

Nuove Tecniche di Fotocoagulazione Laser



Paolo Lanzetta, MD, - Udine - paolo.lanzetta@uniud.it

Daniele Veritti

Gloria Dal Mas

Introduzione

Il termine “laser” è un acronimo di Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation. Il laser è un dispositivo in grado di emettere un fascio di luce coerente, monocromatica e con scarsa divergenza. Pertanto, le onde luminose si trovano nella stessa fase, hanno una sola lunghezza d’onda e possono essere concentrate in un fascio sottile. Il laser è dotato di coerenza spaziale e coerenza temporale. Grazie a tali caratteristiche è possibile ottenere degli spots di dimensioni ridotte nei tessuti patologici da fotocoagulare inducendo un danno minimo nei tessuti sani circostanti; vi è inoltre la possibilità di trattare tessuti diversi, variando la lunghezza d’onda del fascio, individuando quella che è preferenzialmente assorbita dal tessuto bersaglio. Sebbene il principio fisico su cui si basa il funzionamento di questo strumento fosse stato già postulato da Einstein nel 1917, bisogna attendere il 1960 per la sua prima realizzazione da parte di T. H. Maiman.¹ Il primo studio sperimentale è stato realizzato da Zaret et al nel 1961² utilizzando un laser con fonte al rubino. I primi casi riportati in letteratura di trattamento laser in un paziente sono del 1963 (Campbell et al)³ e del 1964 (Zweng et al).⁴

Le successive generazioni di laser, come l’argon, kripton, neodimio-yag laser hanno reso possibile il trattamento delle più comuni patologie retiniche causa di cecità: la retinopatia diabetica e la degenerazione maculare legata all’età.

Importanti studi clinici riguardanti il trattamento laser della retinopatia diabetica sono stati condotti negli anni ‘80. Tra questi, il Diabetic Retinopathy Study (DRS) ha dimostrato il valore del trattamento laser panretinico nella retinopatia diabetica proliferante (si è visto infatti che questa terapia laser riduce il rischio di grave perdita visiva del 50%)⁵, mentre l’ Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) ha dimostrato l’efficacia del trattamento laser nell’edema maculare, riducendo il rischio di perdita visiva dovuta all’edema maculare di più del 50%.⁶

Interazione laser tessuto

Molti fattori influenzano l'effetto che si può ottenere con il trattamento laser. L'interazione laser-tessuto infatti può avvenire in modi diversi a seconda della lunghezza d'onda, della potenza e della durata degli impulsi utilizzati. Gli effetti dell'irradiazione laser possono essere classificati in fotomeccanici, fotochimici e fototermici. La coagulazione del tessuto retinico è ottenuta grazie all'interazione termica. L'assorbimento della luce da parte del tessuto bersaglio provoca un rialzo della temperatura che causa una denaturazione delle proteine e un'inattivazione degli enzimi. Nel trattamento laser convenzionale il sito primario di deposizione dell'energia è l'epitelio pigmentato retinico (EPR). La conduzione del calore dall'EPR alla retina adiacente, in una tipica lesione da laser, permette di rendere irreversibile la denaturazione termica del segmento interno ed esterno dei fotorecettori.⁷ Ad oggi, l'end point della fotocoagulazione laser convenzionale è uno sbiancamento retinico oftalmoscopicamente visibile, questo sbiancamento è il segno che la stessa retina interna è stata danneggiata in modo irreversibile.

