

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Szemklinikájának (igazgató: Berta András, egyetemi tanár) közleménye

Maculatáji szubretinális érújdonképződés irradiációja Ruthenium applikátorokkal*

Berta A., Vezendi L., Vámosi P.

Öt maculatáji szubretinális érújdonképződésben szenvedő beteget kezeltünk Ruthenium-106 radioaktív izotóptartalmú applikátorokkal. A betegek követési ideje 1/2-3 év (átlagosan 15 hónap) volt.

Azokat az exsudatív AMD-ben szenvedő betegeket irradiáltuk, akiken a macula területében szubretinális neovaskularizációt találtunk, és akiket lézerrel nem lehetett kezelni, vagy azért nem mert az érújdonképződés elérte a foveolát, vagy azért mert a neovaskularizációs membránt a retina felől folyadék, vér vagy heg fedte.

Az irradiáció során a neovaskularizációs membránt a sugárhatás a sclera felől éri. Megfelelő dózizás esetén lehetőség van az újonnan képződött erek elzárására úgy, hogy a maculát érő sugárhatás a fotoreceptorokat károsító dózis alatt marad, és a centrális látásfunkciók nem, vagy csak kevésbé károsodnak.

A maculatáji neovaskularizációs membránok lézerkezelésétől eltérően, Ruthenium applikátoros irradiáció után visusromlást nem tapasztaltunk. Az irradiáció következtében az exsudatív AMD helyén a non-exsudatív AMD végstádiumának megfelelő kép, vagy disciformis heg alakult ki.

Véleményünk szerint az irradiációval az AMD progressziója egy korábbi stádiumban állítható meg, még azelőtt, hogy a beteg centrális látása teljesen tönkremenne.

Kulcsszavak: szubretinális érújdonképződés, szenilis macula degeneráció, angioid streaks, irradiáció, Ruthenium applikátor.

Irradiation of macular subretinal neovascularization using Ruthenium applicator

Five patients with subretinal neovascularization were treated with plaques containing Ruthenium-106 radioactive isotope. The patients were followed up for 1/2-3 years (average follow up 15 months).

We irradiated those patients with exudative AMD, with SRNV in the macular area, who could not be treated with laser, either because the SRNV was reaching the foveola, or because the neovascularization was covered by serous exudate, haemorrhage or scar tissue.

We intended to make use of the possibility to cicatrize newly formed choroidal vessels by irradiation from the scleral side, so that the irradiation effect should not reach and affect the function of the macula.

Unlike laser photocoagulation of the macula, following irradiation with Ruthenium plaques there was no

temporary decrease in the visual acuity. The "final" visual acuity was either the same or slightly better than that before irradiation. The appearance of the macula following the irradiation of exudative AMD either resembles the end stage of non-exudative AMD or a disciform scar.

In our view irradiation can stop the process of exudative AMD at an earlier stage before the central visual acuity is totally lost.

Keywords: subretinal neovascularization, age related macula degeneration, angioid streaks, irradiation, Ruthenium applicator.

Bevezetés

A szenilis macula degeneráció (age-related macular degeneration, AMD) a vakság vezető oka a 50 év feletti lakosság körében a fejlett ipari országokban. Az AMD előfordulásának gyakorisága, egy amerikai felmérés szerint, az életkor előrehaladtával növekszik, 65 és 74 év között 11%, 75 év fölött 27,9%. Az esetek 12%-a exsudatív, 88%-a non-exsudatív AMD [5].

AMD-ben szenilis degeneratív elváltozások mutathatók ki a macula területében a retina pigment epithel rétegében (RPE), a fotoreceptor rétegben és a Bruch-membránban. A fagocitotikus aktivitás csökkenése és egyéb, idős korban jelentkező sejtcseré-változások következtében lipofuscin és hyalin rakódik le a Bruch-membránban (drusen), vagy Bruch-membrán repedések alakulnak ki. Az RPE, a fotoreceptor réteg, és a choriocapillaris réteg atrophija jellemzi a non-exsudatív AMD („száraz” macula degeneráció) kialakulását. Az exsudatív AMD („nedves” macula degeneráció) akkor jön létre, ha a chorioidea choriocapillaris rétegből kiinduló, újonnan képződő, erek a Bruch-membrán repedésein át, szubretinális neovaskularizációt (SRNV) hoznak létre. A szubretinális neovaskularizációs membránok két formáját ismerjük: a fluoreszcin angiográfiás felvételeken jól körülhatárolható (well defined, classic), és az angiogramokon nem jól látható (poorly defined, occult) formát. Az exsudatív típusú macula degeneráció, az újonnan képződött erek falának fokozott permeabilitása és szakadékonysága miatt, gyakran együtt jár az RPE vagy a neuroretinális réteg szerózus leválásával, és/vagy szubretinális vérzések létrejöttével, és a folyamat előrehaladtával végül, a macula lutea területében, disciformis heg kialakulásához vezet [5].

Az non-exsudatív AMD kialakulásában szerepet tulajdonítanak az erőteljes fény (UV) expozíciónak, és a különböző vitamin- és táplálkozási hiányállapotoknak [23]. Az exsudatív AMD rizikófaktorai közé sorolják az idős korban jelentkező cardiovasculáris problémákat, a bőr elasztikus degenerációnak jelenlétét, és a másik szemben jelenlévő AMD-t [8].

Az exsudatív AMD mellett SRNV kialakulásához vezethetnek, többek között, a nagyfokú myopia, az ocularis histoplasmosis (presumed ocular histoplasmosis syndrome), az angioid streaks, a chorioidea benignus és malignus pigmentált daganat, a chorioidea haemangioma, a ruptura chorioideae, a kiterjedt és túl erős fotokoaguláció, az intraoculáris dagانات miatt végzett irradiáció, egyes chorioretinitis formák, a Best-féle betegség, a rubeola retinopathia, és a chorioideopathia serpigiosa is [26]. Ugyanakkor nem alakul ki szubretinális neovaskularizáció diabeteses retinopathiában, degeneráció pigmentosa retinaeben, ágtrombózis vagy vena centralis retinae trombózis esetén. A SRNV pontos pathomechanizmusát nem ismerjük. Biztosnak látszik ugyanakkor, hogy kialakulásához a Bruch-membrán károsodása (degeneráció vagy sérülés) mellett

*A szerzők cikküket Dr. Alberth Béla egyetemi tanár 70. születésnapjára ajánlják.

a RPE és a retina többi rétegének viszonylagos épsége is szükséges [25].

A macula területében kialakuló SRNV rossz prognózisú, nehezen befolyásolható, gyorsan progrediáló betegség, mely rövid idő alatt a maculáris funkciók súlyos és visszafordíthatatlan károsodásához, a centrális látás teljes elvesztéséhez vezet. A kezelés lehetőségei rendkívül korlátozottak. A tehetetlen várakozás, és a folyamat lassítása szintjén is kevés sikerrel kecsegtető, szokásos értágító és vitamin terápia, a hatástalannak bizonyult Etaretin, az inkább száraz AMD-ben ajánlott cink, valamint a kipróbálás alatt lévő interferon terápia mellett, világszerte nagy erőfeszítésekkel folyik a kutatás olyan terápiás módszer kidolgozására, melynek segítségével a macula területében elkezdődött SRNV-s folyamat progressziója viszonylag korai stádiumban megállítható lenne.

E próbálkozások között első helyen a macula területében elhelyezkedő SRNV lézerkezelését kell megemlíteni. A Macular Photocoagulation Study (MPS) csoport nagy beteganyagon végzett klinikai vizsgálatai, a kezdeti nagy várakozással szemben, nem hoztak igazi megoldást. A maculáris SRNV elzárása csak a neovaszkuarizációs membránt teljesen lefedő, nagy energiájú lézerkoagulációval lehetséges. A macula ilyen fotokoagulációja, a kezelés után, minden esetben kifejezett látásromlást okoz, és a betegek visusa csak néhány hónap múlva éri el a kezelt betegek közben folyamatosan romló visusértékeinek átlagát. A lézerkezelésre való alkalmasság kritériumai ugyanakkor rendkívül szűkek. A recidíva gyakori. A kezelést követő folyamatos, szoros ellenőrzés a betegről és az orvostól egyaránt nagy erőfeszítéseket kíván [16, 17].

