

Az OCT angiográfia szerepe a diabeteses retinopathia vizsgálatában

Doktori tézisek

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 professor

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

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

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

Budapest
2020

1. Bevezetés

Az optikai koherencia tomográfia (OCT) 1990-es években történő bevezetése óta az egyik legfontosabb diagnosztikai eszközzé vált a szemészetben. Segítségével a retina strukturális eltérései jól ábrázolhatóak, azonban a retinális vérkeringés megjelenítésére nem alkalmas. Számos szemészeti betegség társul vascularis eltérésekkel, ezért a vérkeringés vizsgálata különösen fontos a szemészeti diagnosztikában. A retinális és a chorioideális vérkeringés ábrázolására évtizedek óta használt aranystandard képalkotó módszer a fluoreszcein angiográfia (FLAG) és az indocianinzöld angiográfiás (ICG) vizsgálat. Használatuknak korlátot szab, hogy invazív beavatkozások, az intravénás kontrasztanyag beadása súlyos mellékhatásokkal járhat.

Az OCT technológia szoftveres továbbfejlesztéséből született meg az OCT angiográfiás (OCTA) eljárás, mely nem invazív módon, mindössze néhány másodperc alatt készít felvételeket a retina és a chorioidea érhalózatairól. Az OCTA a vérkeringés megjelenítéséhez külső kontrasztanyag beadása helyett a mozgás-kontraszt elvet alkalmazza—az erekben áramló vörösvértestek mozgásának érzékelésével. A hagyományos érfestéses vizsgálatokkal szemben a szemfenéki érhalózatok vetületi képe helyett azok elkülönített ábrázolását teszi lehetővé. Az OCTA további előnye, hogy a műszerbe épített automatizált szoftver használatával a szemfenéki érhalózatok morfológiai vizsgálatán túl a vérkeringés számszerű adatokkal is jellemezhető, melynek köszönhetően a keringést érintő elváltozások objektív követésére nyílik lehetőség.

Az OCT angiográfia segítségével diabeteses betegekben kimutatható a korai kisércárosodás, szemfenéki érelzáródásokban megítélhető a kapilláris keringésből kiesett területek kiterjedése, valamint időskori maculadegenerációban követhető a chorioideális neovascularisatio aktivitásának változása. Ezenkívül ígéretes eszköznek bizonyul a glaucoma progressziójának kimutatásában és a demenciák szűrővizsgálatában is. Noha az OCTA a hagyományos szemészeti diagnosztikus eszközök helyét még nem vette át a mindennapi gyakorlatban, számos betegség esetén alkalmas a diagnózis megerősítésére, a progresszió követésére és a terápiára adott válasz értékelésére.

2. 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 kisérvkárosodás 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, 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. Bár a képminőség OCT vastagsági paraméterek értékeire kifejtett hatását korábban már leírták, 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 angiográfias paraméterek viziten belüli ismételhetségének és vizitek közötti reprodukálhatóságának vizsgálata diabeteses betegekben**
- **A képminőség OCT angiográfias mérések ismételhetségére kifejtett hatásának vizsgálata diabeteses betegekben**

3. Módszerek

3.1. 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 Helsink Deklaráció alapelveiben foglaltaknak megfelelően, az Intézményi Kutatásetikai Bizottság engedélyével 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.

- **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 maculaödéma (DME) 23 szem esetén volt megfigyelhető. Az anamnézis felvétele során rögzítésre kerültek a diabeteses retinopathia kialakulásának ismert rizikófaktorai: a hipertonia, a diabetes fennállási ideje, a glikált hemoglobin A1c (HbA1c) értéke, az esetleges inzulin terápia, valamint a dyslipidaemia jelenléte.

- **Az OCT angiográfiás paraméterek viziten belüli ismételtetésének 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 maculaödéma (DME) 19 szem esetén volt megfigyelhető.

- **A képminőség hatása az OCT angiográfiás mérések ismételtetésére 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 maculaödéma (DME) 34 szem esetén volt megfigyelhető.

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

3.2. Az OCT angiográfiás készülék

Méréseinket Optovue AngioVue OCT angiográfiás 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 leképezésként 304x304 A-scan sűrűséggel vizsgál. Axiális felbontása 5 µm, míg transzverzális felbontása 15 µm. A vizsgálandó területet egy 840 nm hullámhosszúságú fényforrással raszter mintában, egy horizontális és egy vertikális irányban pásztázza át. A két felvételt utólagos mozgáskorrekcióval 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 kapilláris 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 kapillárisok 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 mm^2 -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.

3.3. Az OCT angiográfias 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 ismételtetését vizsgáló—részében három, közvetlenül egymást követő mérést végeztünk.

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 parafovealis régióban, valamint a fovealis avascularis zóna (FAZ) területének nagyságát a szoftver *Non flow* programjának alkalmazásával. A továbbiakban a kapilláris érsűrűség a felszíni retinális érhálózat sűrűségét

jelzi. A parafovealis 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 maculaödéma 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.

3.4. Statisztikai elemzések

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

A statisztikai elemzéseket SPSS szoftverrel végeztük (23.0 verzió, IBM, Armonk, NY, USA). 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 vegyünk ugyanazon személy két szemének adatai közötti korrelációt—így az adatok egyazon személy ismételt méréseként kerülnek számításba.

A predisponáló tényezőknek a kapilláris érsűrűségekre 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 maculaödémát 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 beépítettünk 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 angiográfias paraméterek viziten belüli ismételtetőségének 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 bevont 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. 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.

