jel intenzitását és a fényszóródás mintázatát alapul véve további számos, a mai készülékekbe beépített algoritmus került kifejlesztésre, mint a *split-spectrum amplitude-decorrelation angiography (SSADA)*, a *full-spectrum amplitude-decorrelation angiography (FS-ADA)* és az *OCTA ratio analysis (OCTARA)* (32-34). Egyes fejlesztések az OCT jelnek mind a fázis, mind pedig az amplitúdó komponensét felhasználva hozták létre az optikai mikroangiográfia (*OMAG*) nevű algoritmust, mely a vérkeringés megjelenítésére alkalmasabbnak bizonyult a kizárólag a fázis változásokat figyelembe vevő elődeinél (35). Az első OCT angiográfias készülék, az Optovue AngioVue OCTA a SSADA algoritmust használva 2014-ben került a kereskedelmi forgalomba.

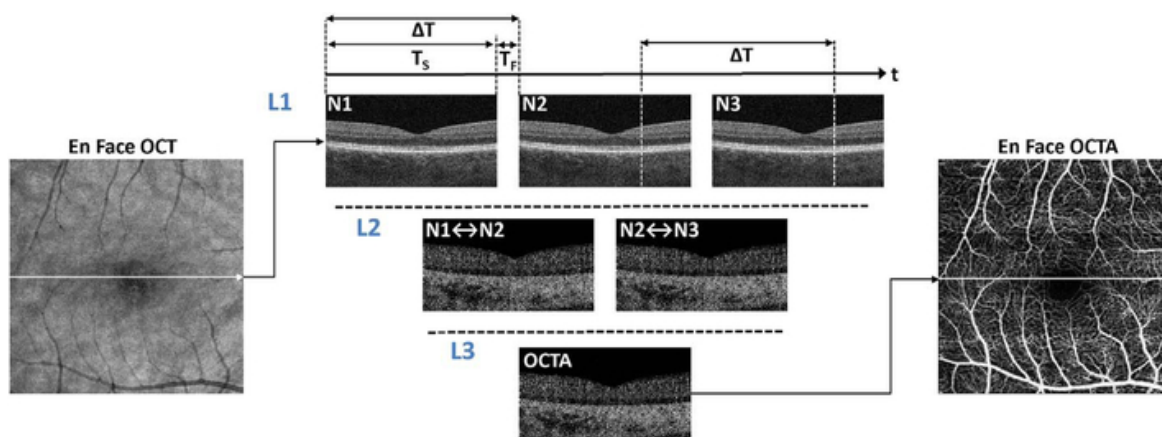
2.3. Az OCT angiográfia működési elve

Az OCT angiográfia alapja, hogy a retina ugyanazon területéről rövid időn belül egymást követő keresztmetszeti OCT felvételek készülnek, majd a közöttük bekövetkező változást érzékeli a készülék. A statikus szövetrészekben normálisan nem, vagy csak minimális eltérés következik be, míg a mozgó struktúrák—jelen esetben az erekben áramló vörösvértestek—helyzete képről-képre változni fog. A készülék a retina leképezett pontjait (pixeleit) reflektivitásuk alapján hasonlítja össze. Amennyiben a felvételek egyes pixeleinek reflektivitás-változása egy bizonyos küszöbérték felett van—tehát a képpontok közötti kontraszt kellően nagy—dekorrelációs jel jön létre, melyet az OCTA készülék áramlásként érzékel. Ez a jelenség az úgynevezett *mozgás-kontraszt elv*, melyen az OCT angiográfias felvételek alapulnak.

2.3.1. A vizsgált terület leképezése

A véráramlás megjelenítéséhez nagyon fontos, hogy a keresztmetszeti B-scanek sorozata a retina pontosan azonos területéről készüljön (4. ábra). Egy keresztmetszeti B-scan egymás melletti A-scanek sorozatából áll. Az A-scanek elkészítésének sebességét (*A-scan rate*) a különböző gyártók határozzák meg. A jelenlegi kereskedelmi forgalomban elérhető SD-OCT készülékek másodpercenként 68 000–85 000 A-scan készíténe (68–85 kHz), míg a SS-OCT készülékek 100 000 A-scan/másodperc (100 kHz) sebességgel vizsgálnak.

A kereskedelmi forgalomban elérhető OCTA készülékek egy területet gyártótól függően 2–4 B-scan ismétlésével képeznek le, és két B-scan között eltelt idő (interscan time, ΔT) általában 4–5 ms. Így egy terület scannelése több időt vesz igénybe, mint a hagyományos OCT vizsgálatnál, ezért az OCTA a különböző irányú mozgásokra jóval érzékenyebb. A készülékek mélységi (axiális) felbontása $5 \mu\text{m}$, míg oldalirányú (laterális) felbontásuk $15 \mu\text{m}$ körüli. Az axiális felbontás növelésével az érhálózatok jobban elkülöníthetőek lesznek, azonban a szem ezirányú mozgásaira is érzékenyebbé válik a készülék. Egy meghatározott nagyságú vizsgált terület leképezése raszter scan-mintázatban történik, melyet készüléktől függően különböző A-scan sűrűség jellemez. Az OCTA készülékek nagy részénél a leképezés horizontális irányban történik, azonban az AngioVue program ezt követően egy vertikális irányú raszter felvételt is készít az utólagos mozgás-korrekció miatt (5).



4. ábra: Az OCT angiográfias leképezés során ugyanarról a területről egymást követő B-scan felvételek készülnek (N1, N2, N3). A B-scanek összehasonlításával ($N1 \leftrightarrow N2$, $N2 \leftrightarrow N3$) és a dekorrelációs jel érzékelésével keresztmetszeti OCTA képet kapunk, melyen a vérkeringés értékelése az érhálózat megjelenítésének hiányában nem lehetséges. Az adatok kétdimenziós síkba történő vetítésével az *en face* OCT angiogramon az érrendszer jól ábrázolódik (5). Rövidítések: OCTA: optikai koherencia tomográfias angiográfia, ΔT : két scan között eltelt idő, T_s : scannelési idő, T_F : fly back time, L1, L2, L3: a feldolgozás első, második és harmadik szintje.

2.3.2. A vizsgált szövetrészeletről érkező jel érzékelése

A vörösvértetek mozgásának érzékelése a B-scanek pixelről-pixelre történő összehasonlításával történik. A legkisebb érzékelhető áramlási sebességet a ΔT és a háttér zaj határozza meg. Ahhoz, hogy a véráramlást—pontosabban a vörösvértetek mozgását—a készülék érzékelje, a vörösvérteteknek megfelelő távolságot kell megtenniük az egymás után készült B-scan felvételeken. Ezen kívül az OCT jelek intenzitás-különbségének nagyobboknak kell lennie a háttér zajnál ahhoz, hogy keringésként érzékelje a készülék.

A mozgásból adódó jel érzékelése különböző algoritmusok szerint történhet. Attól függően, hogy az OCT jel mely információ komponensét használja fel az eljárás a képképzés során, megkülönböztetünk fázis-jel alapú, amplitúdó-jel alapú és komplex-jel alapú (fázis és amplitúdó-jel alapú) készülékeket (5, 36). A jelenleg leginkább elterjedt OCTA készülékek az OCT jel amplitúdóját, vagyis a jel intenzitását mérik. Ezen belül a legszélesebb körben elterjedt SSADA (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography) algoritmust a jel intenzitásának növelése és az axiális irányú mozgások hatásának csökkentése céljából fejlesztették ki. Ennek érdekében az OCT jel spektrumát vékonyabb sávokra osztották fel, így több, kisebb képpontról érkezik információ (32). Ez a módszer az egyes pontok axiális felbontását csökkenti, ezért lesz kevésbé érzékeny az ebben az irányban történő mozgásokra. Ugyanakkor minden sávhoz tartozó jel külön információt hordoz a véráramlásról, így ezek kombinálásával a jel intenzitása megnő. A SSADA algoritmus mindössze két egymást követő B-scan leképezésével képes az OCT angiogramok létrehozására. A fázis-jel alapú készülékek a különböző struktúrákról visszaverődő fény fázisának varianciáját érzékelik. Azok az algoritmusok, melyek a jel amplitúdóját és fázisát egyaránt számításba veszik, a kis változásokra sokkal érzékenyebbek, azonban a szemmozgásokból adódó zaj és műtermékek is gyakrabban fordulnak elő. A különböző algoritmusú OCTA készülékek tulajdonságait az 1. táblázat szemlélteti.

1. táblázat: A különböző OCT angiográfias készülékek tulajdonságainak ismertetése.

Gyártó cég	Optovue	Zeiss	Topcon	Heidelberg Engineering
Kereskedelmi név	RTVue XR Avanti	Cirrus 6000	DRI OCT Triton	Spectralis OCT2
OCTA	AngioVue™	AngioPlex™	SS OCT Angio™	Spectralis® OCT Angiography
SD/SS OCT	SD	SD	SS	SD
Algoritmus	SSADA	OMAG	OCTARA	FS-ADA
	Amplitúdó (jelintenzitás) dekkorreláció	Komplex jelintenzitás és fázis variancia	Amplitúdó (jelintenzitás) arányanalízis	Amplitúdó (jelintenzitás) dekkorreláció
OCT spektrum	Osztott spektrum	Teljes spektrum	Teljes spektrum	Teljes spektrum
A-scan sebesség	70 000/sec	100 000/sec	100 000/sec	85 000/sec
A-scan sűrűség*	304x304	245x245	320x320	512x512
B-scan ismétlés	2x	4x	4x	4x
Hullámhossz	840 nm	840 nm	1050 nm	870 nm
Képméreték (maculatáj)	3x3 mm 6x6 mm 8x8 mm 10x6 mm	3x3 mm 6x6 mm 8x8 mm 12x12 mm	3x3 mm 4,5x4,5 mm 6x6 mm 12x12 mm	2,9x2,9 mm 4,3x1,5 mm 8,8x4,4 mm
Montázs funkció	Van	Van	Van	Nincs
Transzverzális felbontás	15 μm	15 μm	15 μm	5,7 μm
Axiális felbontás	5 μm	5 μm	5 μm	3,9 μm
Leképezés időtartama*	28 sec	13 sec	15 sec	201 sec
Mozgás korrigálás	MCT™ DualTrack™	FastTrack™	SMARTTrack™	TruTrack™
Szegmentációs vonalak manuális módosítása lehetséges	Igen	Igen	Igen	Igen

Gyártó cég	Optovue	Zeiss	Topcon	Heidelberg Engineering
További előnyös tulajdonságok	Kvantitatív analízis (AngioAnalytics™ program)	Kvantitatív analízis (AngioPlex™ metrix™ program)	Multimodális képalkotás (FLAG, FA, OCT, OCTA)	Multimodális képalkotás (FLAG, FA, OCT, OCTA)
Mérhető keringési paraméterek	FAZ területe, kerülete, acirkuláris index Kapilláris érsűrűség Keringésből kiesett és keringésben lévő területek	FAZ területe Kapilláris érsűrűség Perfúziós denzitás	-	-

Rövidítések: SD: spectral domain, SS: swept source, SSADA: split spectrum amplitude decorrelation angiography, FS-ADA: full spectrum amplitude decorrelation algorithm, OMAG: ultrahigh-sensitive optical microangiography, OCTARA: OCT angiography ratio analysis, MCT: motion correction technology, FLAG: fluoreszcien angiográfia, FA: fundus autofluoreszcencia, FAZ: fovealis avascularis zóna. * A 3x3 mm-es felvételre vonatkozóan

2.3.3. A jel számítógépes feldolgozása

Míg az OCT keresztmetszeti felvételeken jeleníti meg a vizsgált szövetet, addig az OCTA döntően kétdimenziós *en face* képeken, másnéven C-scaneken ábrázolja a vizsgálandó érhálózatokat. Az OCT angiogramok képi megjelenítése két eljárás szerint történhet, melyek alapja az azonos képponthez tartozó, de különböző mélységű információk feldolgozásának a módja. Az egyik módszer során a keresztmetszeti OCTA felvételen az egy oszlopban elhelyezkedő pixelek közül a legnagyobb intenzitású (jelerősségű) pixel kerül kivetítésre a kétdimenziós síkba (*maximal intensity projection*). Ennek az eljárásnak az előnye, hogy a kisebb erek finom áramlását érzékenyebben jeleníti meg, ugyanakkor nagyobb a zaj előfordulása. A másik módszernél a különböző mélységű pixelek intenzitásának átlagát használja fel a műszer a képalkotásra (*average intensity projection*). Habár ebben az esetben kisebb a zaj előfordulásának az esélye, a kiserek

detektálása iránt is csökken az érzékenység, mivel egy kisebb ér áramlását jelző pixel intenzitása kevésbé fog érvényesülni a számos pixelből álló oszlop átlagában. Megjegyzendő, hogy ezeknél a módszereknél a számításba vett oszlopok mélysége nem a retina teljes vastagságára, hanem a vizsgált érhálózat készülék által kijelölt szegmentációs határai közötti vastagságra vonatkozik. A pixelek intenzitása 0–255 közötti intervallumban változhat. A különböző intenzitású pixelekből felépülő *en face* OCT angiogramon a vérkeringés egy szürkeárnyalatos kép formájában fog ábrázolódni (37).

2.4. A különböző OCTA készülékek összehasonlítása

Mivel a kereskedelmi forgalomban elérhető OCTA készülékek több szempontból különböznek egymástól, ezért fontos a műszerek tulajdonságainak összehasonlítása (1. táblázat). A különböző gyártók által forgalmazott legelterjedtebb műszerek az AngioVue™ (Optovue Inc., Fremont, Calif., USA), az AngioPlex™ (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, Calif., USA), a Spectralis® OCTA (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) és a SS OCT Angio™ (Topcon Corporation, Tokyo, Japan). Ezek a rendszerek eltérő leképezési és adat-elemzési folyamatokon alapulnak.

A legmagasabb centrális hullámhosszúságú vizsgálófénnyel rendelkező OCTA készülék a SS OCT Angio™, mely egy 1050 nm-es, hangolható frekvenciájú lézer fényforrást alkalmaz a vizsgált szövet leképezésére, ellentétben az alacsonyabb hullámhosszúságú, szuperlumineszcens dióda fényforrást alkalmazó többi OCTA készülékkel. A hosszabb hullámhossznak köszönhetően a fény szóródása és abszorpciója a RPE-ban csökken, mely a fény mélyebb rétegekbe történő penetrációját és a chorioidea jobb megjelenítését teszi lehetővé. Ezenkívül a SS OCT Angio™ által használt vizsgálófény (scannelési vonalak) szinte láthatatlan, mely nagyban növeli a beteg komfortérzetét (38).

A felvételek elkészítésének idejét tekintve jelenleg a legrövidebb leképezési idővel az AngioPlex™, míg a leghosszabb leképezési idővel a Spectralis® OCT Angiography program rendelkezik. Az AngioPlex™ készülékbe épített FastTrack™ retinális szemkövető-technológia valós időben képes érzékelni és kijavítani a szem mozgásait. A program a gyorsabb adatgyűjtést a szemmozgások által érintett szelektív adatok ismételt leképezésével biztosítja. A rövidebb leképezési idő előnyös a beteg kényelme

szempontjából, különösen a szemszárazsággal és a csökkent látóélesség miatt rossz fixációs képességgel rendelkező betegek számára (39).

A leképezés minőségét a gyártók különböző technikákkal próbálják javítani. A Zeiss (FastTrack™), a Heidelberg (TrueTrack™) és a Topcon (SMARTTrack™) retinális szemkövető-rendszert épített be, míg az Optovue készülék esetében a mozgás-korrektációs technológia a leképezett területet egy vertikális és egy horizontális scan mintázatban pásztázza át (MCT™). A legújabb AngioVue készülékek azonban már szintén rendelkeznek szemkövető rendszerrel (DualTrack™).

A Spectralis® OCTA és a SS OCT Angio™ esetében multimodális képalkotásra is lehetőség nyílik; az OCT angiogramnak a színes szemfenéki fotóra történő illesztésével a vizsgált terület és elváltozás pontosabb azonosítása válik lehetővé. A diagnosztikus pontosságot tovább növeli, hogy fundus autofluoreszcencia, FLAG és ICG felvételek készíthetők a két műszer segítségével. A készülékek közül egyedül a Spectralis® OCTA képes az intermedier retinális érhálózatot automatikus beállítással megjeleníteni.

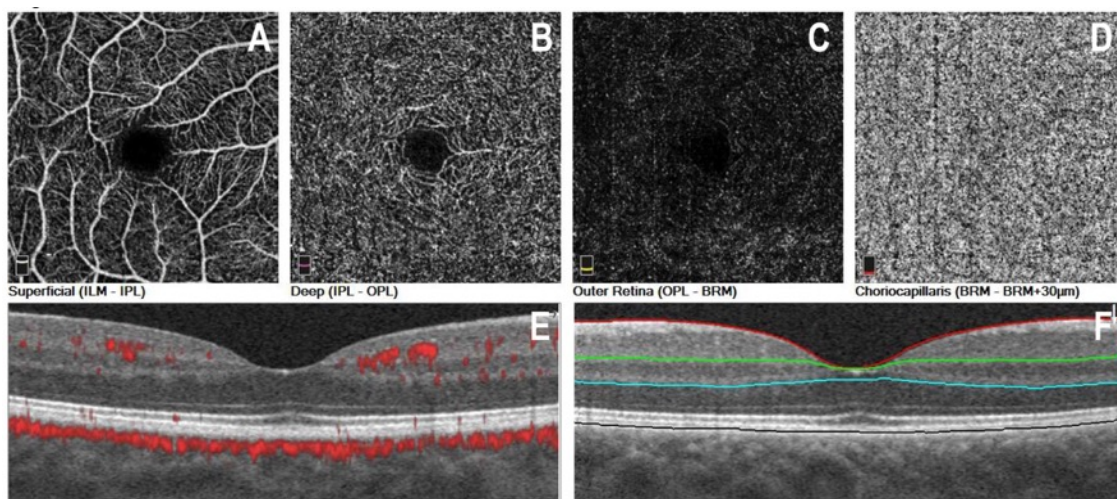
Noha a maculatájáról és a látóidegfőről készített OCT angiogramok szűk látószögűek, azonban a készülékek jelenlegi szoftverei már tartalmazznak montázs funkciót, mely a két területről készített felvételek összeillesztésével nagyobb terület egyidejű megjelenítésére képes. Ezenkívül mivel a vizsgált terület elhelyezése a fixációtól függetlenül decentrálnak (megváltoztatható), így a maculán és a papillán kívül más terület célzott leképezése is lehetővé válik.

Munk és munkatársai a négy készülék összehasonlításával azt találták, hogy a legrészletesebb kapillaris érhálózatot ábrázoló és legkevesebb műterméket tartalmazó felvételeket a Zeiss, majd egymást követően az Optovue, a Triton és a Heidelberg készülékek készítik. A fovealis avascularis zóna határainak megjelenítése a különböző készülékek esetén eltérést mutatott, mely egyrészt a különböző képminőséggel, másrészt a készülékek eltérő szegmentációs határaival magyarázható. Tanulmányukban a kapillaris érsűrűség tekintetében nem találtak szignifikáns különbséget a készülékek között (40). Eredményeikkel ellentétben egy másik vizsgálatban az Optovue által készített OCT angiogramokon ábrázolódtak a legnagyobb részletességgel az érhálózatok (a legkisebb számú leképezési műtermék mellett), melyet az osztott spektrumú, jel-zaj arányt növelő algoritmusnak és a szem-követő rendszer mellett alkalmazott utólagos

mozgás-korrekciónak tulajdonítottak (39). Fontos megjegyezni, hogy a készülékek eltérő tulajdonságaiból adódóan az egyes műszerekkel mért OCTA paraméterek egymással nem összehasonlíthatóak.

2.5. Az OCT angiográfias felvételek megjelenítése

A képalkotás során az *en face* OCT angiogramok mellett egyidejűleg keresztmetszeti B-scan OCT felvételek is készülnek, így információt kaphatunk a vizsgált elváltozás pontos elhelyezkedéséről, struktúrájáról és a környező szövetekkel való viszonyáról. A legtöbb OCT angiográfias készülék esetén az érhálózatok elkülönített, eltérő mélységekben történő *en face* OCT angiográfias megjelenítése automata szegmentálással történik (5. ábra). A műszerek nagy részénél ez a retina egyes rétegeihez viszonyítottan, az érhálózatok elhelyezkedésének várható szintjében történik. Amennyiben akár normál variáns, akár patológiás eltérés—macula oedema, subretinális folyadék (SRF), pigmentepithel leválás (PED), chorioidea neovascularisatio (CNV), geografikus atrophia (GA)—miatt ez a lokalizáció a várható mélységtől eltér, az algoritmus nem képes a retina rétegeit megfelelően azonosítani és a készülékbe gyárilag beállított automatikus szegmentáció nem lesz pontos. A szegmentáció mélysége és határa is manuálisan állítható, csak nehézkes. A szegmentálás leggyakrabban a retina két fő kapilláris érhálózatának, valamint a külső magvas réteg szintjében történik. Utóbbi normális esetben avascularis, 2-es és 3-as típusú CNV ábrázolását teszi lehetővé. A szürkeskálás, keresztmetszeti OCT felvételen színekódolt keringés ábrázolódik. Az *en face* angiogramokon lévő kérdéses elváltozások esetén a keresztmetszeti B-scan felvételek átnézése lehetőséget nyújt a lehetséges szegmentálási hibák, projekciós műtermékek és árnyékolási műtermékek ellenőrzésére (5).



5. ábra: A felszíni retinális kapilláris érhálózat (A), a mély retinális kapilláris érhálózat (B), a normálisan avascularis külső retina (C), valamint a choriocapillarisok (D) *en face* OCT angiogramokon történő elkülönített megjelenítése. A szimultán készített keresztmetszeti B-scan felvételeken (E–F) a retina szerkezete egyidejűleg vizsgálható; rajtuk a keringés színekódolt ábrázolása (E) és az egyes rétegek szegmentációs vonalai (F) láthatóak. A felvételek Optovue AngioVue OCTA készüléssel készültek. Rutin klinikai munka során készített saját ábra. Rövidítések: OCTA: optikai koherencia tomográfias angiográfia

2.6. Az egészséges retinális érhálózat OCT angiográfias ábrázolása

A retina a szervezet egyik legmagasabb metabolikus aktivitással bíró szövete, így rendkívül nagy oxigén igényvel rendelkezik. Vérellátását az arteria ophthalmica biztosítja, mely az arteria carotis internából ered, és a látóideg alatt a canalis nervi optici-n keresztül lép be a szemüregbe. Az arteria centralis retinae nevű ága a nervus opticuson belül haladva hatol be a szembolyóba és a retina belső felszínén ágazódik el, majd fokozatosan kisebb arteriolákra és kapillárisokra oszlik. Az arteria ophthalmica további ágai a hátsó rövid ciliaris artériák, melyek 15-20 kis ágon keresztül, a látóideg körül fúrnak át a sclerát és sűrűn elágazódva a chorioidea érhálózatát alkotják. A retina belső rétegeinek (RNFL–INL) vérellátásáért az arteria centralis retinae-ből eredő retinális kapilláris érhálózatok felelősek, míg a külső rétegei (OPL–RPE) avascularisak, tápanyagukat diffúzió útján nyerik a chorioideaából (41).

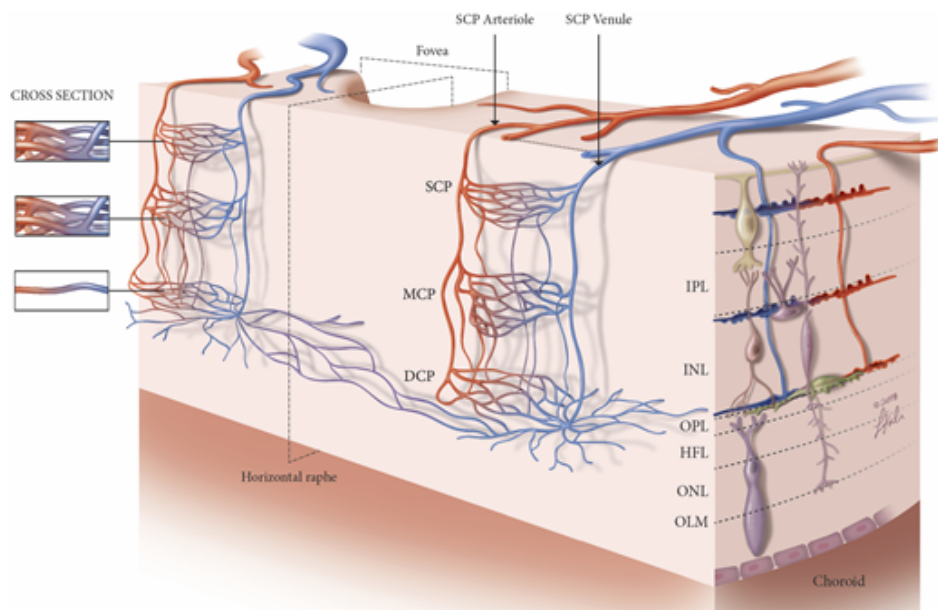
A retinális érrendszer axiális irányban négy elkülönült kapilláris érhálózatból épül fel (6. ábra). A ganglionsejt rétegben (GCL) elhelyezkedő *felső retinális kapilláris érhálózat* (*superficial capillary plexus, SCP*) az arteria centralis retinae táplálja, és nagyobb

artériákból, arteriolákból, kapillárisokból, venulákból és vénákból áll. A SCP vertikális anasztomózisaiából ered a *középső kapilláris érhálózat (intermediate capillary plexus, ICP)* a belső plexiform és a belső magvas réteg határán, valamint a *mély kapilláris érhálózat (deep capillary plexus, DCP)* a belső magvas és külső plexiform réteg találkozásánál (42, 43). Utóbbi két érhálózatot közeli elhelyezkedésük miatt az irodalomban mély vascularis komplexum (deep vascular complex, DVC) néven említik (44). A negyedik érhálózat a *radialis peripapillaris kapilláris érhálózat (radial peripapillary capillary plexus, RPCP)*, mely a retinális idegrost rétegben az idegrostok axonjaival párhuzamosan fut. A felszíni vascularis komplexumot (superficial vascular complex, SVC) a SCP és a RPCP együttese alkotja. A SVC-t a peripapillaris régióban rendkívül sűrű érhálózat jellemzi, majd a papillo-maculáris tengelyen távolodva ritkul az érsűrűség (45). A SVC nagyobb kaliberű arteriolái és venulái közvetlen összeköttetésben állnak a SCP, az ICP és a DCP kapilláris hálózatával. Az egyes kapilláris hálózatok egymástól független neurovascularis egységként funkcionálnak, és külön-külön képesek alkalmazkodni a neuronális igényekhez (46). A mély kapilláris réteg vénás elvezetése a vortex vénákba, majd onnan a felszíni venulákba történik (47). A három maculáris kapilláris érhálózat a parafovealis kapilláris érgyűrűbe konvergál, melynek határai kijelölik a fovealis avascularis zóna (FAZ) területét.

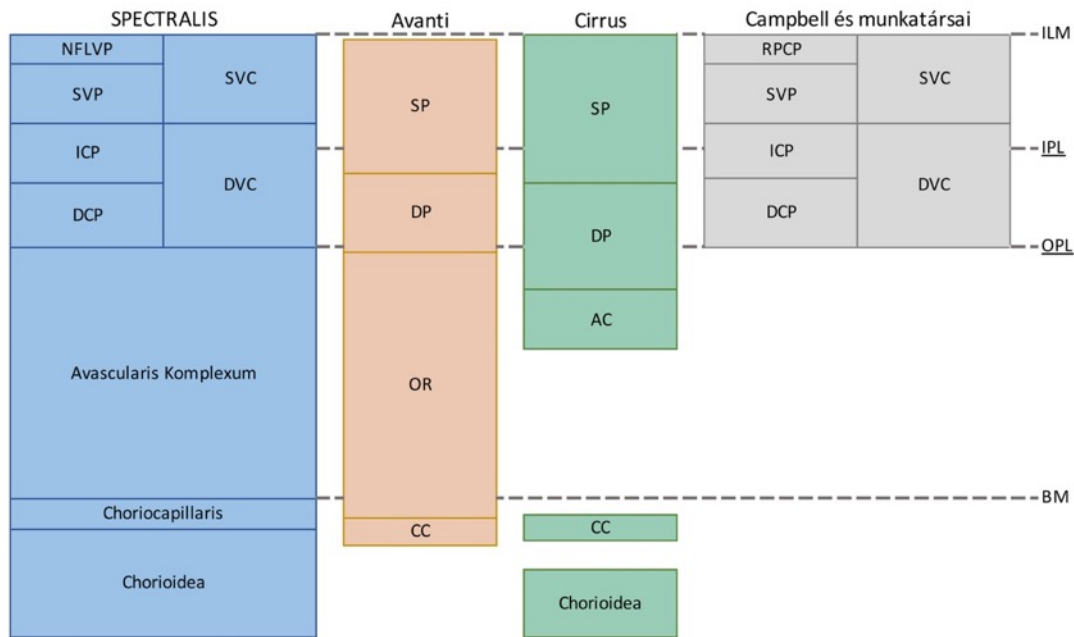
A Bruch membrán alatt található a *choriocapillarisok (CC)* rétege, mely nagyfokú dekkorrelációt mutató, homogén szövetként jelenik meg az OCT angiogramokon. Az egyes kapillárisok nem különülnek el egymástól, mivel a maximális átmérőjük is kisebb, mint az OCTA készülék transzverzális felbontása. A mélyebb chorioidea rétegek—Sattler- és Haller réteg—nehezen képezhetőek le a felettük lévő struktúrák reflektivitása, a choriocapillarisok intenzív véráramlása és a vizsgálófény elnyelődése vagy szóródása miatt (48).

A hagyományos érfestéses vizsgálatok a vérkeringést kétdimenziós képek formájában ábrázolják, így a különböző mélységekben elhelyezkedő érhálózatok egymásra vetülve jelennek meg a felvételeken. A projekciós műtermékeket kiszűrő OCT angiográfiai készülékek megjelenésével lehetőség nyílt a retinális érrendszer elkülönített és precíz ábrázolására (44). Ehhez azonban elengedhetetlen a rétegek megfelelő szegmentálása. A szegmentációs határok körvonalazzák az egyes érhálózatokat, melyeket a különböző OCTA készülékek eltérő mélységekben jelölnek ki (49) (7. ábra). Beállításuk általában

automata szoftverek segítségével történik, de a legtöbb műszernél manuális szegmentálás is lehetséges (50). A felvételek értékelésekor érdemes ellenőrizni és szükség esetén módosítani a szegmentációs kontúrokat a helytelen értékelés elkerülése céljából. A folyamatos szoftver fejlesztések ellenére, a retinális érhálózat komplexitása és előrehaladott patológia esetén a retina szerkezetének torzulása miatt a szegmentáció továbbra is nagy kihívást jelent az OCT angiográfias leképezések során.



6. ábra: A retinális érhálózatok három dimenziós megjelenítése a retina különböző rétegeiben (47). Rövidítések: SCP: felszíni kapilláris érhálózat, MCP: középső kapilláris érhálózat, DCP: mély kapilláris érhálózat, IPL: belső plexiform réteg, INL: belső magvas réteg, OPL: külső plexiform réteg, ONL: külső magvas réteg, OLM: membrana limitans externa



7. ábra: A retina érhálózatainak elnevezése és a szegmentációs vonalak automata beállítása a különböző OCTA készülékek esetén (Rocholz ábrája alapján (51) készítet saját szerkesztésű kép). Campbell és munkatársainak felosztása a retinális érhálózat jelenleg elfogadott OCT angiográfia alapú elkülönítését jelzi. Rövidítések: SVC: felszíni vascularis komplexum, DVC: mély vascularis komplexum, SP: felszíni érhálózat, DP: mély érhálózat, OR: külső retina, AC: avascularis komplexum, CC: choriocapillaris, ICP: középső kapilláris érhálózat, RPCP: radiális peripapillaris kapilláris érhálózat, ILM: membrana limitans interna, IPL: belső plexiform réteg, OPL: külső plexiform réteg, BM: Bruch membrán

2.7. FLAG és OCTA összehasonlítása

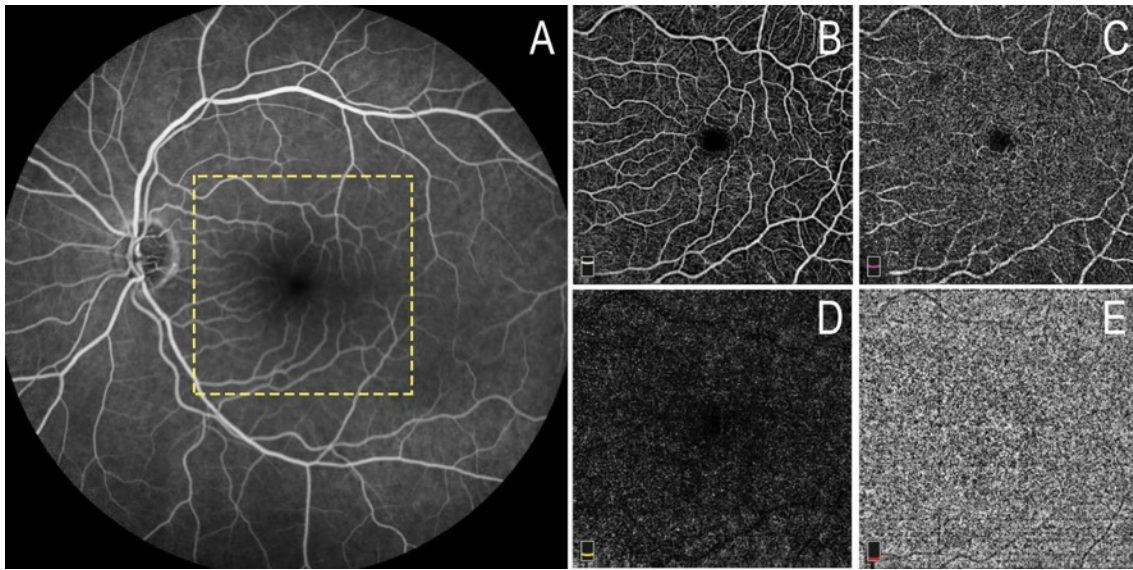
A fluoreszcein angiográfia (FLAG) évtizedek óta aranystandard képalkotó módszernek számít a retina megbetegedéseinek diagnosztikájában. A vizsgálathoz intravénás kontrasztanyag beadása szükséges, melyet követően 15-30 percen keresztül történik a szemfenéki felvételek rögzítése. Invazív beavatkozás lévén nem kívánt mellékhatások kialakulásával járhat, ezek lehetnek enyhék (émelygés, hányás, pruritus), mérsékelt (urticaria, thrombophlebitis), de akár súlyos, életet veszélyeztető állapotot is kiválthatnak (bronchospasmus, gége oedema, myocardialis infarctus) (52). A fluoreszcein angiográfia a szemfenéki ereket két dimenzióban, az érhálózatok egymásra vetülésével ábrázolja. A vérkeringést dinamikus jellemzőivel együtt jeleníti meg, a festékszivárgás (leakage), a telődés (pooling) és a festődés (staining) jól ismert jelenségek

a különböző betegségekben (53). Fluoreszcein angiográfiával a retina vérkeringésének finom eltérései megjeleníthetők, azonban a vér-retina gát károsodásából adódó festékszivárgás eltakarhatja a kapilláris keringésből kiesett területeket, a különböző ér-abnormalitásokat és a korai neovascularisatiót (54). Míg az indocianinzöld angiográfia potenciálisan jobban ábrázolja a chorioretinális érhálózat mélyebb eltéréseit, azonban alkalmazásának korlátot szab, hogy szintén intravénás kontrasztanyag használatát igényli (55). Számos előnyük ellenére az érfestéses vizsgálatok klinikai mindennapokban történő alkalmazásának korlátot szab, hogy invazív, relatíve drága és időigényes beavatkozások.

Az *OCT angiográfia* legfőbb előnye, hogy nem invazív, intravénás kontrasztanyag használata nélkül is elvégezhető, ebből kifolyólag az érfestéses vizsgálatok lehetséges mellékhatásaival nem kell számolnunk. A helyette alkalmazott mozgás-kontraszt elv a korábbiakban már említésre került. Ráadásul, a különböző rétegekben elhelyezkedő érhálózatok külön-külön ábrázolódnak az OCT angiogramokon (8. ábra). Így a mélyebb rétegek elkülönített vizsgálatára is lehetőség nyílik, melyet a fluoreszcein angiográfiás vizsgálat nem jelenít meg kellőképpen (49). Az OCT angiogramok mellett egyidejűleg elkészített keresztmetszeti B-scan vizsgálat segítséget nyújt a patológia elhelyezkedésének pontos meghatározásában. Mivel a felvételek elkészítése csupán néhány másodpercet vesz igénybe, a betegek számára nem megterhelő a vizsgálat. Lévéen az OCT angiogram egy statikus kép, a szivárgás hyperfluoreszcens árnyékoló hatása nem érvényesül, így az erek magas kontrasztú, jól definiált hálózatként rajzolódnak ki. A retina érhálózatának morfológiai vizsgálatán túl a műszerbe épített automatizált szoftverek segítségével a vérkeringést jellemző számszerűsített paraméterek is elérhetőek, melyek a betegségek objektív követését elősegítik. Noha a fluoreszcein angiográfiával nyert felvételeken is lehet külső képelemző programok segítségével utólagosan számszerűsített adatokat nyerni, azonban ebben az esetben a szemfenéki érhálózatok szummációs, és nem szegmentált értékelése lehetséges. A FLAG és az OCTA közötti különbségeket a 2. táblázat szemlélteti.

2. táblázat: A hagyományos fluoreszcein angiográfiás és az OCT angiográfiás vizsgálatok összehasonlítása.