Fotocoagulazione light e fotocoagulazione laser sottosoglia

Il trattamento laser fotocoagulativo tradizionale ha indubbiamente migliorato il decorso clinico di numerose patologie retiniche, ma è associato a effetti collaterali, causati dal danno iatrogeno non necessario che accompagna l'effetto terapeutico. Nella fotocoagulazione tradizionale infatti, quando la radiazione laser viene assorbita a livello dell'EPR, questa viene trasformata in calore e il conseguente rialzo termico non resta confinato all'EPR, ma diffonde ai tessuti circostanti, sia in senso verticale che orizzontale, coinvolgendo anche gli strati retinici interni. Queste bruciature intraretiniche sono causa di cicatrici corioretiniche che possono evolvere in aree atrofiche che aumentano di dimensioni con il tempo. Inoltre, anche gli strati retinici interni vengono irrimediabilmente danneggiati. Nuove ipotesi sul meccanismo d'azione della fotocoagulazione ci suggeriscono che l'effetto terapeutico del trattamento laser possa conseguire al coinvolgimento del solo EPR e che il danno termico secondario dei tessuti adiacenti non sia necessario ai fini terapeutici. Perciò il danno causato dalla fotocoagulazione tradizionale pare essere ridondante e un analogo effetto terapeutico potrebbe essere ottenuto con un'irradiazione laser a bassa intensità. Si è dunque pensato

a una terapia laser che mantenesse l'efficacia del trattamento convenzionale, ma ne limitasse gli effetti negativi. Questo obiettivo può essere raggiunto utilizzando un trattamento laser "light", ossia utilizzando la più bassa energia capace di produrre degli sbiancamenti appena percettibili. Uno studio di Bandello et al. ha dimostrato che il trattamento light ha un'efficacia sostanzialmente sovrapponibile al trattamento fotocoagulativo convenzionale. Sono stati trattati 29 occhi di 24 pazienti affetti da retinopatia diabetica non proliferante ed edema maculare clinicamente significativo. In maniera randomizzata i pazienti sono stati trattati o con il trattamento laser convenzionale o con il trattamento "light". Dopo 12 mesi dal trattamento si è visto che nel 50% dei pazienti trattati con il laser convenzionale e nel 43% dei pazienti trattati "light" c'è stato un decremento significativo dello spessore retinico maculare valutato mediante OCT.⁸ Risultati paragonabili tra fotocoagulazione convenzionale e fotocoagulazione "light" sono stati ottenuti anche in caso di retinopatia diabetica proliferante.⁹

Recentemente è stato proposto un trattamento laser sottosoglia non visibile, caratterizzato da ancora minore invasività e da minori effetti collaterali.¹⁰ L'efficacia di questi trattamenti non è però ancora stata validata da studi clinici randomizzati con un grande numero di pazienti.

Le recenti innovazioni che hanno perfezionato i parametri del laser tradizionale per ridurre al minimo gli effetti collaterali, mantenendone al contempo l'efficacia terapeutica, includono modulazioni nella durata degli impulsi, della potenza e una sempre maggior precisione nella localizzazione delle lesioni.

Fotocoagulazione micropulsata (SLx photocoagulator, Iridex Co.)

Uno dei trattamenti proposti per minimizzare gli effetti negativi della fotocoagulazione laser tradizionale è il trattamento fotocoagulativo sottosoglia con microimpulsi ripetuti. L'irradiazione micropulsata è composta da una sequenza di brevi microimpulsi, possiede una caratteristica frequenza (in hertz) e duty cycle (percentuale di tempo in cui il laser è attivo rispetto al tempo di esposizione totale). Ogni impulso induce un lieve aumento della temperatura che provoca il danno termico nel sito di assorbimento. Nel periodo di tempo che intercorre tra vari impulsi però la temperatura scende rapidamente e il

gradiente termico nelle adiacenti strutture resta sotto la soglia che se superata provocherebbe un danno visibile. Questo tipo di trattamento laser non lascia un segno visibile nei tessuti retinici e non è quindi identificabile oftalmoscopicamente.¹¹ Può essere però visualizzato all'OCT come un cambiamento precoce nella riflettività retinica durante la fase subclinica della fotocoagulazione.¹² Il sistema laser Oculight SLx è un laser diodo a infrarossi 810 nm che può essere usato sia per la fotocoagulazione convenzionale che per la fotocoagulazione pulsata sottosoglia. Un tipico trattamento micropulsato implica un'esposizione di 200 msec con 100 microimpulsi di 0,3 msec (500 Hz, 15% duty cycle). L'irradiazione laser micropulsata sembra riuscire a localizzare l'effetto termico al solo strato dell'epitelio pigmentato retinico. Infatti i brevissimi microimpulsi fanno sì che vi sia poco tempo per la conduzione del calore dall'EPR ai tessuti circostanti.