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. Ebből a célból az egyéneken belüli szórást (within-subject standard deviation, Sw) a mérések szórási átlagának négyzetgyökeként számítottuk; majd a CV értékét a $(Sw/átlag) \times 100$ (%) képlet alapján kaptuk meg. 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) $\times 2,77$ ($\sqrt{2} \times 1,96$). 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 diabeteses betegekben**

A statisztikai elemzéseket Statistica szoftverrel végeztük (13.2 verzió, Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA). A vizsgálatba bevinni 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. 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 angiográfiás 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 angiográfiás paraméterek értékeire. Ebből a célból az SSI értékének az OCT angiográfiás paraméterekre kifejtett hatását többváltozós regressziós modellben határoztuk meg GEE modell segítségével, kontroll alatt tartva a maculaödéma 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 angiográfiás paramétereknek az egy egységnyi SSI változás hatására bekövetkező átlagos változásaira vonatkozóan.

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

4. Eredményeink

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

A diabeteses és a kontroll csoport között az életkor, a nem és a szemtengelyhossz tekintetében nem volt szignifikáns különbség ($p > 0,05$). A hipertonia és a dyslipidaemia előfordulása a diabeteses csoportban szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoporthoz képest ($p < 0,05$). 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.

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. 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 ($p < 0,05$).

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 $-0,08 - -0,52$; $p = 0,009$). 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 $-0,03 - -0,53$; $p = 0,03$).

Miután a kapilláris érsűrűség alacsonyabbnak bizonyult diabeteses retinopathia esetében mint normál szemekben, logisztikus regressziós modellekben vizsgáltuk, hogy a kapilláris érsűrűség változása milyen esélyhányadossal (odds ratio, OR) társul a diabeteses retinopathia kialakulása és a látóélesség csökkenése tekintetében. 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. 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 macula oedemát.

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 szemtengelyhossz 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 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 macula oedemát is.

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

Az OCT angiográfias 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.

Az ICC értéke kiváló volt mind a viziten belüli, mind a vizitek közötti mérések összehasonlításakor. A FAZ területének CV értéke azonban szignifikánsan nagyobb volt, mint a kapilláris érsűrűségi értékek CV értéke mind a viziten belüli ($p<0,01$), mind a vizitek közötti méréseket illetően ($p<0,01$). 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. A mért érsűrűségi értékek és a mérési hiba mértéke közötti esetleges összefüggést regressziós vonalak illesztésével vizsgáltuk. 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.

Tekintettel a képminőségnek a mérések ismételtetésére 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 ismételtetése 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; $p=0,01$) területében.

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

Maculaödéma esetén a FAZ méréseinek ismételtetősége szignifikánsan rosszabb volt, mint a maculaödéma nélküli szemeknél, míg a maculaödéma jelenléte nem mutatott semmilyen hatást az érsűrűségi értékek ismételtetésére.

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

Az összesen 50 személy 100 szeme között (26 férfi and 24 nő, átlagéletkor: $58,3 \pm 12,6$ év) 34 maculaödemával rendelkező és 66 maculaödéma nélküli szem szerepelt. Az SSI értékei 35 és 85 között szerepeltek, átlagértéke $61,79 \pm 10,38$ volt. A macula oedemával járó szemek szignifikánsan alacsonyabb SSI értékkel rendelkeztek, mint a maculaödéma nélküli szemek ($57,64 \pm 11,47$ vs. $63,94 \pm 9,15$; $p=0,003$). Ugyanakkor a maculaödéma jelenléte nem volt hatással az SSI variabilitására (CMO-val járó szemek: $3,00 \pm 1,77$ vs. CMO nélküli szemek:

3,19 ± 2,19; p>0,05). Az egymást követő mérések SSI átlagértékei szignifikáns pozitív korrelációt mutattak a kapilláris érsűrűségi mérések átlagértékeivel, azonban a fovealis avascularis zóna nagyságával ez az összefüggés nem volt megfigyelhető.

Tekintettel a képminőség feltételezett hatásának az OCT angiográfiás paraméterek ismételhetségére, 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, valamint a FAZ egymást követő méréseit jellemző variációs együtthatói között. A VD variációs együtthatói azonban szignifikánsan kisebbek voltak (CV VD: 3x3 mm: 3,62 ± 2,72; PF: 3,67 ± 2,70), mint a FAZ variációs együtthatói (CV FAZ: 10,21 ± 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 mm² (95% CI: -0,001 – 0,002 mm²; p=0,001).

Végül a képminőség hatásának vizsgálatát követően, a maculaödéma mérési eredményeket befolyásoló hatását is megvizsgáltuk. Többváltozós regressziós modellben a maculaödéma jelenléte szignifikáns hatással volt a VD értékére a leképezés teljes 3x3 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 mm²; 95% CI: 0,006 – 0,027 mm², p= 0,002) nézve, függetlenül a képminőség hatásától.

5. Következtetések

Vizsgálatunkban elsőként bizonyítottuk, hogy cukorbetegségben szenvedő betegek retinopathiát nem mutató szeméinek 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 károsodás kimutatására; továbbá hasznos eszköz lehet ezen betegeknek 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.

6. 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 kiséz-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 Sarcocladium okozta fertőzések szemészeti vonatkozásai és azok kezelése [Ocular manifestations and management of Fusarium and Sarcocladium infections]. *Orv Hetil.*, 160: 2-11.

IF: 0,497

Taurone S, Spoletini 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