FLAG	OCTA
Invazív	Nem invazív
Intravénás kontrasztanyag beadás	Mozgás-kontraszt elv
Mellékhatások (szédülés, hányinger), allergiás reakciók	Nincs mellékhatás
Kétdimenziós képalkotás	Háromdimenziós képalkotás
Kisebb felbontóképesség	Nagyobb felbontóképesség
10-30 perc vizsgálati idő	20 másodperc vizsgálati idő
Széles látószög	Kisebb látószög
Dinamikus felvétel	Statikus felvétel (pillanatkép)
Külső szoftver által, utólagosan számszerűsített paraméterek (pl. érátmérő, kapillárismentes terület nagysága, microaneurysmák száma, stb...)	Beépített szoftver által számszerűsített paraméterek (pl. kapilláris érsűrűség, fovealis avascularis zóna területe, stb..)
FLAG: retina ereinek vizsgálata ICG: chorioidea ereinek vizsgálata	OCTA: retina és chorioidea ereinek vizsgálata



8. ábra: Egészséges személy bal szemének fluoreszcein angiográfiás (A) és OCT angiográfiás (B–E) felvételei. Míg az érfestéses vizsgálaton a szemfenéki érhálózat egymásra vetülő képként ábrázolódik (A), a kijelölt területről (szaggatott sárga négyzet) készített 6x6 mm nagyságú OCT angiogramokon elkülönítve vizsgálható a felszíni kapilláris érhálózat (B), a mély kapilláris érhálózat (C), a normálisan avascularis külső retina (D) és a choriocapillarisok rétege (E). Rutin klinikai munka során készített saját ábra. Rövidítések: OCT: optikai koherencia tomográfia

2.8. A vérkeringést jellemző számszerű paraméterek

Az *en face* OCT angiogramok utólagos szoftveres feldolgozása lehetővé teszi, hogy a szemfenéki érhálózat morfológiai vizsgálatán túl a vérkeringést számszerű adatokkal is jellemezzük, melynek köszönhetően objektíven tudjuk követni a keringést érintő elváltozásokat. Az OCTA paraméterek kvantitatív analízise gyártótól függően többféle szoftver segítségével lehetséges. Ezek egy része a készülékbe épített, automatizált programok—mint például az Optovue AngioVue készülék esetén az AngioAnalytics szoftver vagy a Zeiss AngioPlex készülékbe épített AngioPlex metrix szoftver—továbbá rendelkezésre állnak félig automatizált, szabadon elérhető külső programok is—mint az Image J és az AngioTool szoftver (56).

A szürkeskálás képek kvantitatív analíziséhez a vizsgált objektumot—az OCT angiogramok esetében az érhálózatot—el kell különíteni a háttértől. Ez egy küszöb szürkeségi érték beállításával történik, mely felett a képpont értéke maximális (tehát 255), alatta pedig minimális (vagyis 0) lesz. Így a küszöbölés következtében egy bináris, fekete-

fehér képet kapunk. Ezáltal az érrendszer egy magas kontrasztú, jól elkülöníthető hálózatként jelenik meg az OCT angiogramon. A küszöbölés szoftvertől függően többféle módszer szerint történhet, emiatt a különböző programokkal számított paraméterek egymásba nem konvertálhatóak (57). A bináris képek további feldolgozásával az érrendszer vázszerkezetének előállítására a szkeletonizáció során történik. A szkeletonizáció minden eret egységesen ábrázol annak valós méreteitől függetlenül—így minimalizálja a nagy erek kapilláris hálózatra gyakorolt hatását (58). A bináris és a szkeletonizált képekből különböző kvantitatív, vérkeringést jellemző paraméterek számíthatóak. Az áramlási index (*flow index*) a dekorrelációs jel átlagának mutatója; míg a *perfúziós denzitás (PD)* a küszöbérték feletti pixelek összes pixelhez viszonyított, mértékegység nélküli aránya a bináris képen. Az érhálózat morfológiai tulajdonságait jellemző számszerű mutatók az érátmérő index (*vessel diameter index, VDI*) és a *fraktáldimenzió (FrD)*. A VDI az erek átlagos kaliberét jellemzi, és a bináris kép erekkel fedett területének és a szkeletonizált képen az erek hosszúságának hányadosa adja meg. A FrD a retinális érhálózat elágazódási rendszerének a részletgazdagságát mutatja. A tanulmányokban a két leggyakrabban vizsgált OCTA paraméter a *kapilláris érsűrűség (vessel density, VD)* és a *fovealis avascularis zóna (foveal avascular zone, FAZ) területe* (9. ábra). Utóbbi a foveolának megfelelő kapilláris-mentes területet jelzi. A VD a vizsgált terület erekkel ellátott százalékos arányát határozza meg a szkeletonizált képen (59). A legfőbb különbség a *perfúziós denzitás* és a *kapilláris érsűrűség* között, hogy a kapilláris érsűrűség esetén a vizsgált területen minden ér azonos mértékben vesz részt az erekkel fedett terület százalékos kiszámításában; míg a *perfúziós denzitás* esetén a nagyobb erek nagyobb súllyal számítanak, mint a kisebb erek. A kapilláris érsűrűség vizsgálata a szoftverek folyamatos fejlesztésének köszönhetően ma már a macula területén kívül a papilla régiójában is lehetővé vált, így nem csak a retina, hanem a látóidegfő betegségeinek diagnózisában és követésében is hasznos lehet (60, 61).

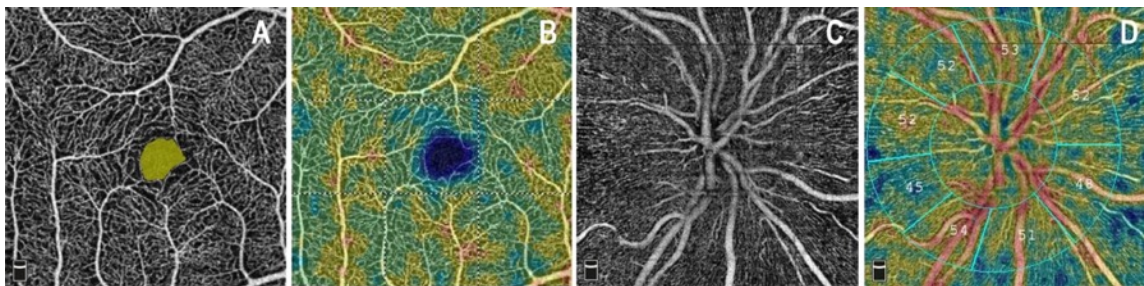
A vizsgált terület átlagos áramlási jelét tükröző *áramlási index* esetén a dekorrelációs jel az áramlás sebességével emelkedik egy bizonyos szintig, ahol szaturálódik. Így az áramlási index mind az erek területéről, mind a véráramlás sebességéről hordoz információt. Hátránya, hogy a valós keringési volumen értékelésére nem megbízható paraméter, a nagy áramlási sebesség esetén fellépő szaturációs effektus miatt. Mindezek következtében, az áramlási index jóval érzékenyebb a retina szövetben bekövetkező

metabolikus és fiziológiai változásokra, a *kapillaris érsűrűség* azonban jóval alkalmasabb a vascularis eltérések diagnózisára és követésére. Az *érátmérő index* tükrözi a szervezet egészségi állapotát, korrelációt mutatott a diabeteses retinopathia, illetve különböző szisztémás betegségek—hypertonia, diabeteses nephropathia és cardiovascularis betegségek—súlyosságával. Az érhálózat komplexitását jellemző *fraktáldimenzió* esetén minél nagyobb a FrD hányados, annál részletgazdagabb az elágazódás. A fraktáldimenzió csökkenése a diabeteses retinopathia, az agyi kísérbetegségek és a neurodegeneratív betegségek korai indikátora lehet. A fundusfotók elemzése során kapott érkaliber mérésekkel szemben az OCT angiográfiás képelemzés előnye, hogy ebben az esetben erős fényfelvillanás nem befolyásolja az erek átmérőjét. Megjegyzendő, hogy az érátmérő index és a fraktáldimenzió jelenleg az OCTA angiográfiás készülékekbe nem automatikusan beépített programok, utólagos, külső szoftveres képelemzéssel kaphatóak meg.

Az OCT angiográfiás mérések jól reprodukálhatóak (62, 63), emiatt a műszer a betegségek követésére és a terápiára adott válasz értékelésére alkalmas. Összehasonlító tanulmányok leírták, hogy a különböző OCT angiográfiás készülékekkel mért kvantitatív paraméterek egymással nem összehasonlíthatóak, ezért a betegek hosszútávú követése csak ugyanazon algoritmussal rendelkező műszerrel lehetséges. Ez nem meglepő, hiszen az OCTA berendezések különböznek a vizsgálófény hullámhossza, az A-scanek sűrűsége, a jel érzékelésének algoritmusa, a szegmentációs határok és a képfelbontás tekintetében (57, 64).

Az OCTA paramétereket egészséges felnőttekben, gyermekekben és a különböző populációkban egyaránt vizsgálták egy normatív adatbázis létrehozására (65-68). Ezek az eredmények azonban rendkívüli óvatossággal kezelendők és nem általánosíthatóak, a műszerek fentiekben említett eltérő tulajdonságai miatt. *Coscas és munkatársai* korábbi vizsgálatok eredményeit megerősítve azt találták, hogy az életkor előrehaladtával a FAZ mérete és a kapillaris érsűrűség egyaránt csökken (65, 69). A FAZ méretét és alakját tekintve minden korosztályban egyaránt nagy az egyének közötti variabilitás, melyet gyermekekben munkacsoportunk is bizonyított (70, 71). Szélsőséges esetekben akár a FAZ hiánya figyelhető meg, amit nemcsak koraszülöttekben, hanem az időre született gyermekekben és felnőttekben egyaránt leírtak (72). Nőkben minden korosztályban szignifikánsan nagyobb FAZ területről számoltak be, mint férfiakban (73, 74). A retina

vastagsága és véráramlása közötti összefüggést egészséges személyekben több közleményben ismertették (65, 69). A retinavastagság és a kapilláris érsűrűség közötti pozitív korreláció háttérében az állhat, hogy vastagabb retina esetén az emelkedett oxigén- és tápanyag igény miatt fokozott a retina véráramlása. Továbbá feltételezhetően a jelerősség is szerepet játszik ezen összefüggésben, hiszen a képminőség befolyásolhatja mind a vastagsági, mind a vérkeringési paraméterek értékeit (75, 76). Más tanulmányok negatív korrelációt találtak a retinavastagság és a fovealis avascularis zóna nagysága között, mely annak köszönhető, hogy vékonyabb centrális retina vastagság esetén nagyobb mértékű a belső retina rétegek elkülönülése, és ezáltal a FAZ nagysága (70, 77). A kvantitatív OCTA paraméterek vizsgálata a retina és a látóidegfő különböző betegségeinek diagnózisában, követésében és a terápiás válasz értékelésében egyaránt hasznos lehet. Az egyes betegségek esetén a paraméterekben bekövetkező változások a későbbiekben kerülnek ismertetésre.



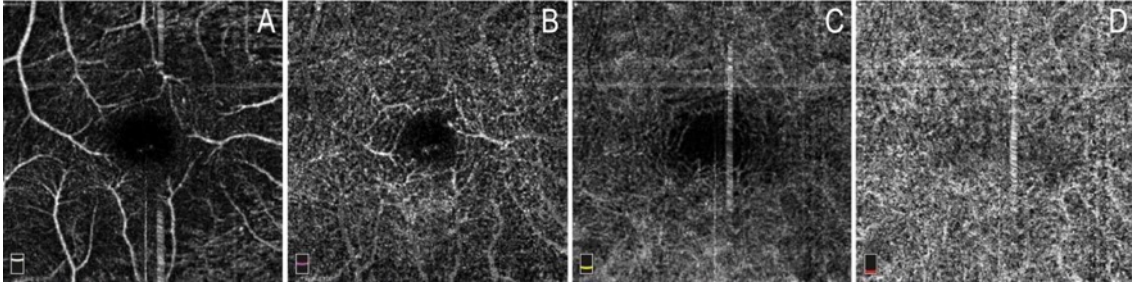
9. ábra: Egészséges, 30 éves nő OCT angiográfias felvételei a macula (A–B) és a papilla (C–D) területéről Optovue AngioVue készüléssel (78). Az AngioAnalytics szoftver segítségével meghatározható a FAZ területének nagysága (A), valamint a kapilláris érsűrűség a macula területén (B) és a peripapillaris régióban (D). Rutin klinikai munka során készített saját ábra. Rövidítések: FAZ: fovealis avascularis zóna, OCT: optikai koherencia tomográfia

2.9. Az OCT angiográfiás leképezés során előforduló műtermékek

Más képalkotó eljárásokhoz hasonlóan az OCT angiográfiás felvételeken is megjelenhetnek műtermékek. Ezek adódhatnak a szem patológiás eltéréseiből (gyenge jelerősség/zaj fokozódása, árnyékolási műtermékek); a mozgás-kontrasztot érzékelő leképezési folyamatból (projekciós műtermékek); az adatok feldolgozásából (megkettőződött erek) és a szemmozgásokból (mozgási műtermékek) (79). A mozgási műtermékek általában a felszíni rétegekben jellemzőek és könnyen azonosíthatóak. Ezzel szemben a projekciós- és az árnyékolási műtermékek a mélyebb rétegekben figyelhetőek meg, és felismerésükhöz a többi réteg alapos vizsgálata szükséges. A műtermékek kiszűrésével a mérések ismételtetősége—és ezáltal a mérések pontossága—javul, ami különösen fontos a követéses vizsgálatokban, ahol a mérések műtermékek okozta variabilitása téves eredményekhez vezethet. A műtermékek ismerete és helyes értelmezése alapvető fontosságú a felvételek megfelelő értékeléséhez és a helyes terápiás döntéshez.

2.9.1 Gyenge jelerősség

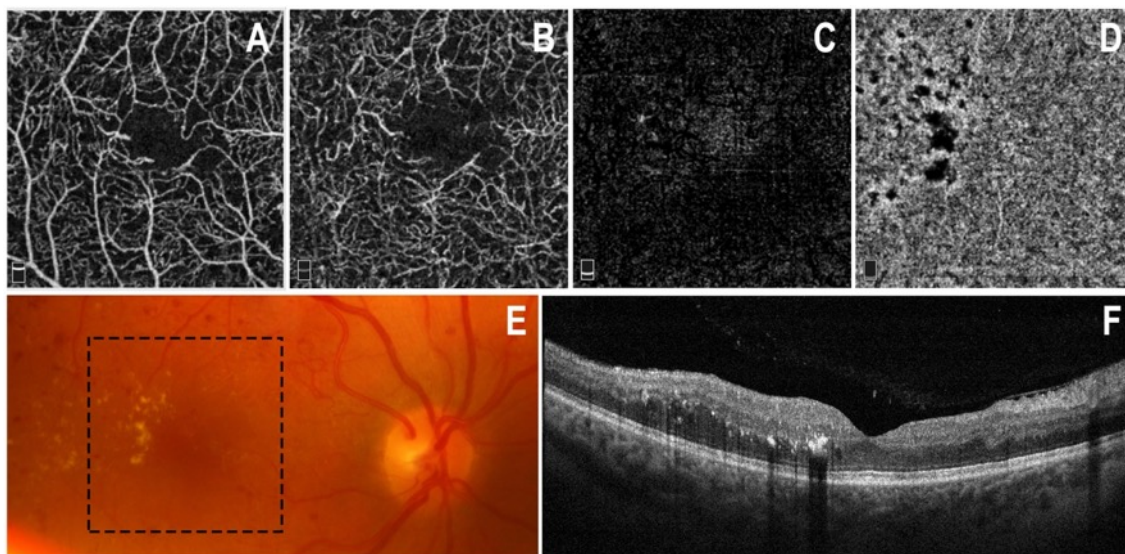
A jelerősség diffúz csökkenésének hátterében leggyakrabban a lencsehomály áll, de okozhatja még üvegtesti borúság, vagy száraz szemfelszín is (10. ábra). A jel-zaj viszony (Signal-to-Noise Ratio, SNR) a vizsgált szövetből érkező jel és az azt befolyásoló zaj egymáshoz viszonyított aránya. A különböző törőközegek borúsága az OCT jel gyengítésével csökkenti a SNR-t. A jel értékének csökkenésével a kép zajosabb lesz. Míg a gyenge jelerősség nem számít műterméknek, addig a SNR csökkenésével együtt jár a zaj fokozódása már igen. Minél nagyobb a SNR, annál jobban értékelhetőek a felvételek. A SSADA algoritmust a SNR hányados növelése céljából fejlesztették ki (32). A teljes OCT spektrum szűkebb sávokra történő felosztásával a jel több képpontból fog információt hordozni, így az áramlás jelerőssége megnő. Több *en face* OCTA felvétel átlagolása csökkentheti a zajt, javíthatja az érhálózat folytonosságát, ezáltal a kvalitatív és kvantitatív értékelést.



10. ábra: Száraz szemfelszín okozta jelerősség csökkenés következtében a mérési zaj fokozódik az OCT angiogramokon. Rutin klinikai munka során készített saját ábra. Rövidítések: OCT: optikai koherencia tomográfia

2.9.2 Árnyékolási műtermékek

Az OCT jel lokalizált csökkenése, vagy blokkolása a fény továbbjutását akadályozza a retina és a chorioidea mélyebb rétegeibe. Ennek következtében ezeken a szinteken *árnyékolási műtermékek* jelennek meg, melyeket kérgi vesszős lencsehomályok, üvegtesti homályok, összecsapzódott üvegtesti vérzések, kemény exsudatumok, valamint sub- és intraretinális vérzések okozhatnak (11. ábra). A jelerősség csökkenést inkább a fény koherenciájának a vesztesége, mint annak abszorpciója okozza. A visszaverődő, inkoherens fény nem hoz létre interferenciát, ami az OCT képalkotás alapvető feltétele lenne. Az árnyékolásnak megfelelő területek jel hiányában hyporeflektívek lesznek, így tévesen fokális keringés kiesések jelenlétét kelthetik és az érsűrűség csökkenéséhez vezetnek. A SS-OCTA készülékeknek sikerült részben kiküszöbölniük ezt a jelenséget, mivel a nagyobb hullámhossznak köszönhetően a mélyebb rétegekbe történő penetráció jobb (80).



11. ábra: Kemény exsudatumok okozta árnyékolási műtermékek a choriocapillariskok mélységében, mely kapilláris keringésből kiesett területek jelenlétét kelthetik (D). Az OCT angiográfiás leképezésnek (A–D) megfelelő területen a szemfenéki képen jól láthatóak a maculatáj temporalis részén megjelenő sárgás-fehéres kemény exsudatumok (E), melyek a keresztmetszeti B-scan felvételen (F) hyperreflektív pontok formájában ábrázolódnak a külső retina szintjében. Rutin klinikai munka során készített saját ábra. Rövidítések: OCT: optikai koherencia tomográfia

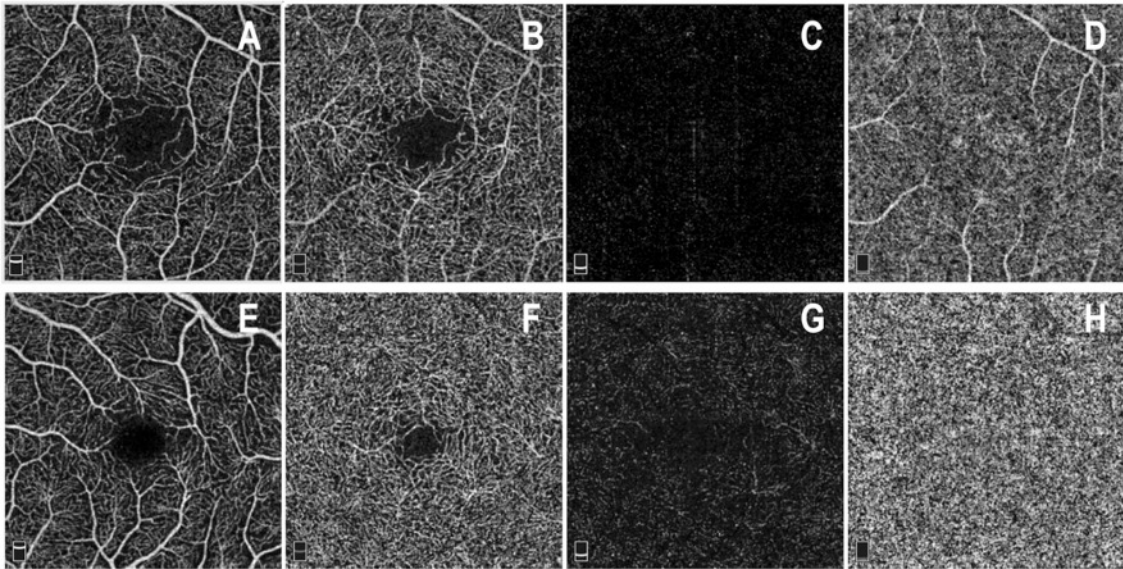
2.9.3. Projekciós műtermékek

Az OCT angiográfiás leképezés leggyakoribb, úgynevezett *projekciós műtermékei* esetén a felszíni kapilláris érhálózat mintázata megjelenik a mélyebb rétegekben (12. ábra), melyek értékelése így pontatlanná válik (81). Ennek magyarázata, hogy a mélyebben elhelyezkedő kapilláris keringés képalkotásához az OCT fénynek a felszíni érhálózaton is át kell haladnia. A áramlásban lévő felszíni ereken történő átjutást követően egy fluktuáló fény fogja elérni ezeket a rétegeket—így a dekorreláció még akkor is létrejön, ha egyébként nem lenne változás az egymást követő B-scaneken. Hasonlóan a retina rétegeinek képalkotásához, a projekciós műtermékek megjelenéséhez is a fény visszaverődése szükséges, így a magas reflektivitású RPE szintjében szinte mindig megfigyelhetőek. A choriocapillaris rétegben az RPE jel-gyengítő hatása miatt a projekciós műtermékek kevésbé jellemzőek. Pigmentveszteség esetén azonban a jelerősség nő, így a műtermékek is kifejezettebbé válnak (79).

A felszíni erek megjelenése a mélyebb rétegekben az OCT angiográfiás felvételek kvalitatív és kvantitatív értékelését egyaránt befolyásolják. A külső retina avascularis

rétegében CNV jelenlétét kelthetik, a valóban jelen lévő CNV ábrázolását pedig elfedhetik. Ezen kívül a mélyebb rétegekben tévesen magasabb érsűrűséget eredményeznek, mivel az elemzésbe a felszíni erek jelenléte is beleszámít. A mélyebb rétegek értékelésekor mindig gondolnunk kell a projekciós műtermékek jelenlétére, mely egy azonos, jellegzetes érmintázat ismétlődésében nyilvánul meg a különböző kapilláris rétegekben.

Az utóbbi években többféle módszerrel próbálták a projekciós műtermékeket csökkenteni illetve eltávolítani. Az első és legegyszerűbb megközelítés a felszíni érhálózat kivonása volt a mélyebb rétegekből (82). Ennek hátránya, hogy a világos erek eltávolítása után helyükre sötétebb területek kerültek, melyek önmagukban is műterméknek számítanak. Egy újabb módszerrel, a projekció kiszűrő algoritmus (projection resolved, PR) kifejlesztésével lehetőség nyílt a valódi véráramlás és a projekciós műtermékek elkülönítésére. Alapjául az a megfigyelés szolgál, hogy a mélyebb rétegekben a valós erekről visszaverődő jel amplitúdója nagyobb, mint a projekciós hamis áramlási jel esetén (83, 84). A PR-OCTA készülékek a mélyebb érhálózatok folytonosságát jobban megőrzik, mint a korábbi módszerek. Habár a kisebb erek projekciós műtermékei esetén a módszer jól alkalmazható, nagyobb ereknél a műtermékek különböző mértékben visszamaradhatnak. Teljes kiszűrésük céljából az algoritmus további fejlesztése szükséges.



12. ábra: Projekciós műtermék kiszűrő szoftver nélkül (A–D) és projekciós műtermék kiszűrő szoftverrel (E–H) rendelkező OCT angiográfias készülékkel végzett *en face* felvételek. A felszíni kapillaris érhálózat mintázata (A) projekciós műtermék formájában ismétlődik a mély kapillaris érhálózat (B) és a choriocapillarisok (D) szintjében. Rutin klinikai munka során készített saját ábra. Rövidítések: OCT: optikai koherencia tomográfia

2.9.4. Mozgási műtermékek

Az OCT angiográfia a mozgást az egymást követő B-scan felvételek dekorrelációs jelének érzékelésével jeleníti meg, így az áramlásban lévő ereket képes elkülöníteni a nem mozgó retina szövetétől. A képpalkotás ideje alatt bekövetkező különböző mozgások nagymértékű dekorrelációt eredményeznek a B-scan egész területén, így az OCTA leképezés során keletkező *mozgási műtermékek* előfordulása nem ritka jelenség (13. ábra).

A mozgások korrigálása az OCTA készülékek esetén történhet a szem nyomonkövetésével (eye tracking) és a mozgás utólagos szoftveres javításával (motion correction technology, MCT). A kereskedelmi forgalomban elérhető műszerek nagy része rendelkezik szemkövető rendszerrel, mellyel a nagyobb mozgások (pislogás, szakkádok, fixáció elvesztése) kiküszöbölhetőek. A szem pozíciója ilyenkor rögzítésre kerül, és ha az elmozdulás egy adott küszöbértéket meghalad, a scannelés szünetel, és csak a pozíció visszaállítását követően folytatódik. Egy másik megközelítésnél az elmozdulást érintő terület a fixáció visszanyerésével újra leképezésre kerül. Az AngioVue készülékek

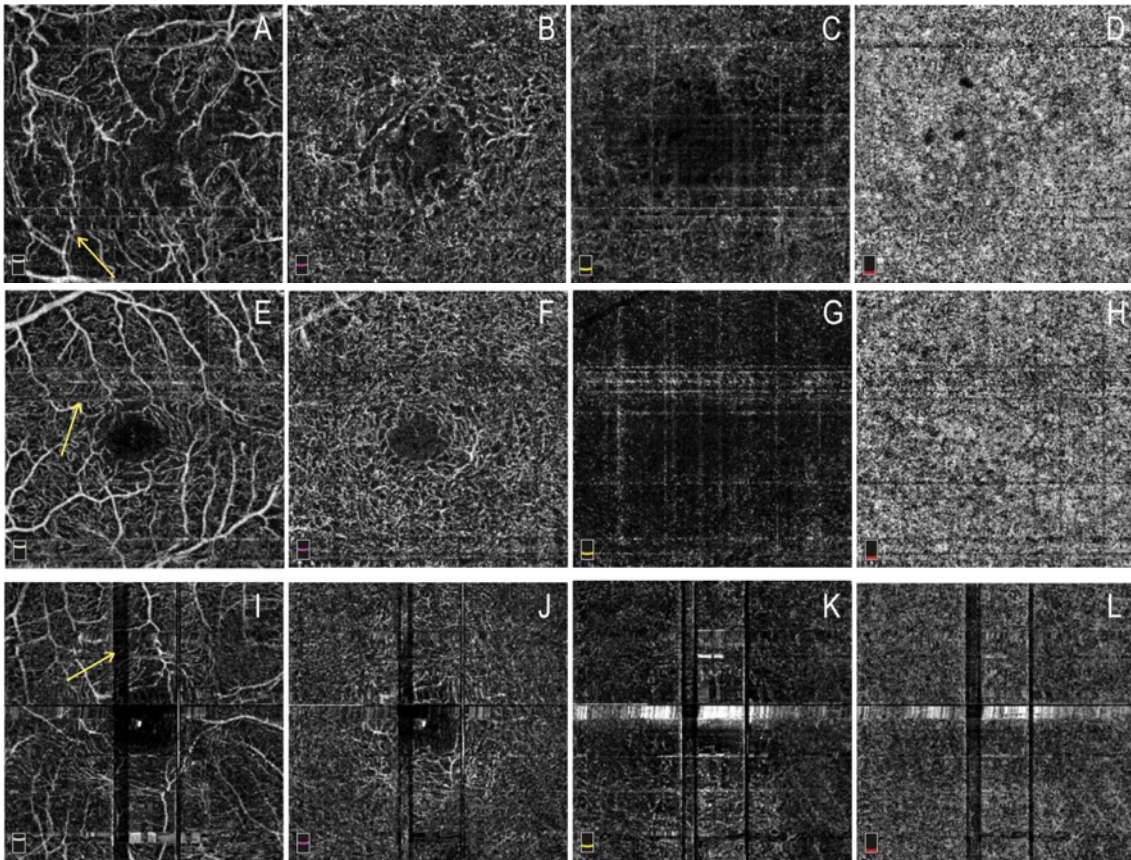
esetében a finomabb elmozdulások korrigálása utólagos feldolgozással lehetséges. A vizsgált terület leképezése egy horizontális és egy vertikális raszter mintában történik. A szoftver két azonos szövetrészelethez tartozó A-scan összehasonlításán keresztül értékeli és javítja ki a mozgásokat. Tanulmányok igazolták, hogy aktivált szemkövető rendszerrel készült felvételek esetén jobb a képminőség, kisebb a műtermékek előfordulási gyakorisága és csökken a felvételek közötti variabilitás; ugyanakkor hosszabb a leképezési idő, mint annak használata nélkül (85). A szemkövető rendszer és az utólagos mozgás korrekció kombinálása kevesebb műterméket és jobb minőségű felvételeket eredményez, mint bármelyik módszer önmagában (86).

A szakkadikus szemmozgások következtében különböző területekről történik a B-scan felvételek leképezése, ezért nem lesznek identikusak. A nagymértékű dekorreláció miatt *fehér vonalak (white line defects)* jelennek meg az OCT angiogramokon. Attól függően, hogy a horizontális vagy a vertikális scan készítése közben történt a mozgás, mindkét irányban megjelenhetnek. Ráadásul abban a pozícióban, ahol a scannelés éppen tartott, a kép oldal irányban elcsúszik (*displacement artifact*) és az erek folytonossága megszakad (*vessel discontinuity*). A pislogás az OCT vizsgáló fényének blokkolásával a jel teljes hiányát eredményezi és egy egyenes fekete sávként jelenik meg (*blinking artifact*). A sáv szélessége a pislogás időtartamától függ. Ezek a műtermékek a szemkövető rendszer és a mozgást korrigáló algoritmus segítségével általában eltávolításra kerülnek.

Túlságosan nagy mozgás esetén, a képfeldolgozás során a mozgást korrigáló algoritmus nem képes a képek megfelelő összeillesztésére, és az *erek megkettőződése (vessel doubling)* jön létre. A kvantitatív méréseket a megduplázódott erek befolyásolhatják. A nagyobb mozgások a felvételeket olyannyira *zavarossá (muddled image)* tehetik, hogy a részletek megítélése nem lehetséges.

A szem belsejében létrejövő szöveti mozgás (*bulk motion*) során—szívműködés, légzés, tremor hatására—a retina és a chorioidea periodikusan, axiális irányban elmozdul. Emiatt a retina különböző patológiás elváltozásairól (lipid exsudatumok, cystoid ürök falai) reflektálódó jelek mozgása az egymás utáni B-scaneken dekorrelációt eredményez, melyek az OCT angiogramokon tévesen keringés jelenlétét kelthetik. A SSADA algoritmus az axiális felbontó képesség csökkentése révén az ezirányú szemmozgásra kevésbé érzékeny. Ugyanakkor a fixáció megváltozásából és a szakkádokból adódó

transzverzális mozgások továbbra is a műtermékek fő forrásai maradnak az OCT angiográfiás leképezés során (5).



13. ábra: OCT angiográfiás leképezés során előforduló mozgási műtermékek megjelenése. Nagymértékű mozgás esetén az utólagos mozgás-korrekciós algoritmus nem képes megfelelően összeilleszteni a horizontális és vertikális irányú felvételeket, így a felszíni kapilláris érhálózatban megkettőződött erek és az erek folytonosságának megszakadása (A) jön létre. A szakkadikus szemmozgások hatására fehér vonalak (E), a pislogások alatt fekete sávok (I–L) alakulnak ki az OCT angiogramokon. A nyilak az egyes műtermékekre mutatnak. Rutin klinikai munka során készített saját ábra. Rövidítések: OCT: optikai koherencia tomográfia

2.10. Az OCT angiográfia korlátai

Az előző fejezetből látható, hogy az OCT angiográfia kifejlesztése jelentős előrelépést hozott a szemfenéki betegségek képalkotásában, azonban pillanatnyilag a módszer klinikumban történő alkalmazhatóságát több tényező is nehezíti. A jelenleg kereskedelmi forgalomban elérhető készülékek nagy része nem széles látószögű, ami a vizsgálatot a hátsó pólus ábrázolására korlátozza és a retina perifériájáról nem nyújt információt. Így a retina perifériás területeinek ischaemiája és érújdonképződései nem, vagy csak

esetenként—a beteg megfelelő kooperációja mellett nézetéssel—jeleníthetőek meg. Emiatt a diabeteses retinopathia és a szemfenéki érelzáródások szövődményeinek diagnózisában az invazív érfestéses vizsgálatok elvégzése továbbra is sok esetben elengedhetetlen. További hátránya, hogy a macula leképezési területének növelésével a kép felbontása csökken, ezért a hátsó pólus nagyobb régiójának vizsgálata alacsonyabb felbontású felvételeket eredményez (87).

Mivel az OCT angiogramok a leképezés pillanatában rögzített statikus felvételek, a vérkeringés dinamikus vizsgálata nem lehetséges, így a vér-retina gát károsodását jelző festékszivárgást sem mutatja. Ez a vasculitisek és a CNV-k aktivitásának megítélésében hátránynak számít (88).

Az OCT angiográfia elve az egymást követő B-scanek eltérésein alapszik, így a véráramlás sebessége egy bizonyos küszöbérték felett kell, hogy legyen ahhoz, hogy a készülék a vörösvértestek mozgását érzékelje. Ezért ha a keringés lassult és ezt a sebességet nem éri el, az OCTA tévesen keringés nélküli területként fogja detektálni. Ezzel magyarázható, hogy sok esetben az OCTA nem képes a microaneurysmák és a polypok megjelenítésére (89).

Az OCTA mozgás-kontraszt elvéből adódóan a képalkotás a különböző mozgásokra sokkal érzékenyebb, így a mozgási műtermékek előfordulása gyakoribb, mint a hagyományos strukturális OCT és az érfestéses vizsgálatok esetében. Az OCT angiográfias vizsgálatra kerülő betegek nagy része jelentős centrális látásromlással rendelkezik, így a fixáció számukra nehézkes, ami a következményes szemmozgások okozta műtermékek kialakulását vonja maga után (79). A mély kapilláris érhálózat és a choriocapillarisok OCT angiográfias értékelését megnehezítheti a felszíni érhálózat mintájának mélyebb rétegekbe történő vetülése (projekciós műtermékek), melyek a vérkeringés mind kvalitatív, mind kvantitatív vizsgálatában téves eredményekhez vezethetnek.

2.11. Az OCTA klinikai alkalmazása

2.11.1. OCTA és a diabeteses retinopathia korai szűrése

A diabeteses retinopathia (DR) a megelőzhető vakság egyik vezető oka a fejlett országokban. A DR a diabetes mellitus gyakori szövődménye, mely a betegség 10 éves fennállása esetén a betegek körülbelül 75%-ában kialakul (90). A diabeteses kisércárosodás a retina ereit érintő leggyakoribb keringészavar; klinikailag microaneurysmák, kapilláris keringésből kiesett területek és retinális ischaemia kialakulása jellemzi (91). A kapilláris perfúzió kiesése miatt kialakuló hypoxia következtében a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) termelése fokozódik, mely az angiogenezis és az érpermeabilitás növekedésével jár (92). A diabeteses retinopathia fő látást veszélyeztető szövődményei egyrészt a diabeteses maculopathia—mely magába foglalja a diabeteses maculaödémát (DME) és a diabeteses maculáris ischaemiát (DMI)—, másrészt a proliferatív forma komplikációjaként kialakuló üvegtesti vérzés, trakciós retinaleválás és neovascularis glaucoma (93). A betegség szűréssel és időben történő felismerésével a progresszió lassítható, a látásromlást okozó szövődmények kialakulása megelőzhető.

A diabeteses retinopathia szövődményeinek kimutatására hagyományosan használt képkalkító eljárás évtizedek óta a fluoreszcein angiográfia. Az OCT készülékek megjelenése a diabeteses macula oedema diagnózisát és követését rendkívüli módon leegyszerűsítette, azonban a diabeteses maculáris ischaemia közvetlen kimutatására nem képes. A diabeteses maculopathia vizsgálatához ezért sok esetben továbbra is szükség van a hagyományos intravénás érfestéses vizsgálat elvégzésére. A klinikai gyakorlatban fluoreszcein angiográfias vizsgálatot a klinikailag szignifikáns diabeteses macula oedema lézerkezelésének tervezésekor; a klinikai kép alapján nem megmagyarázható látásromlás esetén; valamint a gyanús érújdokképződések igazolása céljából indokolt végezni (94). Az OCT angiográfia egy új lehetőség a diabeteses retinopathia vizsgálatában.

A diabeteses betegek OCT angiográfias vizsgálatáról szóló tanulmányok bizonyították, hogy OCT angiográfiával ábrázolhatóak a diabeteses retinopathia keringést érintő morfológiai elváltozásai: a microaneurysmák, a kapilláris keringésből kiesett területek és az érújdokképződések (95). Az OCTA készülékekbe épített automatizált szoftverek

keringést jellemző számszerűsített paraméterei hasznosak lehetnek a microvascularis állapot és a kezelés hatékonyságának objektív felmérésére (58).