Egy másik sokat ígérő eljárás a macula területének nagyenergiájú részecskeugrázással történő külső besugárzása (teleterápiája), melynek 6 MV energiájú fotonokkal végzett formájáról 1993-ban *Chakravathy* és mtsai számoltak be először a világirodalomban [7]. *Bergink*, *Deutman* és mtsai 1994-ben közölték prospektív klinikai vizsgálatuk tapasztalatait, melyeket AMD-hez társuló szubfoveális neovaszkuarizáció teleterápiás irradiációjával szereztek. A külső besugárzást 1 cm² átmérőjű, 16 MV energiájú fotonokból álló sugárnyalábbal, lencsekímélő (lens sparing) technikával, több frakcióban leadott 8–24 Gy összdózissal végezték. 40 beteg közül 25-ön sikerült elérni azt, hogy a SRNV membrán növekedése tartósan megállt, és a betegek visusa nem romlott tovább. Az újonnan képződött erek elzáródását, vagy a neovaszkuarizációs membrán megkisebbedését, az alkalmazott besugárzási technika és összdózis mellett, egyetlen esetben sem tapasztalták [4].

A debreceni Szemklinikán, minden irodalmi előzmény nélkül, 1991-ben kezdtük el a macula területében lévő SRNV-s membránok kontakt irradiációját (brachyterápiáját) Ruthenium-106 béta-sugárzó izotópot tartalmazó szemészeti applikátorokkal. Részben az irodalomban olvasott, más irradiációs technikákkal (teleterápiás, külső besugárzás) és az általunk alkalmazottnál sokkal kisebb összdózisokkal végzett besugárzások nem egyértelmű eredményessége, részben a mi kedvező kontakt irradiációs (brachyterápiás) első tapasztalataink alapján döntöttünk úgy, hogy eredményeinkről már most beszámolunk, annak ellenére, hogy a kezelt betegek száma alacsony (öt beteg), és a követési idő csak három beteg esetén elegendő az irradiáció eredményességének eldöntéséhez.

Betegek

B. M. 71 éves nőbeteg először 1991 januárjában bal szemén kialakult látásromlás miatt jelentkezett Klinikánk ambulanciáján. Ekkor a visusa a jobb szemén 1,0 a bal szemén 0,1 volt.

Mindkét szemén II. stádiumú arterioscleroticus angiopathiát, a bal szemén a macula területét borító retinális vérzést találtunk. Két hónappal később újból jelentkezett nálunk, akorra a vérzés felszívódott és a bal oldali maculában szürkésfehér kissé elődomborodó terület alakult ki. Fluoreszcein angiográfia elvégzése után a macula temporális és felső szélénél argon lézer fotokoagulációt végeztünk két alkalommal. Az 1991 augusztusban elvégzett újabb angiográfia szubretinális érújdonképződés jelenlétét mutatta. A neovaszkuarizációs membránt részben heg, részben vér fedte. A beteg visusa a bal szemén ekkor 0,08 ünj volt. Mivel további lézerkezelésre nem volt lehetőség és a beteg látása tovább romlott, úgy gondoltuk, hogy a macula területében levő újonnan képződött ereket megpróbáljuk Ruthenium applikátoros besugárzással elzárni.

K. L.-né 46 éves nőbetegét angiod streaks o.u. diagnózissal egyik közeli kórház szemészeti osztálya küldte Klinikánkra. Fluoreszcein angiográfia a macula alsó harmadára terjedő szubretinális érújdonképződést mutatott, melyet ambuláner végzett kripton majd argon lézer kezeléssel próbáltunk elzárni, sikertelenül. A 1993 szeptemberében jobb szemén 1,0, bal szemén 0,02 ünj visussal került felvételre a DOTE Szemklinikára. Az anamnézis szerint a betegnek 8 éves kora, 1953 óta vannak bőrelváltozásai, melyek 1970-ben a nyakán, mindkét oldali comb- és könyökhajlatban is megjelentek. 1993 februárjában véletlenül vette észre, hogy bal szemével rosszul lát. Az akkor végzett szemészeti vizsgálat derített fényt betegségére. (Gröndblad-Strandberg szindróma, angiod streaks o.u., subretinális neovaszkuarizáció maculae luteae o.s.). Felvételtkor a beteg mindkét szemfenekén az angiod streaksra jellemző jellegzetes csíkok látszóttak, melyek a jobb szemén a maculát nem érintették. A bal szemén a csíkok a maculára is ráterjedtek, és a macula területében sárgás fehér hegek, a macula alsó felét borító, felszívódásban levő vérzések, közöttük a korábbi lézerkezelések nyomai látszóttak. Az újabb angiográfia a korábnál nagyobb területű szubretinális neovaszkuarizációs membránt mutatott. Mivel az érújdonképződés nagy részét vérzés és heg borította, és további lézerkezeléstől eredményt várni nem lehetett, úgy döntöttünk, hogy a neovaszkuarizációt Ruthenium applikátorral történő kontakt béta-sugárkezeléssel próbáljuk meg elzárni.

H. A.-né 83 éves nőbeteg évek óta fokozatos kétoldali látásromlás miatt 1993 októberében került Klinikánkra. A beteget évtizedek óta kezelték hypertonia és ischemiás szívbetegség miatt. Más intézményben 1992-ben baloldali, 1993-ban jobb oldali arteria centralis retinae ramus temporalis superiorjának okklúziója miatt kezelték. Felvételtkor mindkét szemén 0,08 ünj volt a visusa. A jobb szemén a macula területében szubretinális neovaszkuarizációt és serosus pigmentepithel leválást találtunk, melyet kokárdaszerűen vérzés övezett. A bal szemén a macula területében kiterjedt hegesedést találtunk, mely fluoreszcein angiográfiával aktivitást nem mutatott. Mivel a macula területében lévő szerózus folyadékgyülem és vérzés a lézerkezelést nem tette lehetővé, a jobb szemén talált szubretinális neovaszkuarizációs membrán Ruthenium applikátorral történő sugárkezelése mellett döntöttünk.

G. I.-né 65 éves nőbeteg degeneratio maculae luteae o.u. diagnózissal j.o. 0,6 ünj, b.o. 0,1 ünj visussal 1994 februárjában került a DOTE Szemklinikára. A beteg 3 hónappal korábban lázas betegségen esett át és azóta fokozatos látásromlást észlelt mindkét, de különösen a bal szemén. Fluoreszcein angiográfia a jobb szemén non-exsudatív, a bal szemén exsudatív típusú age-related macula degenerációt (AMD-t) mutatott. A bal szemén a maculát argon lézerrel patkó alakban körülrzártuk, és ezzel egyidőben per os értágító és vitamin keze-

lést indítottunk. A beteg két hónappal később jelentkezett megint a Klinikán. Ekkor jobb szemén a visusa 0,5-re romlott. A macula temporalis felső szélénél szubretinális vérzést találtunk, melynek háttérében fluoreszcein angiográfiával szubretinális neovaskularizációt mutattunk ki. A korábban exsudatív AMD miatt lézerezett bal szemén 0,2-re javult a visus. fluoreszcein angiográfiával ez az oldal száraznak bizonyult. Felszívató kezelést (infúziók, C-vitamin, rutin, Doxium, calcium) kezelést követően a jobb szemén két alkalommal végeztünk lézerkezelést kripton és argon lézerrel. Mivel a beteg visusa tovább romlott (excentrikusan 0,01 ünj-ig), a macula területében újabb vérzések alakultak ki, a folyamat előrehaladását lézerkezeléssel megállítani nem lehetett, és további lézerkezeléstől eredményt várni nem lehetett, ezért a jobb oldali macula Ruthenium applikátorral történő irradiációja mellett döntöttünk.