Diversi studi hanno dimostrato che il laser micropulsato sottosoglia ha una buona efficacia nel trattamento dell'edema maculare clinicamente significativo. Nello studio di J. K. Luttrull del 2005¹³ sono stati esaminati 95 occhi di 69 pazienti, trattati con il laser micropulsato sottosoglia. Gli outcome considerati sono stati l'acuità visiva con la miglior correzione e la presenza di edema maculare valutato mediante esame oftalmoscopico o fluorangiografia retinica. L'acuità visiva è rimasta stabile o migliorata nell'85% dei pazienti con un follow up di 12 mesi. L'edema maculare si è ridotto nel 96% e risolto nel 79% degli occhi trattati.

Nello studio condotto da Laursen¹⁴ sono stati reclutati 16 pazienti (23 occhi) che sono poi stati trattati in modo randomizzato o con il laser convenzionale (argon laser 514 nm) o con il laser a diodi micropulsato sottosoglia (810 nm). Sono state analizzate con un follow up di almeno 5 mesi variazioni dell'acuità visiva e dell'edema maculare valutato mediante OCT. L'acuità visiva è rimasta almeno stabile in tutti i gruppi durante il periodo di osservazione. Nei pazienti con edema maculare focale si è riscontrata una riduzione significativa dello spessore retinico tre mesi dopo la fotocoagulazione con laser micropulsato sottosoglia.¹⁴

In un ulteriore studio 84 pazienti con edema maculare sono stati assegnati casualmente al trattamento laser tradizionale (n=40) o al trattamento laser sottosoglia (n=44). Per il trattamento convenzionale sono stati utilizzati spots della dimensione di 100, 125 e 200 µm con un tempo di esposizione di 100 ms. Nel trattamento sottosoglia invece sono stati

utilizzati spots di 125 μm e un'esposizione di 300 ms (15% duty cycle). Non sono state trovate significative differenze nei due gruppi per acuità visiva e spessore retinico.¹⁵

Un recente report ha investigato l'efficacia del laser micropulsato sottosoglia con duty cycle del 15% in 43 occhi con edema maculare e uno spessore foveale inferiore ai 600 μm . Lo spessore foveale è diminuito significativamente tre mesi dopo il trattamento, l'acuità visiva è migliorata o rimasta stabile nel 94,7% dei pazienti nei dodici mesi di osservazione successivi.¹⁶

Il laser sottosoglia a diodi micropulsato ha dimostrato avere una buona efficacia anche nel trattamento della corioretinopatia sierosa centrale (CSC). Uno studio pubblicato nel 2008 ha riportato l'efficacia del trattamento in 24 occhi con CSC e una durata della malattia superiore a tre mesi. I pazienti sono stati trattati con un duty cycle del 15%, utilizzando un range di potenza tra 1 e 2 W e una media di 215 spots. In due terzi dei casi il fluido sottoretinico si era riassorbito completamente o ridotto in modo significativo dopo 1 mese di follow up. Tale risultato è stato raggiunto nei tre quarti dei pazienti con un follow up medio di 14 mesi.¹⁷

Altri studi hanno dimostrato l'efficacia di questo tipo di trattamento nella CSC, in particolare nei casi in cui un leaking point iuxtafoveale rende meno indicato un trattamento laser tradizionale.¹⁸