A microaneurysmák a retina kapillárisainak fokális tágulatai, melyek pontos morfológiájának és mélységi elhelyezkedésének vizsgálatára alkalmas az OCT angiográfia (14. ábra). Míg az OCT angiogramokon jól körülhatárolt, saccularis vagy fusiformis hyperreflektív képletek formájában ábrázolódnak, addig a fluoreszcein angiográfián homogén hyperreflektív pontként jelennek meg (96). Noha az OCTA a microaneurysmákat részleteiben jobban megjeleníti, azonban a fluoreszcein angiográfiához képest általában kevesebb számban detektálhatóak az OCT angiogramokon. Ez a jelenség a véráramlás eltérő dinamikájára vezethető vissza, hiszen a microaneurysmákban lassabb, turbulens áramlás lép fel. Amennyiben a véráramlás sebessége az OCT angiográfiával érzékelhető küszöbértéket nem éri el, a microaneurysma nem jelenik meg a felvételeken (97, 98).

Az OCT angiográfia képes az intraretinális microvascularis abnormalitások (IRMA) és a retinális érújdokképződések, valamint a papilla területében kialakuló érújdokképződések és az optociliaris shunt erek elkülönítésére, mely a szemfenéki vizsgálattal nem mindig lehetséges (99). Ezáltal az OCTA lehetővé teszi a súlyos non-proliferatív diabeteses retinopathia és a proliferatív diabeteses retinopathia elkülönítését és ezen betegek szoros követését (100). Habár az OCTA az erek funkcionális állapotáról—mint a fluoreszcein angiográfián látható festékszivárgás—nem nyújt információt, azonban bizonyos jelek a retinális neovascularisatio aktivitására utalhatnak. *Ishibazawa* az aktív retinális neovascularisatiót vékony erek bőséges, szabálytalan proliferatiojaként írta le (101).

A fovealis avascularis zóna (FAZ) OCT angiográfiával jobban kirajzolódik, mivel nem takarja el a fluoreszcein angiográfián látható festékszivárgás (102). A FAZ területének nagysága diabeteses betegekben kiszélesedett a területét körülvevő erek integritásának megszakadása miatt (103). A FAZ alakja ezekben az esetekben nem szimmetrikus az érhálózatokban megjelenő rések és törések miatt. A FAZ megszakadásának mértéke összefüggésben áll a DR súlyosságával és a látóélességgel (104, 105). A FAZ méretén kívül kvantitatív módon továbbá értékelni lehet a FAZ szabálytalanságát (acircularity index—a FAZ kerületének és egy azonos területű kör kerületének a hányadosa) és a FAZ

tengelyeinek arányát (axis ratio—egy ellipszis legnagyobb és legkisebb tengelyének a hányadosa) (106).

Diabetesek betegeknél a retinális kapilláris érsűrűség csökkenését figyelték meg mind a felszíni-, mind a mély kapilláris réteg szintjében egészséges személyekhez viszonyítva, mely pozitívan korrelált a diabetesek retinopathia súlyosságával (58, 107). Az érsűrűség csökkenést már azokban a szemekben is kimutatták, amelyekben a diabetesek retinopathia jelei még nem láthatóak a szemfenéki vizsgálaton (108, 109). Az érhálózatok közül a felszíni kapilláris réteg érsűrűségi értékei korreláltak leginkább a diabetesek retinopathia súlyosságával. Anti-VEGF és intravitreális szteroid implantátum terápia hatására a FAZ nagysága és a kapilláris érsűrűség tekintetében nem figyeltek meg változást (110, 111). Panretinális photocoagulációt követően proliferatív diabetesek retinopathia esetén a retina kapilláris hálózatának véráramlási paramétereiben javulás következett be, mely független volt mind a macula oedema jelenlététől, mind pedig a macula vastagságától (112).

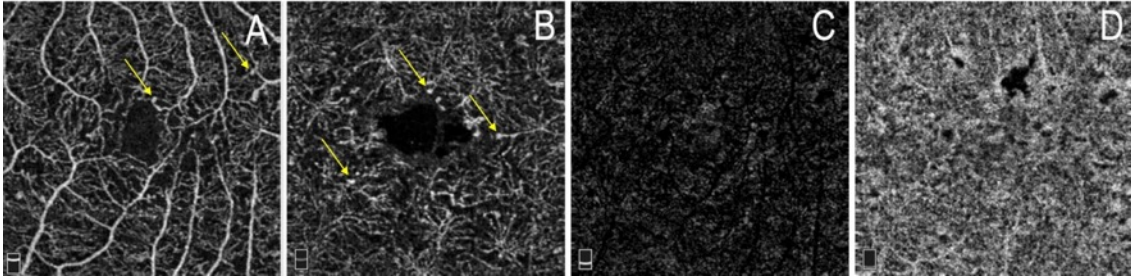
További, korai diabetesek retinopathiát jelző paraméter a retina ereinek fokozott kanyargóssága vagy tortuozitása—különösen a felszíni kapilláris érhálózat szintjében. Az erek tortuozitása non-proliferatív diabetesek retinopathia súlyosbodásával fokozódik, azonban a proliferatív stádiumban csökken (113). A érhálózat elágazódásának, tehát a fraktáldimenzió értékének csökkenése a diabetesek retinopathia korai indikátora lehet, mely kifejezettebb a mély kapilláris érhálózat szintjében (114, 115). Proliferatív diabetesek retinopathia esetén a fraktáldimenzió hányadosa megemelkedik (116).

A diabetesek maculáris ischaemiát a macula kapilláris hálózatának elzáródása és vesztesége, a fovealis avascularis zóna kiszélesedése és megszakadása, valamint a kapilláris keringésből kiesett területek kialakulása jellemzi (117). Számos tanulmányban megfigyelték, hogy a mély kapilláris érhálózat perfúzióból kiesett területei és csökkent érsűrűsége jól korrelál a fotoreceptor réteg töredezettségével DMI esetén (118, 119). A fotoreceptorok töredezett ellipszoid zónájának megfelelő régiókban a choriocapillarisok áramlásból kiesett területeit mutatták ki, így a choriocapillarisok keringésének eltérései szerepet játszhatnak a DR és a DMI patogenezisében (120). Noha a diabetesek maculáris ischaemia diagnózisának felállítása hagyományosan a fluoreszcen angiográfiával

történik, az OCT angiográfia a macula állapotának vonatkozásában részletesebb képet nyújthat (121).

Diabetese macula oedema fennállásakor az OCT angiográfias leképezések megbízhatósága alacsony a mély kapilláris érhálózat megjelenítésében (122, 123). A fokozott permeabilitású erekből származó folyadék intraretinális felhalmozódása az OCTA szegmentálási hibáit eredményezheti. Ráadásul a DME az OCTA jel intenzitását csökkenti, mivel a folyadék a mélyebb rétegekből reflektáló jelet gyengíti (124). *Lee és munkatársai* a szegmentációs vonalak pontos beállításával azt figyelték meg, hogy a súlyos DME a mély kapilláris réteg integritását jelentősen károsítja, azonban a felszíni kapilláris érhálózatra nincs hatással (122). Az OCT angiogramokon a cystoid ürök hosszúka alakú, éles szélű, a szomszédos kapillárisok határait nem követő hyporeflektív területként ábrázolódnak; míg a kapilláris keringésből kiesett területek világosabb árnyalattal, életlen széllel a kapillárisok közvetlen szomszédságában jelennek meg (124).

OCT angiográfiával a kísérkárosodás pontos morfológiai vizsgálata lehetővé teszi a diabetese retinopathia patofiziológiájának jobb megértését. Egy új vizsgálómódszer klinikai gyakorlatba történő bevezetéséhez alapvető a mérések ismételtetésének és reprodukálhatóságának, ezáltal a műszer megbízhatóságának ismerete egy adott populációban. Az OCT angiográfia megbízható módszernek bizonyult egészséges személyek és glaucomás betegek vizsgálatában (62, 63, 65, 125, 126), azonban a mérések reprodukálhatóságát diabetese betegekben még nem bizonyították. Fontos azt is megjegyezni, hogy az eddigi tanulmányok nem vették figyelembe a képminőségnek az OCT angiográfias paraméterek értékeire kifejtett hatását, mely téves következtetések levonását eredményezheti. Noha korábbi vizsgálatok megállapították, hogy OCT angiográfiával a diabetese kísérkárosodás korai, szemfenéki vizsgálattal még nem látható formái kiszűrhetőek (127, 128), azonban az OCT angiográfias paraméterek prediktív értékét a diabetese retinopathia megjelenésére még nem vizsgálták. Lévé az OCT angiográfia a betegek számára egy kevésbé megterhelő, gyors és komplikációmentes vizsgálat, általa lehetőség nyílik a betegek szorosabb követésére, így a terápia mielőbbi megkezdésére. A kísérkárosodás valós progressziójának megállapításában kiemelt fontosságú a képminőség figyelembe vétele, mely befolyásolhatja a mért vérkeringési paraméterek értékeit.



14. ábra: Diabetesez beteg *en face* OCT angiográfiás felvételen a felszíni (A) és a mély (B) kapilláris réteg szintjében a microaneurysmák hyperreflektív pontok formájában láthatóak (nyilak). Rutin klinikai munka során készített saját ábra. Rövidítések: OCT: optikai koherencia tomográfia

2.11.2. OCTA szerepe az időskori macula degeneratio követésében

Az időskori macula degeneratióban (age-related macular degeneration, AMD) előforduló súlyos látásromlásért leggyakrabban a kórkép nedves (exsudatív) típusában kialakuló chorioideális érújdokképződés (chorioidea neovascularisatio, CNV) tehető felelőssé (129). Az elmúlt húsz évben a képalkotásban bekövetkező fejlődések a nagy felbontású OCT készülékek megjelenésével forradalmasították a betegség diagnózisát és kezelését (130).

Az időskori macula degeneratio követésében hagyományosan használt képalkotó módszerek (FLAG, ICG, OCT) célja a CNV kialakulásának diagnózisa, klasszifikációja, az aktivitásának megítélése, valamint az anti-VEGF terápiára adott válasz értékelése (131). Mivel az exsudatív forma kialakulásával a jellemzően idős betegek kontroll vizsgálata 1–3 havonta válik szükségessé, fontos, hogy a képalkotó módszer könnyen ismételtető és kockázatmentes legyen.

Az OCT angiográfia nagy szenzitivitással és specificitással képes a CNV-k megjelenítésére nedves típusú időskori macula degeneratióban (132). Segítségével megállapítható az érújdokképzés pontos elhelyezkedése, szerkezete, mérete, és a benne lévő vérkeringésről is kaphatunk információt (133). Az OCT angiográfia egy statikus vizsgálat, ezért a CNV struktúrája precízebben és éles határral ábrázolható, mivel nem kell számolni az érfestéses vizsgálatnál bekövetkező festékszivárgással. A különböző rétegek szegmentált vizsgálatával meghatározható az érújdokképződés retinális szöveten belüli pontos lokalizációja, így az 1-es típusú (okkult), a 2-es típusú (klasszikus), a 3-as

típusú (retinális angiomasus proliferatio, RAP) és a 4-es típusú (kevert) CNV-k egymástól elkülöníthetők (134).

A CNV-k OCT angiográfias megjelenésének aktivitási kritériumait *Coscas és munkatársai* írták le, miszerint a CNV morfológiai tulajdonságai alapján az aktív és a remisszióba került forma egymástól elkülöníthető. Az aktív CNV jellegzetesen kerékküllő- vagy korall alakra emlékeztet, szerkezete sűrűn elágazódó apró kapillárisokból áll, a szélén árkád-szerű érhurkokkal, és sötét udvar (halo) veszi körül (15. ábra). A terápia hatására remisszióba kerülő, nyugvó formára jellegtelen alak, az elágazódások és az érhurkok megfogyatkozása, a lézió körüli halo jelenlétének a hiánya jellemző (135). Az inaktív CNV-t megjelenése alapján *kiszáradt fához* is szokták hasonlítani, mivel a fő tápláló ér megmarad, azonban a hozzá kapcsolódó elágazódó érhálózat hiányzik (16. ábra) (136). OCT angiográfiával kimutathatóak az úgynevezett nem exsudatív vagy szubklinikai CNV-k is, melyek nem járnak a strukturális OCT vizsgálaton sub- vagy intraretinális folyadékfelhalmozódással, illetve a fluoreszcein angiográfián festékszivárgással (137). A CNV-k területének kvantitatív analízise prediktív értékkel bírhat a terápiára adott válasz megítélésére (138). Számos tanulmányban, közöttük egy hazai közleményben is beszámoltak a CNV-k OCT angiográfias morfológiai jellemzőiről anti-VEGF injekciók alkalmazását követően (139, 140).

Anti-VEGF terápia hatására a neovasculáris léziókban bekövetkező gyors és dinamikus változásokat figyelték meg OCT angiográfiával. A CNV-k regressziója a terápia utáni 1–2. napon már érzékelhető volt, és a következő 2 héten keresztül folytatódott. Az injekciók beadását követő 4–6. héten a CNV-k aktivitásának szignifikáns fellángolását találták, mely subretinális folyadék ismételt megjelenésével társult. Az OCT angiográfias felvételek kéthetente történő elvégzése hasznos lehet a CNV-k követésében az anti-VEGF terápia során (139).

Az 1-es típusú, okkult CNV a RPE alatt helyezkedik el, és általában pigmentepithel leválással (PED) jár. Elhelyezkedése miatt vizsgálata mind a hagyományos strukturális OCT-vel, mind fluoreszcein angiográfiával nehézségbe ütközik. A 2-es típusú, klasszikus CNV a choriocapillarisok rétegéből kiindulva áttöri a RPE-t és a subretinális térben vagy tovább haladva a normálisan avascularis külső retina szintjében helyezkedik el. A kevert

formában mindkét típus megjelenik az érújdonképződésben, más szóval minimálisan klasszikus CNV-nek is hívják (141, 142).

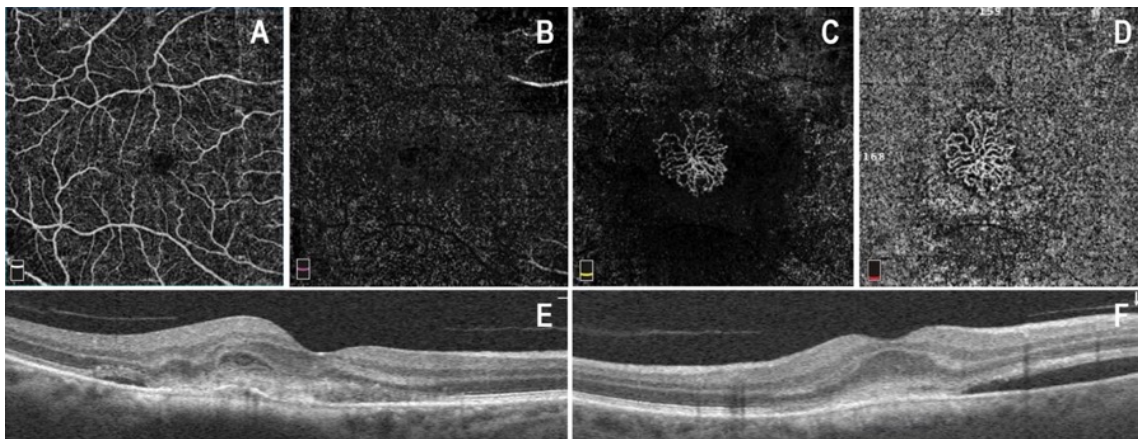
A retinális angiomasus proliferatio (RAP), másnéven 3-as típusú chorioideális neovascularisatio OCT angiográfiás megjelenésére a mély kapillaris érhálózatból kiinduló bojt-szerű hyperreflektív (hyperflow) érhálózat jellemző a külső retina rétegeiben, mely az RPE alatti térbe nyúlik. A choriocapillarisok szintjében kis gombolyag-szerű léziókat figyeltek meg, melyek kapcsolatban állnak a chorioideával (143). A RAP OCT angiográfiával már azelőtt megjeleníthető, mielőtt a strukturális OCT vizsgálaton a hozzá társuló folyadékgyülem kimutatható lenne. Segítségével lehetőség nyílik a RAP hyperreflektív vascularis szerkezetének és a hyperreflektív, áramlási jelet nem mutató pigment migrációs gócok elkülönítésére (144).

A polypoideális chorioideális vasculopathia (PCV) az 1-es/okkult típusú CNV speciális formája, melyet sokáig az exsudatív időskori macula degeneratio részeként tartottak számon (145, 146). Jelenlegi kutatások megfigyelései alapján azonban a kórkép egy különálló entitás, mely a pachychorioideális betegségek spektrumába tartozik (147, 148). Klinikailag subretinális pirosas-narancssárgás villanykörte formájú értágulatok és többszörös vérzéses vagy exsudatív pigmentepithel leválások (PED) jellemzik (149). Elnevezése a chorioidea erek kóros elágazódásából és az erek végén elhelyezkedő aneurysmalis tágulatokból, másnéven *polypok*ból adódik. A PCV diagnózisának aranystandard képző eszköze az indocianinzöld angiográfia, melyen a kórképre jellemző polypoid tágulatok és az elágazó vascularis hálózat (branching vascular network, BVN) jól kirajzolódnak. Korábbi tanulmányok az OCT angiográfiát az ICG-vel hasonló érzékenységgű vizsgáló módszernek találták a BVN megjelenítésében, gyakran még részletesebben ábrázolva annak szerkezetét (150). Ezzel szemben a polypok detektálási aránya már sokkal változatosabb, 17–85% közötti volt OCT angiográfiával (151-153). A polypok az *en face* OCT angiogramokon leggyakrabban hyporeflektív (hypoflow), ritkábban hyperreflektív (hyperflow) kerek struktúráként ábrázolódnak, melyet sötét udvar vesz körül. A hyporeflektivitás feltehetően a polypon belüli lassult, turbulens áramlásnak tudható be. A BVN hyperreflektív (hyperflow) érhálózatként jelenik meg (154). A polypok OCT angiográfián történő ábrázolása nagymértékben függ a megfelelő szegmentálástól, így sokszor csak manuális beállítások segítségével jeleníthetőek meg. A polypok alacsony detektálási aránya miatt az indocianinzöld

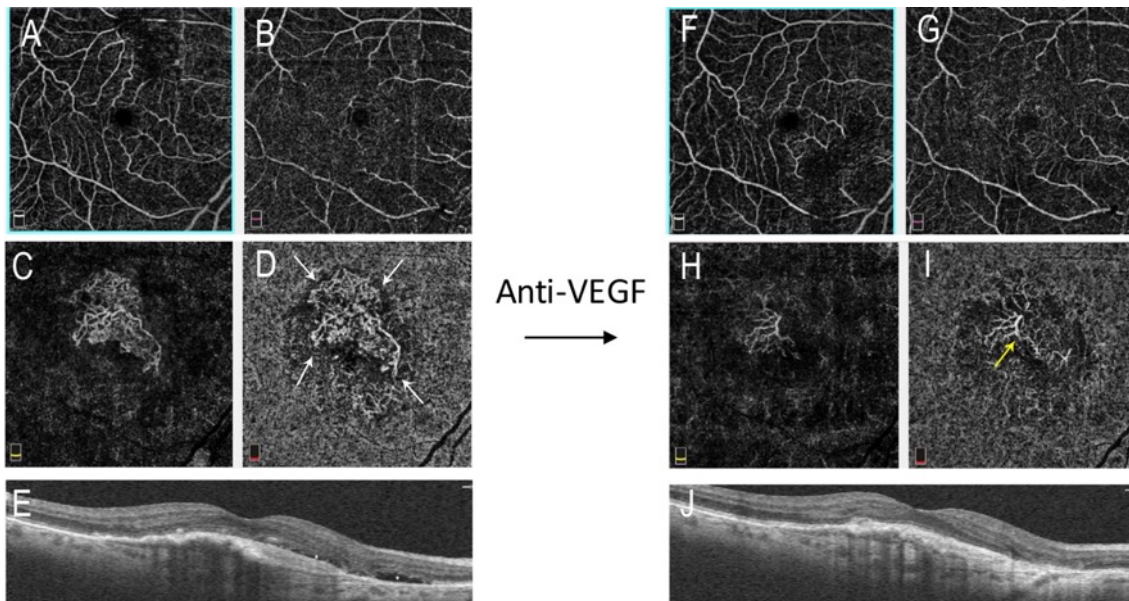
angiográfia elvégzésére továbbra is szükség van a PCV diagnózisának felállításához, azonban az OCT angiográfia ígéretes eszköz a betegség patomechanizmusának megértésében. A PCV elkülönítése a nedves típusú időskori macula degenerációtól fontos az eltérő terápiás protokoll és prognózis szempontjából.

Az időskori macula degenerációban kialakuló neovascularisatiokon kívül az OCT angiográfia más kórképekhez szövődő CNV esetén is rendkívül hasznos lehet, így centrális serosus chorioretinopathiához- (CSC), myopiához-, angioid csíkokhoz- és white dot szindrómákhoz társuló CNV megjelenítésére (155-157).

A hagyományos érfestéses vizsgálatokhoz képest a szubklinikai CNV-k jobban azonosíthatóak OCT angiográfiával, így ezekben az esetekben a betegek szorosabb követésével a terápia mielőbbi elkezdése válik lehetővé (137). Az OCT angiográfia nem invazív módon képes a CNV-k monitorozására, elősegítve a terápiás döntést a követés során (135).



15. ábra: Időskori macula degeneratio talaján kialakult, 2. típusú (klasszikus) CNV *en face* OCT angiográfiás (A–D) és keresztmetszeti (E–F) OCT felvétele anti-VEGF terápia előtt. Az érújdonképződés a külső retina (C) és a chorioidea (D) mélységében látható, aktivitását sűrűn elágazódó kapillárisokból álló szabályos medúza alakja, a széli érhurkok és a lézió körüli sötét udvar (halo) jelzi (78). Rutin klinikai munka során készített saját ábra. Rövidítések: CNV: chorioidea neovascularisatio, VEGF: vascularis endothelialis növekedési faktor, OCT: optikai koherencia tomográfia



16. ábra: Exsudatív típusú időskori macula degeneratio OCTA és OCT felvételei anti-VEGF terápia előtt (A–E) és anti-VEGF terápiát (4 aflibercept injekció) követően 6 hónappal (F–J). Az aktív CNV-t sűrűn elágazódó kapillárisok, széli érhurkok és a léziót körülvevő sötét udvar jellemzi (D); míg az inaktív CNV esetében a perifériás érhurkok regressziója és a megmaradt középső, vastagabb, tápláló ér (feeder vessel) látható („kiszáradt fa” morfológia). Rutin klinikai munka során készített saját ábra (158). Rövidítések: CNV: chorioidea neovascularisatio, VEGF: vascularis endothelialis növekedési faktor, OCT: optikai koherencia tomográfia

2.11.3. OCTA a szemfenéki vénás érelzáródások értékelésében

A szemfenéki vénás érelzáródás (retinal vein occlusion, RVO) a diabeteses retinopathia után a második leggyakoribb retinát érintő keringészavar, mely súlyos és maradandó látásromláshoz vezethet (159). A látásromlásért leggyakrabban felelős szövődmények a macula oedema és a macula ischaemiás károsodása. A retinális ischaemia következtében elülső szegmens neovascularisatio és neovascularis glaucoma alakulhat ki. Az ischaemiás formák azonosítása rendkívül fontos mind a prognózis megítélése, mind pedig a megfelelő terápia elindítása céljából.

A vénás keringészavar okozta fokozott érpermeabilitás a szemfenéken retinális oedema, vérzések és exsudatumok képében jelenik meg; míg a fluoreszcein angiográfiás felvételeken az erekből történő festékszivárgás jellemzi. A retinális ischaemia jelei a

gyapottépés gócok és a fluoreszcein angiográfián megjelenő kapilláris keringésből kiesett, hypofluoreszcens szektorszerű területek (160).

A retinális ischaemia kimutatására használt hagyományos vizsgálómódszer a fluoreszcein angiográfia, mely a hátsó póluson és a periférián egyaránt alkalmas a keringésből kiesett területek ábrázolására. Ugyanakkor a betegség akut fázisában jelen lévő vérzések és oedema, valamint az erekből történő festékszivárgás ezen területek megjelenítését korlátozhatja (161). Így a fovealis avascularis zóna ábrázolása sem mindig lehetséges, melynek épsége prognosztikai jelentőségű a látóélesség szempontjából (162).

Az OCT angiográfia megjelenése lehetővé teszi a szemfenéki vénás keringészavarok morfológiai jellemzőinek pontosabb azonosítását. Segítségével precízen ábrázolhatóak a kapilláris keringésből kiesett területek, tágult és kanyargós vénák, a perifovealis kapilláris érhálózat megszakadása, valamint microaneurysmák és kollaterális keringés kialakulása (17. ábra) (163). Szintén segíthet a papilla területében az optociliaris kollaterálisok és a neovascularisatio elkülönítésében (164). A retina egyéb területein kialakuló érújdonszövetképződések igazolására az OCT angiográfiát alkalmasabbnak találták a fluoreszcein angiográfiánál (165).

A retinális kapilláris érsűrűségi értékek a leképezésre kerülő terület minden régiójában alacsonyabbak voltak RVO-s szemekben a kontroll csoporthoz viszonyítva (166). *Seknazi és munkatársai* azt találták, hogy a mély kapilláris érhálózat érsűrűségét tekintve 46% az a határérték, melynél kisebb érsűrűség esetén a perifériás retina perfúzióból való kiesése valószínűsíthető vénás törzselzáródásban (167). Számos tanulmány a fovealis avascularis zóna területének megnagyobbodását igazolta az ellenoldali szemhez és a normál csoporthoz viszonyítva (168). Egy másik vizsgálatban a FAZ nagyobb mértékű kiszélesedését figyelték meg szemfenéki vénás törzselzáródás (CRVO), mint vénás ágelzáródás (BRVO) esetén.

Anti-VEGF és szteroid terápiát követően az erek kóros tágulatának és a perifovealis érárkád integritásának javulását figyelték meg OCT angiográfiával (169). Ugyanakkor a kapilláris érsűrűség mind a felszíni, mind a mély retinális érhálózat szintjében változatlan maradt vagy tovább csökkent a terápiát követően (170). Ennek oka lehet egyrészt a véráramlásból kiesett területek további növekedése—ahogy a nem ischaemiás forma

ischaemiás CRVO-ba történő átalakulásánál is megfigyelhető—, másrészt a retina ereinek nem reverzibilis ischaemiás károsodása.

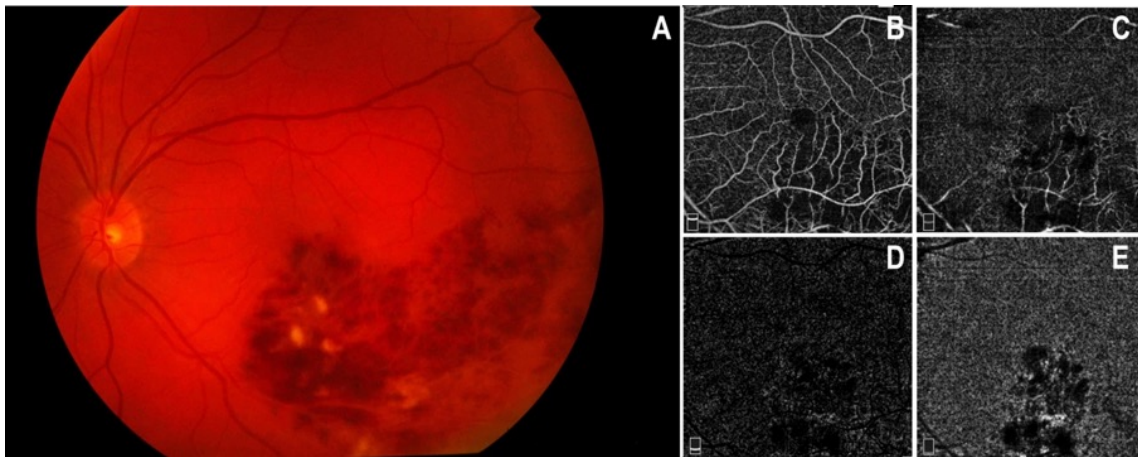
Mind a kvalitatív, mind a kvantitatív vérkeringési eltérések jóval kifejezettebbek voltak a mély kapilláris rétegben. Ez a megfigyelés a retinális érhálózatok anatómiai adottságaiból adódik. A mély kapilláris érhálózat vénás elvezetése vortex konfigurációban történik, melynek központi, fő ága a felszíni érhálózatban elhelyezkedő nagyobb kaliberű venulákba ömlik. Ebből kifolyólag a RVO-ban bekövetkező intravénás nyomásfokozódás közvetlenül a mély kapilláris érhálózatra tevődik át (171). Ezen kívül a felszíni érhálózat kapillárisai közvetlen összeköttetésben állnak a retinális arteriolákkal, így jobban oxigenizáltak, mely az ischaemiás változásokkal szemben bizonyos mértékben védelmet nyújt.

Az OCT angiogramokon látott keringési eltérések szemfenéki vénás érelzáródásban korrelációt mutattak a fluoreszcein angiográfiás felvételekkel (161). Több tanulmányban összefüggést figyeltek meg OCT angiográfián a perifovealis kapilláris érárkád megszakadása és a FLAG vizsgálaton igazolt perifériás retinális ischaemia jelenléte között (172). *Coscas és munkatársai* vizsgálatukban ép perifovealis érárkád mellett egyik esetben sem találtak a periférián ischaemiás területet, ezért az OCT angiográfiát hasznos szűrővizsgálatnak tartják a fluoreszcein angiográfia szükségének eldöntésére (173).

Jelenleg a legjobb képfelbontás eléréséhez a klinikai gyakorlatban a 3x3 mm nagyságú OCT angiogramok használata terjedt el. Szemfenéki érelzáródások esetén azonban az ischaemia kiterjedése sokszor ezen a területen kívül esik. A széles látószögű és a montázsolt OCT angiográfiás felvételek lehetővé teszik a nagyobb, maculán túlterjedő területek vizsgálatát (174).

Az OCT angiográfiás leképezés során szemfenéki vénás keringészavarokban számos műtermék korlátozhatja a felvételek megfelelő értékelését, mint például a szemfenéki vérzések és oedema jelenléte, melyek árnyékolási műtermékeket eredményezve a keringésből kiesett területek túlbecsléséhez vezethetnek. Ez lehet az oka azoknak az eseteknek, melyeknél a choriocapillarisok keringésből kiesett területeit figyelték meg az ágokklúzió területében BRVO, illetve a fovea alatti területen CRVO esetén. Mindkét esetben szteroid terápia hatására az alulperfundált területek megszűnését találták (170).

Az OCT angiográfia a retina keringésből kiesett területeinek éles határral történő kirajzolásával alkalmas a szemfenéki vénás keringészavarok ischaemiás formáinak azonosítására. Noha a retina perifériás részei nem ábrázolhatóak a hagyományos OCTA készülékekkel, a macula keringési paramétereiből következtetni lehet a perifériás ischaemia mértékére és a fluoreszcein angiográfia szükségének megítélésére. A széles látószögű OCT angiográfias készülékek klinikumban történő elterjedésével lehetőség nyílt a szemfenéki vénás érelzáródások ischaemiás formáinak OCTA alapú követésére. Ráadásul, az OCT angiográfias vizsgálat prognosztikai értékkel bírhat a látóélesség szempontjából.



17. ábra: 38 éves férfi bal szem alsó vénaág elzáródásának szemfenéki fotója (A) és *en face* OCT angiográfias megjelenítése a felszíni kapillaris érhálózat (B), a mély kapillaris érhálózat (C), a külső retina (D) és a choriocapillarisok (E) mélységében. A felszíni érhálózatban a kapillarisok keringésből kiesett területei (B), míg a mélyebb rétegekben a vérzés okozta árnyékolási műtermékek (C–E) láthatóak. A mély kapillaris érhálózat szintjében megfigyelhetők a felszíni rétegből vetülő projekciós műtermékek (C). Rutin klinikai munka során készített saját ábra. Rövidítések: OCT: optikai koherencia tomográfia

2.11.4. OCTA a glaucoma korai diagnózisában és a progressió követésében

A glaucoma a vakság és a súlyos látásromlás egyik vezető oka a világon. Mivel a glaucomás látóidegfő károsodás visszafordíthatatlan, ugyanakkor megelőzhető, a korai diagnózis és a betegek szoros követése alapvető fontosságú (175). A betegséget a retinális ganglionsejtek progresszív pusztulása, a retinális idegrostréteg elvékonyodása, a látóidegfő típusos elváltozása és ennek megfelelő látótér kiesések jellemzik. Habár a

glaucomás látóidegfő károsodás pontos patomechanizmusa nem teljesen ismert, kialakulásában a kórosan emelkedett intraocularis nyomáson kívül a papilla vérkeringési zavara is szerepet játszik.

Jelenleg a glaucoma diagnózisában és követésében a funkcionális eltéréseket vizsgáló látótér vizsgálat és a strukturális károsodást megjelenítő OCT vizsgálat használatos a klinikai gyakorlatban. Mindkét vizsgálat számos előnyén túl rendelkezik korlátokkal is. A látótér vizsgálat a betegtől nagymértékű koncentrációt és kooperációt igényel, ami csökkenti a vizsgálat ismételhetőségét és reprodukálhatóságát. Emellett a látótérben csak akkor jelenik meg eltérés, amikor a retinális ganglionsejtek kb. 25–35%-a már elpusztult (176). Ebben a stádiumban a strukturális vizsgálatokon a károsodás már látható (pre-perimetriás glaucoma). Az OCT vizsgálatnak a glaucoma követésében korlátot szab az ún. padló-effektus, ami azt jelenti, hogy az RNFL további vékonyodása egy bizonyos vastagság után—általában az RNFL 50–70%-ának pusztulása esetén—már nem kimutatható, ezért a kismértékű változások detektálása nem lehetséges előrehaladott glaucomában (177).

A glaucomás látóidegfő vérkeringésének korai vizsgálatai intravénás fluoreszcein angiográfiával (FLAG) és indocianinzöld angiográfiával (ICG) történtek. A FLAG vizsgálaton a látóidegfő diffúz hypoperfúzióját és az arterio-venosus tranzit (AVP) idő megnyúlását figyelték meg (178). Utóbbi a kapilláris átmérő csökkenésére és a lamina cribrosa szintjében lévő fokozott ellenállásra vezethető vissza (179). Az ICG-n a peripapillaris chorioidea keringést érintő fokális és diffúz perfúziós károsodást egyaránt kimutattak (180). Azon kívül, hogy ezen érfestéses vizsgálatok invazívak és nem kívánt mellékhatások kialakulásával járhatnak, a látóidegfő vérkeringéséről csak kvalitatív információt nyújtanak, kvantitatív adatokat nem szolgáltatnak—ezáltal a rutin követéses vizsgálatok elvégzésére nem alkalmasak.

A papilla vérkeringésének első OCT angiográfiás vizsgálata glaucomás betegekben *Jia és munkatársai* nevéhez fűződik (181). Megfigyelték, hogy korai glaucomás esetekben a papilla területén csökken a véráramlás. Rutin diagnosztikai vizsgálatra azonban ez a terület nem alkalmas, egyrészt a nagyobb erek árnyékolási műtermékei, másrészt a papilla peremterületének nagymértékű anatómiai variabilitása miatt. További vizsgálatok alapján a glaucoma értékelésében a peripapillaris és a maculáris régió bizonyult a legmegfelelőbb

területnek (182). A diagnosztikus pontossághoz a leképezésnek kellően nagy, a peripapillaris régiónál 4,5x4,5 mm-es, a maculáris régiónál 6x6 mm-es területet kell lefednie. A különböző mélységekben elhelyezkedő érhálózatok közül a radiális peripapillaris kapillárisok hálózatát és a maculáris felszíni kapilláris érhálózatot érinti leginkább a glaucomás károsodás.

Számos tanulmány bizonyította, hogy mindkét érhálózat kapilláris érsűrűsége csökkent glaucomás szemekben a normál csoporthoz viszonyítva (125). A peripapillaris érsűrűség pozitívan korrelált a peripapillaris idegrostréteg vastagsággal, míg a maculáris felszíni kapilláris érsűrűség a belső maculáris retinavastagsággal (ganglion cell complex, GCC) (183). Mindezen eltérések összefüggést mutattak a glaucoma súlyosságával (184).

Az OCT angiográfia korai pre-perimetriás glaucoma diagnózisában történő alkalmazhatóságáról megoszlanak a vélemények. Egyes tanulmányok szerint a peripapillaris érsűrűség csökkenés az idegrostréteg károsodás területén sokszor már azelőtt látható, hogy az RNFL csökkenés a normál tartományon kívül esne (185). Ennek a magyarázata az lehet, hogy az OCTA indirekt módon egyaránt kimutatja a károsodott és elpusztult ganglionsejteket, míg az OCT csupán az elpusztult ganglionsejteket. Korai glaucomában a károsodott ganglionsejtek metabolikus aktivitása csökkent, ami csökkent kapilláris érsűrűséghez vezet. Ez az OCTA vizsgálaton hamarabb látható, mint a strukturális OCT-n a ganglionsejt apoptózis következtében létrejövő RNFL és GCC vékonyodás. Ezen eredményekkel ellentétben más vizsgálatok nem bizonyították, hogy OCT angiográfiával a glaucoma-gyanús esetek jobban kiszűrhetőek lennének, mint strukturális OCT-vel (60, 186).

A peripapillaris régióban az OCTA paraméterek tekintetében a legnagyobb különbség az infero-temporalis (IT) és supero-temporalis (ST) szektorokban mutatkozott a normál és glaucomás szemek között. Ez nem meglepő, hiszen ez a két szektor érintett leghamarabb a glaucoma korai szakaszában. A maculáris régióban szintén az IT és ST területek voltak a legvulnerábilisabbak (187, 188), melyek döntően a fovea és a parafovea területén kívül estek. Utóbbi megmagyarázza, hogy néhány tanulmányban miért nem találtak különbséget a fovealis és parafovealis érsűrűséget tekintve a két csoport között (189, 190). További vizsgálatok a legkifejezettebb érsűrűség csökkenést az IT területen figyelték meg (191).