V. A.-né 66 éves nőbeteg, akit egy közeli kórház szemésze, a jobb szemén kialakult exsudatív AMD miatt, egy e témában tartott előadásunk alapján, Ruthenium applikátor kezelésre küldött hozzánk, 1994 októberében került a Klinikára. A beteg nagyfokban rövidlátó. Felvételtkor a visusa j.o. $-10,0 = 0,02$ cyl nem jav., b.o. $-10,0 D = 0,5$ cyl nem jav. volt. Mindkét szemfenéken a papilla körül széles chorioidea atrophias gyűrűt, a jobb oldalon a maculában vérzésekkel körülvett, fehér, elődomborodó területet, a bal oldalon a maculában egyenetlen pigmentációt találtunk. A fluoreszcein angiográfia a jobb szemén a maculában részben heggel és vérzéssel fedett szubretinális neovaskularizációt, a bal szemén érújdonképződés hiányát mutatta. Az ő esetében is a súlyos látásromlást okozó, progrediáló, és lézerrel nem kezelhető maculatáji szubretinális érújdonképződés jelentette a Ruthenium applikátor kezelés indikációját.

1992 márciusában egy hatodik beteg (K. J.-né) 0,06 ünj visusú bal szemén is elvégeztük lézerrel nem kezelhető maculatáji szubretinális érújdonképződés miatt Ruthenium applikátorral, a macula területének irradiációját. Őt azonban azóta nem látuk, ellenőrizni nem tudtuk, ezért az értékelésből kihagytuk.

Módszer

A maculatáji szubretinális érújdonképződést az intraoculáris tumorok kezelésére kifejlesztett Ruthenium-106 besugárzó izotópot tartalmazó szemészeti applikátorokkal végeztük. A COB jelzésű hátsó pólushi (a nervus opticus helyének megfelelően bevágással ellátott) applikátort műtéti körülmények között varrtuk fel a szemgolyó hátsó pólusára úgy, hogy annak aktív felülete a macula lutea mögé került. Az applikátort a chorioideális erek elzárásához szükséges dózis leadása után egy újabb műtét során távolítottuk el. Az eszköz helyzetét intraoperatív ultrahangvizsgálattal ellenőriztük. A dozimetriai számításokhoz az applikátor belső felszíne és a chorioideális réteg közötti távolságot ultrahangos méréssel határoztuk meg. A chorioideális réteg a szöveti sugárelnyelődés figyelembe vételével 200–250 Gy összdózist kapott. Ez a sclera felszínén 300–500 Gy, a retina felszínén pedig, a macula területében levő heg, vér, vagy szerózus folyadék réteg vastagságától függően 35–150 Gy összdózist jelentett. A dozimetriai számításokat az intraoculáris tumor irradiációhoz általunk kifejlesztett számítógépes programmal végeztük. Az applikátorokat a németországi Isocomerz cégtől 1991 márciusban, illetve 1993 májusban vásároltuk. A használt applikátorok az irradiáció idején 4–17 hónaposak voltak. A kezdeti 0,234 Gy/min, illetve 0,246 Gy/min dózisteljesítmény és a gyártás és az irradiáció között eltelt idő figyelembe vételével a betegek a szükséges dózist 3–13 nap alatt kapták meg.

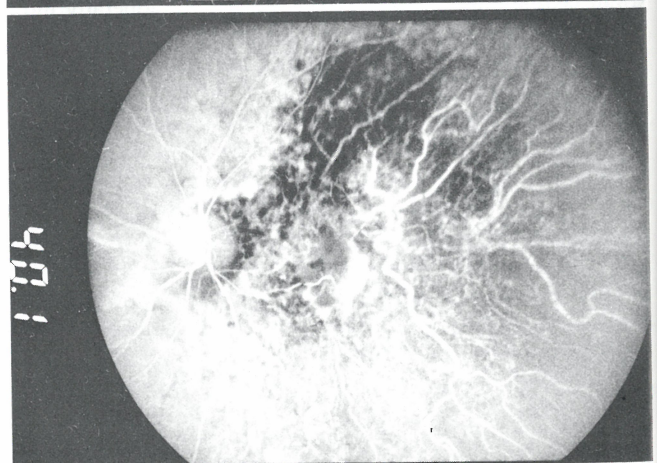
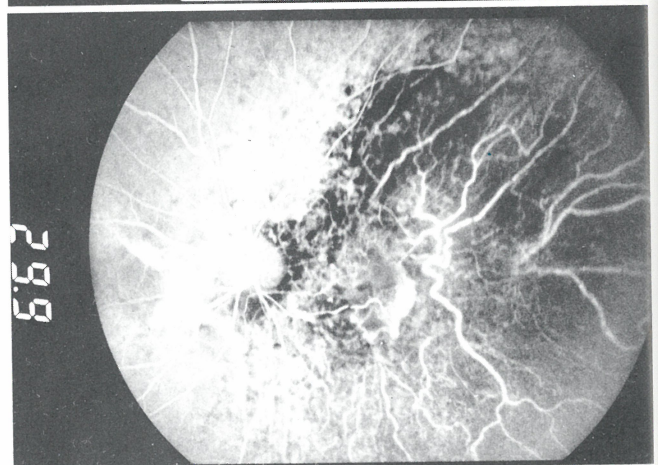
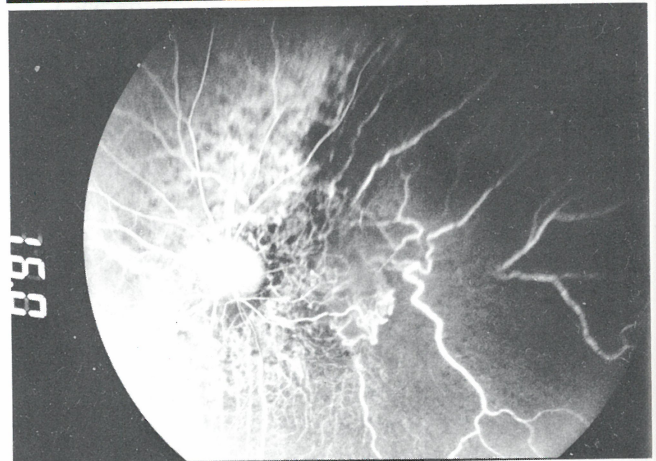
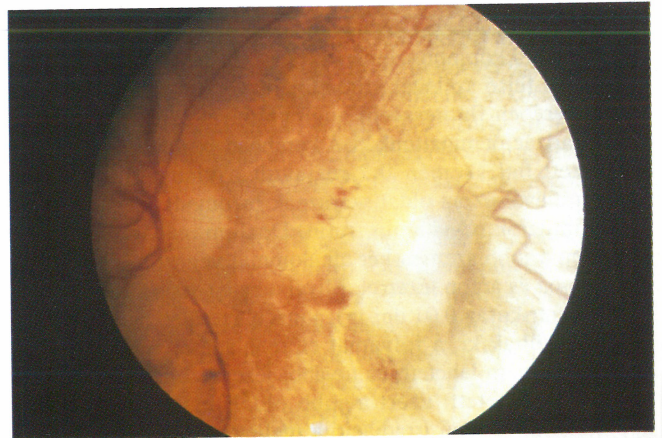
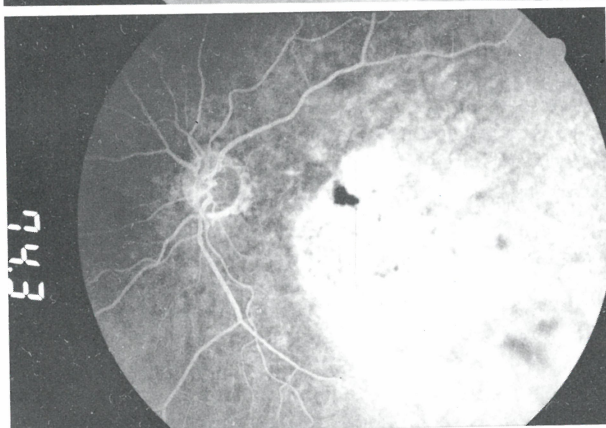
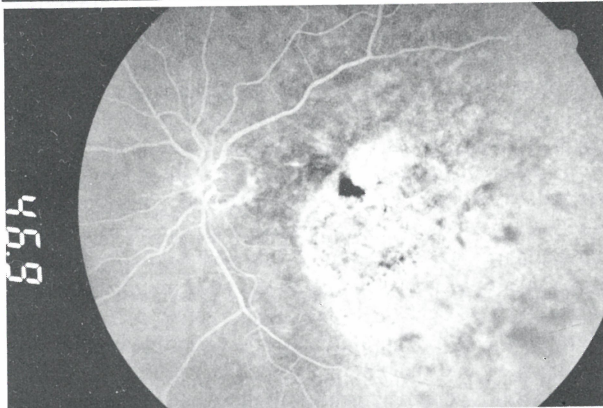
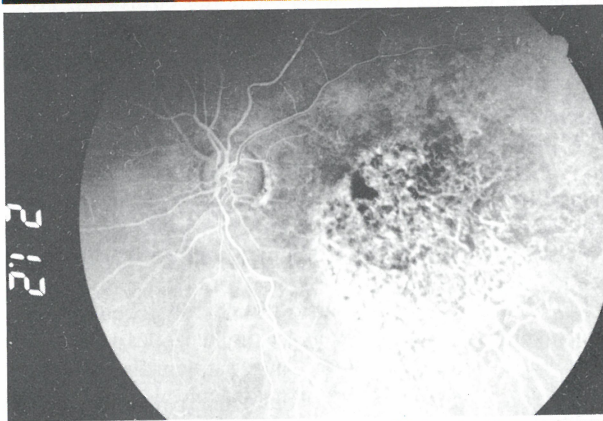
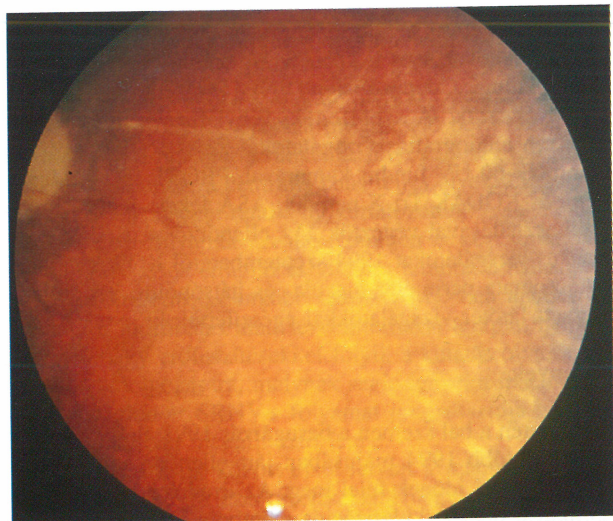
Az irradiáció előtti, az intraoperatív és a posztirradiációs ultrahangvizsgálatokat A és B képes vizsgálatokra és biometriára egyaránt alkalmas Cooper Vision Digital B IV ultrahang berendezéssel végeztük. A szemfenéki fényképfelvételeket és a fluoreszcein angiográfiás vizsgálatokat Zeiss Retinophot 211 és Canon CF-60 UV fundus kamerával, PROST 100 ASA színes film, és KODAK Tri-X pan 400 ASA fekete-fehér negatív film felhasználásával végeztük. Az ellenőrző vizsgálatok során a visus vizsgálatokat 1994 szeptemberétől KOWA AP 135 típusú automata periméter macula- és hátsópólushi programjával végzett látótér vizsgálatokkal egészítettük ki.