Il laser sottosoglia a diodi micropulsato ha dimostrato avere una buona efficacia anche nella retinopatia diabetica proliferante¹⁹ e nell'edema maculare secondario a un'occlusione venosa di branca. Per comparare l'efficacia del laser tradizionale e del laser micropulsato in quest'ultimo caso sono stati reclutati 36 pazienti (36 occhi) e randomizzati a laser convenzionale o a laser micropulsato sottosoglia. A un anno dal trattamento non sono state trovate significative differenze nello spessore maculare e nel volume maculare totale. Dopo un anno di osservazione il 59% dei pazienti trattati con il laser sottosoglia micropulsato e il 58% di quelli trattati con laser convenzionale hanno acquisito almeno 10 lettere (2 linee) in acuità visiva. A 24 mesi questo risultato è stato raggiunto dal 65% dei pazienti trattati con il laser micropulsato sottosoglia e nel 58% del gruppo trattato con il laser convenzionale. Inoltre al ventiquattresimo mese di osservazione, il 59% dei pazienti trattati con il laser micropulsato sottosoglia e il 26% di quelli trattati con la terapia laser tradizionale hanno guadagnato 3 linee di acuità visiva.²⁰

Selective retina treatment

Il selective retinal treatment (SRT) è un trattamento laser apparentemente in grado di colpire selettivamente l'epitelio pigmentato retinico senza recare danno ai fotorecettori, alla neuro retina e alla coroide.²¹ Per tale caratteristica questo trattamento può essere indicato in diverse patologie retiniche associate a degenerazione dell'EPR. Il calore diffonde dall'EPR, che rappresenta il sito primario di assorbimento dell'energia laser, alla velocità approssimativa di 1 µm/sec. Nei trattamenti convenzionali, dove solitamente viene utilizzata un'esposizione di almeno 100 msec vi è dunque una significativa conduzione del calore. Nel SRT invece viene effettuata un'irradiazione ripetuta con impulsi molto brevi: 30 impulsi di 1,7 µsec (100 Hz), usando un laser duplicato in frequenza Q switched ND:YLF con lunghezza d'onda di 527nm. Gli spots applicati con questa tecnologia non sono visualizzabili oftalmoscopicamente, ma solo mediante fluorangiografia retinica. Questa caratteristica differenzia il SRT dalla fotocoagulazione micropulsata, in cui gli spots non sono visibili né oftalmoscopicamente né alla fluorangiografia. La spiegazione di tale differenza potrebbe essere ricercata nel fatto che utilizzando impulsi ripetuti dell'ordine di microsecondi (SRT) o di submillisecondi (fotocoagulazione micropulsata) la localizzazione dell'effetto dell'irradiazione si concentra rispettivamente alle cellule dell'EPR o ai loro granuli di melanina. Il SRT si è dimostrato efficace nel trattamento di pazienti con CSC. In uno studio pubblicato nel 2006 sono stati trattati con SRT 27 occhi con CSC attiva e seguiti in un follow up di 3 mesi. Sono stati valutati acuità visiva e persistenza di leakage fluorangiografico dopo il trattamento. Dopo 4 settimane, nell'85,2% e nel 96,3% dei pazienti si è assistito a una completa risoluzione del fluido sottoretinico e del leakage fluorangiografico, rispettivamente. Dopo 3 mesi la totalità dei pazienti non presentava più fluido sottoretinico e leakage fluorangiografico. L'acuità visiva media prima del trattamento era 20/40, dopo la prima settimana 20/28, dopo 3 mesi 20/20.²²

Il laser SRT può essere utilizzato anche come terapia profilattica per le drusen; sembrerebbe infatti che dopo il trattamento di aree di EPR adiacenti, queste scompaiano.²¹ L'SRT può inoltre essere utilizzato in casi di edema maculare diabetico, l'efficacia in questo caso sembra essere correlata con il ripristino della funzione di barriera emato-retinica data dall'EPR.²¹

Gli effetti ottenuti utilizzando un laser Q-switched duplicato in frequenza Nd:YAG (532 nm) e impulsi di solo 8 nsec sono stati recentemente investigati in modelli animali.²³ È stato valutato il danno a soglia normale (identificato mediante esame fluorangiografico e oftalmoscopico) rispettivamente per 72 e per 266 mJ/cm² e un treno di 10 impulsi. L'esame istologico delle lesioni laser prodotte all'interno della finestra terapeutica rivelano un danno dell'EPR con una membrana di Bruch integra. Tuttavia il danno selettivo dell'EPR con risparmio dei fotorecettori può essere ottenuto solo raramente a causa del range di sicurezza piuttosto ristretto.

