

Navigierte fokale retinale Lasertherapie mit dem NAVILAS®-System bei diabetischem Makulaödem

Die diabetische Retinopathie (DR) gehört zu den häufigsten Ursachen von Blindheit bei Erwachsenen im erwerbsfähigen Alter [12, 23]. Nach 20 Jahren Erkrankungsdauer leiden fast 100% der Patienten mit Typ-1-Diabetes und mehr als 60% der Patienten mit Typ-2-Diabetes an DR [8, 16]. Die häufigste Ursache für den Verlust an zentraler Sehschärfe bei Patienten mit DR ist das diabetische Makulaödem (DMÖ; [1, 7, 16, 23]). Neben neuen, vielversprechenden medikamentösen Therapieansätzen wie der intravitrealen Applikation von Antikörper(fragmenten) gegen den Wachstumsfaktor „vascular endothelial growth factor“ (VEGF; [21, 28]) stellt die retinale Laserphotokoagulation auch heute noch eine wichtige Therapiesäule sowohl bei der proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR) als auch beim DMÖ dar [1, 7].

Studien wie die diabetische Retinopathie Study (DRS) und die Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) haben gezeigt, dass nicht nur die flächige (panretinale) Laserphotokoagulation die Gefahr von schwerem Sehverlust bei PDR erheblich verringert [2, 4], sondern dass insbesondere die fokale Laserkoagulation der Makula beim DMÖ einen entscheidenden Beitrag zu einer langfristigen Stabilisierung der zentralen Sehschärfe leisten kann [3].

Die genauen Mechanismen der stabilisierenden Wirkung einer Laserphotokoagulation beim DMÖ (fokale oder modifizierte Grid-Laserung) sind nicht eindeutig geklärt, aber man geht davon aus, dass die Photokoagulation von Photorezeptoraufensegmenten zu einer Abdich-

tung der Blutgefäße im Bereich der Makula führt und der so verringerte Sauerstoffbedarf der äußeren Netzhaut die retinale Hypoxie verringern hilft [6]. Es konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden, dass die fokale Makulalasertherapie zu einer langfristigen Stabilisierung der Sehschärfe bei Patienten mit DMÖ beiträgt [3, 4, 8]. Eine solche Lasertherapie kann aber nur dann den gewünschten Erfolg bringen, wenn tatsächlich in angemessener Art und Weise behandelt wurde. Hierfür sind neben einer adäquaten Diagnostik und entsprechender Erfahrung und Geschick des behandelnden Arztes auch die technischen Voraussetzungen vonseiten des therapeutischen Lasers von entscheidender Bedeutung.

Um dies zu erreichen, wurde in den letzten Jahrzehnten die retinale Lasertherapie durch eine Vielzahl technischer Neuerungen, wie z. B. Subthreshold-Techniken oder die Einführung von Pattern-Lasern [22, 27], immer weiter verbessert. Dennoch wurden die unbestrittenen Vorteile von computergestützter Präzision („eye tracking“), wie wir sie beispielsweise in der refraktiven Chirurgie seit vielen Jahren erfolgreich anwenden, trotz zahlreicher Ansätze bisher in der retinalen Lasertherapie nicht umgesetzt.

Dies ist umso erstaunlicher, da es deutliche Hinweise gibt, dass Laserprotokolle, die auch eine direkte Koagulation von Mikroaneurysmen anzielen, Vorteile gegenüber der ursprünglich von der ETDRS vorgeschlagenen klassischen Makula-Grid-Laserung zu haben scheinen [10]. Dies deutet wiederum auf die Wichtigkeit

von Präzision und Zielgenauigkeit bei der retinalen Lasertherapie hin.

Das NAVILAS®-System (OD-OS GmbH, Teltow, BRD) stellt ein in dieser Form einzig- und neuartiges Imaging- und Laserdevice dar. Es integriert erstmals Fundusimaging und digitale Lasertherapie in einem System. Dabei beinhaltet es zum einen die Möglichkeiten einer umfangreichen retinalen Bildgebung [Infrarot, Farbe, Fluoreszenzangiographie (FLA)] und zusätzlich auch umfassende Möglichkeiten für eine computergestützte Netzhautlasertherapie [14]. Mit dem NAVILAS®-System können sowohl Pattern-Laserbehandlungen als auch eine Imaging-basierte, digitale Planung und Durchführung retinaler Laserbehandlungen vorgenommen werden [14].

Grundlage der Lasertherapie mit NAVILAS® ist eine exakte, computergestützte retinale Navigation. Durch diese wird eine kontrollierte Platzierung der vorgeplanten Laserspots ermöglicht, die möglicherweise zu einer Verbesserung des klinischen Outcome nach retinaler Laserbehandlung beitragen kann.

NAVILAS® stellt erstmals ein kommerziell verfügbares digitales Bild- und Zielassistenzsystem bereit, für das in vitro eine sehr hohe Präzision und Reproduzierbarkeit der applizierten Laserherde mit einer Abweichung von weniger als 60–110 µm vom vorgeplanten Ziel gezeigt werden konnte [14, 15].