Eredmények

B. M. esetén a bal szemén a besugárzás 1991 augusztusában történt. Legutóbb 1994 májusában járt ellenőrzésen, ami 33 hónapos követési időnek felel meg. Az irradiációt követően 2 hónap alatt a neovaskularizációs membrán elzáródott. A korábban tapasztalt szubretinális vérzés felszívódott és nem jelentkezett újra. Recidíva nem alakult ki. Irradiáció előtt a visus 0,08 ünj volt, az irradiáció után a látásélessége a kontroll vizsgálatok során 0,1–0,15 között ingadozott. A legutóbbi (az irradiáció után közel 3 évvel végzett) kontroll során a szemfenéken a maculát is magában foglaló kiterjedt radiogén heg ábrázolódt. Angiográfiás vizsgálattal a macula területében neovaskularizációt nem találtunk (1. ábra). A beteg visusa a legutóbbi vizsgálat során a besugárzott bal szemén 0,1 ünj, az ép jobb szemén 1,0 cc volt.

K. L.-né bal szemén az irradiáció 1993 októberében történt. A besugárzás előtt talált szubretinális érújdonképződés az irradiáció után két hónappal végzett angiogramon már nem ábrázolódt, a vérzés felszívódott. Az angiogramon a macula alsó szélénél egy nagy tárgult chorioideális ér látszott, mely a fluoreszcein festéket kiengedte. Az elváltozást radiogén érkárosodásnak minősítettük. Ez a tág ér a későbbi angiogramokon is jelentkezett. Fél év múlva az ér környezetében neovaskularizációra gyanús területet találtunk, mely hosszú ideig változatlan maradt. A legutóbbi kontroll során az ér környezetében egyértelmű recidíva ábrázolódt (2. ábra), a beteg visusa az irradiáció előtt 0,02 ünj volt, a kontrollvizsgálatok során 0,1 és 0,15 között ingadozott, és a macula alsó szélénél tapasztalt recidíva megjelenésével nem romlott. Mivel a macula nagy részét korábban fedő vérzés közben felszívódott, és a lézerkezelés újból lehetővé vált, a recidíva területét argon lézerrel kezeltük. Egy hónappal később a fluoreszcein angiográfia a lézerezett területen az erek teljes elzáródását mutatta. A beteg sorsát továbbra is nyomon követjük.

H. A.-né jobb szemén az irradiáció előtt 3 PD átmérőjű, ödémás környezetben lévő nem jól körülhatárolható (occult) szubretinális neovaskularizációs membránt találtunk, amit kokárdaszerűen vérzés vett körül. Egy hónappal az irradiáció után a vérzés felszívódott, a neovaskularizáció változatlan volt. A besugárzás után három hónappal készült angiogramon a késői fázisokban minimális hyperfluoreszenciát észleltünk, amit a folyamat regressziójaként értékeltünk. Ekkorra a korábban elmosott szélű kissé elődomborodó terület helyén a maculában sárgásfehér 1,5 PD átmérőjű élesszélű heg alakult ki. A beteg visusa ekkor 0,04 ünj volt. Újabb egy hónap elteltével a visus, a szemfenéki és angiográfiás kép nem változott. A besugárzás után fél évvel a disciformis heg alsó szélénél recidívát találtunk. Mivel a neovaskularizációs terület növekedett és a beteg visusa romlani kezdett, újabb Ruthenium applikátor kezelést végeztünk. A legutóbbi vizsgálat szerint az új membrán a második besugárzás után megkisebbedett, a visusromlás megállt.



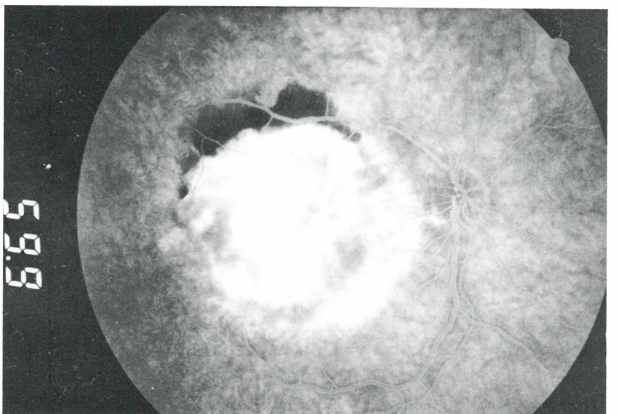
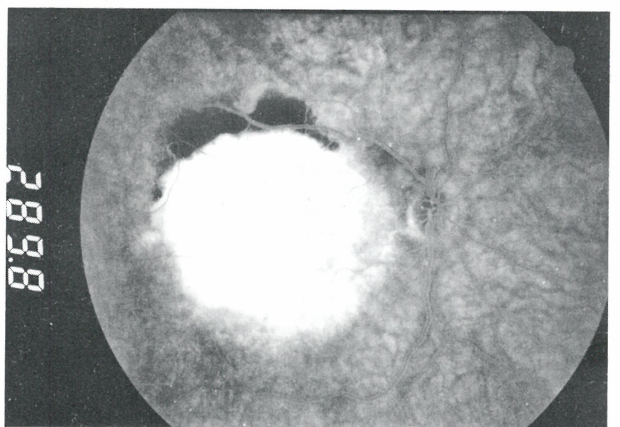
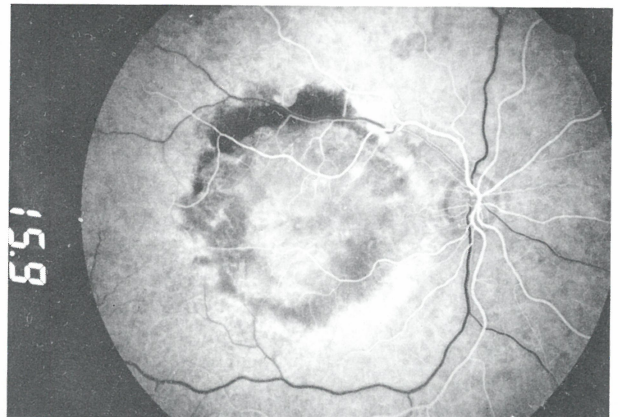
1. ábra. B. M. bal szeméről az irradiáció után 3 évvel készült fundusfotó (a), és angiográfiás felvételek (b, c, d). A macula területében lapos radiogén heg látható