Az OCTA paraméterek nem csak a vastagsági paraméterekkel, hanem a látótér érzékenység csökkenésével (mean deviation, MD) is pozitív korrelációt mutattak, és a károsodás lokalizációja egymásnak megfelelt a különböző vizsgálatokon. Az OCTA paraméterek és a látótér MD értéke között szorosabb összefüggést találtak, mind az OCT paraméterek és a látótér MD között. Ez alapján arra a következtetésre juthatunk, hogy a papilla vérkeringésének károsodása a látási funkcióknak jobb biomarkere lehet, mint a szerkezetbeli változások (192). Ennek háttérében részben az áll, hogy a betegség előrehaladtával az OCT angiográfias paraméterek padló-effektusa később következik be, mint a strukturális OCT paraméterek esetén (193).

A glaucomák típusát tekintve elmondható, hogy primer nyitott zugú glaucoma esetén—ahol a papilla vérkeringési zavara szerepet játszik a betegség kialakulásában—az OCTA paraméterek hasznosak lehetnek a diagnózis felállításában. Ezzel szemben a primer zárt zugú glaucomában—ahol az intaocularis nyomás növekedése szerepel kizárólagos kóroki tényezőként—a strukturális, vastagsági paraméterek vizsgálata célszerű (194).

Az OCT angiográfia glaucoma követésében történő alkalmazásának egyik fontos kérdése a szemnyomás OCTA paraméterekre kifejtett hatása. Korábban *Holló* kezeletlen állapotú korai primer nyitott zugú glaucoma és ocularis hypertensio eseteiben vizsgálta az intraocularis nyomás peripapillaris érsűrűsége gyakorolt hatását (195). Megállapította, hogy a terápia hatására bekövetkező nagymértékű szemnyomás csökkenés következtében a peripapillaris érsűrűség megemelkedik. Eredményét további vizsgálatok is megerősítették, melyek a trabeculectomiát követő szemnyomás csökkenést vették alapul (196). Ennek következtében a vizsgálatok között fellépő, nagymértékben ingadozó szemnyomás értékek az OCTA paraméterek variabilitását vonhatják maguk után. Prospektív vizsgálatok során megállapították, hogy az RNFL vastagság alkalmasabb a glaucoma progressziójának vizsgálatára, mint a peripapillaris érsűrűség, mivel az utóbbi variabilitása hosszú távú követés esetén lényegesen nagyobb (197). Megjegyzendő, hogy a strukturális paraméterekkel ellentétben az OCTA paraméterek kevésbé stabilak, mivel befolyásolhatják az ingadozó szemnyomás értékek, a beteg szisztémás vérkeringési státusza és a retina ereinek autoregulációja. A peripapillaris régióban a retina nagy ereinek szoftveres kivonásával és a kapillaris érsűrűség elkülönített vizsgálatával a variabilitás csökken és a progresszió már kimutatható (198). Az OCT angiográfias paraméterek variabilitásának további lehetséges oka a képminőségnek a mért értékeket

befolyásoló hatása, melyet az eddigi vizsgálatok nagy része nem vett számításba. Egy korábbi tanulmány kimutatta, hogy a hátsó kérgi cataracta a peripapillaris kapilláris érsűrűség csökkenését okozhatja, mely tévesen a glaucoma progressziójának látszatát keltheti (199). A cataracta okozta képminőség romlás nagyobb hatást gyakorolt a vérkeringési paraméterek értékeire, mint a vastagsági mérésekre. Ezen megfigyelés alapján feltételezhető, hogy a képminőség változására az OCT angiográfiás paraméterek érzékenyebbek, mint a retinális idegrostréteg vastagság értékei. A jelerősség csökkenés hatásának figyelembe vétele rendkívül fontos ebben a beteg populációban, hiszen a glaucomás betegek hosszútávú követésével az idősebb korosztályban a cataracta kialakulása gyakori.

Mindezek fényében az OCT angiográfia a glaucoma progressziójának kimutatására jelenleg nem alkalmas. A kezdeti vizsgálatok alapján egy ígéretes eszköznek bizonyul a glaucoma patofiziológiájának, korai diagnózisának és követésének vizsgálatában, azonban a klinikai rutinba történő bevezetéséhez további hosszú távú tanulmányok szükségesek.

2.11.5. OCTA a NA-EION vizsgálatában

A nem-arteritises elülső ischaemiás opticus neuropathia (NA-EION) a leggyakoribb nem glaucomás eredetű opticus neuropathia a középkorú és annál idősebb lakosság körében, mely irreverzibilis látásromláshoz vezethet (200). Annak ellenére, hogy a NA-EION egy viszonylag gyakori kórkép és intenzív kutatások tárgyát képezi, patomechanizmusa továbbra sem teljesen tisztázott. Kialakulási hátterének egyik elméletében a hátsó rövid ciliáris artériák elzáródását és az ischaemia okozta retinális ganglion sejtek axonjainak károsodását valószínűsítik (201). A vaso-occlusiv hipotézist támasztja alá a NA-EION szisztémás vascularis rizikó faktorokkal való szoros összefüggése, a kialakulás akut jellege, és a vascularis eltérések a klinikai képen (202). Ezzel szemben az utóbbi évek vizsgálatai egyre inkább a látóidegfő átmeneti hypoperfúzióját illetve non-perfúzióját tartják a betegség kiváltó tényezőjének, mely a perfúziós nyomás tranziens csökkenésére vezethető vissza (203). Ez utóbbit összefüggésbe hozták az éjszakai vérnyomáseséssel, az alvási apnoe szindrómával és a merevedési zavarokra történő gyógyszerek szedésével (204-206).

A látóidegfő vérkeringését korábban fluoreszcein angiográfiával és indocianinzöld angiográfiával vizsgálták NA-EION eseteiben, mely felvételeken a látóidegfő telődési defektusai, a peripapillaris choriocapillarisok késői telődése és a látóidegfő fokális vagy diffúz szivárgása volt kimutatható (207, 208). A betegség diagnózisának és követésének szintén hasznos eszköze az OCT vizsgálat, mellyel objektíven mérhető a látóidegfő oedemája, a GCL elvékonyodása és az RNFL veszteség a NA-EION különböző stádiumaiban (209). Mivel az OCT kizárólag a strukturális elváltozásokat jeleníti meg, a fluoreszcein angiográfia pedig a mélyebb rétegek érhálózatáról nem nyújt megfelelő információt, az OCT angiográfia ígéretes képalkotó eszköz a NA-EION vizsgálatában.

Az OCT angiográfiával végzett tanulmányok a látóidegfő vérkeringésének kvalitatív és kvantitatív jellemzőit NA-EION akut és krónikus stádiumaiban egyaránt vizsgálták. Az eredmények egybehangzóan a látóidegfő területében és a peripapillaris régióban a kapillárisok megfogyatkozását és a számszerű paraméterek tekintetében az érsűrűség csökkenését találták a nem érintett szemhez viszonyítva (210, 211). A kórkép akut fázisában időnként megfigyelhető tágult peripapillaris erek jelenléte feltehetően a hypoxiára adott lokális autoregulációs válasszal magyarázható (212). A krónikus stádiumban a peripapillaris felszíni kapillárisok mellett a choriocapillarisok megfogyatkozása is megfigyelhető, mely összefüggésben áll a látótér károsodás mértékével és a vastagsági (RNFL, GCC) paraméterekkel (213). A peripapillaris régió kivül a macula területén is csökkent a felszíni és mély kapillaris érhálózat sűrűsége NA-EION okozta atrophias látóidegfők eseteiben. Ez nem meglepő, hiszen a peripapillaris idegrostok károsodása következtében a GCC korai elvékonyodása ismert jelenség NA-EION esetén (61). Akut ischaemiás látóidegfő károsodás eseteit vizsgálva a követési időszak során a peripapillaris véráramlás helyreállításáról és a látásfunkciók javulásáról számoltak be (211).

Az OCT angiográfia ígéretes eszköz a NA-EION differenciál diagnosztikai elkülönítésében. A NA-EION-hoz társuló látóidegfő oedema fennállásakor—az intracranialis nyomásfokozódás okozta papillaoedemával szemben—az OCT angiogramokon kapillaris keringésből kiesett területek figyelhetőek meg, mely eltérés megelőzheti mind a vastagsági paraméterekben, mind a látótérben bekövetkező változásokat (214). További tanulmányok elvégzése szükséges a látóidegfő oedema infektív, gyulladós és hypertenzív eredetének OCT angiográfia alapú elkülönítéséhez.

Megjegyzendő, hogy az OCTA NA-EION akut stádiumában történő használatának korlátot szabhat a látóidegfő oedema jelenléte, mert árnyékolási műtermékek megjelenését és szegmentációs hibák kialakulását vonhatja maga után. Az utóbbi esetben a szegmentációs vonalak utólagos manuális korrekciója válhat szükségessé (213).

Az OCTA az ischaemiás látóidegfő perfúzióból kiesett területeinek ábrázolására kiválóan alkalmazható képalkotó eljárás. Segíthet továbbá a NA-EION patomechanizmusának megértésében és a kórkép differenciál diagnosztikájában. Az eddigi tanulmányok a NA-EION nem érintett szeménél a kontroll csoporthoz viszonyítva az érsűrűség tekintetében nem találtak különbséget, emiatt az OCTA paraméterek jelenleg nem tekinthetők prediktív biomarkernek a kórkép kialakulásában (214). Ennek eldöntésére azonban még további, nagyobb elemszámú vizsgálatok elvégzése szükséges.

2.11.6. OCTA a 2-es típusú maculáris teleangiectasia diagnózisában

Az idiopathias 2-es típusú maculáris teleangiectasia (MacTel2), másnéven perifovealis teleangiectasia vagy juxtafoveolaris teleangiectasia a macula szerzett neurodegeneratív betegsége, melyre a perifovealis erek tágulata és a retina szöveti vesztesége következtében létrejövő intraretinális cystoid ürök jellemzőek (215). A késői stádiumban subretinális neovascularis membrán (subretinal neovascularization, SRNV) alakulhat ki, mely súlyos látásromlást okozhat (216).

A MacTel2 klinikai képét a fovealis régió transzparenciájának csökkenése, intraretinális krisztallin depozitumok felhalmozódása, hyperplasiás pigmentepithel migráció, maculáris pigmentvesztés és a juxtafovealis erek progresszív elváltozása jellemzi. Az utóbbi magába foglalja az erek kóros tágulatát, a derékszögben megtörő ereket, az erek megjelenését a fovealis avascularis zóna területében és a subretinális neovascularisatiót. A derékszögű erek olyan enyhén tágult erek a temporalis parafovea területén, melyek nem vékonyodnak tovább a foveola felé, hanem a folytonosság látszólagos megszakadásával derékszögben a mélyebb rétegekbe buknak (217).

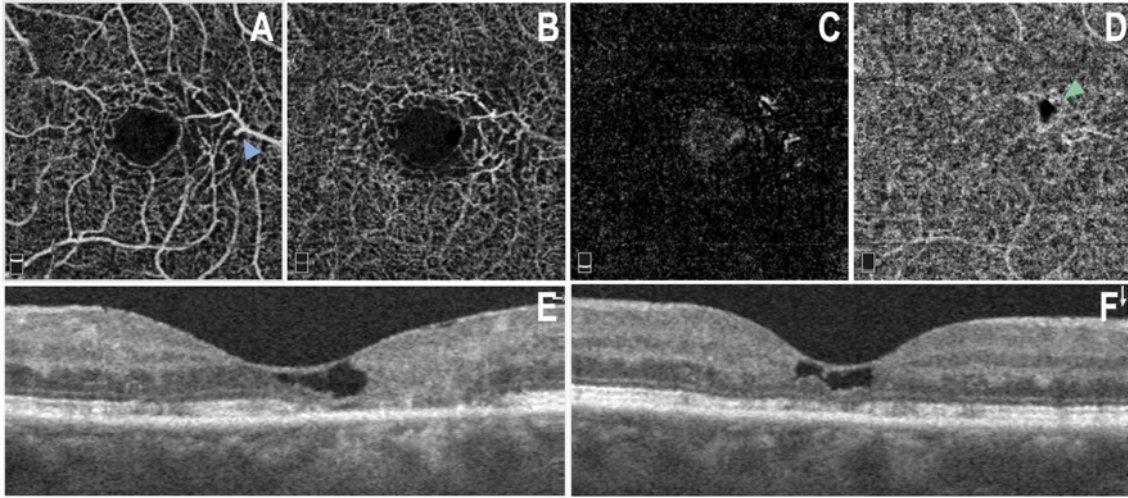
A betegség korai diagnózisában a szemfenéki jelek kezdeti hiánya miatt a képalkotó eljárásoknak kiemelt és nélkülözhetetlen szerepe van. A MacTel2 diagnózisának felállítása általában a fluoreszcein angiográfiás és a macula OCT vizsgálatok alapján történik. A fluoreszcein angiográfiás felvételeken a foveától temporárisan a perifovealis

retina festődése és a kóros erekből történő festékszivárgás látható, mely nem függ össze az intraretinális cystoid ürök jelenlétével (218). Noha a károsodott erek dinamikus vizsgálatára lehetőség nyílik, ugyanakkor a szivárgó festék elfedheti a tágult ereket és későbbi stádiumban az érújdonképződéseket, melyek ábrázolása így akadályozott lesz. Az utóbbi években a SD-OCT-vel végzett tanulmányok betekintést nyújtottak a betegség patogenezisébe. Az OCT felvételeken a Müller sejtek degenerációja következtében a retina rétegeinek atrophias elváltozása—belső lamellaris cystak kialakulása és az ellipszoid zóna töredezettsége—figyelhető meg a fovea tájon (219). Az OCT angiográfia bevezetésével új lehetőségek nyíltak meg a betegség patogenezisének vizsgálatára és a diagnózis korai felállítására.

A MacTel2 retinális vascularis eltérései az OCT angiográfias felvételeken kezdetben a mély kapillaris érhálózatban figyelhetőek meg a temporalis juxtafovealis régióban (220). A korai, nem proliferatív stádium elváltozásai a mély retinális érhálózat ereinek enyhe tágulata, a felszíni kapillaris érhálózat és az avascularis külső retina eltérései nélkül (221). A betegség előrehaladtával a tünetek kifejezettebbé válnak és érintetté válik a felszíni kapillaris érhálózat és a fovea körüli régió is (18. ábra). Ebben a stádiumban jellemzőek továbbá a derékszögben megtört erek és a retina érhálózatai között, valamint a retina és a chorioidea között létrejövő kóros anastomosisok kialakulása (222). Egy közelmúltban megjelent tanulmányban—*Gass és Blodi* korábbi stádium beosztásával ellentétben—ezeket a tüneteket OCT angiográfiával már a betegség korai stádiumában is kimutatták (223, 224). Továbbá bizonyították, hogy a korábban venulának vélt, derékszögben megtört erek mind artériás, mind vénás eredetűek. Az előrehaladott stádiumokban a kapillarisok torzulása a FAZ szabálytalanságához, a kapillaris keringésből kiesett területek növekedése pedig az érsűrűség csökkenéséhez vezethet (225). A kóros erek betörhetnek mind a FAZ területébe, mind pedig a külső retina avascularis rétegeibe, egészen a RPE és a chorioidea szintjéig.

Az OCT angiográfias vizsgálat nagy jelentőséggel bír a MacTel2 diagnózisában, mivel a kóros erek ábrázolását nem fedi el a fluoreszcein angiográfias képre jellemző festékszivárgás, és a mély kapillaris érhálózat—ahol a kezdeti vascularis elváltozások kialakulnak—elkülönítve vizsgálható (226). Segítségével értékes információt kaphatunk a betegség súlyosságáról és a neovascularisatio aktivitásáról. Emellett a teleangiectasiák

subretinális érújdokképződéstől való elkülönítésével elkerülhető a szükségtelen anti-VEGF injekciók adása (227).



18. ábra: Bal szem 2-es típusú maculáris teleangiectasia OCT angiográfiás (A–D) és keresztmetszeti B-scan (E–F) felvételei. A juxtafovealis temporalis régióban tágult kapillárisok és merőlegesen a mélyebb rétegekbe bukó erek (kék nyíl) figyelhetők meg a felszíni (A) és a mély (B) retinális kapilláris érhálózatának szintjében. A choriocapillarisok mélységében pigmentrög jelenléte következtében kialakuló árnyékolási műtermék látható (zöld nyíl). A keresztmetszeti B-scan felvételeken az ellipszoid zóna töredezettsége és hiánya, valamint a retina rétegeinek vesztése miatt kialakuló cystoid úr (cavitatio) figyelhető meg, melyet az ILM fed (ILM függöny). Rutin klinikai munka során készített saját ábra. Rövidítések: OCT: optikai koherencia tomográfia, ILM: belső határmembrán

2.11.7. OCTA a posterior uveitisek vizsgálatában

A posterior uveitisek elnevezése magában foglalja a fokális-, multifokális- vagy diffúz chorioiditist, chorioretinitist, retinitist és neuroretinitist (228). Etiológiájuk alapján megkülönböztetünk infektív és nem infektív gyulladáshoz vezető uveitiseket, melyek megjelenhetnek szisztémás betegség részeként vagy kizárólag szemészeti érintettség formájában. A diagnózis felállításában használt aranystandard képalkotó eljárások a fluoreszcen- és az indocianinzöld angiográfia, melyek a retinális erek és a chorioidea vizsgálatának nélkülözhetetlen eszközei. További hasznos kiegészítő vizsgálatok az OCT vizsgálat a macula oedema kimutatásában, valamint a fundus autofluoreszcencia a RPE és a külső retina érintettségének megítélésében (229).

A fluoreszcein angiográfiás felvételeken megjeleníthetők az intraocularis gyulladás okozta szemfenéki elváltozások, mint a retina kapillárisaiból történő festékszivárgás, a vasculitisek okozta érelzáródások, valamint a retinális és a chorioideális érújdokképződések. Számos gyulladással járó kórkép jár a chorioidea keringésének érintettségével, melyek ábrázolására a fluoreszcein angiográfia azonban nem alkalmas, egyrészt a fluoreszceint excitáló kékes-zöld vizsgálófény RPE-ben történő jelentős abszorpciója és szóródása, másrészt a festék choriocapillarisok fenestrált falain keresztül történő korai kiszivárgása miatt—mely a chorioidea diffúz háttér fluoreszcenciáját eredményezi (230). A fluoreszceinnel ellentétben az indocianinzöld festék jóval nagyobb része kötődik a plazma proteinekhez, így a chorioidea ereiben maradván annak vizsgálata indocianinzöld angiográfiával kivitelezhető (231). Ezenkívül az indocianinzöld angiográfiánál alkalmazott magasabb hullámhosszúságú, közel infravörös fény lehetővé teszi a mélyebb rétegekbe történő jobb penetrációt. Az érfestéses vizsgálatokban a festék szivárgása posterior uveitisek esetén segít a gyulladás aktivitásának megítélésében, ugyanakkor a szivárgás korlátozza a szomszédos kapilláris perfúzió értékelését.

Az OCT angiográfia segítségével lehetőség nyílik a retina és a chorioidea érhálózatának elkülönített vizsgálatára. A posterior uveitisek különböző formáinak gyakori jele a retinális vasculitis kialakulása, melyet a retina perfúzióból kiesett területei, az erek behüvelyezettsége, retinális vérzések és a fluoreszcein angiográfiás felvételeken az erekből történő festékszivárgás jellemez (229). Noha az OCTA alkalmazásának korlátot szabhat az üvegtesti borúság és a retinális vérzések jelenléte, a kapilláris keringésből kiesett területek jól kirajzolódnak. Így a retinális ischaemia annak szemfenéki jeleinek—gyapottépés göcök, a retina halvány elfehéredése—hiányában is jól ábrázolható (232). Korábbi tanulmányok retinális vasculitis esetén csökkent kapilláris érsűrűséget mutattak ki a parafoveális régióban még azokban az esetekben is, amikor fluoreszcein angiográfiás felvételek kizárólag perifériás területein voltak kimutathatóak a vasculitis jelei (233).

A posterior uveitisek egyik leggyakoribb szövődménye a chorioideális érújdokképződés (choroidal neovascularization, CNV) kialakulása, mely kezeletlen esetben akár a centrális látás elvesztéséhez vezethet. A gyulladással társuló neovascularisatio általában 2-es típusú CNV formájában jelenik meg, tehát a Bruch membránt áttörve a külső retina rétegeiben látható leggyakrabban (234). A gyulladással eredetű CNV és az aktív gyulladással járó léziók elkülönítése hasonló megjelenésük miatt sokszor nem lehetséges

a fluoreszcein angiográfiás felvételeken, mivel mindkét elváltozás a vér-retina gát károsodása miatt hyperfluoreszcenciát eredményez (235). Az OCT angiográfia a két elváltozás megkülönböztetésében ígéretes képalkotó eljárásnak bizonyult még azokban az esetekben is, amikor a CNV nem társult subretinális folyadékkal és vérzésekkel (236). Habár az OCTA a hagyományos érfestéses vizsgálatoknál nagyobb szenzitivitást mutatott a CNV-k azonosításában, azonban azok aktivitásának megítélésére nem alkalmas, így egyelőre a multimodális képalkotás részeként alkalmazható a terápiás döntés meghozatalára (237).

Az OCT angiográfia az uveitisek vizsgálatában jelenleg nem vette át a hagyományos érfestéses vizsgálatok helyét, de hasznos kiegészítő eszköz lehet a diagnózis felállításában, a betegség aktivitásának értékelésében és a terápiás válasz követésében. A posterior uveitisek gyakran járnak a retina és a chorioidea ereinek elváltozásaival, így az OCTA különösen alkalmas ezen rétegek elkülönített vizsgálatára.

2.11.8. OCTA, mint a demencia lehetséges szűrővizsgálata

A fejlett országokban egyre magasabb az idősek aránya, ezért kiemelt fontosságúvá vált az öregedéssel jelentkező betegségek szűrése, időben történő felismerése és megfelelő kezelése. A demencia világszerte súlyos népegészségügyi probléma, mely azon kívül, hogy hatással van az egyén életminőségére, egyaránt terhet ró a társadalomra és a gazdaságra. Előfordulása az életkorral nő, 65 év felett 5 évente megduplázódik: 65 éves korban 1% körüli, 85 év felett 30% (238). Jelenleg a szakellátásban a demens betegek többsége nem kerül kivizsgálásra és gondozásba. A betegség korai szakaszának felismerésével és az időben elkezdett terápia bevezetésével a betegek életminősége javítható, az önállóság tovább megőrizhető.

A demenciák vezető oka az Alzheimer kór (AK), melyet gyakoriságban a vascularis demencia (VaD) követ. Az Alzheimer kór kialakulásában a neurodegeneratív folyamatokon kívül az agyi vascularis eltéréseknek is szerepet tulajdonítanak (239). A betegség megjelenéséhez vezető patofiziológiai folyamatok már a diagnózis felállítását megelőzően évekkkel, akár évtizedekkel beindulnak. A normális öregedés és az Alzheimer kór közötti átmeneti állapot a preklinikai AK és az enyhe kognitív zavar (mild cognitive impairment, MCI). Mindkét stádiumban az Alzheimer kórra jellemző biomarkerek—a

tau protein és a béta-amyloid—kimutathatóak a cerebrospinalis folyadékban (CSF) és láthatóvá tehetőek a pozitron emissziós tomográfiás (PET) vizsgálaton. Preklinikai AK esetén a beteg kognitív tünetekkel még nem rendelkezik, míg MCI-ben a szellemi hanyatlás már bekövetkezik, azonban az egyén mindennapi tevékenységeit még nem korlátozza (240). A demencia korai stádiumainak mielőbbi felismerése kulcsfontosságú, mivel MCI esetén egy éven belül az esetek legalább 10–12%-ában Alzheimer kór alakulhat ki, és ez az arány akár 50–80%-ra is emelkedhet öt éven belül (241). A demenciák diagnózisa főként klinikai, neurokognitív tesztek elvégzése alapján történik, mivel a biomarkerek cerebrospinalis folyadékban és pozitron emissziós tomográfiával végzett vizsgálaton történő kimutatása drága, invazív és nehezen elérhető (242).

A retinális keringés az agyi vérkeringési rendszerrel közös anatómiai, fejlődéstani és élettani tulajdonságokkal rendelkezik, ebből kifolyólag a retinális keringési eltérések tükrözhetik az agyi keringési állapotot, így a kognitív funkciókat. Számos korábbi közlemény vizsgálta a retinális érhálózat strukturális eltéréseit kép-elemző szoftverrel ellátott fundus kamerával demens betegekben. Megfigyelték, hogy Alzheimer kór esetén a retinális érrendszer elágazódási szerkezete gyérebb, az erek tortuozitása (kanyargóssága) fokozott az életkornak megfelelő kontroll csoporthoz viszonyítva (243, 244).

Az utóbbi években több tanulmány foglalkozott a retinális keringés OCT angiográfiás vizsgálatával demenciában szenvedő betegekben. Az első ezirányú vizsgálatot *Bulut és munkatársai* végezték, melyben megfigyelték, hogy Alzheimer kórban a felszíni retinális kapilláris érsűrűség (superficial vessel density, sVD) szignifikánsan csökkent, a fovealis avascularis zóna (FAZ) területének nagysága pedig szignifikánsan nagyobb az életkorban megegyező kontroll személyek OCT angiográfiás paramétereikhez viszonyítva (245). Eredményeiket egyrészt a VEGF béta-amyloid (A β) plakkokhoz történő kötődése következtében kialakult csökkent angiogenezissel, másrészt az A β depozitumok erekben történő lerakódásának hatására kialakult érelzáródással és az így létrejött vérkeringés csökkenéssel magyarázták. Megfigyelésüket *Lahme és munkatársai* megerősítették, ráadásul a peripapillaris régióban is csökkent kapilláris érsűrűséget találtak. A retinális vérkeringési eltérések korrelációt mutattak az agyi vascularis léziókkal, azonban a CSF-ban kimutatható biomarkerekkel nem (246). *Jiang és munkatársai* nem csak a felszíni, hanem a mély retinális kapilláris érhálózatban is kimutatták az érsűrűség csökkenést

MCI-ben és Alzheimer kórban egyaránt. A mély kapilláris érsűrűség szignifikáns korrelációt mutatott a GCL-IPL vastagsággal, melynek magyarázata lehet, hogy a mély retinális kapilláris érhálózat kisebb kapillárisokból áll, mint a felszíni retinális kapilláris érhálózat, így hamarabb és nagyobb mértékben lehet érintett, mint a relatíve nagyobb erekből álló felszíni retinális kapilláris érhálózat (247). *O'Bryhim és munkacsoportja* a FAZ terület növekedését már a biomarker pozitív, de kognitív funkciózavarral még nem rendelkező preklinikai stádiumú AK-os betegekben is megfigyelte (248). A korábbi tanulmányokkal ellentétben, *van de Kreeke és munkatársai* nem találtak különbséget a FAZ nagyságában a preklinikai AK csoportban a biomarker negatív kontroll csoporthoz viszonyítva. Ráadásul, tanulmányukban emelkedett retinális kapilláris érsűrűséget írtak le, amelynek hátterében a korai stádiumban, az A β lerakódás következtében kialakult gyulladásos állapot és a hozzá társuló vérkeringés fokozódás állhat (249). Fontos megjegyezni, hogy a fentiekben leírt tanulmányok nem vették figyelembe az OCT angiográfiás felvételek képminőségének a vizsgált paraméterekre kifejtett hatását. Az eddigi tanulmányok ellentmondásos eredményei miatt a retina keringési paramétereinek biomarkerként történő használata a demenciák értékelésében még tisztázásra vár.

Habár a módszer klinikai gyakorlatban történő alkalmazásához további, nagyobb elemszámmal és hosszabb követési idővel rendelkező vizsgálatok elvégzése szükséges, a retina ereinek OCT angiográfiás vizsgálatával lehetőség nyílhat a beteg cerebrovasculáris állapotának gyors és nem invazív vizsgálatára, az enyhe kognitív zavar korai kiszűrésére és a demencia progressziójának követésére (250).

2.11.9. OCTA a carotis reperfüziós műtétek eredményeinek értékelésében

Az arteria carotis interna (ACI) szűkülete olyan cerebrovasculáris történések kialakulását okozhatja, mint az átmeneti agyi ischaemiás vérkeringési zavar (transient ischemic attack, TIA) és az ischaemiás stroke (251). Az ACI súlyos fokú szűkülete vagy elzáródása tünetmentesen is kialakulhat, ilyenkor a kollaterális érhálózat révén az agyi keringés kielégítő. A carotis szűkület kialakulását leggyakrabban arteriosclerosis okozza. A vasculáris rizikófaktorok (hypertonia, diabetes mellitus, dyslipidaemia) kezelésével, a thrombocytáaggregáció-gátló terápia bevezetésével és a revascularisatiót elősegítő műtétek elvégzésével a cerebrovasculáris történések nagy része megelőzhető.

A stroke megelőzésének bizonyítottan hatékony módszere a carotis artériák sebészi és intervenciós radiológiai kezelése tünetmentes és tünetes betegeknél egyaránt. Az ACI szűkületének elsődleges műtéti terápiája a carotis endarterectomia (carotid endarterectomy, CEA), mely a plakk hosszú szakaszon történő, maradéktalan eltávolítását teszi lehetővé. Az utóbbi években széles körben elterjedt, kevésbé invazív ballonos angioplasztika és stent beültetés (carotid angioplasty and stenting, CAS) alkalmazására akkor kerül sor, amikor a műtét sebészi vagy a beteg általános állapota miatt a CEA magas kockázatot jelent (252).

A carotis stenosis következtében nemcsak az agy, hanem a szemgolyó vérellátása is csökken. Ismert szemészeti szövődmény az ocularis ischaemias szindróma, mely súlyos esetekben akár vaksághoz is vezethet. Az arteria carotisokat érintő betegség első jele gyakran a szemészeti tünetek megjelenése (253, 254). A diagnózis felállítása nemcsak a látás prognózisa, hanem a betegek életkilátása szempontjából is rendkívül fontos.

Több tanulmány vizsgálta a retina és a chorioidea OCT paramétereiben bekövetkező változásokat carotis stenosis esetén. A nyaki érszűkület fennállásakor csökkent chorioidea vastagságot (255); carotis endarterectomia elvégzése után pedig a chorioidea vastagság növekedését figyelték meg (256). Az RNFL vastagság csökkenése a carotis szűkület mértékével korrelált (257).

Pillanatnyilag kevés eredmény áll rendelkezésünkre a retinális vérkeringés OCT angiográfiával történő értékeléséről carotis stenosisal rendelkező betegeknél. Először *Lahme és munkatársai* mutatták ki, hogy tünetmentes carotis szűkület esetén a peripapillaris és a felszíni maculáris kapilláris érsűrűség szignifikánsan csökkent a normál csoporthoz viszonyítva. Carotis endarterectomiát követően a retinális véráramlásnak a szűkülettel azonos és a vele ellentétes oldalon történő fokozódását figyelték meg (258). Carotis interna stent beültetés hatására az azonos oldalon a mély-, míg az ellentétes oldalon a felszíni és a mély retinális kapilláris érsűrűség növekedését mutatták ki a macula területén (259). A carotis revascularisatioja a kollaterális keringésnek köszönhetően az ellentétes agyfélteke és –szemgolyó vérkeringésére is jótékony hatású (260, 261). Az elsődleges kollaterálisokat az agyalapi artériás gyűrű (Willis kör) elülső része, míg a másodlagos kollaterálisokat az arteria ophthalmica és a

leptomeningeális artériák kollaterális hálózata képezi, ami megmagyarázza a kontralateralis retina véráramlásának fokozódását.

Jelenleg csupán néhány, kis elemszámmal és rövid követési idővel rendelkező tanulmány vizsgálta a retinális vérkeringés OCTA paramétereit revascularisációs műtéteket követően. További vizsgálatok elvégzése szükséges annak eldöntésére, hogy az OCTA kedvező lehet-e a carotis stenosis diagnózisának felállításában és a műtéti terápiát követő sikeresség megítélésében. Az OCTA segítségével lehetőség nyílik a retinális keringészavar korai, enyhe formáinak felismerésére, ezáltal a súlyos szemészeti és szisztémás szövődmények kialakulásának megelőzésére.

3. Célkitűzések

A diabeteses betegek látást veszélyeztető szemészeti szövődményeinek időben történő felismerése elengedhetetlen a látásvesztés megelőzése szempontjából. Az OCT angiográfia kifejlesztésével lehetőség nyílik a retinális vérkeringés egyszerűen kivitelezhető és kockázatmentes vizsgálatára, mely a diabeteses betegek szemészeti szűrését és követését nagymértékben megkönnyítheti. A diabeteses retinopathia kvalitatív és kvantitatív OCT angiográfias vizsgálata a készülék megjelenése óta intenzív kutatások tárgyát képezi. Noha a diabeteses kisércárosodás OCT angiográfiával már a diabeteses retinopathia látható jeleinek megjelenése előtt kimutatható, az OCT angiográfias paraméterek diabeteses retinopathia megjelenésére vonatkozó prediktív értékét ezidáig nem vizsgálták.

Egy új készülék klinikai gyakorlatba való bevezetéséhez rendkívül fontos annak ismerete, hogy mérései mennyire megbízhatóak. A mérések majdnem mindig társulnak mérési hibákkal, melyekkel a vizsgált populációban tisztában kell lennünk ahhoz, hogy a mért paraméterekben bekövetkező valós változásokat felismerjük a követés során. Egy módszer megbízhatósága a mérések ismételhetsége és reprodukálhatósága alapján határozható meg. Az OCT angiográfia megbízhatóságát egészséges és glaucomás személyekben már bizonyították (62, 63, 65, 125, 126), azonban diabeteses betegek vizsgálatát tekintve nem áll rendelkezésünkre információ.

A felvételek képminőségét számos tényező befolyásolhatja—mint például a törőközegek borúsága—melynek figyelembe vétele kulcsfontosságú az OCT angiogramok értékelésekor (262, 263). Bár a képminőség OCT vastagsági paraméterek értékeire kifejtett hatását korábban már leírták (264, 265), a képminőség és az OCT angiográfias paraméterek kapcsolatát diabeteses betegekben még nem értékelték. Ezen összefüggés tisztázása alapvető a vérkeringési paraméterek téves értelmezésének elkerülése céljából.

Mindezek alapján, célkitűzéseink között szerepelt:

- **A retinális érhálózat sűrűség és a diabeteses retinopathia megjelenése közötti összefüggés vizsgálata diabeteses betegekben**
- **Az OCT angiográfiás paraméterek viziten belüli ismételhetőségének és vizitek közötti reprodukálhatóságának vizsgálata diabeteses betegekben**
- **A képminőség OCT angiográfiás mérések ismételhetőségére kifejtett hatásának vizsgálata diabeteses betegekben**

4. Módszerek

4.1. A vizsgálatba bevont betegek

A keresztmetszeti vizsgálatainkba 1-es és 2-es típusú diabetes mellitusos, valamint kontroll-, nem diabeteses betegeket válogattunk be a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján vizsgált személyek közül, 2017 márciusa és 2017 novembere között. A vizsgálatok intézményünk Retina Ambulanciáján történtek, a Helsinkai Deklaráció alapelveiben foglaltaknak megfelelően, az Intézményi Kutatásetikai Bizottság engedélyével (OGYÉI engedély száma: OGYÉI/20606/2017) és a betegek tájékozott beleegyezésével. A vizsgálati csoportban retinopathia nélküli diabeteses betegek és non-proliferatív diabeteses retinopathiával rendelkező személyek szerepeltek. A proliferatív stádiumú diabeteses retinopathias szemeket kizártuk a vizsgálatból. Minden beteg átfogó szemészeti vizsgálaton ment keresztül, mely tartalmazta a látóélesség felvételét és a pupillatágításban végzett szemfenéki vizsgálatot. A diabeteses retinopathia jelenléte és súlyossága annak klinikai jelei—microaneurysmák, pontszerű- és tócsás vérzések, intraretinális microvascularis abnormalitasok, gyapottépés gócok—alapján került beosztásra a Nemzetközi Diabeteses Retinopathia Súlyossági Skálájának (International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale) megfelelően (94).

- **A retinális érhálózat sűrűség és a diabeteses retinopathia megjelenése közötti összefüggés vizsgálata diabeteses betegekben**

Vizsgálatunk első részében összesen 51 diabeteses beteg (1-es és 2-es típusú) 102 szemét; kontroll csoportként 46 nem diabeteses beteg 92 szemét elemeztük. A diabeteses csoportban 36 retinopathia nélküli; és 66 enyhe-, mérsékelt- vagy súlyos non-proliferatív diabeteses retinopathiával rendelkező szem szerepelt. Diabeteses macula oedema (DME) 23 szem esetén volt megfigyelhető. Az anamnézis felvétele során rögzítésre kerültek a diabeteses retinopathia kialakulásának ismert rizikófaktorai: a hypertonia, a diabetes fennállási ideje, a glikált hemoglobin A1c (HbA1c) értéke, az esetleges inzulin terápia, valamint a dyslipidaemia jelenléte.

- **Az OCT angiográfias paraméterek viziten belüli ismételhetőségének és vizitek közötti reprodukálhatóságának vizsgálata diabeteses betegekben**

Vizsgálatunk második részében 27 diabetes mellitusos beteg (1-es és 2-es típusú) 54 szemét elemeztük. A vizsgálati csoportban 20 retinopathia nélküli, 21 enyhe-, 11 mérsékelt és 2 súlyos non-proliferatív diabeteses retinopathiával rendelkező szem szerepelt. Diabeteses macula oedema (DME) 19 szem esetén volt megfigyelhető.

- **A képminőség hatása az OCT angiográfias mérések ismételhetőségére diabeteses betegekben**

Vizsgálatunk harmadik részében 50 személy 100 szemét vontuk be az intézményünkben megjelenő 1-es (n=8) és 2-es (n=42) típusú diabeteses betegek közül. A vizsgált szemek között 37 retinopathia nélküli, míg 63 korai- vagy mérsékelt diabeteses retinopathiával rendelkező szem szerepelt. Diabeteses macula oedema (DME) 34 szem esetén volt megfigyelhető.