M. Kernt und R. Cheuteu sind gleichermaßen an der Studie beteiligt.

Hinsichtlich der Sicherheit und Präzision dieser optimierten, fokalen retinalen Lasertherapie mit NAVILAS® am Patienten gibt es jedoch bisher nur wenige Daten. Deshalb haben wir im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie in vivo die Genauigkeit der fokalen Lasertherapie mit dem NAVILAS®-System bei Patienten mit DMÖ untersucht.

Methoden

NAVILAS®

Das NAVILAS®-System und seine prinzipiellen Anwendungen wurde bereits früher beschrieben [14]. Kurz zusammengefasst, kombiniert NAVILAS® retinale Bildgebung, digitale Planung und Behandlung der retinalen Lasertherapie in einem computerbasierten Gerät. NAVILAS® unterscheidet sich dabei grundlegend von anderen Netzhautlasern, da es nicht zusätzlich in ein Spaltlampensystem integriert ist, sondern über einen hochauflösenden Touchscreen gesteuert wird. Es arbeitet nach dem Scanning-Slit-Prinzip und kombiniert retinale Bildgebung mit einem therapeutischen Netzhautlaser. Hierbei werden im Bildgebungs- und Behandlungsmodus ca. 25 Bilder pro Sekunde verarbeitet. Durch das Slit-Imaging-Prinzip werden Fundusfarbbilder (FFB) mit hohem Kontrast und Schärfe gewonnen [15]. Ein weiterer grundlegender Unterschied zu spaltlampenbasierten Lasergeräten ist der hochauflösende Touchscreenmonitor. Dieser wird sowohl für die retinale Bildgebung, die Planung, aber auch für die Laserbehandlung von Netzhautveränderungen verwendet. Für die fokale Laserbehandlung steht auf dem Monitor ein Bildausschnitt von 50° mit einer optischen Auflösung von 1280×1024 Pixel (entsprechend ca. 20–26 Pixel/°) zur Verfügung. Neben der Farbbildgebung können auch Infrarotbilder und Fluoreszenzangiographien (FLAs) durchgeführt werden. Mithilfe dieser Modalitäten kann der Retinaspezialist die Laserherde für die fokale Laserbehandlung am Bildschirm planen, um diese dann semiautomatisch in Form von Pattern (quadratische, kreis- oder bogenförmige Muster aus mehreren Laserherden) oder Einzelherden zu applizieren.

Das Gerät verfügt über einen Präpositionierungsmodus, mithilfe dessen eine vorgeplante Behandlung Schritt für Schritt durch automatisches Positionieren des Zielstrahls auf die vorgeplanten Targets und dann nach Applikation Weiserspringen des Zielstrahls von einem vorgeplanten Spot zum Nächsten erfolgt. Außerdem wird das Live-Fundusbild ständig mit dem Planungsbild synchronisiert. Hierdurch wird das geplante Ziel auf dem Fundus stabilisiert. Für die eigentliche Behandlung wird der Laser vom behandelnden Arzt manuell freigegeben und kann dann mit dem Planungsbild synchronisiert und mittels Retinavigation semiautomatisch appliziert werden.

Planung und Applikation der Laserbehandlung

In unserer Studie wurde für die navigierten Laserbehandlungen zunächst ein patientenspezifischer Behandlungsplan generiert, der dann im direkten Anschluss semiautomatisch als Pattern-Laserapplikation ausgeführt wurde. Als Spotgröße wurde für alle Behandlungen 100 µm gewählt. Die Expositionsdauer pro Laser-spot betrug 100 ms. Das Energieniveau des in NAVILAS® verwendeten grünen Lasers (532 nm) wurde, ausgehend von 100 mW, mit dem Ziel einer moderaten Weißfärbung der Spots den individuellen Gegebenheiten manuell angepasst. Hierfür wurde der oben erwähnte Präpositionierungsmodus verwendet. Mittels eines in das NAVILAS®-System integrierten alternierenden Infrarot-zu-Farbvideo-Fundusvisualisierungsmodus wurden dann die Koagulationseffekte auf der Netzhaut für jeweils 2–3 s nach jeder Anwendung individuell überprüft.

Patienten

Die Patienten für diese Studie wurden aus der ambulanten Diabetessprechstunde der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München rekrutiert. Einschlusskriterium war ein nach den Kriterien der ETDRS definiertes, einer fokalen Makulalaserbehandlung zugängliches klinisch signifikantes Makulaödem (CSME) bei Patienten mit Diabetes mellitus (nach WHO-Kriterien). Von allen Pa-

tienten wurde nach ausführlicher Aufklärung schriftlich ihr Einverständnis in die Behandlung eingeholt. Das verwendete NAVILAS®-System war zum Behandlungszeitpunkt CE-zertifiziert.