Terapia rigenerante della retina (2RT, Ellex Medical)

La terapia rigenerante della retina (2RT)(Ellex Medical, Adelaide,AU) consiste in un trattamento laser che utilizza degli impulsi dalla durata estremamente breve per stimolare l'EPR a produrre una sorta di processo di rinnovamento, che permetta una riduzione nella progressione delle patologie retiniche. L'obiettivo di questo trattamento è portare a una migrazione delle cellule dell'EPR inducendo una sorta di biostimolazione. Il sistema laser Ellex 2RT utilizza un laser Q-switched duplicato in frequenza Nd: YAG per produrre un singolo impulso di 3 nsec alla lunghezza d'onda di 532 nm. È stato di recente presentato un report preliminare sull'utilizzo di Ellex 2RT in 29 occhi affetti da edema maculare diabetico. È stato dimostrato che lo spessore retinico dopo tre mesi dal trattamento è diminuito nel 55% dei casi, è rimasto stabile nel 24% e aumentato nel 20% degli occhi trattati.²⁴

Fotocoagulazione laser semiautomatica (Pascal, Optimedica C.)

Il Pattern Scan Laser (PaScaL) (Optimedica Corporation, Santa Clara, CA, USA) è un laser Nd:YAG a duplicato in frequenza che produce una lunghezza d'onda di 532 nm e che è in grado di generare spots multipli in patterns predeterminati. È basato su un sistema scanner galvanometrico.²⁵ Due canali di output analogici inviano delle coordinate assiali a un galvanometro che modifica l'angolo dello specchio per direzionare in modo opportuno il fascio laser. I patterns predeterminati includono box 2x2, 3x3, 4x4, pattern per griglia maculare e archi. La durata degli impulsi è stata ridotta a 10-20 msec per consentire l'applicazione di spots multipli in maniera quasi simultanea. Una minore durata degli

impulsi è inoltre associata a una minor energia laser totale necessaria, ciò comporta una diminuzione della conduzione del calore ai tessuti vicini. La minor diffusione posteriore può essere associata a un minor discomfort per il paziente e un decremento della diffusione anteriore può essere associato a un minor danno agli strati retinici interni. Tale modalità di trattamento consente procedure meno invasive e più veloci. Il Pascal permette di ottenere uno sbiancamento retinico uniforme con una ridotta espansione della cicatrice nel tempo. Questo sistema è particolarmente adatto per l'irradiazione laser sottosoglia, consentendo un più accurato piazzamento degli spots sottosoglia secondo patterns predeterminati.

Uno recente studio ha analizzato la morfologia ultrastrutturale retinica mediante esame OCT in 10 pazienti che necessitavano della panfotocoagulazione retinica per il trattamento di una retinopatia diabetica proliferativa. La localizzazione degli effetti legata all'interazione laser-tessuto è stata valutata a un giorno dal trattamento, a una settimana e successivamente a intervalli mensili per 6 mesi. Si è visto che a un giorno dal trattamento gli effetti del trattamento laser si delineano nettamente rispetto alla retina circostante; l'area di distruzione appare confinata agli strati esterni della retina, estendendosi dallo strato nucleare esterno all'EPR. Ad una settimana si è verificata una diminuzione dell'estensione dell'area trattata, con un'involuzione del segmento nucleare esterno. Ciò comporta lo spostamento verso l'esterno degli strati retinici interni (in particolare del segmento nucleare interno). Lo strato dei fotorecettori non è presente nella zona trattata con il laser, determinando una distinta zona di atrofia. Al centro della lesione la zona di danno dei fotorecettori sembra essere invasa e parzialmente ripopolata dall'EPR. Durante il restante periodo di follow-up le cellule dell'EPR migrate all'interno della lesione formano una cicatrice iperplastica.²⁶