Mindhárom vizsgálat kizárási kritériumai közé tartozott bármilyen anamnézisben szereplő intraocularis műtét vagy szembetegség—mint időskori macula degeneratio, vitreomaculáris határfelszín betegségei, glaucoma—, korábbi anti-VEGF- vagy szteroid injekció, szemfenéki lézerkezelés, klinikailag szignifikáns lencsehómályok és a 6 dioptriánál nagyobb fénytörési hibák.

4.2. Az OCT angiográfias készülék

Méréseinket Optovue AngioVue OCT angiográfias készülékkel végeztük (RTVue-XR Avanti, Optovue, Fremont, CA, USA). A műszer a SSADA (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography) algoritmust használja, 70 kHz-es scannelési sebességgel és leképezésenként 304x304 A-scan sűrűséggel vizsgál. Axiális felbontása 5 µm, míg transzverzális felbontása 15 µm. A vizsgálandó területet egy 840 nm hullámhosszúságú fényforrással raster mintában, egy horizontális és egy vertikális irányban pásztazza át. A két felvételt utólagos mozgás-korrekcióval egyesíti (motion correction technology, MCT). A jelenlegi kereskedelmi forgalomban elérhető készülékek a maculatáj leképezését az Angio Retina program használatával 3x3 mm-es, 6x6 mm-es és 8x8 mm-

es területen; míg a papilla leképezését az Angio Disc programmal 3x3 mm-es és 4,5x4,5 mm-es régióban képesek elvégezni.

A retinális érhálózatokat a műszer automata szegmentálással *en face* OCT angiogramokon jeleníti meg. Szegmentációs határait tekintve a maculatájon a *felső kapillaris érhálózat (SCP)* az ILM alatti 3 µm és az IPL belső felszínétől a retina irányában számított 15 µm között-; a *mély kapillaris érhálózat (DCP)* az IPL belső felszínétől számított 15 µm és 70 µm között-; a normálisan avascularis *külső retina (OR)* az IPL belső felszínétől számított 70 µm és a RPE-től számított 30 µm között-; a *choriocapillarisok (CC)* rétege pedig a RPE-től számított 30 µm és 60 µm között elhelyezkedő régióban található érhálózatnak felelt meg. A látóidegfő szegmentációs határai a papilla felszínes rétegét tartalmazó *látóidegfő (ONH)* rétege az ILM és az ILM-től az üvegtesti tér felé számított 150 µm között, valamint a *radialis peripapillarisok rétege (RPC)* az ILM és a retinális idegrostréteg külső határa között helyezkednek el.

A vérkeringés számszerű jellemzése a készülékbe épített AngioAnalytics szoftver segítségével lehetséges. Ezáltal lehetővé válik a kapillaris érsűrűségi térkép (*vessel density map, VD*) elkészítése, mely a vizsgált terület erekkel ellátott százalékos arányát adja meg. A peripapillaris régióban mind a nagyerek figyelembe vételével, mind anélkül—pusztán a kapillarisok számításával—lehetséges az érsűrűség megadása. A fovealis avascularis zóna területének megfelelő, áramlás nélküli régió nagysága a szoftver *Non flow* és a *FAZ* programjával egyaránt megadható mm²-ben.

A képminőség mutatója az Optovue készülék esetében az úgynevezett jelerősségi index (signal strength index, SSI), mely a reflektálódó fény intenzitása alapján kerül kiszámításra; értéke 0 és 100 között változhat. A gyártó a 35 feletti SSI-vel rendelkező felvételeket tartja elfogadható minőségűnek, azonban a tanulmányok döntő része az 50-es küszöbértéket használták vizsgálataik során. Az AngioVue szoftver legújabb verziójában az SSI-t egy új paraméter, az úgynevezett scan quality (SQ) index váltotta fel. Az SQ index számításába a készülék az SSI-n kívül a szem mozgásait és a fixáció elvesztését is belekalkulálja. Értéke 0 és 10 közötti skálán mozog, a gyártó a 6-os és efeletti értéket javasolja az elfogadható képminőségnek.

4.3. Az OCT angiográfiás mérések

A betegek mindkét szemén a maculatájáról 3x3 mm nagyságú OCT angiogramokat készítettünk az *Angio Retina* program használatával. Vizsgálatunk első részében minden szemről egy felvétel készült; míg második és harmadik—a mérések ismételhetőségét vizsgáló—részében három, közvetlenül egymást követő mérést végeztünk. Második vizsgálatunkban a mérések ismételhetőségén kívül azok reprodukálhatóságát is értékeltük, így az első vizitet követően egy hónappal mindkét szemről egy-egy további felvételt készítettünk. A viziten belüli mérések közvetlenül egymást követően történtek, egy szem három mérésének időtartama összesen körülbelül 5 percet vett igénybe. A betegeket mind az egymást követő mérések között, mind egy mérésen belül a horizontális és a vertikális szkennelés elkészítése közötti időben pislogásra szólítottuk fel. Tekintettel a pislogásra, valamint az egymást követő mérések rövid idő alatt történő elvégzésére, a szárazszeműsügből eredő mérési hibával nem kellett számolnunk.

Az AngioAnalytics szoftver (2016.2.0.35 verzió) segítségével automata szegmentálást követően a *vessel density map* programmal meghatároztuk a felszíni kapilláris érsűrűséget (sVD) a leképezés teljes—3x3 mm-es—területén és a parafoveális régióban, valamint a foveális avascularis zóna (FAZ) területének nagyságát a szoftver *Non flow* programjának alkalmazásával. A továbbiakban a kapilláris érsűrűség a felszíni retinális érhálózat sűrűségét jelzi. A parafoveális régió a foveát körülvevő 1 mm és 3 mm átmérőjű kör közötti gyűrű alakú régióknak felelt meg. A retina vastagságát a centrális 1 mm-es területen a membrana limitans interna (ILM) és a retinális pigmentepithelium (RPE) közötti távolság adta meg. A szemtengelyhossz mérése optikai biometriával történt (Lenstar LS 900, Haag Streit, USA). A jelerősség értékét az Optovue készülék által szolgáltatott Signal Strength Index (SSI) alapján jellemeztük.

Tekintettel arra, hogy a leképezés során előforduló műtermékek—mozgási műtermékek, gyenge jelerősség, szegmentációs hibák—téves információkhoz vezethetnek, a képelemzést megelőzően az OCT angiogramok minőségét és szegmentációs vonalak lefutását a keresztmetszeti B-scan felvételeken gondosan ellenőriztük. A mozgási műtermékeket—pislogás következtében kialakuló sötét sávok, szakkadikus szemmozgások hatására megjelenő fehér vonalak—és a macula oedema miatt kialakuló szegmentációs hibákat tartalmazó felvételek kizárásra kerültek a vizsgálatból. Ennek

eredményeként, egyetlen esetben sem volt szükség a szegmentációs vonal manuális módosítására. Első és második tanulmányunkban az irodalomban leggyakrabban elfogadott SSI 50< felvételeket; míg vizsgálatunk harmadik részében a gyártó által javasolt SSI 35< feletti felvételeket fogadtuk el, mivel ebben a vizsgálatban a különböző képminőségi értékek OCTA mérésekre kifejtett hatását értékeltük.

4.4. Statisztikai elemzések

- **A retinális érhalózat sűrűség és a diabeteses retinopathia megjelenése közötti összefüggés vizsgálata diabeteses betegekben**

A statisztikai elemzéseket SPSS szoftverrel végeztük (23.0 verzió, IBM, Armonk, NY, USA). Az adatok normalitásának vizsgálatára Shapiro-Wilk W tesztet alkalmaztunk, mely a vizsgált paraméterek normál eloszlását mutatta. A vizsgálatba bevonni tervezett személyek számát minta nagyság kalkulációval *a priori* módon határoztuk meg (power 0,90; $p=0,05$), az intézményünkben végzett korábbi tanulmányok adatait felhasználva; ennek alapján a vizsgálatba minimum 20 személyt kellett bevonnunk mindkét csoportba.

A csoportok közötti összehasonlításra ismétléses ANOVA-tesztet használtunk, miután az ismétléses teszt alkalmazásával lehetővé válik, hogy figyelembe vegyük ugyanazon személy két szemének adatai közötti korrelációt—így az adatok egyazon személy ismételt méréseként kerülnek számításba.

A predisponáló tényezőknek a kapilláris ér-sűrűsége gyakorolt hatását többváltozós regressziós analízissel, GEE (generalized estimating equations) modellt alkalmazva vizsgáltuk, mely lehetővé teszi a két szem korreláló adatainak felhasználását az általánosított lineáris modellekben. Ezen felül mind a szisztémás rizikófaktorok, mind a szemészeti tényezők kovariánsként történő bevonása a GEE modellekbe lehetővé teszi, hogy a függő változóra kifejtett hatásuk kontrollálása szimultán módon történjen. A kovariánsok, mint lehetséges befolyásoló tényezők tartalmazták az életkort, a diabetes fennállási idejét, a HbA1c szintet, az inzulin terápiát, a hipertónia és a dyslipidaemia jelenlétét, valamint a macula oedemát és a szemtengelyhosszt.

A diabeteses retinopathia és a látóélesség csökkenés (<0,8) kialakulásában szerepet játszó független változókat logisztikus regressziós modellekben értékeltük, hogy

meghatározzuk a kapilláris érsűrűség prediktív értékét a szisztémás és a szemészeti független változók kontrollálása mellett. ROC (Receiver Operator Characteristic) analízis segítségével meghatároztuk a kapilláris érsűrűség optimális vágópontját, mely megkülönbözteti a diabeteses retinopathiával rendelkező és diabeteses retinopathia nélküli diabeteses betegeket; majd annak kerekített küszöbértékét beépítettük a prediktív modellekbe. A predikciós modellhez a rendelkezésre álló adatokat (51 diabeteses beteg 102 szeme) véletlenszerűen két csoportba osztottuk, a szemek 60%-át tartalmazó konstrukciós halmazra (training set) és a szemek 40%-át alkotó a teszt halmazra (test set). A konstrukciós halmaz alapján felállított predikciós modell validálására szolgál a teszt halmaz, mely esetünkben a diabeteses retinopathia megjelenésének és a látóélesség romlás bekövetkezésének várható valószínűségét mutatta a diabetes fennállási idejének függvényében.

- **Az OCT angiográfiás paraméterek viziten belüli ismételhetőségének és vizitek közötti reprodukálhatóságának vizsgálata diabeteses betegekben**

A statisztikai elemzéseket SPSS szoftverrel végeztük (23,0 verzió, IBM, Armonk, NY, USA). Az adatok normalitásának vizsgálatára Shapiro-Wilk W tesztet alkalmaztunk. A vizsgálatba bevonni tervezett szemek számát minta nagyság kalkulációval *a priori* módon az intézményünkben végzett korábbi tanulmányok adatait felhasználva (power 0,90; $p=0,05$), valamint egy korábban *Lu és munkatársai* által leírt módszerrel határoztuk meg (266). Ezek alapján a vizsgálatba bevont minimális elemszám 37 szem volt, egy személy két egymást követő érsűrűségi értéke közötti maximálisan megengedhető különbség pedig 5%.

A viziten belüli ismételhetőséget és a vizitek közötti reprodukálhatóságot az osztályon belüli korrelációs együtthatóval (intraclass correlation coefficient, ICC) és a variációs együtthatóval (coefficient of variation, CV) jellemeztük. Az ICC a mérések közötti korrelációt adja meg, tehát a viziten belüli- és a vizitek közötti mérések hasonlóságának a mutatója. Az ICC 0–1 terjedő skálán változhat; minél magasabb az értéke, annál jobban egyeznek a mérések, így annál jobb a mérések megbízhatósága. Amennyiben az ICC 0,9-nél nagyobb, a mérések ismételhetősége kiváló (267).

A CV a viziten belüli és a vizitek közötti mérések variabilitásának a mutatója, tehát a mérés bizonytalanságát fejezi ki. A CV értékeket azok 95%-os konfidencia intervallumával Bland-Altman analízissel határoztuk meg (268). Ebből a célból az egyéneken belüli szórást (within-subject standard deviation, Sw) a mérések szórás átlagának négyzetgyökeként számítottuk; majd a CV értékét a $(Sw/átlag) \times 100$ (%) képlet alapján kaptuk meg (269). A CV értéke 5% alatt elfogadható.

Végül Bland-Altman ábrákat készítettünk az ismételhetőségi együttható (repeatability coefficient, CR) ábrázolásával. Míg az ICC és a CV ún. relatív mutatók, a CR a mérési hibát számszerűsítve adja meg a készülék vizsgált paraméterének mértékegységében kifejezve. A műszer CR értéke megfelel a Bland-Altman függvény 95%-os egyezési határértékének (limits of agreement, LoA) és ugyanazon alany ismételt mérései közötti különbségek 95%-át tartalmazza. A CR értéke (a mérési hiba) a következőképpen számítható ki: az alanyon belüli szórás (Sw) $\times 2,77$ ($\sqrt{2} \times 1,96$) (270-272). Tehát egy személy két mérése közötti különbség 95%-os valószínűséggel kevesebb lesz, mint Sw $\times 2,77$.

- **A képminőség hatása az OCT angiográfias mérések ismételhetőségére diabetese betegekben**

A statisztikai elemzéseket Statistica szoftverrel végeztük (13.2 verzió, Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA). A vizsgálatba bevonni tervezett szemek számát minta nagyság kalkulációval *a priori* módon az intézményünkben végzett korábbi tanulmányok adatait felhasználva (power 0,90; $p=0,05$), valamint egy korábban javasolt módszer segítségével határoztuk meg (266). Így a vizsgálatba bevont minimális elemszám 37 szem volt, egy személy két egymást követő érsűrűségi értéke közötti maximálisan megengedhető különbség pedig 5%.

Az egymást követően mért OCT angiográfias paraméterek ismételhetőségét az osztályon belül korrelációs együttható (ICC), a Cronbach alfa és a variációs együttható (CV) értékeivel jellemeztük. Annak meghatározása érdekében, hogy az OCT angiográfias paraméterek ismételhetősége hogyan függött össze a felvételek képminőségével, a három egymást követő OCTA angiográfias mérések paramétereinek átlagát és variációs együtthatóját az SSI átlagának függvényében ábrázoltuk.

Ezt követően meghatároztuk, hogy egy egységnyi SSI-ben bekövetkező változás miként hatna az OCT angiográfias paraméterek értékeire. Ebből a célból az SSI értékének az OCT angiográfias paraméterekre kifejtett hatását többváltozós regressziós modellben határoztuk meg GEE modell segítségével, kontroll alatt tartva a macula oedema hatását. A GEE modellekben a két szem egymást követő mérései ismételt mérésenként kerültek elemzésre. Így ez az elemzés figyelembe veszi ugyanazon beteg két szeméből származó adatok korrelált természetét, és megbízható p értékeket nyújt az OCT angiográfias paramétereknek az egy egységnyi SSI változás hatására bekövetkező átlagos változásaira vonatkozóan.

A statisztikai elemzések során a 0,05 alatti p értéket tekintettük szignifikánsnak.

5. Eredményeink

- **A retinális érhálózat sűrűség és a diabeteses retinopathia megjelenése közötti összefüggés vizsgálata diabeteses betegekben**

A diabeteses és a kontroll csoport között az életkor, a nem és a szentengelyhossz tekintetében nem volt szignifikáns különbség ($p > 0,05$, 3. táblázat). A hipertonia és a dyslipidaemia előfordulása a diabeteses csoportban szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoporthoz képest ($p < 0,05$, 3. táblázat). A két csoport között nem találtunk szignifikáns különbséget az SSI tekintetében ($66,63 \pm 8,37$ vs. $68,85 \pm 8,87$; $p > 0,05$), ami megerősíti, hogy a képminőség nem volt alacsonyabb diabeteses betegekben, mint nem diabeteses személyekben.

3. táblázat: A vizsgálati csoportok demográfiai és klinikai jellemzői

	Diabeteses csoport (n=51)	Kontroll csoport (n=46)	p
Életkor (év)	58,45 ± 13,01	58,19 ± 12,60	0,92
Nem (F/N)	26/25	32/14	0,09
Diabetes időtartam (év)	17,72 ± 9,58	-	-
HbA1c (mmol/l)	7,65 ± 1,13	-	-
Inzulin terápia (I/N)	39/12	-	-
Dyslipidaemia (I/N)	24/27	4/42	<0,001
Hypertonia (I/N)	44/7	16/30	<0,001
Szentengelyhossz (mm)	22,96 ± 0,82	23,02 ± 1,00	0,75

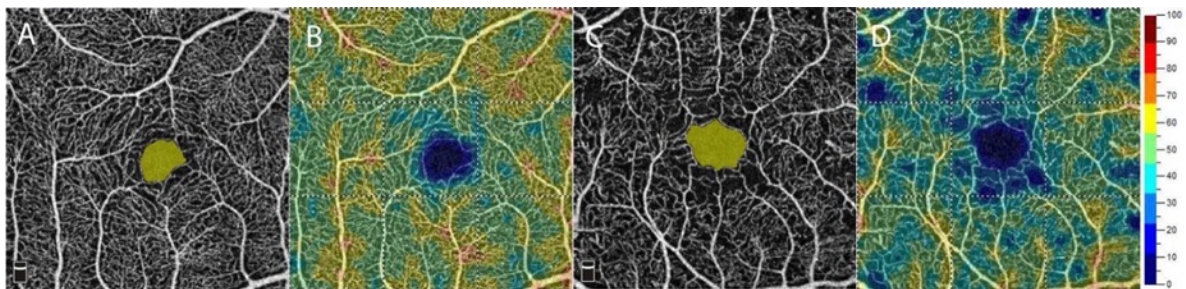
A diabeteses betegek szemeiben a macula vastagsága és a fovealis avascularis zóna területének nagysága szignifikánsan nagyobb, míg a kapilláris érsűrűség szignifikánsan alacsonyabb volt a kontroll csoporthoz viszonyítva (4. táblázat, 19. ábra). Ráadásul a diabeteses betegek csökkent látóélessége és kapilláris érsűrűségi értéke mind a leképezés teljes területén, mind a parafovealis gyűrűben már a szemfenéki vizsgálattal diabeteses

retinopathia megjelenése előtt megfigyelhető volt a kontroll csoporthoz viszonyítva ($p < 0,05$; 4. táblázat).

4. táblázat: Diabeteses és kontroll személyek retinális érhálózatának kvantitatív elemzése

	Diabeteses szemek		Kontroll szemek (n=92)	p értékek		
	DR (n=66)	Non-DR (n=36)		DR vs. Non-DR	Diabeteses vs. Kontroll	Non-DR vs. Kontroll
FAZ (mm²)	0,31 ± 0,06	0,29 ± 0,07	0,28 ± 0,06	0,04	0,02	0,87
VD PF (%)	48,47 ± 3,93	51,26 ± 3,72	53,25 ± 3,36	<0,001	<0,001	0,003
VD 3 mm (%)	47,04 ± 3,24	48,94 ± 3,33	51,16 ± 3,28	<0,001	<0,001	<0,001
CRT (um)	287,42 ± 53,50	256,86 ± 25,43	251,91 ± 16,98	0,003	<0,001	0,22
Látóélesség (decimális)	0,74 ± 0,31	0,87 ± 0,28	0,97 ± 0,09	0,03	<0,001	0,01

Rövidítések: FAZ: fovealis avascularis zóna területe, VD: kapilláris érsűrűség, PF: parafovea, CMT: centrális retina vastagság, DR: diabeteses retinopathia



19. ábra: A felszíni retinális kapilláris érhálózat kvantitatív analízise kontroll személy (A, B) és diabeteses, enyhe non-proliferatív diabeteses retinopathiával társuló beteg szemében (C, D) az Optovue AngioVue készülék AngioAnalytics szoftverének használatával. Az *en face* OCT angiogramokon látható a fovealis avascularis zóna nagysága (A, C) (FAZ: 0,149 mm² vs. 0,235 mm²), valamint a szinkódolt kapilláris érsűrűségi térkép (B, D) (VD: 53,63 % vs. 45,13 %). Saját készítésű ábra (273).

A kontroll csoportban a kapilláris érsűrűség negatív korrelációt mutatott az életkorral egyváltozós regressziós modellben (Beta: -0,38; 95% CI -0,19 – -0,57; $p < 0,001$).

Többváltozós modellben kontroll személyekben továbbra is az életkor bizonyult a kapilláris érsűrűség szignifikáns meghatározó tényezőjének, kontroll alatt tartva a hipertonia, a dyslipidaemia és a szemtengelyhossz hatását (Beta: -0,29; 95% CI -0,08 – -0,52; p=0,009; 5. táblázat). A diabeteses csoportban egyváltozós modellben a kapilláris érsűrűség kizárólag a diabetes fennállási idejével mutatott szignifikáns összefüggést (Beta: -0,22; 95% CI -0,09 – -0,40; p=0,02). Többváltozós modellben a rögzített rizikófaktorok közül a betegség időtartama maradt az egyetlen szignifikáns befolyásoló tényezője a kapilláris érsűrűségnek, kontroll alatt tartva az életkor, a HbA1c szint, az inzulin terápia, a hipertonia, a dyslipidaemia és a szemtengelyhossz hatását (Beta: -0,25; 95% CI -0,03 – -0,53; p=0,03, 6. táblázat).

5. táblázat: A kapilláris érsűrűség prediktív tényezői a kontroll csoportban többváltozós modellben

Paraméter	Beta (β)	Alsó CL 95,0%	Felső CL 95,0%	P
Életkor (év)	-0,29	-0,52	-0,08	0,009
Hypertonia jelenléte	-0,16	-0,38	0,07	0,17
Dyslipidaemia jelenléte	-0,08	-0,271	0,11	0,41
Szemtengelyhossz (mm)	0,11	-0,23	0,44	0,44

Rövidítések: CL: konfidencia-szint

6. táblázat: A kapilláris érsűrűség prediktív változói a diabeteses csoportban többváltozós modellben

Paraméter	Beta (B)	Alsó CL 95,0%	Felső CL 95,0%	P
Életkor (évek)	0,09	-0,18	0,38	0,48
Diabetes fennállási ideje (évek)	-0,25	-0,53	-0,03	0,03
HbA1c (mmol/l)	-0,01	-0,25	0,23	0,96
Hypertonia jelenléte	0,04	-0,24	0,32	0,78
Inzulin terápia	0,05	-0,22	0,32	0,70
Dyslipidaemia jelenléte	0,11	-0,15	0,37	0,41
Szemtengelyhossz (mm)	-0,28	-0,61	0,04	0,09

Rövidítések: CL: konfidencia-limit

Miután a kapilláris érsűrűség alacsonyabbnak bizonyult diabeteses retinopathia esetében mint normál szemekben, logisztikus regressziós modellekben vizsgáltuk, hogy a kapilláris érsűrűség változása milyen esélyhányadossal társul a diabeteses retinopathia kialakulása és a látóélesség csökkenése tekintetében. A kapilláris érsűrűség 1%-os csökkenésére vonatkozó esélyhányadosokat (odds ratio, OR) a diabeteses retinopathia- és a látásromlás kialakulására a diabeteses csoportban az 7. és a 8. táblázat szemlélteti. A csökkent kapilláris érsűrűség szignifikáns prediktora volt a diabeteses retinopathia kialakulásának egyváltozós modellben (OR: 1,20; 95% CI 1,05–1,36; p=0,005) és ez a korreláció erősen szignifikáns maradt a szisztémás és a szemészeti befolyásoló tényezők kontrollálásával többváltozós modellben is (7. táblázat). A csökkent kapilláris érsűrűség a látóélesség csökkenés szignifikáns prediktív tényezőjének bizonyult mind egyváltozós- (OR: 1,15; 95% CI 1,02–1,28; p=0,03), mind többváltozós modellben, kontroll alatt tartva a szisztémás- és a szemészeti befolyásoló tényezők hatását, beleértve a diabeteses maculaödémát (8. táblázat).

7. táblázat: A kapilláris érhálózat sűrűség egységnyi változásának hatása a diabeteses retinopathia jelenlétére vonatkozóan többváltozós modellben vizsgálva

Paraméter	Esély hányados	Alsó CL 95,0%	Felső CL 95,0%	P
Csökkent VD (%)	1,24	1,06	1,46	0,009
Életkor (év)	1,01	0,97	1,06	0,56
Diabetes fennállási ideje (év)	1,09	1,02	1,16	0,01
HbA1c (mmol/l)	4,13	1,11	17,10	0,04
Hypertonia jelenléte	2,61	0,23	29,41	0,44
Inzulin terápia	0,17	0,05	0,55	0,003
Dyslipidaemia jelenléte	3,33	1,08	10,31	0,03
Szemtengelyhossz (mm)	0,53	0,14	2,01	0,35

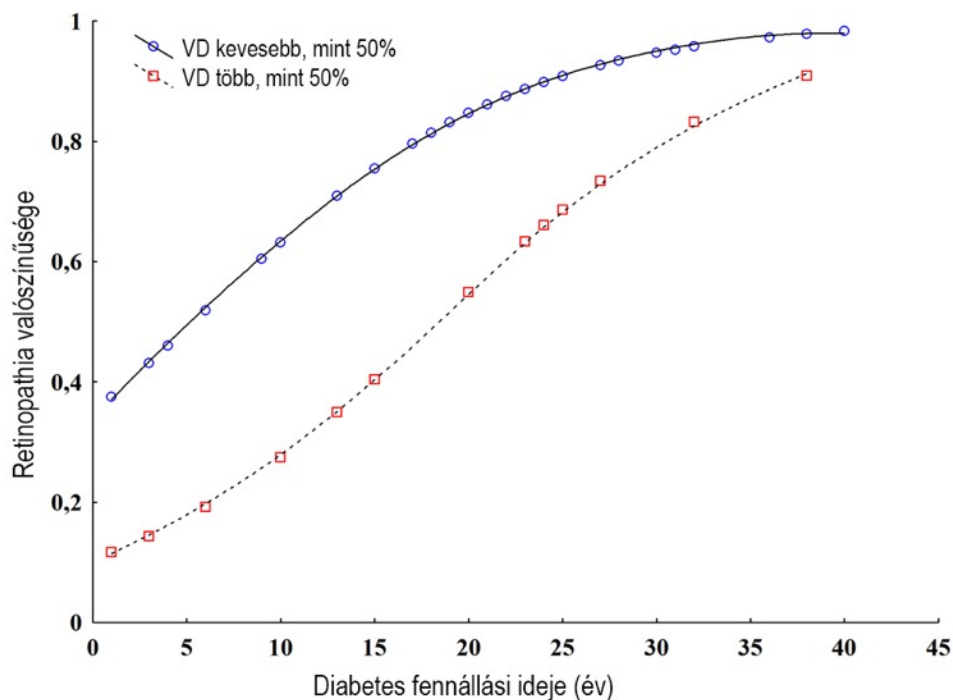
Rövidítések: CL: konfidencia limit

8. táblázat: A kapilláris érhálózat sűrűség egységnyi változásának hatása a csökkent látóélességhez (<0,8) jelenlétére vonatkozóan többváltozós modellben vizsgálva

Paraméter	Esély hányados	Alsó CL 95,0%	Felső CL 95,0%	P
Csökkent VD (%)	1,15	1,02	1,30	0,02
Életkor (évek)	1,03	0,99	1,07	0,07
Diabetes fennállási ideje (év)	0,99	0,95	1,05	0,90
HbA1c (mmol/l)	1,21	0,81	1,81	0,34
Hypertonia jelenléte	1,99	0,53	7,52	0,31
Inzulin terápia	1,09	0,37	3,19	0,88
Dyslipidaemia jelenléte	2,26	0,98	5,14	0,04
Szemtengelyhossz (mm)	1,02	0,44	2,35	0,97
Diabeteses macula oedema	4,83	2,09	11,18	0,001

Rövidítések: CL: konfidencia limit

A folytonos kapilláris érsűrűségi értékeket ROC-analízis segítségével dichotomizáltuk. Így a diabeteses szemeket a kapilláris érsűrűségük alapján két csoportra osztottuk: az 50% alatti- és az 50% feletti VD értékű szemekre, mivel a kapilláris érsűrűség ROC-analízissel meghatározott vágópontja 49,69% volt a diabeteses retinopathiával rendelkező- és a diabeteses retinopathiával nem rendelkező szemek optimális besorolására. A jól ismert szisztémás rizikófaktorok és a szentengelyhossz hatását kontroll alatt tartva, az 50% alatti kapilláris érsűrűséggel rendelkező szemek esélyhányadosa (OR) 4,55 volt (95% CI: 1,64 – 12,58, $p=0,003$) a diabeteses retinopathia megjelenésére vonatkozóan (20. ábra) az 50% feletti kapilláris érsűrűségű szemekhez képest. Az $<50\%$ kapilláris érsűrűségű szemeknek 3,22-szer (95% CI: 1,12 – 9,27; $p=0,03$) nagyobb volt az esélye a látásromlás kialakulására, kontroll alatt tartva a szisztémás és a szemészeti rizikófaktorok hatását, beleértve a diabeteses maculaödémát is.



20. ábra: A diabeteses retinopathia kialakulásának valószínűségi görbéi a diabetes felismeréstől számított fennállási időtartamának függvényében az 50% alatti felszíni kapilláris érsűrűségű (VD) ($n=25$) és az 50% feletti ($n=13$) kapilláris érsűrűségű szemek esetén a 38 szemet tartalmazó teszt csoportból (273).

- **Az OCT angiográfiás paraméterek viziten belüli ismételhetőségének és vizitek közötti reprodukálhatóságának vizsgálata diabeteses betegekben**

A betegek demográfiai- és szemészeti jellemzőit az 9. táblázat foglalja össze. Az OCT angiográfiás paraméterek tekintetében a két vizit FAZ értékei között nem találtunk szignifikáns különbséget ($0,30 \pm 0,11 \text{ mm}^2$ vs. $0,31 \pm 0,11 \text{ mm}^2$; $p > 0,05$). Hasonlóképpen sem a leképezés teljes területén ($47,94 \pm 3,85\%$ vs. $47,70 \pm 3,96\%$; $p > 0,05$), sem a parafovealis régióban ($49,48 \pm 4,08$ vs. $49,26 \pm 4,19\%$; $p > 0,05$) mért kapilláris érsűrűségi értékek között nem volt szignifikáns különbség a két vizit között. Ugyanakkor a viziten belül az egymást követő mérések variabilitását figyeltük meg, melyet a 21. ábra szemléltet.

Az ICC értéke kiváló volt mind a viziten belüli, mind a vizitek közötti mérések összehasonlításakor (10. táblázat). A FAZ területének CV értéke azonban szignifikánsan nagyobb volt, mint a kapilláris érsűrűségi értékek CV értéke mind a viziten belüli ($p < 0,01$; 10. táblázat), mind a vizitek közötti méréseket illetően ($p < 0,01$; 10. táblázat). A mért OCTA paraméterek viziten belüli- és a megfelelő vizitek közötti CV értékei között nem találtunk szignifikáns különbséget ($p > 0,05$ minden vizsgált paraméterre vonatkozóan).

Az ismételt mérések vizitek közötti egyezőségét Bland-Altman analízissel határoztuk meg. A mérések közötti átlagos különbség az érsűrűség teljes területét tekintve $0,07\%$, a parafovealis érsűrűsége $0,42\%$, míg a FAZ területére $0,01\%$ volt, mely a Bland-Altman ábrán látható (22. A, B, C ábra). A mért érsűrűségi értékek és a mérési hiba mértéke közötti esetleges összefüggést regressziós vonalak illesztésével vizsgáltuk a 22. B és C ábrákon. Ezen regressziós elemzések nem mutattak összefüggést a VD átlagértékei és a VD különbsége között sem a leképezés teljes területe ($p = 0,13$; $p = 0,36$), sem a parafovealis gyűrű ($r = 0,27$; $p = 0,08$) tekintetében (a regressziós vonalak a 4. B és C ábrán a szignifikancia hiányában nem láthatóak).

Tekintettel a képminőségnek a mérések ismételhetőségére gyakorolt lehetséges hatására, megvizsgáltuk a képminőség (SSI érték) variabilitását és annak befolyását az érsűrűségi értékekre. Az SSI értékek viziten belüli variabilitása $3,59\%$ (95% CI: $2,91 - 4,27\%$) volt, így a képminőség ismételhetősége tanulmányunkban kiváló volt. Az első vizsgálat során

végzett 3 mérés alkalmával az SSI variabilitása és az érsűrűségi értékek variabilitása között szignifikáns összefüggést találtunk mind a leképezés teljes- ($r=0,31$, 95% CI: 0,05 – 0,58; $p=0,02$), mind a parafovealis gyűrű ($r=0,34$; 95% CI: 0,08 – 0,61; $p=0,01$; 22. D ábra) területében.

Végül annak érdekében, hogy felmérjük a macula oedema lehetséges hatását a képminőségre és az OCT angiográfiás paraméterekre, összehasonlítottuk a képminőségi értékeket a maculaödémával rendelkező ($n=21$) és a maculaödémával nem rendelkező ($n=33$) szemek között. Azt találtuk, hogy a maculaödémával járó szemekben az SSI értéke szignifikánsan kisebb az anélküli szemekhez viszonyítva—bár a macula oedema nem befolyásolta az SSI értékek viziten belüli és vizitek közötti variabilitását (11. táblázat).

Macula oedema esetén a FAZ méréseinek ismételhetősége szignifikánsan rosszabb volt, mint a macula oedema nélküli szemeknél, míg a macula oedema jelenléte nem mutatott semmilyen hatást az érsűrűségi értékek ismételhetőségére (12. táblázat).

9. táblázat: A vizsgált populáció klinikai jellemzői

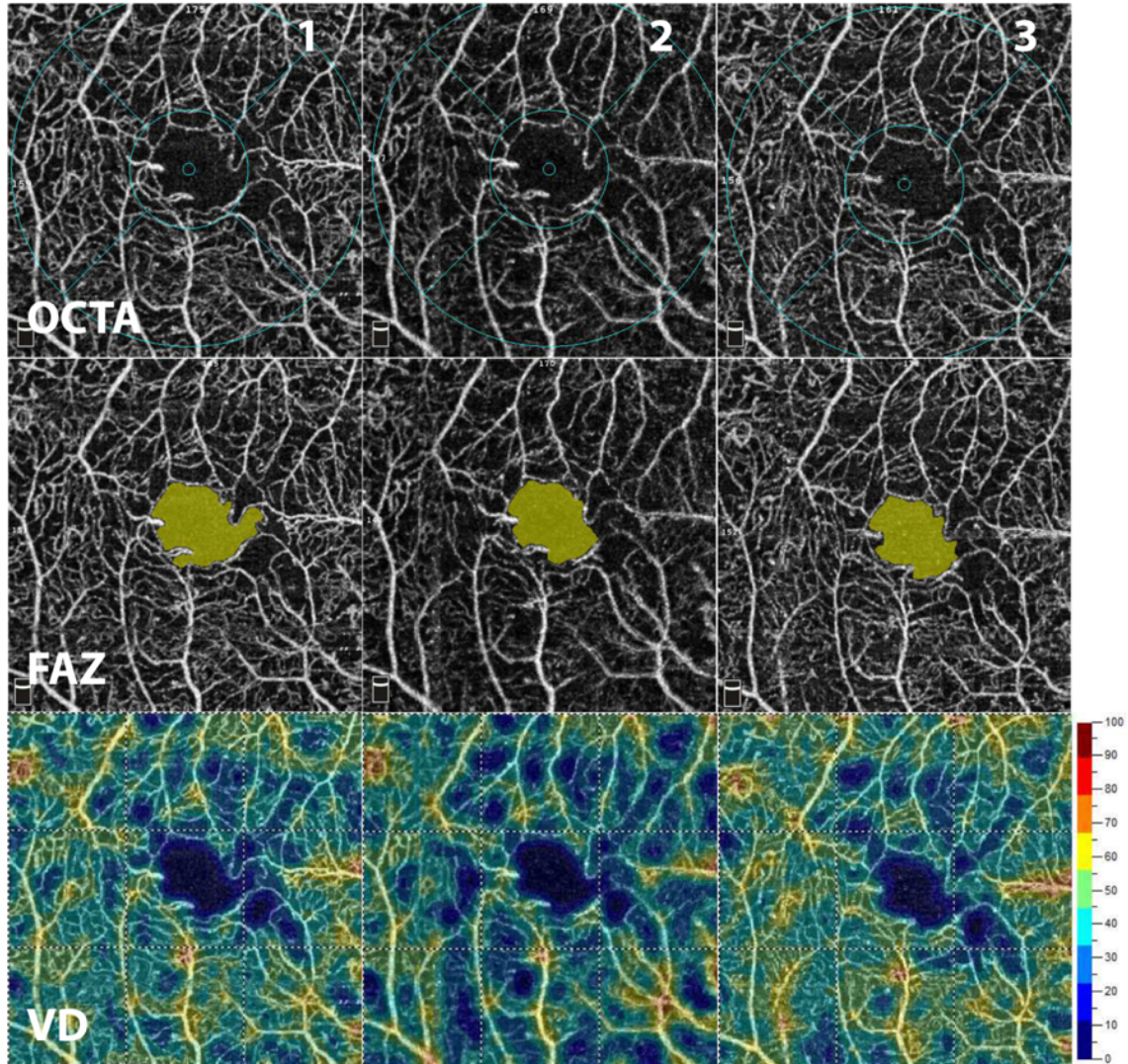
Demográfiai- és szemészeti jellemzők	Diabeteses betegek (n=54)
Életkor (év)	59,57 ± 13,22
Nem (F/N)	15/12
Diabeteses retinopathia	
Nincs	20
Enyhe	21
Mérsékelt	11
Súlyos	2
Diabeteses macula oedema (I/N)	19/35
Szemtengelyhossz (mm)	23,01 ± 0,65
Látóélesség	0,83 ± 0,27

Megjegyzés: Az adatokat átlag ± szórás (SD) formában fejezzük ki

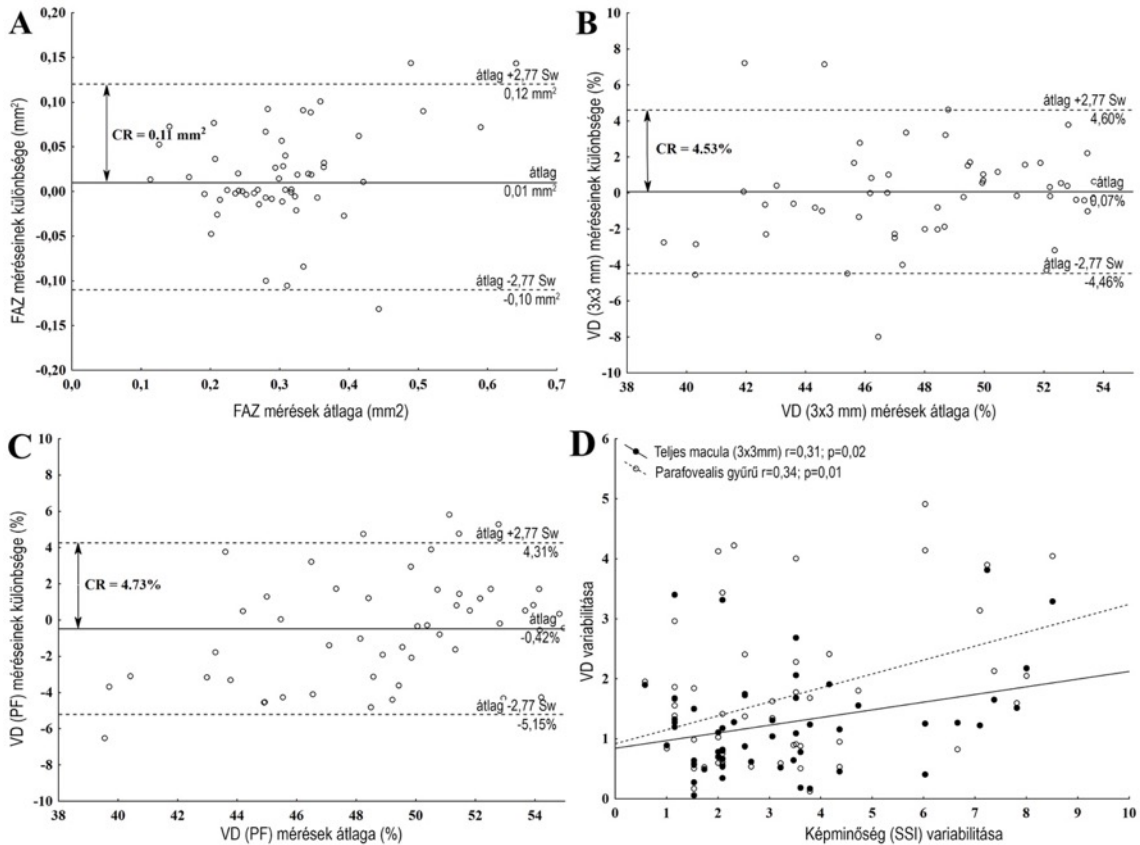
10. táblázat: Az OCT angiográfiás paraméterek viziten belüli ismételtetősége és vizitek közötti reprodukálhatósága az osztályon belüli korrelációs együttható (ICC) és variációs együttható (CV) megadásával

Viziten belüli ismételtetőség	ICC	95% CI	CV	95% CI
FAZ terület	0,97	0,95 – 0,98	7,79	4,66 – 10,92
VD 3x3 mm	0,97	0,95 – 0,98	2,87	1,79 – 3,95
VD parafovea	0,96	0,93 – 0,98	3,55	3,02 – 4,08
Vizitek közötti reprodukálhatóság				
FAZ terület	0,94	0,89 – 0,97	12,33	9,34 – 15,32
VD 3x3 mm	0,91	0,83 – 0,95	2,95	1,69 – 3,21
VD parafovea	0,91	0,83 – 0,95	4,03	3,02 – 5,04

Rövidítések: ICC: osztályon belüli korrelációs együttható, CV: variációs együttható, CI: konfidencia intervallum, FAZ: fovealis avascularis zóna, VD: kapilláris érsűrűség, *: $p < 0,01$ a FAZ területe és a VD között



21. ábra: Diabetesez beteg ugyanazon szemérol az első vizit alkalmával, három egymást követő mérés során készült OCT angiogramok a felszíni retinális érhálózat szintjében (1,2,3—legfelső sor). Az AngioAnalytics szoftver által szolgáltatott fovealis avascularis zóna területe (FAZ—középső sor) és a színekódolt felszíni kapilláris érsűrűségi térkép (VD—alsó sor) jelentős fluktuációt mutatnak a három felvétel között. Saját készítésű ábra (274).