Die Studie wurde nach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und die Zustimmung des Institutional Review Board der Ludwig-Maximilians-Universität München eingeholt. Es wurden Augen ausgeschlossen, die neben der DR andere Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts aufwiesen (z. B. altersbedingte Makuladegeneration). Medientrüben hingegen waren kein Ausschlusskriterium. Des Weiteren wurden Augen ausgeschlossen, die einen Visus <20/400 aufwiesen. Alle Patienten wurden zu Beginn der Studie und erneut nach 1 Monat untersucht. Die Untersuchung umfasste neben der Fundusdokumentation mit NAVILAS® ein Fundusfoto, die Bestimmung der zentralen Sehschärfe, eine Spectral-Domain-optische Kohärenztomographie (SD-OCT; Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany).

Im Rahmen der Studie wurden Bilder und die Laserplanung wie folgt durchgeführt:

Bildgebung

NAVILAS®-Farbbilder wurden in vollständiger Mydriasis sowohl nach der klinischen Untersuchung als auch vor der Lasertherapie aufgenommen. Dabei wurden jeweils mehrere Farbbilder gemacht und abgespeichert. Außerdem wurden die Farbbilder 1 Monat nach der Laserbehandlung wiederholt und mit den Bildern vor der Laserbehandlung verglichen (50°-Farbfoto). Die Auswertung des Behandlungserfolgs wurde durch einen erfahrenen Retinaspezialisten anhand der beschriebenen Bilderserien vorgenommen. Zusätzlich wurde 1 Monat nach der Laserbehandlung eine SD-OCT im Bereich der erfolgten Laserbehandlung durchgeführt.

Laserplanung und Behandlung

Die Laserplanung wurde nach einem modifizierten Protokoll der EDTRS durchgeführt, wobei hier nicht spezifisch Mikroaneurysmen angezielt wurden. Hier-

für wurde das mit NAVILAS® erzeugte Fundusbild benutzt, um darauf die Laserherde für die Behandlung vorzuplanen. Der behandelnde Retinaspezialist (MK) plante die Laserherde manuell, indem er vorgegebene Muster oder einzelne Planungspots im Bereich der zu behandelnden Netzhautareale positionierte und das Planungsbild dann digital abspeicherte. Hierbei wurden entweder Herde gezielt in Bereichen fokaler Exsudation (Hyperfluoreszenz in der Fluoreszenzangiographie) positioniert oder als lockeres Gitter von Laserherden in Bereichen diffuser Verdickung und/oder Exsudation nach klinischem Befund und, soweit vorhanden, unter Einbeziehung von Fluoreszenzangiographie, NAVILAS® oder HRA II (Heidelberg Engineering, Heidelberg) sowie SD-OCT geplant. Einen auf diese Weise erzeugten Behandlungsplan zeigt **Abb. 1a**. Zu Beginn der Behandlung wurden, dem digitalen Therapieplan folgend, zunächst einzelne, am weitesten peripher der Makula gelegene Herde mit einem Spotdurchmesser von 100 µm, einer Expositionszeit von 100 ms und einer Energie von 100 mJ appliziert. Dann wurden diese nach jedem einzelnen Herd im Farbbildmodus des Gerätes hinsichtlich Größe und Farbintensität der Weißfärbung der Netzhaut durch die Koagulation evaluiert und ggf. durch Nachregulation der Energie angepasst. Dieser Vorgang wurde bei Bedarf während der Behandlung immer wieder wiederholt. Ziel war es, Laserherde mit gerade eben sichtbarer Weißfärbung zu erzielen.

Auswertung der Bilder

Ein Monat nach der Behandlung wurden die auf den NAVILAS®-Farbbildern sichtbaren Laserherde mit dem Laserbehandlungsplan verglichen. Dafür wurde der Laserbehandlungsplan von der NAVILAS®-Software mit dem nach der Laserbehandlung erzeugten Farbbild überlagert (**Abb. 1a,b**). Das daraus entstandene Bild wurde zur besseren Beurteilung der Laserherde mit einer spezifischen Bildbearbeitungssoftware (ImageJ, NIH.Gov) nachbearbeitet: Der Kontrast wurde erhöht, der Hintergrund herausgerechnet, und die relevanten Netzhautareale wurden vergrößert.

Ophthalmologe 2012 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s00347-012-2559-2
© Springer-Verlag 2012

M. Kernt · R. Cheuteu · R.G. Liegl · F. Seidensticker · S. Cserhati · C. Hirneiss · C. Haritoglou · A. Kampik · M. Ulbig · A.S. Neubauer

Navigierte fokale retinale Lasertherapie mit dem NAVILAS®-System bei diabetischem Makulaödem

Zusammenfassung

Hintergrund. Es erfolgte eine Evaluation der Zielgenauigkeit von navigierter Lasertherapie mit dem NAVILAS®-System bei diabetischem Makulaödem (DMÖ).