G. I.-né betegünk 1992 februárja óta három alkalommal feküdt a DOTE Szemklinikán. Az első bentfekvés során a jobb szemén 0,6 visust és fluoreszcein angiográfiával macula degenerációt (non-exsudatív AMD-t) találunk. A bal szemén elvégzett angiográfia 0,1 visus mellett kifejezett festékkiesztést (exsudatív AMD-t) mutatott. Ezért a bal oldalon a macula temporális és felső és alsó szélét is érintő fotokoagulációt végeztünk kripton lézerrel. Két hónappal később a beteg újból felvételre került a jobb szemén a macula temporális és felső szélét érintő szubretinális vérzés miatt, ami a látását lényegesen nem rontotta. Felszívató kezelést kapott, hazamenetelkor a visusa j.o. 0,8, b.o. 0,08 volt. Újabb fél év elteltével jelentkezett megint nálunk azzal, hogy a korábban jobban látó jobb szemén rövid idő alatt leromlott a látás. A jobb szemén elvégzett vizsgálatok a foveolát is érintő, vérzésekkel övezett, szubretinális neovaszularizációs membránt mutattak (3. ábra). Ezen a szemén a visus 0,01-ra romlott. A korábban lézerezett bal szemén ugyanakkor a visus 0,2-re javult, és az angiográfia nem mutatott festékkirámlást. Az ekkor a jobb szemén elvégzett Ruthenium applikátor kezelés óta két kontrollvizsgálat történt, melyek szerint a szubretinális membrán megkisebbedett, de nem tűnt el (4. ábra). Az időközben a bal szemére felírt távcsőszemüveggel a beteg ír és olvas.

V. A.-né betegünket múlt év októberben irradiáltuk. Besugárzás előtt a beteg jobb szemén a maculában levő heg alatt fluoreszcein angiográfiával szubretinális érújdonszövetet találunk (5. ábra). Az irradiáció után két hónappal a macula területében levő SRNV-s membrán elhegesedett (6. ábra). Az irradiált területen a chorioidea erek radiogén károsodása is kimutatható volt. A beteg visusa irradiáció előtt 0,02 ünj, irradiáció után két hónappal 0,04 ünj volt. Az újabb két hónap múlva elvégzett vizsgálatok során változatlan szemfenéki képet és visust találtunk, angiográfiával recidívára utaló jel nem mutatkozott.

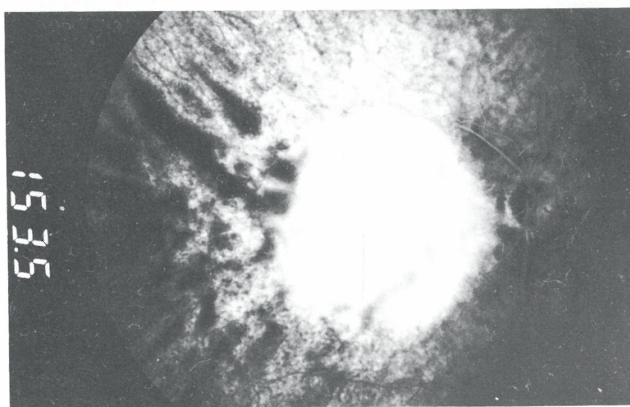
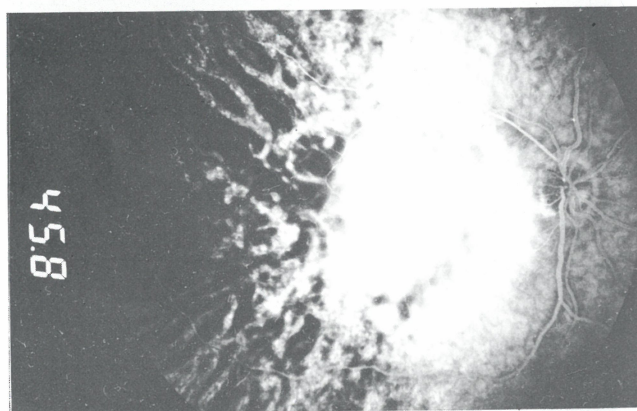
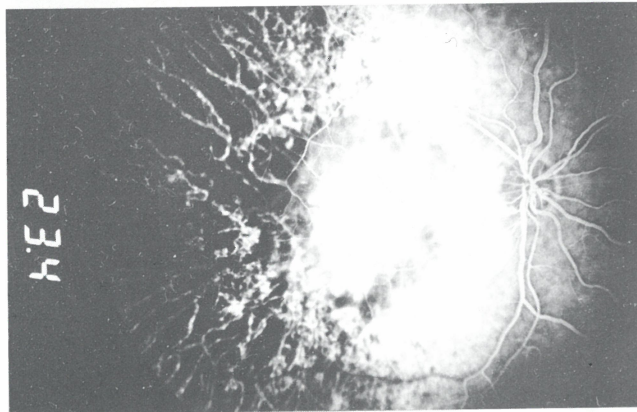
Megbeszélés

A macula területében kialakuló SRNV előrehaladó betegség melynek következtében a beteg látása előbb-utóbb súlyosan károsodik. A betegség progresszióját konzervatív terápiával (értágítók, vitaminok, keringésjavító gyógyszerek) megállítani nem lehet. Bressler és mtsai éveken át követtek betegeket, akik fluoreszcein angiográfiával jól felismerhető (classic) SRNV-ban szenvedtek. Huszonegy hónap alatt a betegek 70%-ának a visusa 0,1-re vagy annál rosszabb értékre romlott [5]. Egy másik vizsgálatban a hasonló SRNV-ben szenvedő betegek 77%-ának a visusa romlott négy tizedet, vagy ennél többet a 24 hónapos megfigyelési időszak alatt [10]. A nem típusos formában jelentkező, angiográfia során nem jól körülhatárolható (poorly, defined, occult) SRNV prognózisa lényegesen nem különbözött a „klasszikus” SRNV-s membránokétól. Bressler és mtsai felmérésében ez utóbbi betegek esetén 63%-ban következett be legalább három tizednyi látásromlás 28 hónap alatt [6]. A pigment epithelium szerózus leválásával (pigment epithel detachment, PED) szövődött esetekben a prognózis még rosszabb. Singerman és Stockfish vizsgálatai szerint a foveolát is elérő a SRNV és PED jeleit egyaránt mutató betegek visusa,