22. ábra: A Bland-Altman ábrák a vizitek közötti reprodukálhatóságot ábrázolják a fovealis avascularis zóna (FAZ) (A), a felszíni kapilláris érhálózat 3x3 mm-es (B) és parafovealis régiójának (C) tekintetében; azok 95%-os egyezési határértékeinek megadásával (vízszintes szaggatott vonal), mely az ismételhetőségi együttható (CR) értékének felel meg. A képminőség viziten belüli variabilitása szignifikáns korrelációt mutatott a kapilláris érsűrűségi értékek variabilitásával (D) (274). Rövidítések: Sw: alanyon belüli szórás, FAZ: fovealis avascularis zóna, VD: kapilláris érsűrűség

11. táblázat: A képminőség SSI értékei a cystoid macula oedema nélküli és cystoid maculaödémával rendelkező szemekben az első és a második vizit alkalmával.

	CMO - szemek (n=37)	CMO + szemek (n=17)	p
Első vizit			
SSI 1	68,17 ± 7,70	62,06 ± 7,31	0,008
SSI 2	68,17 ± 8,03	61,53 ± 6,74	0,004
SSI 3	66,89 ± 8,04	59,65 ± 8,44	0,004
SSI viziten belüli variabilitása	3,20 ± 2,10	3,46 ± 2,02	0,67
Második vizit			
SSI	69,05 ± 8,75	60,41 ± 12,23	0,004
SSI vizitek közötti variabilitása	3,51 ± 3,11	3,93 ± 2,62	0,64

12. táblázat: A variációs együttható (CV) viziten belüli és vizitek közötti értékei cystoid maculaödémával rendelkező- és cystoid macula oedema nélküli szemekben.

	CMO - szemek (n=37)	CMO + szemek (n=17)	p
Viziten belüli CV			
FAZ	5,83 ± 5,02	11,78 ± 13,25	0,02
VD 3x3 mm	2,82 ± 1,71	2,33 ± 2,05	0,36
VD parafovea	3,49 ± 2,68	3,75 ± 3,33	0,76
Vizitek közötti CV			
FAZ	8,88 ± 9,49	20,3 ± 26,4	0,02
VD 3x3 mm	2,51 ± 2,50	3,92 ± 3,75	0,11
VD parafovea	3,62 ± 3,89	5,03 ± 3,13	0,20

Megjegyzés (11–12 táblázat): Az adatokat átlag ± szórás (SD) formában fejezzük ki; p: két mintás t-próba.

- **A képminőség hatása az OCT angiográfiás mérések ismételtetésére diabetese betegekben**

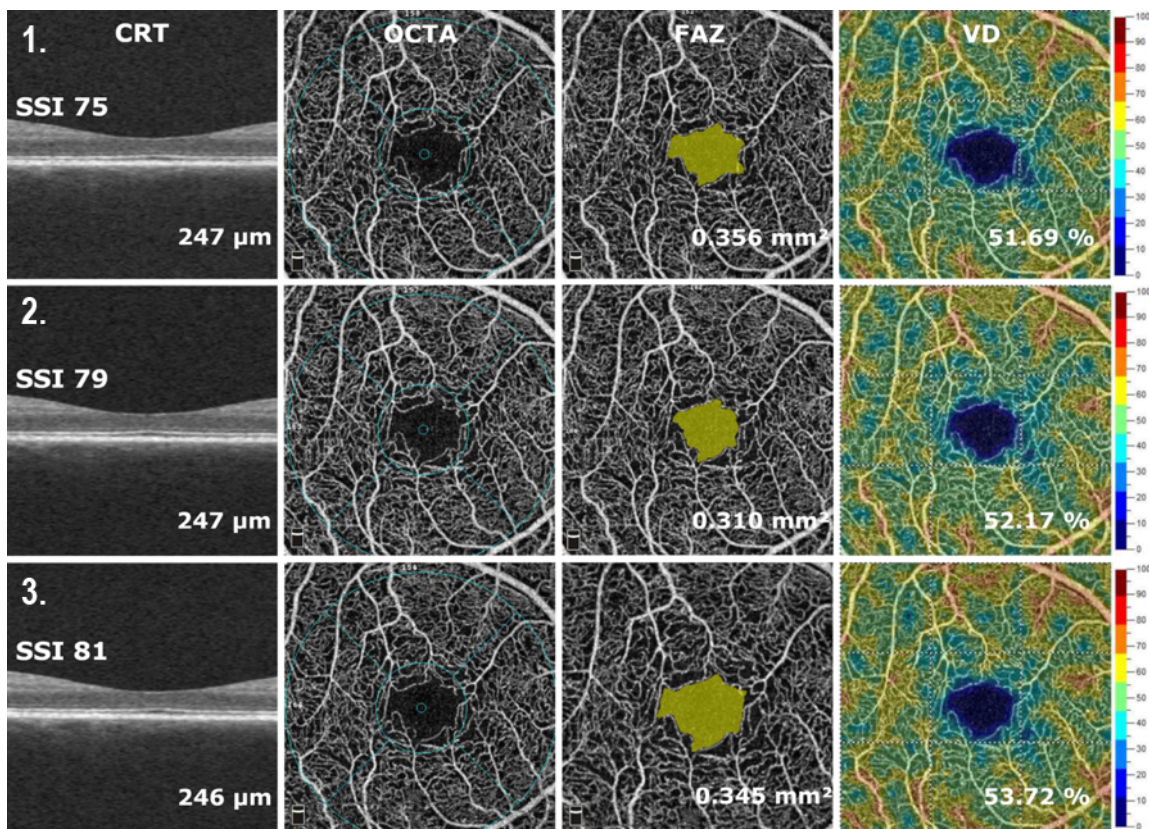
Az összesen 50 személy 100 szeme között (26 férfi and 24 nő, átlagéletkor: $58,3 \pm 12,6$ év) 34 maculaödémával rendelkező és 66 macula oedema nélküli szem szerepelt. A jelerősség csökkenés hatására az OCT angiográfiás paraméterekben bekövetkező fluktuáció ugyanazon személy három egymást követő felvételén a 23. ábrán figyelhető meg—a mérések viziten belüli variabilitását szemléltetve. Az SSI értékei 35 és 85 között szerepeltek, átlagértéke $61,79 \pm 10,38$ volt. A maculaödémával járó szemek szignifikánsan alacsonyabb SSI értékkel rendelkeztek, mint a macula oedema nélküli szemek ($57,64 \pm 11,47$ vs. $63,94 \pm 9,15$; $p=0,003$). Ugyanakkor a macula oedema jelenléte nem volt hatással az SSI variabilitására (CMO-val járó szemek: $3,00 \pm 1,77$ vs. CMO nélküli szemek: $3,19 \pm 2,19$; $p>0,05$). Az egymást követő mérések SSI átlagértékei szignifikáns pozitív korrelációt mutattak a kapilláris érsűrűségi mérések átlagértékeivel (24 A, B ábra), azonban a fovealis avascularis zóna nagyságával ez az összefüggés nem volt megfigyelhető (24 C ábra).

Tekintettel a képminőség feltételezett hatásának az OCT angiográfiás paraméterek ismételtetésére, kiszámoltuk a regressziós együtthatókat a három mérés SSI értékeinek átlaga és a különböző OCT angiográfiás paraméterek variációs együtthatói között. A lineáris kapcsolat elemzésével szignifikáns negatív korrelációt találtunk az SSI és a VD (24 D, E ábra), valamint a FAZ (24 F ábra) egymást követő méréseit jellemző variációs együtthatói között. A VD variációs együtthatói azonban szignifikánsan kisebbek voltak (CV VD: 3x3 mm: $3,62 \pm 2,72$; PF: $3,67 \pm 2,70$), mint a FAZ variációs együtthatói (CV FAZ: $10,21 \pm 11,29$; $p<0,001$). Az egymást követő mérések megbízhatósága kiváló volt (Cronbach's alpha: 0,96; ICC: 0,96).

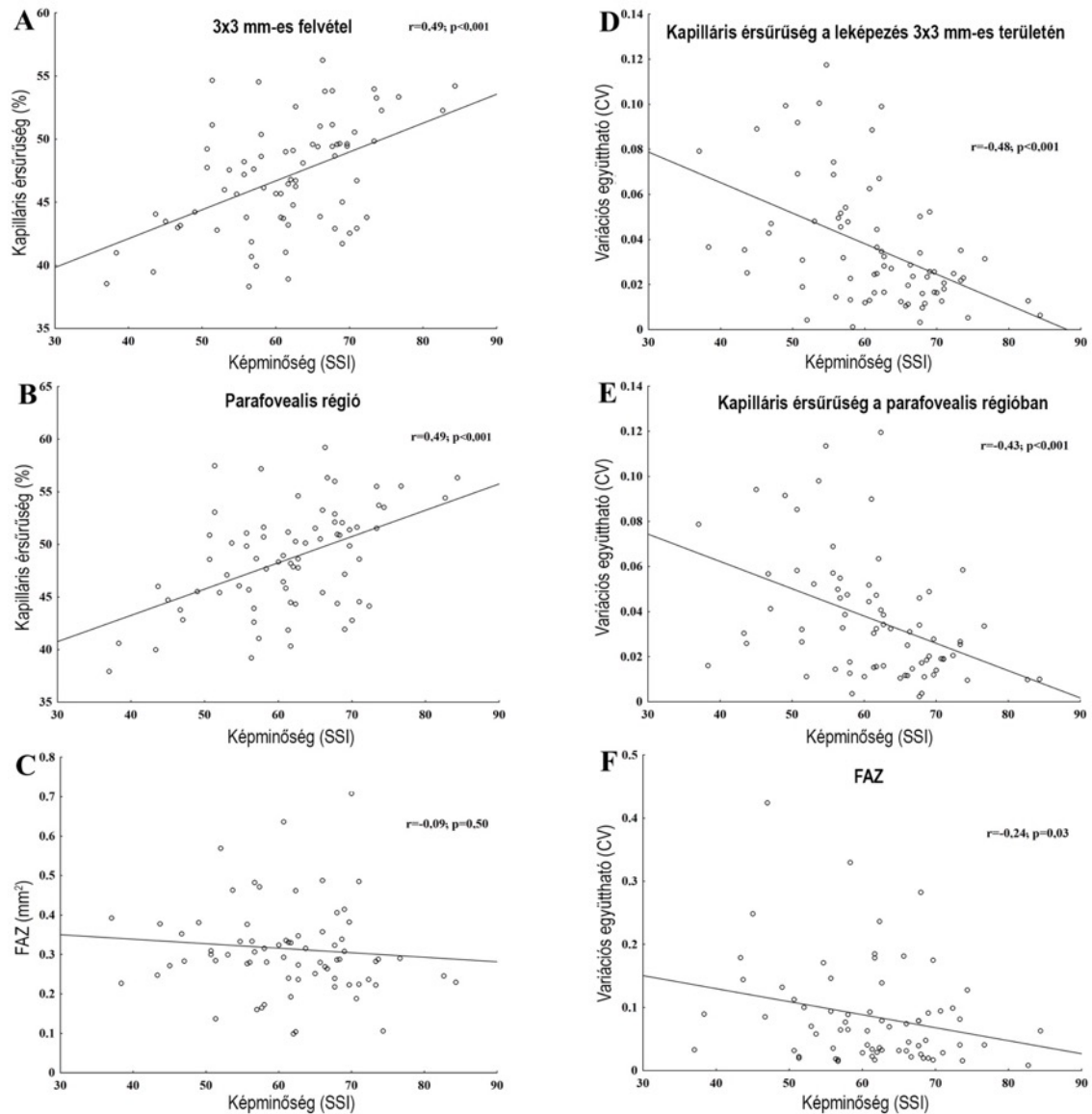
A különböző képminőséggel rendelkező felvételek összehasonlításának megkönnyítése érdekében korrekciós faktorokat határoztunk meg, melyet egy egységnyi SSI változásakor figyelembe kell venni az OCT angiográfiás paraméterek összehasonlítása során. Egy egységnyi SSI változásra számolt korrekciós faktor a 3x3 mm-es VD tekintetében 0,22 % (95% CI: 0,20 – 0,24%; $p<0,001$), a parafovealis VD esetében 0,23%

(95% CI: 0,21 – 0,26%; $p < 0,001$), míg a FAZ nagyságára nézve $-0,001 \text{ mm}^2$ (95% CI: $-0,001 – 0,002 \text{ mm}^2$; $p = 0,001$).

Végül a képminőség hatásának vizsgálatát követően, a macula oedema mérési eredményeket befolyásoló hatását is megvizsgáltuk. Többváltozós regressziós modellben a macula oedema jelenléte szignifikáns hatással volt a VD értékére a leképezés teljes $3 \times 3 \text{ mm}$ -es területét ($-1,63\%$, 95% CI: $-1,32 – -1,95\%$, $p = 0,000$), a parafovealis VD-t ($-2,07\%$, 95% CI: $-1,88 – -2,27\%$, $p = 0,000$) és a FAZ területét ($+0,017 \text{ mm}^2$; 95% CI: $0,006 – 0,027 \text{ mm}^2$, $p = 0,002$) nézve, függetlenül a képminőség hatásától.



23. ábra: Diabetese beteg három egymást követően (1–2–3.) készült keresztmetszeti B-scan- és *en face* OCT angiográfias felvételei a felszíni kapilláris érhálózat megjelenítésével. Saját készítésű ábra (275). Rövidítések: SSI: jelerősségi index, CRT: centrális retinavastagság, OCTA: optikai koherencia angiográfia, FAZ: fovealis avascularis zóna, VD: kapilláris érsűrűség



24. ábra: A képmínőség (jelerősség) hatása az érsűrűségi értékekre (A,B) és a foveális avascularis zóna nagyságára (C). Az OCT angiográfias paraméterek mérési hibáinak ábrázolása az SSI függvényében (D–F). A képmínőség növekedésével a mérések ismételtetősége javul. Saját készítésű ábra (275). Rövidítések: OCT: optikai koherencia tomográfia, SSI: jelerősség

6. Megbeszélés

Tanulmányunkban a csökkent kapilláris érsűrűség diabeteses betegekben szignifikáns összefüggést mutatott a látásromlás- és a diabeteses retinopathia megjelenésének valószínűségével. Eredményeink azt mutatják, hogy az OCT angiográfiás paraméterek prognosztikai biomarkerként szolgálhatnak a diabeteses retinopathia korai megjelenésének- és a látóélesség csökkenésének előrejelzéséhez.

Vizsgálatunkban a kapilláris érsűrűség 1%-os csökkenése 24%-kal növelte a non-proliferatív diabeteses retinopathia megjelenésének kockázatát, és ez az összefüggés erősen szignifikáns maradt a legfontosabb szisztémás rizikófaktorok és szemészeti tényezők kontrollálását követően is. Míg a diabetes fennállási ideje, az inzulin terápia, a HbA1c szint és a dyslipidaemia a diabeteses retinopathia kialakulásának egyaránt szignifikáns prediktív tényezői voltak, addig az életkor, a hypertonia, a szemtengelyhossz és a diabeteses retinopathia megjelenése között nem találtunk szignifikáns kapcsolatot. Korábbi tanulmányokkal összhangban, a csökkent kapilláris érsűrűség és a diabeteses retinopathia jelenléte között összefüggést találtunk a szisztémás és a szemészeti befolyásoló tényezők kontrollálásával (116).

Előzetes vizsgálatok eredményeit megerősítve azt találtuk, hogy a fovealis avascularis zóna területe szignifikánsan nagyobb, míg a felszíni kapilláris érsűrűség szignifikánsan alacsonyabb diabeteses betegekben a kontroll személyekhez viszonyítva. Ráadásul, a kapilláris érsűrűség szignifikáns csökkenése már a diabeteses retinopathia kialakulása előtt megfigyelhető a diabeteses szemekben a kontroll szemekhez viszonyítva (108, 127, 128). Az a megfigyelés, miszerint az életkor előrehaladtával a macula véráramlása csökken, szintén összhangban áll korábbi tanulmányok eredményeivel (65, 69).

Ugyanakkor elsőként írtuk le, hogy csökkent kapilláris érsűrűség esetén a diabeteses retinopathia megjelenésének nagyobb az esélye, függetlenül a legfontosabb szisztémás rizikófaktorok és a szemtengelyhossz hatásától. A diabeteses retinopathia kialakulásának várható valószínűsége a diabetes időtartamának növekedésével szignifikánsan nagyobb, ha a kapilláris érsűrűségi érték 50%-nál alacsonyabb. Ezekben a szemekben a diabeteses retinopathia megjelenésének esélye 4,5-ször magasabb az 50% fölötti kapilláris érsűrűségű szemekhez viszonyítva. Ennek következtében ezen betegeknél a diabeteses

retinopathia hamarabb alakul ki, így szorosabb követésre van szükségük ahhoz, hogy a megfelelő és időben történő ellátásban részesüljenek.

Tanulmányunkban a diabeteses csoport szignifikánsan több hypertoniával és dyslipidaemiával rendelkező személyt tartalmazott, mint a kontroll csoport. Ugyanakkor a diabeteses retinopathia kialakulásának rizikófaktorait—HbA1c, hypertonia, inzulin terápia, dyslipidaemia—kontroll alatt tartva a diabetes fennállási ideje szignifikáns összefüggést mutatott a csökkent kapilláris érsűrűséggel. Ezen megfigyelést, miszerint diabeteses betegekben a kapilláris érsűrűség a diabetes fennállási idejével csökken, szintén elsőként közöltük. A szisztémás rizikófaktorokon kívül vizsgálatunkban a szentengelyhossz OCT angiográfiás paraméterekre gyakorolt hatását is figyelembe vettük, mivel korábbi tanulmányok azt találták, hogy a FAZ nagyságát, a kapilláris érsűrűséget és a diabeteses retinopathia kialakulását egyaránt befolyásolja a szentengelyhossz (276, 277).

A vizsgálatban minden beteg mindkét szemének adatai elemzésre kerültek, így a szisztémás rizikó faktorok hatását szimultán értékeltük a két szem kapilláris érhálózatának integritására és a diabeteses retinopathia kialakulására. Noha a szemészeti klinikai tanulmányokban gyakori a betegek egy szemének a vizsgálata, azonban a beteg mindkét szemének bevonásával egy kétoldali, aszimmetrikus és progresszív lefolyású betegség—jelen esetben a diabeteses retinopathia—jobban jellemezhető. Mindkét szem adatait felhasználva lehetővé válik a személyen belüli (inter-eye) korreláció figyelembe vétele, mely a statisztikai elemzések pontosságát, és így a következtetések helytállóságát növeli.

Eredményeink azt igazolták, hogy nemcsak a klinikailag kimutatható diabeteses retinopathia kialakulásának a kockázata magasabb az alacsony kapilláris érsűrűséggel rendelkező szemek esetén, hanem ezekben a szemekben a látóélesség csökkenés (<0,8) is háromszor nagyobb eséllyel következik be, a szisztémás rizikó faktorok és a szemészeti tényezők hatását figyelembe véve. Noha vizsgálatunkban csökkent kapilláris érsűrűség esetén a látásromlás kockázata nagyobb volt, a retinális kisércárosodás és a látóélesség közötti összefüggést nem lehetett megállapítani. Korábbi tanulmányok a FAZ nagysága és a legjobb korrigált látóélesség (best corrected visual acuity, BCVA), valamint a papillo-maculáris ischaemia és a BCVA között szignifikáns korrelációt figyeltek meg

fluoreszcein angiográfiás felvételek értékelésével (278, 279). Egy másik, OCT angiográfiával végzett vizsgálatban a perifovealis vérkeringést számszerűsítő non-perfúziós index szignifikáns összefüggést mutatott a diabeteses retinopathiahoz társuló látásromlással (104). Megjegyzendő, hogy egyik korábbi tanulmány sem vette figyelembe a további rizikófaktorok hatásait, beleértve a diabetes fennállási idejét a látóélességre.

Vizsgálatunkban tehát megállapítottuk, hogy az OCT angiográfia alkalmas a diabeteses kisértékesedés korai felismerésére és a diabeteses retinopathia megjelenésének előrejelzésére. Az OCT angiográfia diabeteses betegek követésében való alkalmazásához azonban elengedhetetlen a műszer megbízhatóságának ismerete; emiatt tanulmányunk további részében az OCT angiográfiás paraméterek viziten belüli ismételhetőségét és vizitek közötti reprodukálhatóságát vizsgáltuk ezen populációban.

Eredményeink azt mutatták, hogy a mérések variabilitása mind a viziten belül, mind a vizitek között lényegesen nagyobb a fovealis avascularis zóna nagyságát nézve a macula kapilláris érsűrűségi értékeihez képest. Ezenkívül a maculaödémával rendelkező szemekben, a FAZ méréseinek ismételhetősége szignifikánsan rosszabb volt a macula oedema nélküli szemekhez viszonyítva; azonban a macula oedema jelenléte nem befolyásolta az érsűrűségi mérések ismételhetőségét.

Tanulmányunkban diabeteses betegekben az OCT angiográfiás paraméterek reprodukálhatóságának számszerűsítésével azt találtuk, hogy a kapilláris érsűrűség egy jobban reprodukálható paraméter, mint a fovealis avascularis zóna nagysága. Ez a megfigyelés arra enged következtetni, hogy a microvascularis eltérések diabeteses populációban történő értékelésében a kapilláris érsűrűség vizsgálata előnyösebb.

Hasonlóan az egészséges személyeket vizsgáló korábbi tanulmányokhoz megfigyeltük, hogy az OCT angiográfiás mérések viziten belüli ismételhetősége és vizitek közötti reprodukálhatósága kiváló ugyanazon személy esetén. Vizsgálatunkban kimutattuk, hogy diabeteses betegekben az OCT angiográfiás mérések viziten belüli ismételhetősége és vizitek közötti reprodukálhatósága hasonlóak, azonban a FAZ viziten belüli- és viziten kívüli CV értékei magasabbak voltak a kapilláris érsűrűség CV értékéhez képest.

Ezenkívül az OCT angiográfiás mérések további jellemzésére kiszámoltuk az ismételhetőségi együtthatót (repeatability coefficient, CR), melynek számszerű értéke

közvetlenül használható a diabeteses betegek követésében. Az ismételhetőségi együtttható az OCT angiográfiás paraméterek azon legkisebb változását jelenti a mérések összehasonlításakor, mely a paraméterben bekövetkező valódi változásnak felel meg (271, 280). A mérési hiba értékelésében a CR meghatározása előnyösebb, mint az ICC értéke (271, 272). Tanulmányunkban a kapilláris érsűrűség CR értékei hasonlóak voltak a leképezés teljes területén ($\pm 4,53\%$) és a parafovealis gyűrűben ($\pm 4,73\%$). A CR ($\pm 4,53\%$) azt jelenti, hogy egy diabeteses beteg vizsgálatakor a maculatájáról készített 3x3 mm-es felvételek összehasonlításánál a kapilláris érsűrűségben minimum 4,53%-os változásnak kell bekövetkeznie ahhoz, hogy 95%-ban biztosra mondhassuk, hogy a diabeteses kisértékesedésben progresszió történt. A 4,53%-nál kisebb változás egyszerűen az OCTA mérési hibájának tudható be, mivel a készülék nem képes megbízhatóan kimutatni az érsűrűségben történő 4,53%-nál kevesebb változást. Eredményeink összhangban állnak egy korábbi, egészséges személyeket vizsgáló tanulmány megfigyeléseivel, melyben a kapilláris érsűrűség ismételt méréseinek CR értéke a 3x3 mm-es OCT angiogramokon a leképezés teljes területében 4,1% – 4,64%, míg a parafovealis régióban 4,4 – 4,85% volt (125, 280).

Előző tanulmányok eredményeit megerősítve megállapítottuk, hogy a kapilláris érsűrűségi mérések variabilitása szignifikáns összefüggésben áll a képminőségi mutató (SSI értékek) variabilitásával (125). Megállapítottuk azt is, hogy a képminőség a maculaödémával járó szemekben szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a macula oedema nélküli szemekben; azonban a képminőség viziten belüli- és vizitek közötti variabilitását a macula oedema jelenléte nem befolyásolta.

A műszer mérési hibájának ismerete különösen fontos a retinális elváltozások korai szakaszban történő kimutatásában és a betegek követésében egyaránt (281, 282). Ezen túlmenően az OCT angiográfiával végzett klinikai vizsgálatok megtervezése során a mérések ismételhetőségének ismerete elengedhetetlen a mintanagyság kalkulációjához. A mérések ismételhetősége (repeatability) az azonos személyen, azonos körülmények között végzett ismételt mérések variabilitását fejezi ki, és a klinikai vizsgálmódszerek alkalmazásában rendkívül fontos tényező. Az ismételhetőség megállapításához a mérések elvégzése ugyanazon személyen, azonos műszerrel, rövid időn belül kell hogy történjen, így a vizsgált paraméter állandónak tekinthető, és a mérések variabilitása csak a mérési folyamat hibájának tudható be. A mérések reprodukálhatósága (reproducibility)

ugyanazon személy, eltérő körülmények (különböző időpont/műszer/vizsgáló) között végzett ismételt méréseinek variabilitását tükrözi. Tanulmányunkban az első vizsgálat alkalmával készített OCT angiográfiás mérések a viziten belüli ismételhetőséget, míg a második vizsgálat során készült mérések—mely körülbelül egy hónappal az első vizitet követően történt—a vizitek közötti reprodukálhatóságot jellemezték. A vizitek között eltelt idő a diabeteses betegek átlagos követési intervallumának felelt meg, ami az intravitreális anti-VEGF injekciók gyakoriságát is tükrözi. Mindezek alapján véleményünk szerint eredményeink az OCT angiográfiás paraméterek ismételhetőségéről a diabeteses populációra általánosíthatóak, és ezen betegek klinikai ellátását segíthetik.

Az a tény, hogy a kapilláris érsűrűségi értékek ismételhetőségét nem befolyásolta a macula oedema jelenléte, alátámasztja a feltételezést, miszerint a kisérkárosodás progressziója a non-proliferatív diabeteses retinopathia bármely stádiumában értékelhető OCT angiográfiával. Mindazonáltal további tanulmányok szükségesek annak megítélésére, hogy az OCT angiográfiás mérések vizitek közötti reprodukálhatósága javítható-e a vizitek során egymást követő mérések átlagértékeinek felhasználásával.

A mérési hibát befolyásolja a felvételek képminősége. A képminőségi mutató az Optovue készülékek esetén a jelerősségi index (SSI), melyet a szoftver a reflektálódó OCT jel intenzitásából származtat. Magasabb jelintenzitású (képminőségű) felvételeknél a retina rétegeinek szegmentálása pontosabb, mely javítja a vastagsági paraméterek ismételhetőségét (264, 265). Alacsonyabb képminőségű felvételek esetén egészséges személyekben az OCT angiográfiás mérések csökkent ismételhetőségét figyelték meg (25, 283). Diabeteses betegekben a képminőség OCT angiográfiás paramétereire gyakorolt hatását még nem vizsgálták, melynek ismerete azonban rendkívül fontos a kisérkárosodás valódi progressziójának megítélése szempontjából.

Tanulmányunk további célkitűzései között szerepelt, hogy meghatározzuk a képminőség hatását az OCT angiográfiás paraméterek ismételhetőségére diabeteses betegekben. Eredményeink szerint az alacsonyabb képminőségű felvételek mérési hibája lényegesen nagyobb, mint a jobb képminőségű felvételeké. Azt is megállapítottuk, hogy a mérések ismételhetősége a kapilláris érsűrűséget nézve sokkal jobb, mint a fovealis avascularis zóna ismételhetősége. Ezen észrevételek az OCT angiográfia klinikai gyakorlatba történő bevezetéséhez alapvető fontosságúak, hiszen a képminőségnek a mérések

ismételhetőségére kifejtett hatásának ismerete rendkívül fontos a felvételek összehasonlítása során ahhoz, hogy a valós progresszió megállapíthassuk.

Vizsgálatunkban az SSI értékek és az OCT angiográfias paraméterek értékei közötti korrelációt elemeztük annak meghatározására, hogy a képminőség mennyiben befolyásolja az OCT angiográfias méréseket. Mivel az OCT angiográfias paraméterek értékeinek—ugyanarról a szemről, rövid idő alatt, egymást követően készült felvételek esetén—állandónak kell lenniük, ezen összefüggés kizárólag az SSI hatását jelzi az OCT angiográfias mérésekre. Korábbi tanulmányokkal összehangban, a mérések megbízhatósága tanulmányunkban is kiválóan bizonyult (284).

A különböző képminőségű felvételek összehasonlításához korrekciós faktort határoztunk meg mind a felszíni kapilláris érsűrűség értékeire, mind a fovealis avascularis zóna nagyságára nézve, melyet minden egység SSI változásakor figyelembe kell vennünk. A kapilláris érsűrűsége számolt 0,22% korrekciós faktor azt jelenti, hogy a jelerősség (SSI) 10 egységnyi változása 2,2%-os érsűrűség változással jár. Az SSI és a VD között—még jó képminőségű felvételek esetén is—fennálló jelentős korreláció miatt az SSI figyelembe vétele javasolt a képek összehasonlítása során a diabeteses kisércárosodás valós progressziójának megítélésére. Tanulmányunk ezen részének elsődleges célja az volt, hogy felmérjük a képminőségnek az OCT angiográfia megbízhatóságára gyakorolt hatását a retinális kisércárosodás kimutatásában, ezzel mind a szűrést, mind a progresszió értékelését pontosabbá téve.

A klinikai gyakorlatban a képminőség csökkenése leggyakrabban a lencsehomályoknak vagy egyéb tényezőknek tulajdonítható, mint a könnyfilm megszakadása, az üvegtesti borúságok, a beteg kooperációs képessége, valamint a vizsgáló gyakorlottsága. Amikor ezen tényezők műtermékek megjelenését eredményezik—mint mozgási műtermékek, árnyékolási műtermékek, szegmentációs hibák, jel/zaj arány csökkenése—a felvételeket általában kizárják az OCT angiográfias paraméterek kvantitatív értékeléséből. Ugyanakkor, a látványos műtermék nélküli, viszont alacsonyabb képminőségű felvételeket gyakran elfogadják, amennyiben a képminőségi index az ajánlott határértéket meghaladja. Vizsgálatunkban megállapítottuk, hogy a képminőség-csökkenés okától függetlenül, a felvételek minőségének jelentős hatása van a kvantitatív OCT angiográfias

paraméterek értékeire, melyet figyelembe kell venni az OCT angiográfiás felvételek értékelésekor.

Korábbi közlemények leírták, hogy az SSI értéke miként befolyásolja az OCT felvételek kvantitatív paramétereit. Az OCT szoftver algoritmusai a vizsgált struktúrák belső és külső határait azok reflektivitása alapján különítik el (264). A törőközegek borúsága-, az úszkáló homályok- és a szemmozgások okozta műtermékek szegmentációs hibákhoz és a mérések variabilitásának növekedéséhez vezethetnek. Számos vizsgálat igazolta, hogy a magasabb jelerősségi értékek a retina rétegeinek vastagabb értékeivel társulnak mind TD-, mind FD-OCT készülékek esetén (75, 285-289).

A diabeteshez társuló szemfenéki elváltozásokat korábban főként a látható vascularis eltérésekkel azonosították. Az OCT angiográfia megjelenésével új lehetőség nyílik a finom kisércárosodás kimutatására már a szemfenéki vizsgálaton észrevehető elváltozások megjelenése előtt is, így hasznos képalkotó eszköz lehet a diabeteses kisércárosodás korai fázisban történő értékelésében és a betegek követésében. Az AngioVue készülék AngioAnalytics szoftvere lehetővé teszi a vérkeringés objektív megítélését, a kapilláris érsűrűség százalékos értékének és a fovealis avascularis zóna nagyságának kiszámításával. Vizsgálatainkban a maculatájáról készített 3x3 mm-es leképezési területet választottunk, mivel ez a méret nyújtja a legjobb felbontású felvételeket a jelenlegi OCTA készülékek esetén; az ennél nagyobb méretű OCT angiogramok felbontása egyre csökken. Az OCTA paramétereket a felszíni kapilláris érhálózat szintjében értékeltük, mivel projekció kiszűrő szoftver hiányában a mélyebb kapilláris rétegekben megjelenő projekciós műtermékek jelenléte azok téves értékelését vonhatja maga után (83, 290).

Tanulmányaink gyengesége, hogy adatainkat egyetlen központból vett betegcsoportból nyertük, ami korlátozhatja eredményeink más populációkra történő általánosítását. Mindazonáltal feltételezzük, hogy—tekintettel a vizsgálatba bevont betegek nagy elemszámára és a diabeteses kisércárosodás kialakulásában szerepet játszó szisztémás- és szemészeti rizikó faktorok kontrollálására—, vizsgálatunk következtetéseit megalapozottak. Mivel tanulmányunk nem követéses vizsgálat volt, eredményeink alapján nem lehet egyértelműen meghatározni az ok-okozati összefüggéseket a kapilláris érsűrűség, valamint a diabeteses retinopathia kialakulása és a látóélesség között.

Vizsgálatunk további gyengesége, hogy nem állt rendelkezésünkre adat a résztvevők tápláltsági állapotáról, valamint cardiovascularis- és nem cardiovascularis betegségeiről, melyek szintén szerepet játszhatnak a retinális kisércárosodás kialakulásában. Noha ezen információk hozzájárultak volna a kapilláris érsűrűség, valamint a diabeteses retinopathia és a látóélesség közötti kapcsolat tisztázásához, tanulmányunk elsődleges célja a retinális kisércárosodás mértékének vizsgálata volt, amely által a betegek szűrése és a progresszió megítélése hatékonyabbá tehető.