Methoden. Bei 36 Patienten mit DMÖ wurde eine fokale Netzhautlaserphotokoagulation mit dem NAVILAS®-System (OD-OS GmbH, Teltow, Germany) digital auf Fundusfarbbildern (FFB) geplant und durchgeführt. Die Intensität der Laserherde wurde während der Behandlung ständig visuell überprüft und so gewählt, dass die Herde gerade eben sichtbar waren. Nach 1 Monat wurden 4137 Laserherde (Ø 115 pro Auge) mithilfe von FFB und Spectral-Domain-optische-Kohärenztomographie (SD-OCT) hinsichtlich der Applikationsgenauigkeit analysiert.

Ergebnisse. Insgesamt waren 79% der Laserherde auf den FFB sichtbar. Hiervon befanden sich 96% innerhalb eines 100 µm

Abstand vom geplanten Zielort. Bezüglich des Behandlungsziels („intention to treat“, ITT) waren demnach 76% der Laserherde zielgenau innerhalb von 100 µm platziert. Die SD-OCT zeigte, dass die Laserherde lediglich auf die äußere Netzhaut beschränkt waren. Die durchschnittliche Behandlungszeit betrug 7 min (± 3 min).

Ergebnis. Die gezeigte Zielgenauigkeit der mit dem NAVILAS®-System erzeugten Laserherde kann dazu beitragen, die fokale retinale Lasertherapie bei DMÖ, aber auch anderen retinalen vaskulären Erkrankungen weiter zu verbessern.

Schlüsselwörter

Diabetische Retinopathie · Makulaödem · Navigierte Lasertherapie · ETDRS · Pattern-Laser

Navigated focal retinal laser therapy using the NAVILAS® system for diabetic macula edema

Abstract

Purpose. The aim of this study was to investigate the accuracy of a navigated laser photocoagulator in clinically significant macular edema (CSME).

Methods. Focal laser treatment for diabetic macular edema (DME) in 36 patients was digitally planned on fundus images and performed with navigation using NAVILAS® (OD-OS, Teltow, Germany). Treatment intensity was controlled visually during treatment so the laser spots applied were barely directly visible after treatment. Using color images (CI) and optical coherence tomography (OCT) 4,137 laser spots (mean 115 per eye) were analyzed at 1 month follow-up and accuracy of spot placement was determined.

Results. In total 79% of laser spots were visible on CI of which 96% were within 100 µm

of the planned target position. On an intention-to-treat (ITT) basis, 76% of the laser spots were placed and visible within the 100 µm target and OCT confirmed that laser effects were limited to the outer retina. The mean time for focal treatment was < 7 min (± 3 min).

Conclusions. After NAVILAS treatment for DME a high percentage of laser effects could be visualized on post-treatment color images and the location showed high concordance with the preplanning target.

Keywords

Diabetic retinopathy · Macular edema · ETDRS · Navigated laser therapy · Pattern laser

Nach dieser Prozessierung wurden die Bilder dann in Bezug auf die Übereinstimmung zwischen den geplanten Laserherden und den 1 Monat nach der Behandlung sichtbaren Laserherden verglichen. Dabei wurde auch bewertet, ob sich die 1 Monat nach der Behandlung sichtbaren Laserherde innerhalb eines Kreises mit 100 µm Ra-

dus um den ursprünglich geplanten Laserherd befinden. Die SD-OCTs wurden dahingehend bewertet, inwieweit sich die durch die Laserherde hervorgerufenen Veränderungen auf die äußeren Netzhautschichten beschränkten oder ob sich auch Veränderungen in den inneren Netzhautschichten nachweisen ließen. Alle Daten