In un poster presentato all'ARVO nel 2009 è stata presentata una sintesi dei parametri utilizzati in 1200 procedure laser effettuate con il Pascal nel trattamento di: edema maculare diabetico, retinopatia diabetica proliferante, rotture e fori retinici.²⁷ Nei pazienti con edema maculare diabetico è stata utilizzata una potenza media di 216 mW; nei soggetti affetti da retinopatia diabetica proliferante la potenza media è stata di 876 mW e gli spot applicati per ogni sessione di fotocoagulazione sono stati in media circa 800. Nei pazienti con lesioni retiniche regmatogene le potenze medie utilizzate si attestano

nell'ordine di 500 mW. Se ne deduce che, utilizzando il laser Pascal con tempi d'esposizione di 20 msec, le potenze medie necessarie siano superiori a quelle utilizzate nella fotocoagulazione convenzionale.²⁷

Fotocoagulazione laser semiautomatica (Navilas OD-OS)

Il fotocoagulatore Navilas, oltre a consentire il trattamento con spots multipli, permette di sovrapporre precedenti immagini diagnostiche (foto a colori del fondo, foto rosso prive, immagini a infrarossi e fluorangiografiche) all'immagine in vivo della retina. È inoltre possibile pianificare in anticipo la localizzazione degli spots laser sulla base di immagini fluorangiografiche ottenute in precedenza, consentendo quindi una maggior precisione nel trattamento. Questo dispositivo inoltre offre la possibilità di proteggere strutture vitali della retina come il nervo ottico o la zona foveale avascolare predisponendo un vero e proprio blocco all'applicazione dell'energia laser in queste zone.

Conclusioni

Nonostante l'introduzione di nuove terapie farmacologiche in campo oftalmologico, il trattamento laser rappresenta ancora il "gold standard". Per questa ragione negli ultimi anni si è cercato di migliorare la terapia laser, cercando di ridurre al minimo l'effetto distruttivo non necessario che la fotocoagulazione laser produce, mantenendone al contempo l'efficacia.

Per molte patologie retiniche associate ad alterazioni dell'EPR infatti potrebbero essere sufficienti trattamenti diretti al solo EPR, che portino a una migrazione e una proliferazione delle cellule adiacenti. Per poter ottenere un trattamento selettivo dell'EPR, la durata degli impulsi deve essere ridotta, in modo da limitare la conduzione del calore, risparmiando così la retina circostante. Un tempo d'esposizione breve comunque richiede una potenza maggiore rispetto alla fotocoagulazione tradizionale. Aumentando la potenza si riduce però il margine di sicurezza e c'è il rischio di non avere un effetto terapeutico, ma un fenomeno fotodistruttivo. Quindi è necessario determinare in maniera accurata l'opportuna finestra di potenze che consentono un trattamento fotocoagulativo appropriato. C'è la necessità inoltre di individuare un sistema tecnologico

che permetta all'operatore di conoscere quando il trattamento laser è da considerarsi efficace in assenza di un end point visibile.