Az a tény, hogy a retinális kapilláris érsűrűség csökkenése összefüggésben állt a diabeteses retinopathia megjelenésének fokozott kockázatával, alátámasztja a feltételezést, miszerint a retinopathia progressziója a kapilláris érsűrűség értékelésével pontosabban megjósolható, mint a szisztémás rizikófaktorok által. Ugyanakkor további követéses vizsgálatok szükségesek a kapilláris érsűrűség és a diabeteses retinopathia kialakulása közötti összefüggés tisztázása céljából. A kapilláris érsűrűség mérése diabeteses betegekben megbízható paraméternek bizonyult, azonban a felvételek értelmezésekor a képminőség hatását mindig szem előtt kell tartanunk. Tekintettel arra, hogy magasabb SSI értékek esetén a mérések ismételhősége jobb, az SSI korrekciós modell segítséget nyújthat a klinikusoknak a diabeteses kisércárosodás progressziójának követésében és a valós változások megítélésében.

7. Következtetések

Vizsgálatunkban elsőként bizonyítottuk, hogy cukorbeteg diabeteses retinopathiát nem mutató szemeknek OCT angiográfiás leképezése során meghatározott felszíni retinális kapilláris érsűrűség csökkenése biomarkerként szolgálhat a klinikailag detektálható diabeteses retinopathia megjelenésére. Kimutattuk, hogy függetlenül a szisztémás rizikófaktorok hatásától azokban a diabeteses szemekben, ahol a kapilláris érsűrűség 50% alatti, közel ötször nagyobb a diabeteses retinopathia- és 3-szor nagyobb a látásromlás kialakulásának valószínűsége, mint azokban a szemekben, ahol a kapilláris érsűrűség 50% felett van. Megállapítottuk továbbá, hogy diabeteses személyekben a retina kapilláris érsűrűsége a diabetes fennállási idejével arányosan csökken, kontroll alatt tartva a diabeteses retinopathia legfontosabb rizikófaktorainak hatását.

Eredményeink igazolták, hogy az OCT angiográfiás mérések kapilláris érsűrűségi értékei kiválóan reprodukálható paraméterek diabeteses betegekben, melyből adódóan az OCT angiográfia megbízható vizsgálómódszer a diabeteses kisércárosodás kimutatására; továbbá hasznos eszköz lehet ezen betegeknél a retinopathia követésében. Számításaink szerint a retinális kapilláris érsűrűség mérési hibája 4,5%-nak adódott; mely alapján a követéses vizsgálatok során a felvételek összehasonlításakor a kapilláris érsűrűség 4,5%-nál nagyobb változása esetén lehet 95%-os bizonyossággal kijelenteni, hogy a retina kapilláris keringésében valós változás következett be.

Végezetül kimutattuk, hogy az OCT angiográfiás paramétereknek mind a reprodukálhatósága, mind az értéke függ a leképezés minőségétől. Jobb képminőség esetén a mérési hiba csökken, illetve a kapilláris denzitás számított értéke magasabb, mint a gyenge képminőséggel jellemezhető képekből számolt értékek. Eredményeink alapján az Optovue AngioVue készülék SSI értékében bekövetkező minden egység változáskor 0,22%-os korrekciós faktort érdemes figyelembe venni ahhoz, hogy az eltérő képminőséggel rendelkező felvételek összehasonlításakor a retinális érsűrűségben bekövetkező valós változásokat értékelhessük.

8. Összefoglalás

Az OCT angiográfia alkalmazása a klinikai gyakorlatban csupán néhány éves múltat tekint vissza hazánkban és a világon egyaránt. Legfőbb előnyei közé tartozik, hogy a retinális és a chorioideális vérkeringést nem invazív módon és az érhálózatok elkülönített vizsgálatával képes megjeleníteni. Lévén a vizsgálat gyors és kockázatmentes, a betegek számára kevésbé megterhelő, így a szemfenéki keringési betegségek szűrésére és követésére kiválóan alkalmazható módszer. A diabeteses retinopathia a megelőzhető vakság egyik vezető oka a világon. A betegség szűrésével és időben történő felismerésével a progresszió lassítható, a látásromlást okozó szövödmények kialakulása megelőzhető. Tanulmányunkban korábbi vizsgálatok eredményeit kiegészítve megállapítottuk, hogy az OCT angiográfiával mért kapilláris érsűrűség csökkenése esetén fokozott a kockázat a diabeteses retinopathia és a látásromlás kialakulására, így ezen paraméter prediktív értékkel bír a diabetes szemészeti szövödményeinek megjelenésére. Eredményeink szerint az OCT angiográfiás mérések megbízhatósága diabeteses betegekben kiváló, ugyanakkor a retina vérkeringését jellemző paraméterek közül a kapilláris érsűrűség jobban reprodukálható, mint a fovealis avascularis zóna területe. Eredményeink rávilágítanak a felvételek képminőségének fontosságára az OCT angiográfiás paraméterek helyes értelmezésében, ugyanis jobb képminőség esetén a mért adatok megbízhatósága is javul. Összességében elmondhatjuk, hogy a retinális érhálózat OCT angiográfia alapú vizsgálata alkalmas lehet a diabeteses retinopathia kialakulására fokozottabb kockázattal rendelkező betegek elkülönítésére, lehetővé téve ezen betegek szorosabb ellenőrzését. A diabeteses betegek retinális kisércárosodásának megítélésében és követésében az OCT angiográfia egy megbízható módszer, azonban a felvételek értékelésekor a képminőségnek az OCT angiográfiás mérésekre kifejtett hatását mindig szem előtt kell tartanunk és szükség esetén korrekciós faktorokat kell alkalmaznunk ahhoz, hogy a retinális vérkeringésben bekövetkező valós változásokat megállapíthassuk.

9. Summary

The use of OCT angiography has been present in clinical practice for only a few years both in Hungary and globally. The major advances offered by OCTA have been its non-invasive nature and the ability to visualize separately the different retinal and choroidal vasculature. Given that OCTA is a fast and risk-free examination, it is an excellent method for screening and monitoring vascular diseases. Diabetic retinopathy is one of the leading causes of preventable blindness in the world. By screening and early recognition of the disease, progression can be slowed and vision-threatening complications can be prevented. In our study, extending the results of previous studies we found that a reduction in retinal vessel density measured by OCT angiography is associated with a substantial risk of developing diabetic retinopathy and decreased visual acuity; consequently, this parameter has a predictive value for the appearance of ophthalmic complications of diabetes. According to our results, the reliability of OCTA measurements in diabetic patients is excellent; however, among the parameters characterizing retinal circulation, capillary vessel density is more reproducible than the area of the foveal avascular zone. Furthermore, we demonstrated that the reliability of OCT angiographic measurements in diabetic patients is excellent; however, vessel density proved to be a more reproducible parameter than the foveal avascular zone area. Our results highlight the importance of image quality of OCT angiograms for accurate interpretation of OCTA parameters, as the reliability of measured data also improves with better image quality. In summary, the evaluation of retinal vasculature using OCT angiography might be suitable for identifying patients at increased risk for developing diabetic retinopathy, allowing for closer monitoring of these patients. OCT angiography is a reliable method for assessing and monitoring retinal microvascular alterations in diabetic patients, however, the effect of image quality on OCT angiographic measurements should always be considered and, if necessary, correction factors should be applied to detecting true changes in retinal circulation.

10. Irodalomjegyzék

1. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. (1991) Optical coherence tomography. *Science*, 254: 1178-1181.
2. Fujimoto JG. (2003) Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol*, 21: 1361-1367.
3. Lopez-Saez MP, Ordoqui E, Tornero P, Baeza A, Sainza T, Zubeldia JM, Baeza ML. (1998) Fluorescein-induced allergic reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 81: 428-430.
4. Musa F, Muen WJ, Hancock R, Clark D. (2006) Adverse effects of fluorescein angiography in hypertensive and elderly patients. *Acta Ophthalmol Scand*, 84: 740-742.
5. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. (2018) Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res*, 64: 1-55.
6. Ang M, Baskaran M, Werkmeister RM, Chua J, Schmidl D, Aranha Dos Santos V, Garhofer G, Mehta JS, Schmetterer L. (2018) Anterior segment optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*, 66: 132-156.
7. Zhu D, Shen M, Jiang H, Li M, Wang MR, Wang Y, Ge L, Qu J, Wang J. (2011) Broadband superluminescent diode-based ultrahigh resolution optical coherence tomography for ophthalmic imaging. *J Biomed Opt*, 16: 126006.
8. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. (2000) Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia*, 2: 9-25.
9. Ibrahim MA, Sepah YJ, Symons RC, Channa R, Hatf E, Khwaja A, Bittencourt M, Heo J, Do DV, Nguyen QD. (2012) Spectral- and time-domain optical coherence tomography measurements of macular thickness in normal eyes and in eyes with diabetic macular edema. *Eye (Lond)*, 26: 454-462.

10. Wojtkowski M, Bajraszewski T, Gorczynska I, Targowski P, Kowalczyk A, Wasilewski W, Radzewicz C. (2004) Ophthalmic imaging by spectral optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 138: 412-419.
11. de Boer JF, Cense B, Park BH, Pierce MC, Tearney GJ, Bouma BE. (2003) Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography. *Opt Lett*, 28: 2067-2069.
12. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. (2008) Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 146: 496-500.
13. Sezer T, Altinisik M, Koytak IA, Ozdemir MH. (2016) The choroid and optical coherence tomography. *Turk J Ophthalmol*, 46: 30-37.
14. Adhi M, Liu JJ, Qavi AH, Grulkowski I, Lu CD, Mohler KJ, Ferrara D, Kraus MF, Baumal CR, Witkin AJ, Waheed NK, Hornegger J, Fujimoto JG, Duker JS. (2014) Choroidal analysis in healthy eyes using swept-source optical coherence tomography compared to spectral domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 157: 1272-1281.e1271.
15. Kishi S. (2016) Impact of swept source optical coherence tomography on ophthalmology. *Taiwan J Ophthalmol*, 6: 58-68.
16. Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF, International nomenclature for optical coherence tomography P. (2014) Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN*OCT consensus. *Ophthalmology*, 121: 1572-1578.
17. Brown DM, Regillo CD. (2007) Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. *Am J Ophthalmol*, 144: 627-637.
18. Haouchine B, Massin P, Tadayoni R, Erginay A, Gaudric A. (2004) Diagnosis of macular pseudoholes and lamellar macular holes by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 138: 732-739.
19. Voo I, Mavrofrides EC, Puliafito CA. (2004) Clinical applications of optical coherence tomography for the diagnosis and management of macular diseases. *Ophthalmol Clin North Am*, 17: 21-31.

20. Garas A, Vargha P, Hollo G. (2010) Reproducibility of retinal nerve fiber layer and macular thickness measurement with the RTVue-100 optical coherence tomograph. *Ophthalmology*, 117: 738-746.
21. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, Qiu K, Liu S, Li H, Xu G, Fan N, Pang CP, Tse KK, Lam DS. (2010) Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma: a study on optical coherence tomography guided progression analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51: 217-222.
22. Chen Z, Milner TE, Srinivas S, Wang X, Malekafzali A, van Gemert MJC, Nelson JS. (1997) Noninvasive imaging of in vivo blood flow velocity using optical Doppler tomography. *Optics Letters*, 22: 1119-1121.
23. White B, Pierce M, Nassif N, Cense B, Park B, Tearney G, Bouma B, Chen T, de Boer J. (2003) In vivo dynamic human retinal blood flow imaging using ultra-high-speed spectral domain optical coherence tomography. *Opt Express*, 11: 3490-3497.
24. Makita S, Hong Y, Yamanari M, Yatagai T, Yasuno Y. (2006) Optical coherence angiography. *Opt Express*, 14: 7821-7840.
25. Gao SS, Jia Y, Zhang M, Su JP, Liu G, Hwang TS, Bailey ST, Huang D. (2016) Optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 57: OCT27-36.
26. Fingler J, Zawadzki RJ, Werner JS, Schwartz D, Fraser SE. (2009) Volumetric microvascular imaging of human retina using optical coherence tomography with a novel motion contrast technique. *Opt Express*, 17: 22190-22200.
27. Kim DY, Fingler J, Werner JS, Schwartz DM, Fraser SE, Zawadzki RJ. (2011) In vivo volumetric imaging of human retinal circulation with phase-variance optical coherence tomography. *Biomed Opt Express*, 2: 1504-1513.
28. Barton J, Stromski S. (2005) Flow measurement without phase information in optical coherence tomography images. *Opt Express*, 13: 5234-5239.
29. Motaghianezam R, Fraser S. (2012) Logarithmic intensity and speckle-based motion contrast methods for human retinal vasculature visualization using swept source optical coherence tomography. *Biomed Opt Express*, 3: 503-521.

30. Mariampillai A, Standish BA, Moriyama EH, Khurana M, Munce NR, Leung MK, Jiang J, Cable A, Wilson BC, Vitkin IA, Yang VX. (2008) Speckle variance detection of microvasculature using swept-source optical coherence tomography. *Opt Lett*, 33: 1530-1532.
31. Enfield J, Jonathan E, Leahy M. (2011) In vivo imaging of the microcirculation of the volar forearm using correlation mapping optical coherence tomography (cmOCT). *Biomed Opt Express*, 2: 1184-1193.
32. Jia Y, Tan O, Tokayer J, Potsaid B, Wang Y, Liu JJ, Kraus MF, Subhash H, Fujimoto JG, Hornegger J, Huang D. (2012) Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*, 20: 4710-4725.
33. Coscas G, Lupidi M, Coscas F. (2016) Heidelberg Spectralis optical coherence tomography angiography: Technical Aspects. *Dev Ophthalmol*, 56: 1-5.
34. Stanga PE, Tsamis E, Papayannis A, Stringa F, Cole T, Jalil A. (2016) Swept-Source optical coherence tomography angio (Topcon Corp, Japan): Technology review. *Dev Ophthalmol*, 56: 13-17.
35. An L, Wang RK. (2008) In vivo volumetric imaging of vascular perfusion within human retina and choroids with optical micro-angiography. *Opt Express*, 16: 11438-11452.
36. Schneider M. Az optikai koherencia tomográfia elvi alapjai. In: Récsán Z, Nagy ZZ (szerk.) (2018) *Optikai koherencia tomográfia a Szemészetben*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 7-16.
37. Borrelli E, Sadda SR, Uji A, Querques G. (2019) Pearls and pitfalls of optical coherence tomography angiography imaging: A review. *Ophthalmol Ther*, 8: 215-226.
38. Novais EA, Adhi M, Moulton EM, Louzada RN, Cole ED, Husvogt L, Lee B, Dang S, Regatieri CV, Witkin AJ, Bauman CR, Hornegger J, Jayaraman V, Fujimoto JG, Duker JS, Waheed NK. (2016) Choroidal neovascularization analyzed on ultrahigh-speed swept-source optical coherence tomography angiography

- compared to spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol*, 164: 80-88.
39. Li XX, Wu W, Zhou H, Deng JJ, Zhao MY, Qian TW, Yan C, Xu X, Yu SQ. (2018) A quantitative comparison of five optical coherence tomography angiography systems in clinical performance. *Int J Ophthalmol*, 11: 1784-1795.
 40. Munk MR, Giannakaki-Zimmermann H, Berger L, Huf W, Ebnetter A, Wolf S, Zinkernagel MS. (2017) OCT-angiography: A qualitative and quantitative comparison of 4 OCT-A devices. *PLoS One*, 12: e0177059.
 41. Cimmino M, Buosi P, Forlizzi V, Chuang J, Gargurevich B. (2019) Microsurgical anatomy of the central retinal artery. *WORLD NEUROSURGERY*, 1: e16.
 42. Cicinelli MV, Carnevali A, Rabiolo A, Querques L, Zucchiatti I, Scordia V, Bandello F, Querques G. (2017) Clinical spectrum of macular-foveal capillaries evaluated with optical coherence tomography angiography. *Retina*, 37: 436-443.
 43. Park JJ, Soetikno BT, Fawzi AA. (2016) Characterization of the middle capillary plexus using optical coherence tomography angiography in healthy and diabetic eyes. *Retina*, 36: 2039-2050.
 44. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, Bailey ST, Wilson DJ, Jia Y, Huang D. (2017) Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*, 7: 42201.
 45. Snodderly DM, Weinhaus RS, Choi JC. (1992) Neural-vascular relationships in central retina of macaque monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Neurosci*, 12: 1169-1193.
 46. Kornfield TE, Newman EA. (2014) Regulation of blood flow in the retinal trilaminar vascular network. *J Neurosci*, 34: 11504-11513.
 47. Nesper PL, Fawzi AA. (2018) Human parafoveal capillary vascular anatomy and connectivity revealed by optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 59: 3858-3867.
 48. Lupidi M, Cerquaglia A, Chhablani J, Fiore T, Singh SR, Cardillo Piccolino F, Corbucci R, Coscas F, Coscas G, Cagini C. (2018) Optical coherence tomography

- angiography in age-related macular degeneration: The game changer. *Eur J Ophthalmol*, 28: 349-357.
49. Spaide RF, Klancnik JM, Jr., Cooney MJ. (2015) Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*, 133: 45-50.
 50. Kafieh R, Rabbani H, Kermani S. (2013) A review of algorithms for segmentation of optical coherence tomography from retina. *J Med Signals Sens*, 3: 45-60.
 51. Rocholz R, Corvi F, Weichsel J, Schmidt S, Staurengi G. OCT angiography (OCTA) in retinal diagnostics. In: Bille JF (szerk.), *High resolution imaging in microscopy and ophthalmology: New frontiers in biomedical optics*. Cham (CH), 2019: 135-160.
 52. Kornblau IS, El-Annan JF. (2019) Adverse reactions to fluorescein angiography: A comprehensive review of the literature. *Surv Ophthalmol*, 64: 679-693.
 53. Witmer MT, Parlitsis G, Patel S, Kiss S. (2013) Comparison of ultra-widefield fluorescein angiography with the Heidelberg Spectralis((R)) noncontact ultra-widefield module versus the Optos((R)) Optomap((R)). *Clin Ophthalmol*, 7: 389-394.
 54. Matsunaga D, Yi J, Puliafito CA, Kashani AH. (2014) OCT angiography in healthy human subjects. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 45: 510-515.
 55. Stanga PE, Lim JJ, Hamilton P. (2003) Indocyanine green angiography in chorioretinal diseases: indications and interpretation: an evidence-based update. *Ophthalmology*, 110: 15-21; quiz 22-13.
 56. Zudaire E, Gambardella L, Kurcz C, Vermeren S. (2011) A computational tool for quantitative analysis of vascular networks. *PLoS One*, 6: e27385.
 57. Rabiolo A, Gelormini F, Sacconi R, Cicinelli MV, Triolo G, Bettin P, Nouri-Mahdavi K, Bandello F, Querques G. (2018) Comparison of methods to quantify macular and peripapillary vessel density in optical coherence tomography angiography. *PLoS One*, 13: e0205773.

58. Durbin MK, An L, Shemonski ND, Soares M, Santos T, Lopes M, Neves C, Cunha-Vaz J. (2017) Quantification of retinal microvascular density in optical coherence tomographic angiography images in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*, 135: 370-376.
59. Lavia C, Bonnin S, Maule M, Erginay A, Tadayoni R, Gaudric A. (2019) Vessel density of superficial, intermediate, and deep capillary plexuses using optical coherence tomography angiography. *Retina*, 39: 247-258.
60. Triolo G, Rabiolo A, Shemonski ND, Fard A, Di Matteo F, Sacconi R, Bettin P, Magazzeni S, Querques G, Vazquez LE, Barboni P, Bandello F. (2017) Optical coherence tomography angiography macular and peripapillary vessel perfusion density in healthy subjects, glaucoma suspects, and glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 58: 5713-5722.
61. Augstburger E, Zeboulon P, Keilani C, Baudouin C, Labbe A. (2018) Retinal and choroidal microvasculature in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: An optical coherence tomography angiography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 59: 870-877.
62. Lei J, Durbin MK, Shi Y, Uji A, Balasubramanian S, Baghdasaryan E, Al-Sheikh M, Sadda SR. (2017) Repeatability and reproducibility of superficial macular retinal vessel density measurements using optical coherence tomography angiography en face images. *JAMA Ophthalmol*, 135: 1092-1098.
63. Al-Sheikh M, Tepelus TC, Nazikyan T, Sadda SR. (2017) Repeatability of automated vessel density measurements using optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*, 101: 449-452.
64. Corvi F, Pellegrini M, Erba S, Cozzi M, Staurenghi G, Giani A. (2018) Reproducibility of vessel density, fractal dimension, and foveal avascular zone using 7 different optical coherence tomography angiography devices. *Am J Ophthalmol*, 186: 25-31.
65. Coscas F, Sellam A, Glacet-Bernard A, Jung C, Goudot M, Miere A, Souied EH. (2016) Normative data for vascular density in superficial and deep capillary

- plexuses of healthy adults assessed by optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 57: OCT211-223.
66. Bazvand F, Mirshahi R, Fadakar K, Faghihi H, Sabour S, Ghassemi F. (2017) The quantitative measurements of vascular density and flow area of optic nerve head using optical coherence tomography angiography. *J Glaucoma*, 26: 735-741.
 67. Wang Q, Chan S, Yang JY, You B, Wang YX, Jonas JB, Wei WB. (2016) Vascular density in retina and choriocapillaris as measured by optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol*, 168: 95-109.
 68. Borrelli E, Lonngi M, Balasubramanian S, Tepelus TC, Baghdasaryan E, Iafe NA, Pineles SL, Velez FG, Sarraf D, Sadda SR, Tsui I. (2019) Macular microvascular networks in healthy pediatric subjects. *Retina*, 39: 1216-1224.
 69. Yu J, Jiang C, Wang X, Zhu L, Gu R, Xu H, Jia Y, Huang D, Sun X. (2015) Macular perfusion in healthy Chinese: an optical coherence tomography angiogram study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 56: 3212-3217.
 70. Samara WA, Say EA, Khoo CT, Higgins TP, Magrath G, Ferenczy S, Shields CL. (2015) Correlation of foveal avascular zone size with foveal morphology in normal eyes using optical coherence tomography angiography. *Retina*, 35: 2188-2195.
 71. Czakó C, Tábori B, Sándor G, Horváth H, Kiss E, Tóth F, Nagy ZZ, Maka E. (2019) Egészséges gyermekek retinális vérkeringésének OCT-angiográfiás vizsgálata. *Szemészet*, 156: 61-65.
 72. Falavarjani KG, Iafe NA, Velez FG, Schwartz SD, Sadda SR, Sarraf D, Tsui I. (2017) Optical coherence tomography angiography of the fovea in children born preterm. *Retina*, 37: 2289-2294.
 73. Tan CS, Lim LW, Chow VS, Chay IW, Tan S, Cheong KX, Tan GT, Sadda SR. (2016) Optical coherence tomography angiography evaluation of the parafoveal vasculature and its relationship with ocular factors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 57: OCT224-234.
 74. Cheung CY, Li J, Yuan N, Lau GYL, Chan AYW, Lam A, Tang FY, Tham CC, Pang CP, Chen LJ, Yam JC. (2018) Quantitative retinal microvasculature in

- children using swept-source optical coherence tomography: the Hong Kong Children Eye Study. *Br J Ophthalmol*, doi:10.1136/bjophthalmol-2018-312413.
75. Huang Y, Gangaputra S, Lee KE, Narkar AR, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Danis RP. (2012) Signal quality assessment of retinal optical coherence tomography images. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53: 2133-2141.
 76. Yu JJ, Camino A, Liu L, Zhang X, Wang J, Gao SS, Jia Y, Huang D. (2019) Signal strength reduction effects in OCT angiography. *Ophthalmol Retina*, 3: 835-842.
 77. Tick S, Rossant F, Ghorbel I, Gaudric A, Sahel JA, Chaumet-Riffaud P, Paques M. (2011) Foveal shape and structure in a normal population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52: 5105-5110.
 78. Czakó C, Kovács I. (2019) Az OCT-angiográfia alkalmazása a diagnosztikában. *Szemészet*, 156: 305-310.
 79. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. (2015) Image artifacts in optical coherence tomography angiography. *Retina*, 35: 2163-2180.
 80. Borrelli E, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR. (2018) OCT angiography and evaluation of the choroid and choroidal vascular disorders. *Prog Retin Eye Res*, 67: 30-55.
 81. Enders C, Lang GE, Dreyhaupt J, Loidl M, Lang GK, Werner JU. (2019) Quantity and quality of image artifacts in optical coherence tomography angiography. *PLoS One*, 14: e0210505.
 82. Liu L, Gao SS, Bailey ST, Huang D, Li D, Jia Y. (2015) Automated choroidal neovascularization detection algorithm for optical coherence tomography angiography. *Biomed Opt Express*, 6: 3564-3576.
 83. Zhang M, Hwang TS, Campbell JP, Bailey ST, Wilson DJ, Huang D, Jia Y. (2016) Projection-resolved optical coherence tomographic angiography. *Biomed Opt Express*, 7: 816-828.
 84. Patel RC, Wang J, Hwang TS, Zhang M, Gao SS, Pennesi ME, Bailey ST, Lujan BJ, Wang X, Wilson DJ, Huang D, Jia Y. (2018) Plexus-specific detection of

- retinal vascular pathologic conditions with projection-resolved OCT angiography. *Ophthalmol Retina*, 2: 816-826.
85. Lauermann JL, Treder M, Heiduschka P, Clemens CR, Eter N, Alten F. (2017) Impact of eye-tracking technology on OCT-angiography imaging quality in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 255: 1535-1542.
 86. Camino A, Zhang M, Gao SS, Hwang TS, Sharma U, Wilson DJ, Huang D, Jia Y. (2016) Evaluation of artifact reduction in optical coherence tomography angiography with real-time tracking and motion correction technology. *Biomed Opt Express*, 7: 3905-3915.
 87. Hagag AM, Gao SS, Jia Y, Huang D. (2017) Optical coherence tomography angiography: Technical principles and clinical applications in ophthalmology. *Taiwan J Ophthalmol*, 7: 115-129.
 88. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. (2015) A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous*, 1: 5.
 89. Chalam KV, Sambhav K. (2016) Optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *J Ophthalmic Vis Res*, 11: 84-92.
 90. Wong TY, Cheung CM, Larsen M, Sharma S, Simo R. (2016) Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers*, 2: 16012.
 91. de Barros Garcia JMB, Isaac DLC, Avila M. (2017) Diabetic retinopathy and OCT angiography: clinical findings and future perspectives. *Int J Retina Vitreous*, 3: 14.
 92. Miwa Y, Murakami T, Suzuma K, Uji A, Yoshitake S, Fujimoto M, Yoshitake T, Tamura Y, Yoshimura N. (2016) Relationship between functional and structural changes in diabetic vessels in optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*, 6: 29064.
 93. Nentwich MM, Ulbig MW. (2015) Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes*, 6: 489-499.

94. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, Ying G-s. (2020) Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern. *Ophthalmology*, 127: P66-P145.
95. Hwang TS, Jia Y, Gao SS, Bailey ST, Lauer AK, Flaxel CJ, Wilson DJ, Huang D. (2015) Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy. *Retina*, 35: 2371-2376.
96. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, Omae T, Tani T, Sogawa K, Yokota H, Yoshida A. (2015) Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: A prospective pilot study. *Am J Ophthalmol*, 160: 35-44 e31.
97. Parravano M, De Geronimo D, Scarinci F, Querques L, Virgili G, Simonetti JM, Varano M, Bandello F, Querques G. (2017) Diabetic microaneurysms internal reflectivity on Spectral-Domain optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography detection. *Am J Ophthalmol*, 179: 90-96.
98. Nakao S, Yoshida S, Kaizu Y, Yamaguchi M, Wada I, Ishibashi T, Sonoda KH. (2018) Microaneurysm detection in diabetic retinopathy using OCT angiography may depend on intramicroaneurysmal turbulence. *Ophthalmol Retina*, 2: 1171-1173.
99. Yu S, Lu J, Cao D, Liu R, Liu B, Li T, Luo Y, Lu L. (2016) The role of optical coherence tomography angiography in fundus vascular abnormalities. *BMC Ophthalmol*, 16: 107.
100. de Carlo TE, Bonini Filho MA, Baumal CR, Reichel E, Rogers A, Witkin AJ, Duker JS, Waheed NK. (2016) Evaluation of preretinal neovascularization in proliferative diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 47: 115-119.
101. Ishibazawa A, Nagaoka T, Yokota H, Takahashi A, Omae T, Song YS, Takahashi T, Yoshida A. (2016) Characteristics of retinal neovascularization in proliferative diabetic retinopathy imaged by optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 57: 6247-6255.
102. Soares M, Neves C, Marques IP, Pires I, Schwartz C, Costa MA, Santos T, Durbin M, Cunha-Vaz J. (2017) Comparison of diabetic retinopathy classification using

- fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*, 101: 62-68.
103. Freiberg FJ, Pfau M, Wons J, Wirth MA, Becker MD, Michels S. (2016) Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 254: 1051-1058.
 104. Gozlan J, Ingrand P, Lichtwitz O, Cazet-Supervielle A, Benoudis L, Boissonnot M, Hadjadj S, Leveziel N. (2017) Retinal microvascular alterations related to diabetes assessed by optical coherence tomography angiography: A cross-sectional analysis. *Medicine (Baltimore)*, 96: e6427.
 105. Tang FY, Ng DS, Lam A, Luk F, Wong R, Chan C, Mohamed S, Fong A, Lok J, Tso T, Lai F, Brelen M, Wong TY, Tham CC, Cheung CY. (2017) Determinants of quantitative optical coherence tomography angiography metrics in patients with diabetes. *Sci Rep*, 7: 2575.
 106. Krawitz BD, Mo S, Geyman LS, Agemy SA, Scripsema NK, Garcia PM, Chui TYP, Rosen RB. (2017) Acircularity index and axis ratio of the foveal avascular zone in diabetic eyes and healthy controls measured by optical coherence tomography angiography. *Vision Res*, 139: 177-186.
 107. Al-Sheikh M, Akil H, Pfau M, Sadda SR. (2016) Swept-Source OCT angiography imaging of the foveal avascular zone and macular capillary network density in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 57: 3907-3913.
 108. Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, Amano H, Okazaki K. (2017) Quantitative retinal optical coherence tomography angiography in patients with diabetes without diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 58: 190-196.
 109. Carnevali A, Sacconi R, Corbelli E, Tomasso L, Querques L, Zerbini G, Scorcio V, Bandello F, Querques G. (2017) Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy. *Acta Diabetol*, 54: 695-702.
 110. Ghasemi Falavarjani K, Iafe NA, Hubschman JP, Tsui I, Sadda SR, Sarraf D. (2017) Optical coherence tomography angiography analysis of the foveal avascular zone and macular vessel density after anti-VEGF therapy in eyes with

- diabetic macular edema and retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 58: 30-34.
111. Toto L, D'Aloisio R, Di Nicola M, Di Martino G, Di Staso S, Ciancaglini M, Tognetto D, Mastropasqua L. (2017) Qualitative and quantitative assessment of vascular changes in diabetic macular edema after dexamethasone implant using optical coherence tomography angiography. *Int J Mol Sci*, 18.
 112. Fawzi AA, Fayed AE, Linsenmeier RA, Gao J, Yu F. (2019) Improved macular capillary flow on optical coherence tomography angiography after panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 206: 217-227.
 113. Lee H, Lee M, Chung H, Kim HC. (2018) Quantification of retinal vessel tortuosity in diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina*, 38: 976-985.
 114. Bhardwaj S, Tsui E, Zahid S, Young E, Mehta N, Agemy S, Garcia P, Rosen RB, Young JA. (2018) Value of fractal analysis of optical coherence tomography angiography in various stages of diabetic retinopathy. *Retina*, 38: 1816-1823.
 115. Chen Q, Ma Q, Wu C, Tan F, Chen F, Wu Q, Zhou R, Zhuang X, Lu F, Qu J, Shen M. (2017) Macular vascular fractal dimension in the deep capillary layer as an early indicator of microvascular loss for retinopathy in type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 58: 3785-3794.
 116. Ting DSW, Tan GSW, Agrawal R, Yanagi Y, Sie NM, Wong CW, San Yeo IY, Lee SY, Cheung CMG, Wong TY. (2017) Optical coherence tomographic angiography in type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*, 135: 306-312.
 117. Garcia JM, Lima TT, Louzada RN, Rassi AT, Isaac DL, Avila M. (2016) Diabetic macular ischemia diagnosis: Comparison between optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography. *J Ophthalmol*, 2016: 3989310.
 118. Nesper PL, Scarinci F, Fawzi AA. (2017) Adaptive optics reveals photoreceptor abnormalities in Diabetic Macular Ischemia. *PLoS One*, 12: e0169926.

119. Scarinci F, Nesper PL, Fawzi AA. (2016) Deep retinal capillary nonperfusion is associated with photoreceptor disruption in diabetic macular ischemia. *Am J Ophthalmol*, 168: 129-138.
120. Dodo Y, Suzuma K, Ishihara K, Yoshitake S, Fujimoto M, Yoshitake T, Miwa Y, Murakami T. (2017) Clinical relevance of reduced decorrelation signals in the diabetic inner choroid on optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*, 7: 5227.
121. Bradley PD, Sim DA, Keane PA, Cardoso J, Agrawal R, Tufail A, Egan CA. (2016) The evaluation of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 57: 626-631.
122. Lee J, Moon BG, Cho AR, Yoon YH. (2016) Optical coherence tomography angiography of DME and its association with anti-VEGF treatment response. *Ophthalmology*, 123: 2368-2375.
123. Tarassoly K, Miraftabi A, Soltan Sanjari M, Parvaresh MM. (2018) The Relationship between foveal avascular zone area, vessel density, and cystoid changes in diabetic retinopathy: An optical coherence tomography angiography study. *Retina*, 38: 1613-1619.
124. de Carlo TE, Chin AT, Joseph T, Baumal CR, Witkin AJ, Duker JS, Waheed NK. (2016) Distinguishing diabetic macular edema from capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 47: 108-114.
125. Venugopal JP, Rao HL, Weinreb RN, Pradhan ZS, Dasari S, Riyazuddin M, Puttiah NK, Rao DAS, Devi S, Mansouri K, Webers CA. (2018) Repeatability of vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in normal and glaucoma eyes. *Br J Ophthalmol*, 102: 352-357.
126. Yanik Odabas O, Demirel S, Ozmert E, Batioglu F. (2018) Repeatability of automated vessel density and superficial and deep foveal avascular zone area measurements using optical coherence tomography angiography: Diurnal Findings. *Retina*, 38: 1238-1245.

127. de Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA, Baumas CR, Crawford C, Reichel E, Witkin AJ, Duker JS, Waheed NK. (2015) Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina*, 35: 2364-2370.
128. Takase N, Nozaki M, Kato A, Ozeki H, Yoshida M, Ogura Y. (2015) Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography. *Retina*, 35: 2377-2383.
129. (2000) Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology*, 107: 2224-2232.
130. Drexler W, Fujimoto JG. (2008) State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*, 27: 45-88.
131. 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. *Am J Ophthalmol*, 152: 799-806 e791.
132. de Carlo TE, Bonini Filho MA, Chin AT, Adhi M, Ferrara D, Baumas CR, Witkin AJ, Reichel E, Duker JS, Waheed NK. (2015) Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology*, 122: 1228-1238.
133. Ma J, Desai R, Nesper P, Gill M, Fawzi A, Skondra D. (2017) Optical coherence tomographic angiography imaging in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Eye Dis*, 9: 1179172116686075.
134. Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, Tan O, Klein ML, Flaxel CJ, Potsaid B, Liu JJ, Lu CD, Kraus MF, Fujimoto JG, Huang D. (2014) Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 121: 1435-1444.
135. Coscas GJ, Lupidi M, Coscas F, Cagini C, Souied EH. (2015) Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the

- activity of exudative age-related macular degeneration: A New Diagnostic Challenge. *Retina*, 35: 2219-2228.
136. Mastropasqua L, Toto L, Borrelli E, Carpineto P, Di Antonio L, Mastropasqua R. (2017) Optical coherence tomography angiography assessment of vascular effects occurring after aflibercept intravitreal injections in treatment-naive patients with wet age-related macular degeneration. *Retina*, 37: 247-256.
 137. Palejwala NV, Jia Y, Gao SS, Liu L, Flaxel CJ, Hwang TS, Lauer AK, Wilson DJ, Huang D, Bailey ST. (2015) Detection of nonexudative choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with optical coherence tomography angiography. *Retina*, 35: 2204-2211.
 138. Coscas F, Cabral D, Pereira T, Geraldès C, Narotamo H, Miere A, Lupidi M, Sellam A, Papoila A, Coscas G, Souied E. (2018) Quantitative optical coherence tomography angiography biomarkers for neovascular age-related macular degeneration in remission. *PLoS One*, 13: e0205513.
 139. Huang D, Jia Y, Rispoli M, Tan O, Lumbroso B. (2015) Optical coherence tomography angiography of time course of choroidal neovascularization in response to anti-angiogenic treatment. *Retina*, 35: 2260-2264.
 140. Resch M, Nemeth C, Barcsay G, Ecsedy M, Borbandy A, Gehl Z, Balogh A, Szabo A, Nagy ZZ, Papp A. (2016) [Angiography of the ocular fundus without dye: Optical coherence tomography based angiography in exudative age-related macular degeneration]. *Orv Hetil*, 157: 1683-1690.
 141. Coscas G, Lupidi M, Coscas F, Francais C, Cagini C, Souied EH. (2015) Optical coherence tomography angiography during follow-up: qualitative and quantitative analysis of mixed type I and II choroidal neovascularization after vascular endothelial growth factor trap therapy. *Ophthalmic Res*, 54: 57-63.
 142. Récsán Z. A subretinalis érújdonképződés formái. In: Récsán Z, Nagy ZZ (szerk.) (2018) *Optikai koherencia tomográfia a szemészetben*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 67-73.