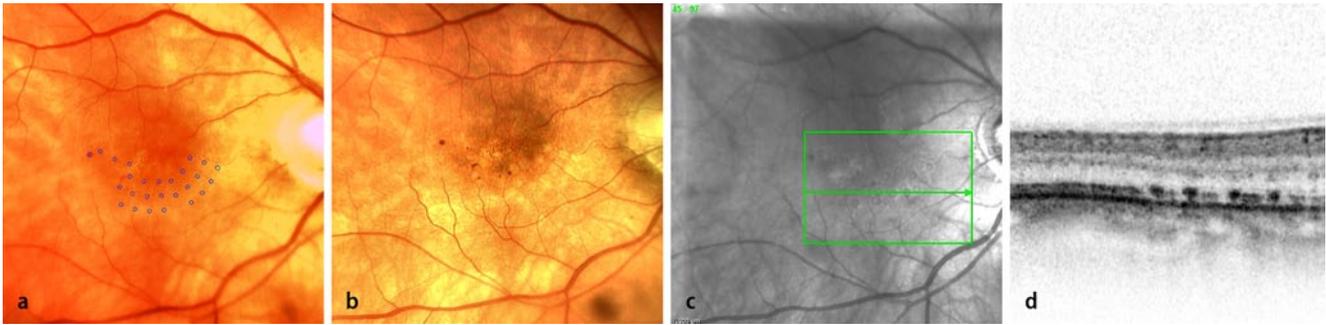


Abb. 1 **a** Mit NAVILAS® erzeugtes, digitales, präoperatives Fundusbild und digitaler Behandlungsplan: Die *blauen Kreise* zeigen die vorgeplanten Laserherde, die dann navigiert appliziert werden. **b** Fundusbild desselben Patienten direkt nach der navigierten Laserbehandlung mit NAVILAS®: Die frischen Koagulationseffekte sind deutlich zu sehen. **c** Postinterventionelles Infrarotbild mit im SD-OCT gescannten Flächenareal (*grüner Kasten mit Pfeil*) und die Lokalisation der IOCT-Scans auf dem Infrarotfundusbild (s. Teilabbildung d). **d** Der zu Teilabbildung c korrespondierende SD-OCT-Scan zeigt die applizierten Netzhautlaserkoagulationseffekte im Bereich des RPE und der äußeren Netzhaut. Die übrigen Netzhautschichten erscheinen intakt

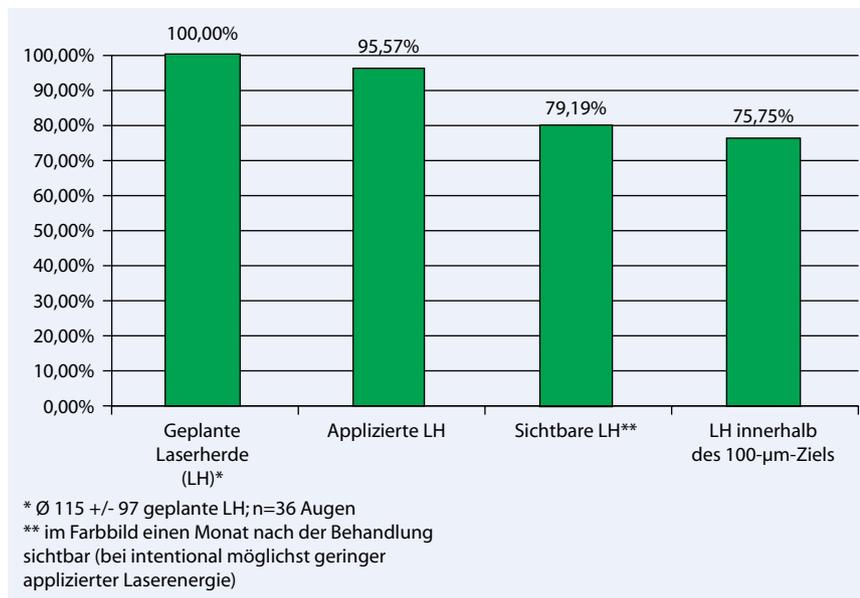


Abb. 2 **a** Prozentualer Anteil der sichtbaren, geplanten und applizierten Laserherde

wurden in einer MS-Excel 2000 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA)-Tabelle gesammelt und mit SPSS 17.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) analysiert. Für statistische Tests wurde $p < 0,05$ als signifikant angenommen.

Ergebnisse

Bei den fokalen Laserbehandlungen mit NAVILAS® wurden bei 36 Patienten jeweils durchschnittlich 115 ± 97 Laserspots pro Auge geplant. Es wurden 17 rechte und 19 linke Augen behandelt. Bei 11 Augen lag ein vorwiegend fokales Makulaödem, bei 25 Augen ein vorwiegend diffuses Makulaödem vor. Das durchschnitt-

liche Patientenalter betrug 62 ± 10 Jahre. Insgesamt wurden 4137 Laserherde geplant und dann appliziert. Hierbei traten keinerlei Komplikationen auf. Von diesen geplanten und applizierten Laserherden waren auf den nach 1 Monat erzeugten Farbbildern 3276 (79%) Laserherde reproduzierbar und sichtbar. Der Anteil der sichtbaren Laserherde, die sich innerhalb des 100-µm-Zielkreises befanden, betrug 96%. Im Bezug auf eine „Intention-to-Treat“ (ITT)-Basis betrug dieser Anteil der sichtbaren Laserherde, die sich innerhalb des 100-µm-Zielkreises befanden, 76% (■ **Abb. 2**). Anhand der SD-OCT-Scans ließ sich zeigen, dass die morphologischen Effekte der mit NAVILAS®

erzeugten Laserherde lediglich auf die äußeren Netzhautschichten begrenzt waren und hier v. a. auf das retinale Pigmentepithel und die Photorezeptoraußensegmente (■ **Abb. 1c,d**). Kein Patient gab postinterventionell vermehrt Skotome oder eine Verschlechterung der Sehschärfe an. Der mittlere Visus entwickelte sich von $\log\text{MAR } 0,4 \pm 0,7$ auf $\log\text{MAR } 0,3 \pm 0,8$ nach 1 Monat.