BIBLIOGRAFIA

1. Maiman T. Stimulated optical radiation in ruby. *Nature*. 1960; 187:493-7.
2. Zaret MM, Breinin GM, Schmidt H, Ripps H, Siegel IM, Solon LR. Ocular lesions produced by an optical maser (laser). *Science*. 1961; 134:1525-6.
3. Campbell CJ, Noyori KS, Rittler MC, Koester CJ. Intraocular temperature changes produced by laser coagulation. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1963; 76:22-31.
4. Zweng HC, Flocks M, Kapany NS, Silbertrust N, Peppers NA. Experimental laser photocoagulation. *Am J Ophthalmol*. 1964; 58:353-62.
5. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of Diabetic Retinopathy Study findings. *Ophthalmology*. 1978; 85:82-106.
6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy. Study report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985; 103:1796-806.
7. Banerjee RK, Zhu L, Gopalakrishnan P, Kazmierczak MJ. Influence of laser parameters on selective retinal treatment using single-phase heat transfer analyses. *Med Phys*. 2007; 34: 1828-41.
8. Bandello F, Polito A, Del Borrello M, Zemella N, Isola M. "Light" versus "classic" laser treatment for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2005; 89:864-70.
9. Bandello F et al. Light panretinal photocoagulation (LPRP) versus classic panretinal photocoagulation (CPRP) in proliferative diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol*. 2001; 16:12-8.
10. Lanzetta P, Dorin G, Pirracchio A, Bandello F. Theoretical bases of non-ophthalmoscopically visible endpoint photocoagulation. *Semin Ophthalmol*. 2001; 16:8-11.
11. Dorin G. Subthreshold and micropulse diode laser photocoagulation. *Semin*

- Ophthalmol. 2003; 18:147-53.
12. Lanzetta P, Polito A, Veritti D. Subthreshold laser. Ophthalmol. 2008; 115:216.
 13. Luttrull JK, Musch DC, Mainster MA. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant macular oedema. Br J Ophthalmol. 2005; 89:74-80.
 14. Laursen ML, Moeller F, Sander B, Sjoelie AK. Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema. Br J Ophthalmol. 2004; 88:1173-79.
 15. Figueira J et al. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. Br J Ophthalmol. 2009; 93:1341-44.
 16. Ohkoshi K, Yamaguchi T. Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular edema in japanese patients. Am J Ophthalmol. 2010; 149:133-39.
 17. Lanzetta P, Furlan F, Morgante L, Veritti D, Bandello F. Nonvisible subthreshold micropulse diode laser (810 nm) treatment of central serous chorioretinopathy. A pilot study. Eur J Ophthalmol. 2008; 18:934-40.
 18. San Ni Chen, Jiunn-Feng Hwang, li Fang Tseng, Chun-Ju Lin. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of chronic Central Serous Chorioretinopathy with Juxtafoveal Leakage. Ophthalmology 2008; 115: 2229-34.
 19. Luttrull JK, Musch DC, Spink CA. Subthreshold diode micropulse panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. Eye. 2008; 22:607-12.
 20. Parodi MB, Spasse S, Iacono P, Di Stefano G, Canziani T, Ravalico G. Subthreshold grid laser treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion with micropulse infrared (810 nm) diode laser. Ophthalmology. 2006; 113:2237-42.
 21. Brinkmann R, Roeder J, Birngruber R. Selective retina therapy (SRT): a review on methods, techniques, preclinical and first clinical results. Bull Soc Belge Ophtalmol. 2006; 302:51-69.
 22. Elsner H, et al. Selective retina therapy in patients with central serous chorioretinopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006; 244:1638-45.
 23. Framme C, Schuele G, Kobuch K. Investigation of selective retina treatment (SRT) by means of 8 ns laser pulses in a rabbit model. Lasers Surg Med. 2008; 40:20-7.

24. Hamilton P. Selective laser retinal pigment epithelium treatment for diabetic macular edema. Retina Subspecialty Day - AAO annual meeting. New Orleans, USA; 2007.
25. Blumenkranz MS, Yellachich D, Andersen DE. Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. Retina. 2006; 26:370-6.
26. Kriechbaum K, Bolz M, Deak G, Prager S, Scholda C, Schmidt-Erfurth U. High-Resolution Imaging of the human retina in vivo after scatter photocoagulation treatment using a semiautomated laser system. Ophthalmology 2010, in press.
27. Lanzetta P, Veritti D, Zucchiatti I, Savorgnani C, Drigo D, Bandello F. Pascal retinal photocoagulation: review of parameters applied in 1241 treatments. ARVO Annual Meeting, Fort Lauderdale, FL, USA. 2009.