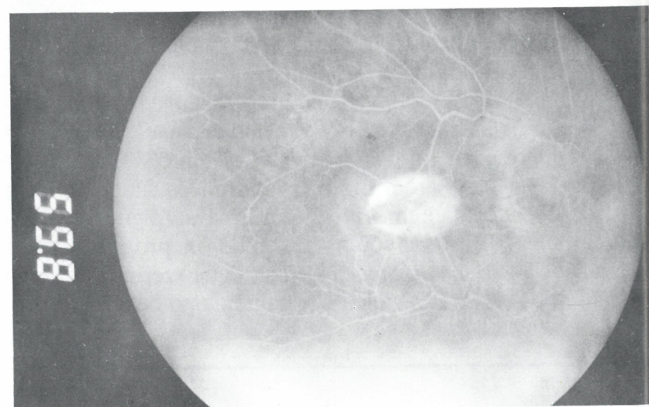
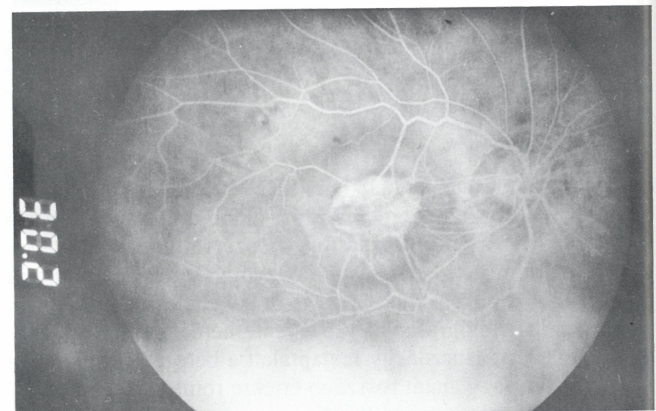
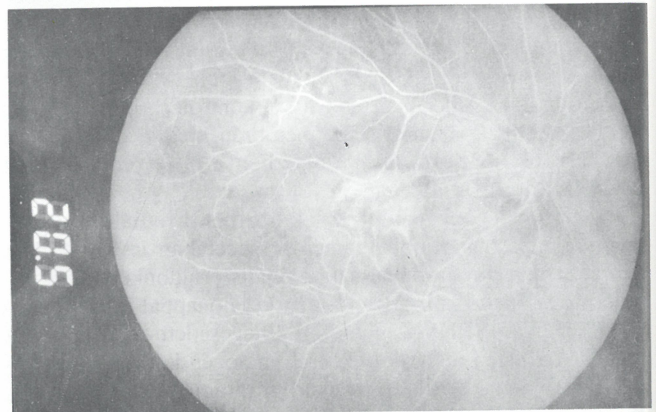
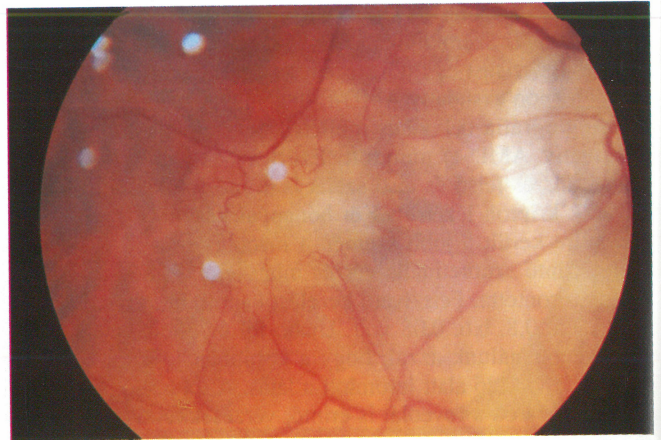


3. ábra. G. I.-né jobb szeméről az irradiáció előtt készült fundusfotó (a), és angiográfias felvételek (b, c, d). A macula területében SRNV látható

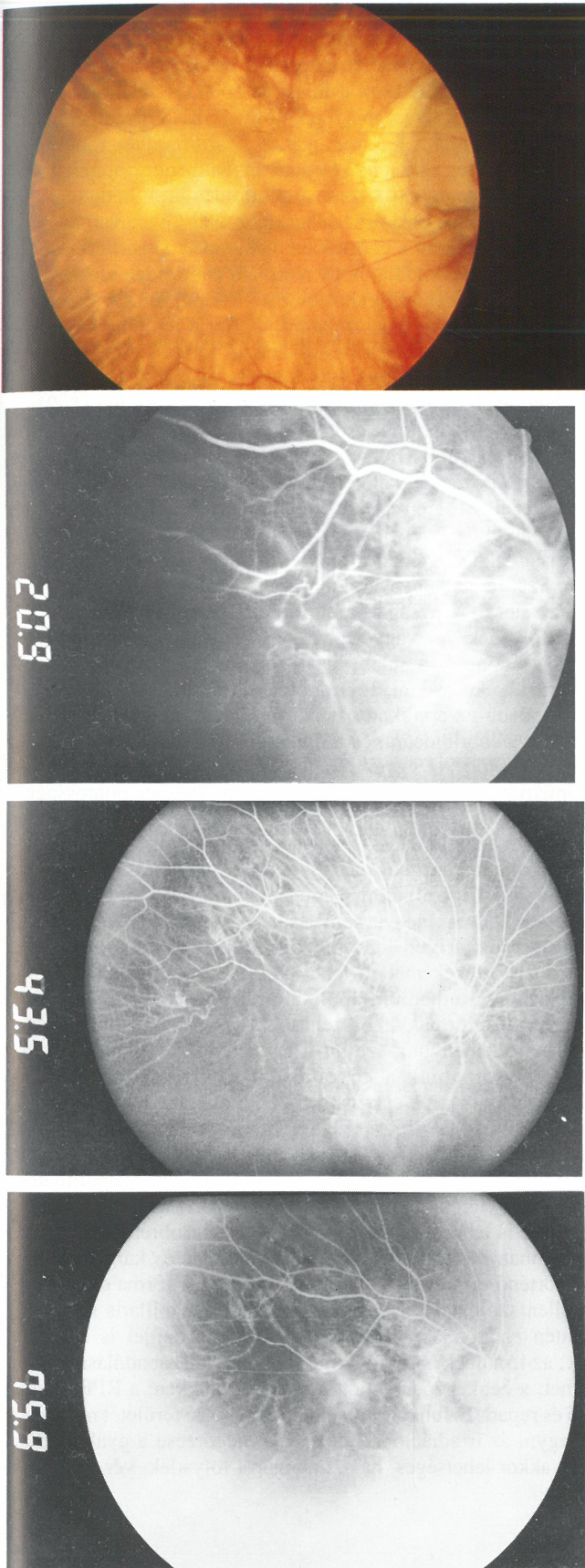
2. ábra. K. L.-né bal szeméről az irradiáció után 1 évvel készült fundusfotó (a), és angiográfias felvételek (b, c, d). Az irradiáció követően teljesen elhegesedett SRNV-s membrán temporális alsó szélénél, kis területen, recidíva látható



4. ábra. G. I.-né jobb szeméről az irradiáció után 3 hónappal készült fundusfotó (a), és angiográfias felvételek (b, c, d). A macula területében elhelyezkedő SRNV-s membrán megkisebbedett



5. ábra. V. A.-né jobb szeméről az irradiáció előtt készült fundusfotó (a), és angiográfias felvételek (b, c, d). A macula területében jól körülhatárolható SRNV-s membrán látható



6. ábra. V. A.-né jobb szeméről az irradiáció után 2 hónappal készült fundusfotó (a), és angiográfiai felvételek (b, c, d). A macula területében korábban kimutatott SRNV-s membrán elhegesedett

ami kiinduláskor legalább 0,2 volt, 86%-ban romlott 0,1-re vagy az alá 478 hónapos követési idő alatt [27].