Diskussion

Klinische Studien wie die ETDRS konnten an großen Patientenkollektiven eindrucksvoll zeigen, dass die fokale Laserphotokoagulation bei bestimmten Formen des DMÖ zu einer langfristigen Stabilisierung der zentralen Sehschärfe führt [3, 4]. Die genauen Mechanismen dieser stabilisierenden Wirkung beim DMÖ (fokale oder modifizierte Grid-Laserung) sind nicht eindeutig geklärt, aber es erscheint klar, dass bei der Laserbehandlung im Bereich der Makula nicht wie bei der Laserretinopexie oder der panretinalen Laserbehandlung bei PDR primär auf eine Vernarbungsreaktion des Gewebes abgezielt wird.

Zunächst wurde zwar angenommen, dass die Koagulation Leckageareale im RPE oder auch Mikroaneurysmen direkt verschließen würde [19, 20], neuere Untersuchungen deuten aber darauf hin, dass es durch die Photokoagulation von Photorezeptoraußensegmenten zu einem verringerten Sauerstoffbedarf der äußeren Netzhaut kommt [6]. Als Folge dessen kann vermehrt Sauerstoff aus der

Aderhaut in die innere Netzhaut diffundieren, und die retinale Hypoxie wird verringert [6].

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass es durch die konsekutiv erhöhte Sauerstoffspannung in der inneren Netzhaut zu einer Abnahme des Gewebeödems kommt und dass hierdurch und durch die autoregulatorische Vasokonstriktion und den verminderten hydrostatischen Druck in den Netzhautgefäßen dann eine Verbesserung des Sehvermögens resultieren kann [6, 25]. Diese günstigen Effekte einer fokalen Laserbehandlung im Bereich der Makula setzten aber immer voraus, dass die Applikation der einzelnen Laserherde genau in den zu behandelnden Arealen platziert wird. Eine nicht sachgerechte, ungenaue Applikation des Lasers hingegen kann im schlimmsten Fall zu unwiederbringlichem Visusverlust und dauerhaften Skotomen führen [5, 9, 11]. Außerdem ist die Identifikation von kleinen Netzhautveränderungen, wie z. B. Mikroaneurysmen oder von Arealen mit Verdickung und/oder Exsudation in der FLA während der Behandlung am bewegten Fundusbild oft schwierig und erfordert ausreichende Erfahrung und technisches Geschick des behandelnden Arztes. Hierfür wären eine direktere Integration diagnostischer Bildgebung, wie z. B. der FLA, sowie technische Unterstützung und Präzision bei der Behandlungsdurchführung wünschenswert.

In ihren Grundzügen hat sich die Applikation von Laserherden bei der fokalen Netzhautlaserung in den letzten beiden Jahrzehnten nicht wesentlich weiterentwickelt. Dennoch ist die fokale Laserphotokoagulation, die in letzter Zeit vermehrt durch intravitreale Anti-VEGF-Behandlung ergänzt wird, bei bestimmten Formen des DMÖ immer noch Goldstandard [1, 7, 21, 28]. Jüngst veröffentlichte Studienergebnisse scheinen aber anzudeuten, dass insbesondere eine Kombinationsbehandlung aus Anti-VEGF mit modifizierten Laserprotokollen von Vorteil sein kann [24]. Dies lässt vermuten, dass insbesondere die Präzision bei der Planung und Durchführung einer fokalen Laserbehandlung von großer Bedeutung ist und dass dadurch das Risiko für Sehverlust und reduzierte Kontrastsensi-

bilität nach Makulalaserphotokoagulation weiter reduziert werden kann [10, 11].

Die Genauigkeit der Laserherdplatzierung ist mit konventionellen, spaltlampengestützten Lasern aber nicht in jedem Fall optimal gegeben. Insbesondere bei Lasern, die eine semiautomatische Applikation von mehreren, zu Mustern gruppierten Laserherden (Pattern) und damit in der Regel eine Verkürzung der Behandlungsdauer erlauben, die aber keine computergestützte Positionierungshilfe besitzen, ist die genaue Positionierung und Applikation der einzelnen Laserherde nicht immer vollständig gewährleistet [26].

NAVILAS® stellt erstmals ein ausgefeiltes digitales Bild- und Zielassistenzsystem bereit, für das in vitro eine sehr hohe Präzision und Reproduzierbarkeit der applizierten Laserherde mit einer Abweichung von weniger als 60–110 µm vom vorgeplanten Ziel gezeigt werden konnte [15]. Ein weiterer Vorteil von NAVILAS® gegenüber konventionellen, spaltlampenbasierten Lasern ist zudem die Möglichkeit, mit ein und demselben System FLAS zu erzeugen, die dann direkt für die Planung und die eigentliche Durchführung der Laserbehandlung verwendet werden können. Zwar gab es bereits in der Vergangenheit mehrfach Versuche, durch einfache Überlagerung eines FLA-Befundes mit dem Live-Fundusbild ein genaueres Anzielen der in der Angiographie zur Behandlung identifizierten Areale zu ermöglichen [13], insbesondere wegen der Rotationsbeweglichkeit des Auges konnte aber nie die hierbei gewünschte Präzision erzielt werden. Das digitale Bild- und Zielassistenzsystem von NAVILAS® stellt nun erstmals eine Plattform zum Erreichen solcher Präzision der Synchronisierung von diagnostischem Imaging und der eigentlichen Behandlung bereit.