143. Querques G, Miere A, Souied EH. (2016) Optical coherence tomography angiography features of type 3 neovascularization in age-related macular degeneration. *Dev Ophthalmol*, 56: 57-61.
144. Tan AC, Dansingani KK, Yannuzzi LA, Sarraf D, Freund KB. (2017) Type 3 neovascularization imaged with cross-sectional and en face optical coherence tomography angiography. *Retina*, 37: 234-246.
145. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. (2012) Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). 1990. *Retina*, 32 Suppl 1: 1-8.
146. Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. (2010) Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina*, 30: 1333-1349.
147. Pang CE, Freund KB. (2015) Pachychoroid neovasculopathy. *Retina*, 35: 1-9.
148. Récsán Zs. (2019) A chorioidea-vastagság jelentősége szemfenéki kórképekben. *Szemészet*, 156: 48-58.
149. Uyama M, Wada M, Nagai Y, Matsubara T, Matsunaga H, Fukushima I, Takahashi K, Matsumura M. (2002) Polypoidal choroidal vasculopathy: natural history. *Am J Ophthalmol*, 133: 639-648.
150. Tan ACS, Tan GS, Denniston AK, Keane PA, Ang M, Milea D, Chakravarthy U, Cheung CMG. (2018) An overview of the clinical applications of optical coherence tomography angiography. *Eye (Lond)*, 32: 262-286.
151. Inoue M, Balaratnasingam C, Freund KB. (2015) Optical coherence tomography angiography of polypoidal choroidal vasculopathy and polypoidal choroidal neovascularization. *Retina*, 35: 2265-2274.
152. Tanaka K, Mori R, Kawamura A, Nakashizuka H, Wakatsuki Y, Yuzawa M. (2017) Comparison of OCT angiography and indocyanine green angiographic findings with subtypes of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*, 101: 51-55.

153. Tomiyasu T, Nozaki M, Yoshida M, Ogura Y. (2016) Characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy evaluated by optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 57: OCT324-330.
154. Srour M, Querques G, Semoun O, El Ameen A, Miere A, Sikorav A, Zambrowski O, Souied EH. (2016) Optical coherence tomography angiography characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*, 100: 1489-1493.
155. McClintic SM, Jia Y, Huang D, Bailey ST. (2015) Optical coherence tomographic angiography of choroidal neovascularization associated with central serous chorioretinopathy. *JAMA Ophthalmol*, 133: 1212-1214.
156. Querques L, Giuffre C, Corvi F, Zucchiatti I, Carnevali A, De Vitis LA, Querques G, Bandello F. (2017) Optical coherence tomography angiography of myopic choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*, 101: 609-615.
157. Corbelli E, Carnevali A, Marchese A, Cicinelli MV, Querques L, Sacconi R, Bandello F, Querques G. (2018) Optical coherence tomography angiography features of angioid streaks. *Retina*, 38: 2128-2136.
158. Lipecz A, Miller L, Kovacs I, Czako C, Csipo T, Baffi J, Csiszar A, Tarantini S, Ungvari Z, Yabluchanskiy A, Conley S. (2019) Microvascular contributions to age-related macular degeneration (AMD): from mechanisms of choriocapillaris aging to novel interventions. *Geroscience*, 41: 813-845.
159. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen H, Wong TY, International Eye Disease C. (2010) The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*, 117: 313-319 e311.
160. Lumbroso B, Huang D, Jia Y, Chen CJ, Rispoli M, Romano A, Waheed NK. *Clinical OCT angiography atlas*. JP Medical Ltd2015
161. Kashani AH, Lee SY, Moshfeghi A, Durbin MK, Puliafito CA. (2015) Optical coherence tomography angiography of retinal venous occlusion. *Retina*, 35: 2323-2331.
162. Balaratnasingam C, Inoue M, Ahn S, McCann J, Dhrami-Gavazi E, Yannuzzi LA, Freund KB. (2016) Visual acuity Is correlated with the area of the foveal avascular

- zone in diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 123: 2352-2367.
163. Tsai G, Banaee T, Conti FF, Singh RP. (2018) Optical coherence tomography angiography in eyes with retinal vein occlusion. *J Ophthalmic Vis Res*, 13: 315-332.
 164. Singh A, Agarwal A, Mahajan S, Karkhur S, Singh R, Bansal R, Dogra MR, Gupta V. (2017) Morphological differences between optic disc collaterals and neovascularization on optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 255: 753-759.
 165. Sogawa K, Nagaoka T, Ishibazawa A, Takahashi A, Tani T, Yoshida A. (2015) En-face optical coherence tomography angiography of neovascularization elsewhere in hemicentral retinal vein occlusion. *Int Med Case Rep J*, 8: 263-266.
 166. Koulisis N, Kim AY, Chu Z, Shahidzadeh A, Burkemper B, Olmos de Koo LC, Moshfeghi AA, Ameri H, Puliafito CA, Isozaki VL, Wang RK, Kashani AH. (2017) Quantitative microvascular analysis of retinal venous occlusions by spectral domain optical coherence tomography angiography. *PLoS One*, 12: e0176404.
 167. Seknazi D, Coscas F, Sellam A, Rouimi F, Coscas G, Souied EH, Glacet-Bernard A. (2018) Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion: Correlations between macular vascular density, visual acuity, and peripheral nonperfusion area on fluorescein angiography. *Retina*, 38: 1562-1570.
 168. Casselholmde Salles M, Kvanta A, Amren U, Epstein D. (2016) Optical coherence tomography angiography in central retinal vein occlusion: Correlation between the foveal avascular zone and visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 57: OCT242-246.
 169. Sellam A, Glacet-Bernard A, Coscas F, Miere A, Coscas G, Souied EH. (2017) Qualitative and quantitative follow-up using optical coherence tomography angiography of retinal vein occlusion treated with anti-VEGF: Optical Coherence tomography angiography follow-up of retinal vein occlusion. *Retina*, 37: 1176-1184.

170. Mastropasqua R, Toto L, Di Antonio L, Borrelli E, Senatore A, Di Nicola M, Di Martino G, Ciancaglini M, Carpineto P. (2017) Optical coherence tomography angiography microvascular findings in macular edema due to central and branch retinal vein occlusions. *Sci Rep*, 7: 40763.
171. Paques M, Tadayoni R, Sercombe R, Laurent P, Genevois O, Gaudric A, Vicaut E. (2003) Structural and hemodynamic analysis of the mouse retinal microcirculation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44: 4960-4967.
172. Kuehlewein L, An L, Durbin MK, Sadda SR. (2015) Imaging areas of retinal nonperfusion in ischemic branch retinal vein occlusion with swept-source OCT microangiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 46: 249-252.
173. Coscas F, Glacet-Bernard A, Miere A, Caillaux V, Uzzan J, Lupidi M, Coscas G, Souied EH. (2016) Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion: Evaluation of superficial and deep capillary plexa. *Am J Ophthalmol*, 161: 160-171 e161-162.
174. de Carlo TE, Salz DA, Waheed NK, Baumal CR, Duker JS, Witkin AJ. (2015) Visualization of the retinal vasculature using wide-field montage optical coherence tomography angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 46: 611-616.
175. (2017) European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 3: Treatment principles and options Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 3 Treatment principles and options. *Br J Ophthalmol*, 101: 130-195.
176. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. (2000) Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41: 741-748.
177. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Mansouri K, Weinreb RN. (2012) The structure and function relationship in glaucoma: implications for detection of progression and measurement of rates of change. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53: 6939-6946.

178. Francois J, de Laey JJ. (1974) Fluorescein angiography of the glaucomatous disc. *Ophthalmologica*, 168: 288-298.
179. Arend O, Plange N, Sponsel WE, Remky A. (2004) Pathogenetic aspects of the glaucomatous optic neuropathy: fluorescein angiographic findings in patients with primary open angle glaucoma. *Brain Res Bull*, 62: 517-524.
180. Lee EJ, Lee KM, Lee SH, Kim TW. (2017) Parapapillary choroidal microvasculature dropout in glaucoma: A comparison between optical coherence tomography angiography and indocyanine green angiography. *Ophthalmology*, 124: 1209-1217.
181. Jia Y, Wei E, Wang X, Zhang X, Morrison JC, Parikh M, Lombardi LH, Gattley DM, Armour RL, Edmunds B, Kraus MF, Fujimoto JG, Huang D. (2014) Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*, 121: 1322-1332.
182. Liu L, Jia Y, Takusagawa HL, Pechauer AD, Edmunds B, Lombardi L, Davis E, Morrison JC, Huang D. (2015) Optical coherence tomography angiography of the peripapillary retina in glaucoma. *JAMA Ophthalmol*, 133: 1045-1052.
183. Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, Dasari S, Riyazuddin M, Raveendran S, Puttaiah NK, Venugopal JP, Rao DAS, Devi S, Mansouri K, Webers CAB. (2017) Relationship of optic nerve structure and function to peripapillary vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in glaucoma. *J Glaucoma*, 26: 548-554.
184. Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, Riyazuddin M, Dasari S, Venugopal JP, Puttaiah NK, Rao DA, Devi S, Mansouri K, Webers CA. (2017) A comparison of the diagnostic ability of vessel density and structural measurements of optical coherence tomography in primary open angle glaucoma. *PLoS One*, 12: e0173930.
185. Akil H, Huang AS, Francis BA, Sadda SR, Chopra V. (2017) Retinal vessel density from optical coherence tomography angiography to differentiate early glaucoma, pre-perimetric glaucoma and normal eyes. *PLoS One*, 12: e0170476.

186. Hou H, Moghimi S, Zangwill LM, Shoji T, Ghahari E, Penteado RC, Akagi T, Manalastas PIC, Weinreb RN. (2019) Macula vessel density and thickness in early primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 199: 120-132.
187. Takusagawa HL, Liu L, Ma KN, Jia Y, Gao SS, Zhang M, Edmunds B, Parikh M, Tehrani S, Morrison JC, Huang D. (2017) Projection-resolved optical coherence tomography angiography of macular retinal circulation in glaucoma. *Ophthalmology*, 124: 1589-1599.
188. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, Liebmann JM, Ritch R. (2013) Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res*, 32: 1-21.
189. Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, Reddy HB, Riyazuddin M, Dasari S, Palakurthy M, Puttaiah NK, Rao DA, Webers CA. (2016) Regional comparisons of optical coherence tomography angiography vessel density in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 171: 75-83.
190. Chen HS, Liu CH, Wu WC, Tseng HJ, Lee YS. (2017) Optical coherence tomography angiography of the superficial microvasculature in the macular and peripapillary areas in glaucomatous and healthy eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 58: 3637-3645.
191. Kuryшева N, Maslova E, Trubilina A, Likhvantseva V, Fomin A, Lagutin M. (2017) OCT angiography and color doppler imaging in glaucoma diagnostics. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9: 527.
192. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Yousefi S, Saunders LJ, Belghith A, Manalastas PI, Medeiros FA, Weinreb RN. (2016) Relationship between optical coherence tomography angiography vessel density and severity of visual field loss in glaucoma. *Ophthalmology*, 123: 2498-2508.
193. Zhang X, Dastiridou A, Francis BA, Tan O, Varma R, Greenfield DS, Schuman JS, Huang D, Advanced imaging for glaucoma study G. (2017) Comparison of glaucoma progression detection by optical coherence tomography and visual field. *Am J Ophthalmol*, 184: 63-74.
194. Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, Riyazuddin M, Dasari S, Venugopal JP, Puttaiah NK, Rao DAS, Devi S, Mansouri K, Webers CAB. (2017) Vessel density

- and structural measurements of optical coherence tomography in primary angle closure and primary angle closure glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 177: 106-115.
195. Hollo G. (2017) Influence of large intraocular pressure reduction on peripapillary OCT vessel density in ocular hypertensive and glaucoma eyes. *J Glaucoma*, 26: e7-e10.
 196. Kim JA, Kim TW, Lee EJ, Girard MJA, Mari JM. (2018) Microvascular changes in peripapillary and optic nerve head tissues after trabeculectomy in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 59: 4614-4621.
 197. Hollo G. (2018) Comparison of peripapillary OCT angiography vessel density and retinal nerve fiber layer thickness measurements for their ability to detect progression in glaucoma. *J Glaucoma*, 27: 302-305.
 198. Hollo G. (2018) Influence of removing the large retinal vessels-related effect on peripapillary vessel density progression analysis in glaucoma. *J Glaucoma*, 27: e137-e139.
 199. Hollo G. (2019) Influence of posterior subcapsular cataract on structural OCT and OCT angiography vessel density measurements in the peripapillary retina. *J Glaucoma*, 28: e61-e63.
 200. Biousse V, Newman NJ. (2015) Ischemic optic neuropathies. *N Engl J Med*, 372: 2428-2436.
 201. Arnold AC. (2003) Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*, 23: 157-163.
 202. Gaier ED, Torun N. (2016) The enigma of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: an update for the comprehensive ophthalmologist. *Curr Opin Ophthalmol*, 27: 498-504.
 203. Hayreh SS. (2009) Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res*, 28: 34-62.
 204. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. (1997) Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of nocturnal arterial hypotension. *Arch Ophthalmol*, 115: 942-945.

205. Wu Y, Zhou LM, Lou H, Cheng JW, Wei RL. (2016) The association between obstructive sleep apnea and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Curr Eye Res*, 41: 987-992.
206. Campbell UB, Walker AM, Gaffney M, Petronis KR, Creanga D, Quinn S, Klein BE, Laties AM, Lewis M, Sharlip ID, Kolitsopoulos F, Klee BJ, Mo J, Reynolds RF. (2015) Acute nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and exposure to phosphodiesterase type 5 inhibitors. *J Sex Med*, 12: 139-151.
207. Arnold AC, Hepler RS. (1994) Fluorescein angiography in acute nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 117: 222-230.
208. Hayreh SS. (2019) Comment on: Optical coherence tomography angiography in acute unilateral nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: A comparison with the fellow eye and with eyes with papilledema. *Indian J Ophthalmol*, 67: 176-177.
209. Gonul S, Koktekir BE, Bakbak B, Gedik S. (2013) Comparison of the ganglion cell complex and retinal nerve fibre layer measurements using Fourier domain optical coherence tomography to detect ganglion cell loss in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*, 97: 1045-1050.
210. Rougier MB, Delyfer MN, Korobelnik JF. (2017) OCT angiography of acute non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Fr Ophtalmol*, 40: 102-109.
211. Sharma S, Ang M, Najjar RP, Sng C, Cheung CY, Rukmini AV, Schmetterer L, Milea D. (2017) Optical coherence tomography angiography in acute non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*, 101: 1045-1051.
212. Gaier ED, Wang M, Gilbert AL, Rizzo JF, 3rd, Cestari DM, Miller JB. (2018) Quantitative analysis of optical coherence tomographic angiography (OCT-A) in patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) corresponds to visual function. *PLoS One*, 13: e0199793.
213. Wright Mayes E, Cole ED, Dang S, Novais EA, Vuong L, Mendoza-Santiesteban C, Duker JS, Hedges TR, 3rd. (2017) Optical coherence tomography angiography in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*, 37: 358-364.

214. Vilela MAP, Colossi CG. (2019) Optical coherence tomography angiography to detect and differentiate ischemic optic neuropathy from papilledema-systematic review. *International Journal of Ophthalmology & Visual Science*, 4: 66.
215. Yannuzzi LA, Bardal AM, Freund KB, Chen KJ, Eandi CM, Blodi B. (2006) Idiopathic macular telangiectasia. *Arch Ophthalmol*, 124: 450-460.
216. Charbel Issa P, Gillies MC, Chew EY, Bird AC, Heeren TF, Peto T, Holz FG, Scholl HP. (2013) Macular telangiectasia type 2. *Prog Retin Eye Res*, 34: 49-77.
217. Gass JD, Oyakawa RT. (1982) Idiopathic juxtafoveolar retinal telangiectasis. *Arch Ophthalmol*, 100: 769-780.
218. Wu L, Evans T, Arevalo JF. (2013) Idiopathic macular telangiectasia type 2 (idiopathic juxtafoveolar retinal telangiectasis type 2A, Mac Tel 2). *Surv Ophthalmol*, 58: 536-559.
219. Cohen SM, Cohen ML, El-Jabali F, Pautler SE. (2007) Optical coherence tomography findings in nonproliferative group 2a idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis. *Retina*, 27: 59-66.
220. Spaide RF, Klancnik JM, Jr., Cooney MJ. (2015) Retinal vascular layers in macular telangiectasia type 2 imaged by optical coherence tomographic angiography. *JAMA Ophthalmol*, 133: 66-73.
221. Zhang Q, Wang RK, Chen CL, Legarreta AD, Durbin MK, An L, Sharma U, Stetson PF, Legarreta JE, Roisman L, Gregori G, Rosenfeld PJ. (2015) Swept source optical coherence tomography angiography of neovascular macular telangiectasia type 2. *Retina*, 35: 2285-2299.
222. Spaide RF, Yannuzzi LA, Maloca PM. (2018) Retinal-choroidal anastomosis in macular telangiectasia type 2. *Retina*, 38: 1920-1929.
223. Gass JD, Blodi BA. (1993) Idiopathic juxtafoveolar retinal telangiectasis. Update of classification and follow-up study. *Ophthalmology*, 100: 1536-1546.
224. Tzaridis S, Heeren T, Mai C, Thiele S, Holz FG, Charbel Issa P, Herrmann P. (2019) Right-angled vessels in macular telangiectasia type 2. *Br J Ophthalmol*, doi:10.1136/bjophthalmol-2018-313364.

225. Chidambara L, Gadde SG, Yadav NK, Jayadev C, Bhanushali D, Appaji AM, Akkali M, Khurana A, Shetty R. (2016) Characteristics and quantification of vascular changes in macular telangiectasia type 2 on optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*, 100: 1482-1488.
226. Thorell MR, Zhang Q, Huang Y, An L, Durbin MK, Laron M, Sharma U, Stetson PF, Gregori G, Wang RK, Rosenfeld PJ. (2014) Swept-source OCT angiography of macular telangiectasia type 2. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 45: 369-380.
227. Zarei M, Mazloumi M, Karkhaneh R, Roohipour R. (2018) Idiopathic macular telangiectasia type 2: A six-year study with multimodal imaging of a presumed unilateral case. *J Curr Ophthalmol*, 30: 368-373.
228. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature Working G. (2005) Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*, 140: 509-516.
229. Dingerkus VLS, Munk MR, Brinkmann MP, Freiberg FJ, Heussen FMA, Kinzl S, Lortz S, Orgul S, Becker M. (2019) Optical coherence tomography angiography (OCTA) as a new diagnostic tool in uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 9: 10.
230. De Laey JJ. (1995) Fluorescein angiography in posterior uveitis. *Int Ophthalmol Clin*, 35: 33-58.
231. Kawali A, Pichi F, Avadhani K, Invernizzi A, Hashimoto Y, Mahendradas P. (2017) Multimodal Imaging of the Normal Eye. *Ocul Immunol Inflamm*, 25: 721-731.
232. Spaide RF. (2017) Microvascular flow abnormalities associated with retinal vasculitis: A Potential of Mechanism of Retinal Injury. *Retina*, 37: 1034-1042.
233. Sandhu R, Jia Y, Liu L, Palejwala NV, Suhler EB, Hwang TS, Huang D, Lin P. (2015) Assessment of macular circulation in patients with retinal vasculitis using OCT angiography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 56: 3359-3359.

234. Agarwal A, Invernizzi A, Singh RB, Foulsham W, Aggarwal K, Handa S, Agrawal R, Pavesio C, Gupta V. (2018) An update on inflammatory choroidal neovascularization: epidemiology, multimodal imaging, and management. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 8: 13.
235. Astroz P, Miere A, Mrejen S, Sekfali R, Souied EH, Jung C, Nghiem-Buffer S, Cohen SY. (2018) Optical coherence tomography angiography to distinguish choroidal neovascularization from macular inflammatory lesions in multifocal choroiditis. *Retina*, 38: 299-309.
236. Cheng L, Chen X, Weng S, Mao L, Gong Y, Yu S, Xu X. (2016) Spectral-domain optical coherence tomography angiography findings in multifocal choroiditis with active lesions. *Am J Ophthalmol*, 169: 145-161.
237. Zahid S, Chen KC, Jung JJ, Balaratnasingam C, Ghadiali Q, Sorenson J, Rofagha S, Freund KB, Yannuzzi LA. (2017) Optical coherence tomography angiography of chorioretinal lesions due to idiopathic multifocal choroiditis. *Retina*, 37: 1451-1463.
238. Boustani M, Peterson B, Hanson L, Harris R, Lohr KN, Force USPST. (2003) Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 138: 927-937.
239. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Larson EB, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbaek G, Teri L, Mukadam N. (2017) Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*, 390: 2673-2734.
240. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR, Jr., Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. (2011) Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7: 280-292.

241. Petersen RC. (2009) Early diagnosis of Alzheimer's disease: is MCI too late? *Curr Alzheimer Res*, 6: 324-330.
242. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. (2019) Diagnosis and management of dementia: Review. *JAMA*, 322: 1589-1599.
243. Cheung CY, Ong YT, Ikram MK, Ong SY, Li X, Hilal S, Catindig JA, Venketasubramanian N, Yap P, Seow D, Chen CP, Wong TY. (2014) Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 10: 135-142.
244. Williams MA, McGowan AJ, Cardwell CR, Cheung CY, Craig D, Passmore P, Silvestri G, Maxwell AP, McKay GJ. (2015) Retinal microvascular network attenuation in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)*, 1: 229-235.
245. Bulut M, Kurtulus F, Gozkaya O, Erol MK, Cengiz A, Akidan M, Yaman A. (2018) Evaluation of optical coherence tomography angiographic findings in Alzheimer's type dementia. *Br J Ophthalmol*, 102: 233-237.
246. Lahme L, Esser EL, Mihailovic N, Schubert F, Lauer mann J, Johnen A, Eter N, Duning T, Alnawaiseh M. (2018) Evaluation of ocular perfusion in Alzheimer's disease using optical coherence tomography angiography. *J Alzheimers Dis*, 66: 1745-1752.
247. Jiang H, Wei Y, Shi Y, Wright CB, Sun X, Gregori G, Zheng F, Vanner EA, Lam BL, Rundek T, Wang J. (2018) Altered macular microvasculature in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol*, 38: 292-298.
248. O'Bryhim BE, Apte RS, Kung N, Coble D, Van Stavern GP. (2018) Association of preclinical Alzheimer disease with optical coherence tomographic angiography findings. *JAMA Ophthalmol*, 136: 1242-1248.
249. van de Kreeke JA, Nguyen HT, Konijnenberg E, Tomassen J, den Braber A, Ten Kate M, Yaqub M, van Berckel B, Lammertsma AA, Boomsma DI, Tan SH, Verbraak F, Visser PJ. (2020) Optical coherence tomography angiography in preclinical Alzheimer's disease. *Br J Ophthalmol*, 104: 157-161.
250. Querques G, Borrelli E, Sacconi R, De Vitis L, Leocani L, Santangelo R, Magnani G, Comi G, Bandello F. (2019) Functional and morphological changes of the

- retinal vessels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Sci Rep*, 9: 63.
251. Gupta A, Chazen JL, Hartman M, Delgado D, Anumula N, Shao H, Mazumdar M, Segal AZ, Kamel H, Leifer D, Sanelli PC. (2012) Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 43: 2884-2891.
 252. Salem MM, Alturki AY, Fusco MR, Thomas AJ, Carter BS, Chen CC, Kasper EM. (2018) Carotid artery stenting vs. carotid endarterectomy in the management of carotid artery stenosis: Lessons learned from randomized controlled trials. *Surg Neurol Int*, 9: 85.
 253. Lawrence PF, Oderich GS. (2002) Ophthalmologic findings as predictors of carotid artery disease. *Vasc Endovascular Surg*, 36: 415-424.
 254. McCullough HK, Reinert CG, Hynan LS, Albiston CL, Inman MH, Boyd PI, Welborn MB, 3rd, Clagett GP, Modrall JG. (2004) Ocular findings as predictors of carotid artery occlusive disease: is carotid imaging justified? *J Vasc Surg*, 40: 279-286.
 255. Sayin N, Kara N, Uzun F, Akturk IF. (2015) A quantitative evaluation of the posterior segment of the eye using spectral-domain optical coherence tomography in carotid artery stenosis: a pilot study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 46: 180-185.
 256. Lareyre F, Nguyen E, Raffort J, Carboni J, Doyen J, Hassen-Khodja R, Gastaud P, Chofflet J, Jean-Baptiste E. (2018) Changes in ocular subfoveal choroidal thickness after carotid endarterectomy using enhanced depth imaging optical coherence tomography: A Pilot Study. *Angiology*, 69: 574-581.
 257. Wang D, Li Y, Zhou Y, Jin C, Zhao Q, Wang A, Wu S, Wei WB, Zhao X, Jonas JB. (2017) Asymptomatic carotid artery stenosis and retinal nerve fiber layer thickness. A community-based, observational study. *PLoS One*, 12: e0177277.
 258. Lahme L, Marchiori E, Panuccio G, Nelis P, Schubert F, Mihailovic N, Torsello G, Eter N, Alnawaiseh M. (2018) Changes in retinal flow density measured by

- optical coherence tomography angiography in patients with carotid artery stenosis after carotid endarterectomy. *Sci Rep*, 8: 17161.
259. Lee CW, Cheng HC, Chang FC, Wang AG. (2019) Optical coherence tomography angiography evaluation of retinal microvasculature before and after carotid angioplasty and stenting. *Sci Rep*, 9: 14755.
260. Yun TJ, Sohn CH, Han MH, Yoon BW, Kang HS, Kim JE, Paeng JC, Choi SH, Kim JH, Chang KH. (2013) Effect of carotid artery stenting on cerebral blood flow: evaluation of hemodynamic changes using arterial spin labeling. *Neuroradiology*, 55: 271-281.
261. Kozobolis VP, Detorakis ET, Georgiadis GS, Acharopoulos AA, Papas TT, Lazarides MK. (2007) Perimetric and retrobulbar blood flow changes following carotid endarterectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 245: 1639-1645.
262. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, Qiu Q, Liu S, Li H, Xu G, Fan N, Huang L, Pang CP, Lam DS. (2009) Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology*, 116: 1257-1263, 1263 e1251-1252.
263. Araie M. (2013) Test-retest variability in structural parameters measured with glaucoma imaging devices. *Jpn J Ophthalmol*, 57: 1-24.
264. Zhang X, Iverson SM, Tan O, Huang D. (2015) Effect of signal intensity on measurement of ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer scans in Fourier-domain optical coherence tomography. *Transl Vis Sci Technol*, 4: 7.
265. Cheung CY, Leung CK, Lin D, Pang CP, Lam DS. (2008) Relationship between retinal nerve fiber layer measurement and signal strength in optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 115: 1347-1351, 1351 e1341-1342.
266. Lu MJ, Zhong WH, Liu YX, Miao HZ, Li YC, Ji MH. (2016) Sample size for assessing agreement between two methods of measurement by Bland-Altman method. *Int J Biostat*, 12.
267. Kramer MS, Feinstein AR. (1981) Clinical biostatistics. LIV. The biostatistics of concordance. *Clin Pharmacol Ther*, 29: 111-123.

268. Bland JM, Altman DG. (1996) Measurement error proportional to the mean. *BMJ*, 313: 106.
269. Bland JM, Altman DG. (1996) Measurement error. *BMJ*, 312: 1654.
270. Bland M. (2000) *An introduction to medical statistics*. ■: Oxford University Press. Oxford
271. Vaz S, Falkmer T, Passmore AE, Parsons R, Andreou P. (2013) The case for using the repeatability coefficient when calculating test-retest reliability. *PLoS One*, 8: e73990.
272. Bland JM, Altman DG. (2003) Applying the right statistics: analyses of measurement studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 22: 85-93.
273. Czako C, Sandor G, Ecsedy M, Recsan Z, Horvath H, Szepessy Z, Nagy ZZ, Kovacs I. (2019) Decreased retinal capillary density is associated with a higher risk of diabetic retinopathy in patients with diabetes. *Retina*, 39: 1710-1719.
274. Czako C, Sandor G, Ecsedy M, Recsan Z, Horvath H, Szepessy Z, Nagy ZZ, Kovacs I. (2018) Intrasession and between-visit variability of retinal vessel density values measured with OCT angiography in diabetic patients. *Sci Rep*, 8: 10598.
275. Czako C, Istvan L, Ecsedy M, Recsan Z, Sandor G, Benyo F, Horvath H, Papp A, Resch M, Borbandy A, Nagy ZZ, Kovacs I. (2019) The effect of image quality on the reliability of OCT angiography measurements in patients with diabetes. *Int J Retina Vitreous*, 5: 46.
276. Sampson DM, Gong P, An D, Menghini M, Hansen A, Mackey DA, Sampson DD, Chen FK. (2017) Axial length variation impacts on superficial retinal vessel density and foveal avascular zone area measurements using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 58: 3065-3072.
277. Bazzazi N, Akbarzadeh S, Yavarikia M, Poorolajal J, Fouladi DF. (2017) High myopia and diabetic retinopathy: A contralateral eye study in diabetic patients with high myopic anisometropia. *Retina*, 37: 1270-1276.

278. Arend O, Wolf S, Harris A, Reim M. (1995) The relationship of macular microcirculation to visual acuity in diabetic patients. *Arch Ophthalmol*, 113: 610-614.
279. Sim DA, Keane PA, Zarranz-Ventura J, Fung S, Powner MB, Platteau E, Bunce CV, Fruttiger M, Patel PJ, Tufail A, Egan CA. (2013) The effects of macular ischemia on visual acuity in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 54: 2353-2360.
280. Chen FK, Menghini M, Hansen A, Mackey DA, Constable IJ, Sampson DM. (2018) Intrasession repeatability and interocular symmetry of foveal avascular zone and retinal vessel density in OCT angiography. *Transl Vis Sci Technol*, 7: 6.
281. (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 329: 977-986.
282. (1991) Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*, 98: 766-785.
283. Al-Sheikh M, Ghasemi Falavarjani K, Akil H, Sadda SR. (2017) Impact of image quality on OCT angiography based quantitative measurements. *Int J Retina Vitreous*, 3: 13.
284. You Q, Freeman WR, Weinreb RN, Zangwill L, Manalastas PIC, Saunders LJ, Nudleman E. (2017) Reproducibility of vessel density measurement with optical coherence tomography angiography in eyes with and without retinopathy. *Retina*, 37: 1475-1482.
285. Liu Y, Samarawickrama C, Pai A, Tariq Y, Mitchell P. (2010) Stratus OCT signal strength and reliability of retinal nerve fiber layer measurements. *Am J Ophthalmol*, 149: 528-529; author reply 529.
286. Samarawickrama C, Mitchell P. (2009) Influence of signal strength on OCT measurements. *J Glaucoma*, 18: 499-500; author reply 500.

287. Samarawickrama C, Pai A, Huynh SC, Burlutsky G, Wong TY, Mitchell P. (2010) Influence of OCT signal strength on macular, optic nerve head, and retinal nerve fiber layer parameters. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51: 4471-4475.
288. Wu Z, Huang J, Dustin L, Sadda SR. (2009) Signal strength is an important determinant of accuracy of nerve fiber layer thickness measurement by optical coherence tomography. *J Glaucoma*, 18: 213-216.
289. Huang J, Liu X, Wu Z, Sadda S. (2011) Image quality affects macular and retinal nerve fiber layer thickness measurements on fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 42: 216-221.
290. Hwang TS, Zhang M, Bhavsar K, Zhang X, Campbell JP, Lin P, Bailey ST, Flaxel CJ, Lauer AK, Wilson DJ, Huang D, Jia Y. (2016) Visualization of 3 distinct retinal plexuses by projection-resolved optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*, 134: 1411-1419.

11. Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények

Czakó C, Sándor G, Ecsedy M, Récsán Zs, Horváth H, Szepessy Zs, Nagy ZZs, Kovács I. (2019) Decreased retinal capillary density is associated with a higher risk of diabetic retinopathy in patients with diabetes. *Retina*, 39: 1710-1719.

IF: 3,649

Czakó C, Sándor G, Ecsedy M, Récsán Zs, Horváth H, Szepessy Zs, Nagy ZZs, Kovács I. (2018) Intrasession and Between-Visit Variability of Retinal Vessel Density Values Measured with OCT Angiography in Diabetic Patients. *Sci. Rep.*, 8: 10598.

IF: 4,011

Czakó C, István L, Ecsedy M, Récsán Zs, Sándor G, Benyó F, Horváth H, Papp A, Resch M, Borbándy Á, Nagy Z Zs, Kovács I. (2019) The effect of image quality on the reliability of OCT angiography measurements in patients with diabetes. *Int J Retina Vitreous.*, 5: 46.

Az értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények

Czakó C, Ecsedy M, Lesch B, Nagy Z Zs, Récsán Zs. (2014) Madársörét chorioretinopathia – Esettanulmány. *Szemészet*, 151: 124-135.

Nagy ZZ, Kiss HJ, Takács ÁI, Kránitz K, **Czakó C**, Filkorn T, Dunai Á, Sándor GL, Kovács I. (2015) A femtoszekundumlézer-asszisztált szürkehályog-műtét eredményei az új 2.16-os szoftverrel és a módosított SoftFit® páciensi felszínnel [Results of femtosecond laser-assisted cataract surgery using the new 2.16 software and the SoftFit® Patient Interface]. *Orv Hetil.*, 156: 221-225.

IF: 0,291

Czakó C, Sándor GL, Ecsedy M, Szepessy Zs, Borbándy Á, Resch M, Papp A, Récsán Zs, Horváth H, Nagy Z Zs, Kovács I. (2018) Diabetesez kiséer-károsodás vizsgálata optikai koherencia tomográfián alapuló angiográfiával [Evaluation of diabetic microangiopathy using optical coherence tomography angiography]. *Orv Hetil.*, 159: 320-326.

IF: 0,564

Czakó C, Gergely R, Horváth H, Dohán J, Kovács I, Nagy ZZs, Szepessy Zs. (2018) Placoid chorioretinopathiák szisztémás fertőzésekben [Placoid chorioretinopathy in systemic infections]. *Orv Hetil.*, 159: 863-869.

IF: 0,564

Horváth H, Kovács I, Sándor G, **Czakó C**, Mallár K, Récsán Zs, Somogyi A, Nagy ZZs, Ecsedy M. (2018) Choroidal thickness changes in non-treated eyes of patients with diabetes – swept source optical coherence tomography study. *Acta Diabetol.*, 55: 927-934.

IF: 2,996

Czakó C, Sándor G, Popper-Sachetti A, Horváth H, Kovács I, Imre L, Tóth J, Birinyi P, Nagy ZZs, Simon Gy, Szentmáry N. (2019) Fusarium és Sarocladium okozta fertőzések szemészeti vonatkozásai és azok kezelése [Ocular manifestations and management of Fusarium and Sarocladium infections]. *Orv Hetil.*, 160: 2-11.

IF: 0,497

Taurone S, Spoleitini M, Ralli M, Gobbi P, Artico M, Imre L, **Czakó C**, Kovács I, Greco A, Micera A. (2019) Ocular mucous membrane pemphigoid: a review. *Immunol Res.*, 67: 280-289.

IF: 2,507

Lipecz A, Miller L, Kovacs I, **Czakó C**, Csípő T, Baffi J, Csiszár A, Tarantini S, Ungvari Z, Yablichanskiy A, Conley S. (2019) Microvascular contributions to age-related macular degeneration (AMD): from mechanisms of choriocapillaris aging to novel interventions. *Geroscience.*, 41: 813-845.

Csidey M, Maka E, Bausz M, **Czakó C**, Nagy Z Zs. (2019) Aniridiások fovea hypoplasiája. Szemészet., 156: 221-224.

Czakó C, Tábori B, Sándor GL, Horváth H, Kiss E, Tóth F, Nagy Z Zs, Maka E. (2019) Egészséges gyermekek retinális vérkeringésének OCT-angiográfias vizsgálata. Szemészet., 156: 61-65.

Czakó C, Kovács I. (2019) Az OCT-angiográfia alkalmazása a diagnosztikában. Szemészet., 156: 305-310.

Czakó C, István L, Benyó F, Élő Á, Erdei G, Horváth H, Nagy Z Zs, Kovács I. (2020) The Impact of Deterministic Signal Loss on OCT Angiography Measurements. Trans. Vis. Sci. Tech., 9: 10.

IF: 2,112

Czakó C, Sándor G, Horváth H, Szepessy Zs, Nagy Z Zs, Kovács I. (2020) Szisztémás gyógyszerek szemészeti mellékhatásai [Adverse ocular effects to systemic drug therapy]. Orv Hetil., 161: 951-961.

IF: 0,497

12. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Kovács Illésnek, hogy tudományos pályámat segítette; iránymutatásaival és szakmai észrevételeivel szüntelen ösztönzéssel és hasznos tanácsokkal látott el a munkám során.

Köszönettel tartozom Nagy Zoltán Zsolt Professzor Úrnak, a Szemészeti Klinika intézetvezetőjének, hogy tudományos munkámat támogatta és vizsgálataimhoz lehetőséget biztosított.

Köszönöm Süveges Ildikó Professzornőnek, a Doktori Iskola Klinikai Orvostudományok programvezetőjének, hogy a Szemészet Program hallgatója lehettem.

Hálával tartozom Dr. Récsán Zsuzsának pályám kezdete óta tanúsított szakmai útmutatásáért és támogatásáért.

Köszönet illeti Dr. Ecsedy Mónikát és Dr. Szepessy Zsuzsannát az évek során nyújtott rendszeres segítségükért.

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Horváth Hajnalkának, Dr. Sándor Gábornak, Dr. Gyenes Andreának, Dr. Juhász Évának, Dr. Szabó Dorottyának és Dr. Tóth Gábornak szakmai és baráti támogatásukért.

Köszönöm a Szemészeti Klinika minden dolgozójának támogatását.

Mindenekelőtt pedig köszönöm családomnak a végtelen türelmet, szeretetet és támogatást, mely nélkül a doktori munka nem jöhetett volna létre.