Az amerikai Macular Photocoagulation Study (MPS) csoport több száz betegen végzett prospektív, randomizált, multicentrikus vizsgálatokat a macula területében lévő SRNV fotokoagulációjával kapcsolatban, azt vizsgálva, hogy az argon és a kripton lézerkezelés alkalmas-e a kezelés nélkül progrediáló SRNV okozta látásromlás kivédésére. Eredményeiről a SRNV háttérében álló különböző betegségek (szenilis macula degeneratio, ocularis histoplasmosis, idiopathiás SRNV) és AMD esetén eltérő követési idő szerint (egy rövidebb, és egy 3 éves követés), valamint a recidíváló SRNV-k ismételt lézerkezelésének tapasztalatairól külön közleményekben számoltak be. A nyolcvanas években a MPS group vizsgálatai mellett több más hasonló vizsgálatról is lehetett olvasni az irodalomban, melyek kisebb beteganyagon, rövidebb követési idő mellett, eltérő körülmények között vizsgálták az argon lézerkezelés hatásosságát a SRNV kezelésében. E kiterjedt klinikai vizsgálatok, elsősorban a MPS eredményei alapján, körvonalazódnak látszik, hogy a macula területében levő SRNV argon lézerkezeléssel elzárható az esetek 51–76%-ában. A lézerkezelés mégsem jelent egyértelmű megoldást, mert a betegek visusa a kezelés után minden esetben jelentős mértékben romlik, és a kezelt betegek látásélessége csak hónapok múlva éri el a kezeletlen betegek folyamatosan romló visus értékeinek átlagát. A gyakori recidíva miatt folyamatos, szoros ellenőrzés szükséges, és meglehetősen szűk azoknak a köre, akik a bonyolult, egyre bonyolultabbá váló, kezelésre való alkalmassági kritériumoknak megfelelnek. A MPS csoport 1986-ban megjelent ajánlása szerint argon lézerkezelésre az az extrafoveoláris elhelyezkedést mutató SRNV alkalmas, amelynél a neovaszkuarizációs membrán foveolához legközelebb eső széle az angiográfiai felvételeken a foveola centrumától mérve 200 és 2500 μm közé esik, akkor ha, a beteg visusa 20/100 vagy annál jobb, ugyanakkor nincs jelen peripapilláris neovaszkuarizáció, vagy ha jelen van, az a papilla kerületének legalább 1 1/2 órának megfelelő részét szabadon hagyja, AMD esetén a betegek fundusán drusen látható, és oculáris histoplasmosis esetekben a szemfenéken legalább egy heges atrophias folt kimutatható [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

A SRNV sugárkezelése azon a feltételezésen alapul, hogy az ionizáló sugárhatás megakadályozza a neovaszkuarizáció kialakulásában fontos szerepet játszó kapilláris endothelsejt proliferációt, és a kisebb-nagyobb újonnan képződött erek elzáródásához vezethet [4]. A retinális neovaszkuarizáció sugárkezelésének gondolata nem új a szemészeti irodalomban. Guyton és Reese 1948-ban egy Eale's betegségben szenvedő beteg szemében levő kiterjedt, proliferatív neovaszkuarizáció röntgenbesugárzást követő teljes elzáródásáról számolt be [11]. Az újonnan képződött ereknek a normális erekétől esetleg eltérő sugárérzékenységre vonatkozó adatot sem mi sem a két teleterápiás munkacsoport nem talált az irodalomban. Ismert adat ugyanakkor, hogy 8,7 Gy egyszeri sugárdózis alkalmas lehet normális kapillárisok elzárására [22]. Chorioideális haemangiómák kezelésére különböző szerzők 10–20 Gy közötti dózist ajánlanak [24]. Mindkét adat gamma sugárzásra vonatkozik, a Ruthenium béta sugárzásának hatása és szöveti elnyelődése annyira különbözik a gamma sugarakétól, hogy az utóbbiakra vonatkozó ajánlásokat nem lehet változatlan formában a béta irradiációra alkalmazni. A SRNV béta sugarakkal történő elzárásához a chorioidea melanomák besugárzása során a chorioideális erek elzárása terén nyert tapasztalatokból, valamint az először általunk végzett retinális angiomák Ruthenium applikátoros kezelésének adataiból kellett kiindulni.

Chakravathy és mtsai 1993-ban beszámoltak arról, hogy 6 MV

energiájú fotonokkal végzett külső besugárzással, 5 frakcióban leadott 10–15 Gy összdózissal kezeltek maculatáji SRNV-t. Hat hónap után a betegek 78%-ának, tizenkét hónap után 63%-uknak volt a besugárzás előttinél rosszabb visusa. Hat, illetve tizenkét hónap után a betegek 68, illetve 77%-ánál tapasztalták a SRNV megkisebbedését [7]. *Bergink* és *mtsai* 1992-ben egy előadásukban, 1994-ben közleményben ismertették a macula területében levő SRNV teleterápiájával nyert tapasztalataikat. A külső besugárzás során 16 MV energiájú, 1 cm² átmérőjű foton sugárnyalábot, lencsekímélő technikát, több frakcióban leadott 8–24 összdózist alkalmaztak. Betegeiket 4 csoportra osztották, minden csoportba 10 beteg került. Az egyes csoportok 8, 6 + 6 = 12, 6 + 6 + 6 = 18, 6 + 6 + 6 + 6 = 24 Gy összdózist kaptak. Az első csoportban 4, a másodikban 7, a harmadikban 6, a negyedikben 8 betegen volt 21 hónap után változatlan a visus és változatlan a SRNV. A neovaskularizációs membrán megkisebbedését vagy elzáródását egy esetben sem tapasztalták [4]. *Bergink* és *Deutman* saját eredményeik és a *Chakravathy* munkacsoport eredményei közötti különbséget azzal magyarázzák, hogy az utóbbi vizsgálatban 19 beteg közül csak 4-nek volt 6/24 vagy ennél jobb visusa (náluk 40-ből 22-nek volt 25/100 vagy jobb visusa), utóbbiak nagyobb, a chorioidea teljes területének 50%-ára kiterjedő besugárzást alkalmaztak (szemben az 1 cm² átmérőjű sugárnyalábal), a nem jól felismerhető (occult) SRNV-s membránok aránya alacsonyabb, a besugárzás és az előtte elvégzett utolsó flag között eltelt idő hosszabb volt, és a vizsgálatban a korábban lézerkezelésben is részesült betegek is szerepeltek [4]. Érvelésük is bizonyítja, hogy a SRNV megítélése, a besugárzásra való alkalmasság elbírálása, és a kezelés eredményességének eldöntése során mennyi szempontot lehet és kell is figyelembe venni.

Öt maculatáji szubretinális érújdonképződésben szenvedő beteget kezeltünk Ruthenium-106 radioaktív izotóptartalmú applikátorokkal. A betegek követési ideje 1/3–3 év (átlagosan 15 hónap) volt. Azokat az exsudatív AMD-ban szenvedő betegeket irradiáltuk, akiken a macula területében szubretinális neovaskularizációt találtunk, és akiket már lézerrel nem lehetett kezelni, vagy azért, mert az érújdonképződés elérte a foveolát, vagy azért mert a neovaskularizációs membránt a retina felől folyadék, vér, vagy heg fedte. Az irradiáció során a neovaskularizációs membránt a sugárhatás a sclera felől éri. Megfelelő dózissal esetén lehetőség van az újonnan képződött erek elzárására úgy, hogy a maculát érő sugárhatás a fotoreceptorokat károsító dózis alatt maradjon, és a centrális látásfunkciók nem, vagy csak kevésbé károsodjanak. Az irradiáció után, a maculatáji neovaskularizációs membránok lézerkezelésétől eltérően, visusromlást nem tapasztaltunk. Az irradiáció következtében az exsudatív AMD helyén a non-exsudatív AMD végstádiumának megfelelő kép, vagy disciformis heg alakult ki. Véleményünk szerint az irradiációval az AMD progressziója egy korábbi stádiumban állítható meg, még azelőtt, hogy a beteg centrális látása teljesen tönkremenjen.

A Ruthenium-106 béta (elektron) sugarakat bocsát ki. A teleterápia mindkét idézett vizsgálatban nagyenergiájú foton sugárnyalábal történt. A kétféle sugárzás fizikai sajátságai és biológiai hatásai jelentősen különböznek egymástól. A béta sugárzás áthatoló képessége kisebb, szöveti elnyelődése nagyobb. Intraoculáris tumorok Ruthenium applikátoros kezelése során al-

kalmazott összdózis a hasonló célból végzett a gamma és ftonsugárzás során használtak a többszöröse. A Ruthenium applikátoros tumor irradiáció során az összdózis a sclera felszínén 500 és 1000 Gy közé esik, de az 1000 Gy feletti összdózis sem ritkaság [3]. Nem meglepő, hogy a SRNV irradiációja során is a teleterápiás fotonbesugárzás összdózisának többszöröse van szükség akkor, ha a besugárzás Ruthenium applikátorral történik. *Lommatzsch* szerint a chorioidea erek béta sugarakkal történő teljes elzárásához legalább 200 Gy-re van szükség [12]. *Foulds* szerint a chorioidea melanomák sugárkezelésének egyik lehetséges módja, hogy a tápláló chorioidea ereket teljesen elzárjuk, és ehhez a chorioideára leadott 500 Gy összdózis elegendő [9]. Saját tapasztalatunk szerint a retinális angiomák Ruthenium applikátoros besugárzással történő elhegesítése a sclera felszínére leadott 500–800 Gy összdózissal biztosan elérhető anélkül, hogy a szem többi része károsodna [1, 2].