In der hier vorgelegten Studie haben wir die klinische Genauigkeit einer retinalen Laserbehandlung mit dem semiautomatischen computergestützten Pattern-Laser-System NAVILAS® untersucht. Als Ergebnis konnten wir zeigen, dass sich 96% der nach der Behandlung sichtbaren Laserherde innerhalb von 100 µm zum angezielten Bereich befanden. Die computergestützte Vorpositionierung des NAVILAS®-Systems erlaubt also eine sehr hohe Behandlungspräzision. Betrachtet man

nun die Genauigkeit der Laserapplikation dahingehend, wie viele der ursprünglich geplanten Laserherde nach der Behandlung auch tatsächlich sichtbar und zusätzlich innerhalb des vorgegebenen Kreises mit 100 µm Radius waren („intention to treat“, ITT), so ließ sich in dieser Patientenserie eine Präzision von 75% nachweisen.

Die Ursachen für diese Diskrepanz sind vielfältig und müssen sicher weiter analysiert werden. Ein wichtiger Grund hierfür scheint aber zu sein, dass die bei der Behandlung angezielte „gerade eben“ Sichtbarkeit eines Laserspots individuell zu unterschiedlichen Gewebsreaktionen führt, die dann entweder zu einer sichtbaren Vernarbungsreaktion oder auch zu einem spaltlampenmikroskopisch nicht mehr sichtbaren Effekt führen kann. Dennoch lässt sich anhand der gezeigten Daten sagen, dass die Behandlungspräzision von NAVILAS®, aber auch die Möglichkeit, eine Behandlung digital, unter Einbeziehung verschiedener Befundmodalitäten (Klinik, Farbbild, Fluoreszenzangiographie, OCT etc.) präzise vorzuplanen und dann mit demselben Gerät durchzuführen, eine in dieser Form völlig neuartige Möglichkeit zur Standardisierung sowohl fokaler, aber auch von Grid-Laserbehandlungen darstellt und dabei ein Höchstmaß an Sicherheit bietet.

Limitierend für eine endgültige Bewertung der hier vorgestellten Ergebnisse ist die relativ kurze Nachbeobachtungszeit und die mit n=36 relativ geringe Patientenzahl in unserer Studie. Einschränkend muss auch darauf hingewiesen werden, dass computergestützte Assistenzsysteme wie der Präpositionierungsmodus und die Zielstabilisierung im NAVILAS®-System eine hoch komplexe „Real-time-Bildprozessierung“ voraussetzen, deren Genauigkeit und Stabilität unter Extrembedingungen nicht abschließend bewertet werden kann und sicher in größeren Patientenkollektiven weiter evaluiert werden muss. Wenn auch selten, musste auch in unserer Fallserie die letztendliche Positionierung und Applikation des Laserherdes im Einzelfall manuell nachkorrigiert und dann ausgeführt werden. Das NAVILAS®-System stellt hierzu jedoch uneingeschränkt die Möglichkeit bereit, zu jedem beliebigen Zeitpunkt in einen „manuellen“ Mo-

dus umzuschalten und eine Behandlung ohne computergestützte Assistenz durchzuführen.

Wenn man die im Bezug auf die Evaluation von Laserherden grundsätzlich eingeschränkten Auswertungsmöglichkeiten von Farbbildern berücksichtigt [17, 29], überzeugte in dieser Studie die Bildqualität des NAVILAS®-Systems und die im Bezug auf eine ITT-Basis beachtliche Lasergenauigkeit. Insgesamt deuten unsere Ergebnisse auch auf eine hohe Behandlungspräzision des NAVILAS®-Systems hin. In dieser Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass Laserherde mithilfe eines computergestützten, navigierten Lasersystems mit einer Zielgenauigkeit von 100 µm zum vorgegebenen Ziel in vivo unter realen Behandlungsbedingungen appliziert werden können. Die Arbeitsgruppe um Professor Freeman (San Diego, USA) konnte jüngst eine vergleichbare Genauigkeit beim direkten Anzielen von Mikroaneurysmen nachweisen [18].

Fazit für die Praxis

- Wir konnten in dieser Studie eine sehr hohe In-vivo-Zielgenauigkeit vordefiniert Ziele bei der fokalen Laserbehandlung sowohl beim fokalen als auch bei diffusen DMÖ zeigen.
- Außerdem konnte nicht nur der Nachweis der tatsächlichen Durchführbarkeit einer computergestützten, navigierten fokalen Laserbehandlung unter Alltagsbedingungen erbracht werden, sondern auch eine hohe Präzision von 76% in Bezug auf eine ITT-Basis bzw. 96% in Bezug auf die nach Protokoll ausgewerteten Laserherde gezeigt werden.
- Mit NAVILAS® steht ein ausgereiftes, praxistaugliches System zur navigierten retinalen Lasertherapie zur Verfügung, das einen Beitrag zu mehr Sicherheit und zur weiteren Verbesserung dieser Therapieoption leisten kann.

Korrespondenzadresse



PD Dr. M. Kernt

Augenlinik der Ludwig-Maximilians-Universität
Mathildenstr. 8, 80336 München
Marcus.Kernt@med.uni-muenchen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist für sich und seine Koautoren auf folgende Beziehungen hin: M. Kernt und A.S. Neubauer sind beratend für OD-OS GmbH, Teltow, BRD, tätig.

Literatur

1. Abbate M, Cravedi P, Iliiev I et al (2011) Prevention and treatment of diabetic retinopathy: evidence from clinical trials and perspectives. *Curr Diabetes Rev* 7:190–200
2. Anonymous (1991) Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 98:766–785
3. Anonymous (1985) Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 103:1796–1806
4. Anonymous (1985) Photocoagulation therapy for diabetic eye disease. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *JAMA* 254:3086
5. Anonymous (2008) A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 115:1447–1449
6. Arnarsson A, Stefansson E (2000) Laser treatment and the mechanism of edema reduction in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:877–879
7. Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P et al (2010) Diabetic macular edema. *Dev Ophthalmol* 47:73–110
8. Beck RW, Edwards AR, Aiello LP et al (2009) Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 127:245–251
9. Fong DS, Girach A, Boney A (2007) Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: a literature review. *Retina* 27:816–824
10. Fong DS, Strauber SF, Aiello LP et al (2007) Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 125:469–480
11. Han DP, Mieler WF, Burton TC (1992) Submacular fibrosis after photocoagulation for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 113:513–521
12. Icks A, Trautner C, Haastert B et al (1997) Blindness due to diabetes: population-based age- and sex-specific incidence rates. *Diabet Med* 14:571–575
13. Jean B, Kreissig I (1986) Simultaneous fluo-angiography: a method for laser treatment close to the macula. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 189:258–259
14. Kernt M, Cheuteu R, Vounotrypidis E et al (2011) Focal and panretinal photocoagulation with a navigated laser (NAVILAS®). *Acta Ophthalmol* 89(8):e662–664
15. Neubauer AS, Freeman WR, Dowell D et al (2009) Retinal Navigated Laser Photocoagulation using FA overlay with a scanning slit ophthalmoscope (NAVILAS). *Eureta 2009 Meeting*
16. Klein R, Klein BE, Moss SE et al (1984) The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 91:1464–1474
17. Kotoula MG, Chatzoulis DZ, Tahmitzi S et al (2009) Detection of macular photocoagulation scars with confocal infrared reflection imaging. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 40:385–388
18. Kozak I, Oster SF, Cortes MA et al (2011) Clinical evaluation and treatment accuracy in diabetic macular edema using navigated laser photocoagulation NAVILAS. *Ophthalmology* 118:1119–1124
19. Meyer-Schwickerath RE, Schott K (1968) Diabetic retinopathy and photocoagulation. *Am J Ophthalmol* 66:597–603
20. Meyer CH (2007) Current treatment approaches in diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 221:118–131
21. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U et al (2011) The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118:615–625
22. Muqit MM, Sanghvi C, Mclachlan R et al (2012) Study of clinical applications and safety for Pascal® laser photocoagulation in retinal vascular disorders. *Acta Ophthalmol* 90(2):155–161
23. Schwarz PE, Muylle F, Valensi P et al (2008) The European perspective of diabetes prevention. *Horm Metab Res* 40:511–514
24. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A et al (2009) Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 116:1142–1150
25. Stefansson E, Landers MB III, Wolbarsht ML (1981) Increased retinal oxygen supply following panretinal photocoagulation and vitrectomy and lensectomy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 79:307–334
26. Velez-Montoya R, Guerrero-Naranjo JI, Gonzalez-Mijares CC et al (2010) Pattern scan laser photocoagulation: safety and complications, experience after 1301 consecutive cases. *Br J Ophthalmol* 94:720–724
27. Venkatesh P, Ramanjulu R, Azad R et al (2011) Sub-threshold micropulse diode laser and double frequency neodymium: yag laser in treatment of diabetic macular edema: a prospective, randomized study using multifocal electroretinography. *Photomed Laser Surg* 29(11):727–733
28. Waisbourd M, Goldstein M, Loewenstein A (2011) Treatment of diabetic retinopathy with anti-VEGF drugs. *Acta Ophthalmol* 89:203–207
29. Ward NP, Tomlinson S, Taylor CJ (1989) Image analysis of fundus photographs. The detection and measurement of exudates associated with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 96:80–86