A külső besugárzás esetén egy leadott/számított, a több mezőben és több frakcióban történő irradiáció során egy összegzett dózisértékkel kell számolni. Ruthenium applikátoros sugárkezelés esetén a szövetekben és folyadékokban egyaránt nagyfokú elnyelődés miatt az applikátor belső felszínétől mért távolság függvényében a tényleges sugárhatás gyorsan csökken. Szubretinális neovaskularizáció kontakt besugárzása esetén a sclera vastagságát, a chorioidea vastagságát, a szubretinális folyadék, vér, vagy heg vastagságát, valamint az applikátor belső felszíne és a sclera hátsó felszíne közötti távolságot is figyelembe kell venni. Így többféle dózisértékkel kell számolni: legalább az applikátor belső felszínére, a sclera hátsó felszínére, a chorioideára, és a retinára külön összdózis értékeket kell számolni. Az egyes rétegek közötti távolságot ultrahang biometriával határozzuk meg, és tizedmilliméter pontossággal adjuk meg. A szöveti sugárelnyelődés miatt az applikátor belső felszínére számított összdózissal 1 mm távolságban a 90%-ával, 3 mm távolságban az 50%-ával, 5 mm távolságban csak a 10%-ával lehet számolni. Ezzel magyarázható az is, hogy az egyes esetekben a neovaskularizációs membránra számolt azonos összdózist igen különböző applikátor felszínen leadott összdózis értékek mellett lehet elérni.

A SRNV Ruthenium applikátorral történő besugárzásnak, más kezelési formákkal összehasonlítva, vannak előnyei és hátrányai. Véleményünk szerint a Ruthenium applikátoros kezelés mellett szólhatnak a következők: az irradiáció révén az újdonképződött erek elzárhatók; a RPE alatt lévő folyadék vagy vér felszívódik; a lipofuscin felszaporodásához vezető folyamatok megállíthatók; a Bruch-membrán permeabilitása megnő; az AMD rosszabbodásához vezető folyamatok megállíthatók; a foveolát elérő szubretinális neovaskularizációs membránok kezelése is lehetséges; és lehetőség van a szubretinális helyzetű újonnan képződött ereknek a retina jelentős károsítása nélkül történő elzárásra. Ugyanakkor e kezelési forma alkalmazása ellen szólhatnak a következők: a choriocapillaris réteg erei szintén elzáródnak; a pigment epithelium sejtjei is károsodnak; az irradiáció szabad oxigén gyökök felszabadulásához vezet; a hegeképződés miatt a diffúzió csökken; a RPE eltakarító és reparatív funkciója csökken; a foveola területét nem lehet kihagyni az irradiációból; a macula megőrzése a gyakorlatban csak akkor lehetséges, ha azt alapjáról folyadék, vér, vagy heg elemeli.

Irodalom

1. Balázs E., Berta A., Rózsa L., Kolozsvári L., Rigó Gy.: Haemodinamikai változások Hippel angiomatosis Ruthenium irradiációja után. Szemészet 126, 79–83 (1989).
2. Balázs E., Berta A., Rózsa L., Kolozsvári L., Rigó Gy.: Haemodynamic changes after Ruthenium irradiation of Hippel's angiomatosis. Ophthalmologica 20, 128–132 (1990).
3. Berta A., Kolozsvári L., Rigó Gy., Damjanovich J., Alberth B.: Intraocularis tumorok Ruthenium irradiációjával szerzett tapasztalataink. Szemészet 128, 16–17 (1991).
4. Bergink G. J., Deutman A. F., van den Broeck J. F. C. M., van Daal W. A. J., van der Maazen R. W. M.: Radiation therapy for subfoveal choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. A pilot study. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 232, 591–198 (1994).
5. Bressler N. M., Bressler S. B., Fine S. L.: Age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 32, 375–412 (1988).
6. Bressler N. M., Frost L. A., Bressler S. B., Murphy R. P., Fine S. L.: Natural course of poorly defined choroidal neovascularisation associated with macular degeneration. Arch Ophthalmol 106, 1537–1542 (1988).
7. Chakravathy U., Houston R. F., Azeker D. B.: Treatment of age related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: a pilot study. Br J Ophthalmol 77, 265–273 (1993).
8. Elman M. J., Fine S. L.: Exudative age-related macular degeneration. In: Ryan S. J. (ed.) Retina. Vol. Two. pp. 175–200 (1989).
9. Foulds W. S.: (személyes közlés) (1988).
10. Guyer D. R., Fine S. L., Maguine M. G., Hawkins B. S., Owens S. L., Murphy R. P.: Subfoveal choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. Visual prognosis in eyes with relatively good visual acuity. Arch Ophthalmol 104, 702–705. (1986).
11. Guyton J. S., Reese A. B.: Use of roentgen therapy for retinal diseases characterized by new-formed blood vessels. Arch Ophthalmol 40, 389–412 (1948).
12. Lommatzsch P. K.: Die therapeutische Anwendung von ionisierenden Strahlen in der Augenheilkunde. VEB Georg Thieme, Leipzig, p. 85 (1977).
13. Macular Photocoagulation Study Group: Persistent and recurrent neovascularization after krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of ocular histoplasmosis. Arch Ophthalmol 107, 344–352 (1989).
14. Macular Photocoagulation Study Group: Persistent and recurrent neovascularization after krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 108, 825–831 (1990).
15. Macular Photocoagulation Study Group: Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 109, 1220–1231 (1991).
16. Macular Photocoagulation Study Group: Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Arch Ophthalmol 109, 1242–1257 (1991).
17. Macular Photocoagulation Study Group: Laser photocoagulation for subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration: updated findings from two clinical trials. Arch Ophthalmol 111, 1200–1209 (1993).
18. Macular Photocoagulation Study Group: Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 112, 489–199 (1994).
19. Macular Photocoagulation Study Group: Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: the influence of initial lesion size and initial visual acuity. Arch Ophthalmol 112, 480–488 (1994).
20. Macular Photocoagulation Study Group: Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization: five-year results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 112, 500–509 (1994).
21. Reinhold H. S.: Vasculoconnective tissue. In: Scherer E., Streffer C., Trott K. R., (eds) Radiopathology of organs and tissues. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp 263–268 (1988).
22. Sarks S. H., Darks J. P.: Age-related macular degeneration – atrophic form. In: Ryan S. J. (ed.) Retina. Vol. Two. pp. 149–174 (1989).
23. Scott T. A., Augsburger J. J., Brady L. W., Hernandez C., Woodleigh R.: Low-dose ocular irradiation for diffuse choroidal hemangiomas associated with bullous nonrhegmatogenous retinal detachment. Retina 11, 389–393 (1991).
24. Shimizu K.: Subretinal neovascularization In: Tso MOM (ed.) Retinal Diseases. Biomedical Foundations and Clinical Management. Lippincott, Philadelphia, pp. 183–186 (1988).
25. Singermann L. J., Novak M. A.: Subretinal neovascularization. In: Yanuzzi L. A. (ed.) Laser Photocoagulation of the Macula. Suppl Chibret Int J Ophthalmol 27, 46 (1989).
26. Singerman L. J., Stockfish J. H.: Natural history of subfoveal pigment epithelial detachments associated with subfoveal or unidentifiable choroidal neovascularisation complicating age-related macular degeneration. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 227, 501–507 (1989).

Cím: **Dr. Berta András**
 DOTE Szemklinika
 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.