UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Oftalmologická klinika FNKV, Praha

Blanka Gogelová

Věkem podmíněná makulární degenerace – moderní diagnostický a léčebně preventivní přístup

Age related macular degeneration – modern diagnostic and therapeutic preventive approach

Diplomová práce

Praha, listopad 2009

Autor práce: Blanka Gogelová
Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **Doc. MUDr. Petr Souček, PhD**
Pracoviště vedoucího práce: **Oftalmologická klinika FNKV, Praha**
Datum a rok obhajoby: 9.12. 2009

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 17.11. 2009 Blanka Gogelová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala Doc. MUDr. Petru Součkovi, PhD za odborné vedení mé diplomové práce a celé mé rodině za bezmeznou podporu v průběhu studia na lékařské fakultě.

Obsah

OBSAH **5**

ÚVOD **6**

1 VĚKEM PODMÍNĚNÁ MAKULÁRNÍ DEGENERACE (VPMD) CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.

1.1 DEFINICE 7
1.2 HISTOLOGIE SÍTNICE 7
1.3 EPIDEMIOLOGIE 11
1.4 VZNIK A RIZIKOVÉ FAKTORY ..... **CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.**
1.4.1 Etiopatogeneze ..... ***Chyba! Záložka není definována.***
1.4.2 Rizikové faktory *13*
1.5 PŘÍZNAKY ..... **CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.**
1.6 KLASIFIKACE VPMD ..... **CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.**
1.6.1 Suchá forma *17*
1.6.2 Vlhká forma ..... ***Chyba! Záložka není definována.***

2 DIAGNOSTICKÉ METODY U VPMD **19**

2.1 ZÁKLADNÍ VYŠETŘOVACÍ METODY ..... **CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.**
2.1.1 Vyšetření zrakové ostrosti *19*
2.1.2 Vyšetření Amslerovou mřížkou *19*
2.1.3 Biomikroskopické vyšetření *20*
2.1.4 Vyšetření kontrastní senzitivity *20*
2.2 SPECIÁLNÍ VYŠETŘOVACÍ METODY ..... **CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.**
2.2.1 Fluorescenční angiografie *21*
2.2.2 Indocyaninová angiografie ..... ***Chyba! Záložka není definována.***
2.2.3 Optická koherentní tomografie *25*

3 PREVENCE VPMD **30**

3.1 PRIMÁRNÍ PREVENCE 30
3.2 SEKUNDÁRNÍ PREVENCE ..... **CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.**
3.2.1 Terapie vlhké formy VPMD ..... ***Chyba! Záložka není definována.***
3.2.1.1 Fotodynamická terapie ..... ***Chyba! Záložka není definována.***
3.2.1.2 Anti-VEGF terapie *42*
3.2.1.3 Laserová fotokoagulace termálním laserem *47*
3.2.1.4 Transpupilární termoterapie *49*
3.2.1.5 Chirurgická terapie VPMD *52*
3.2.1.6 Radioterapie VPMD *56*
3.2.2 Terapie suché formy VPMD *58*

ZÁVĚR **60**

SOUHRN **62**

SUMMARY **63**

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY **64**

Úvod

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je v rozvinutých průmyslových zemích (Evropa, Severní Amerika) nejčastější příčinou slepoty u lidí starších 65 let. Na základě demografického vývoje v posledních letech můžeme pozorovat zvyšující se počet starší populace. S tím také souvisí zvýšený výskyt chorob spojených s věkem. Právě VPMD představuje do budoucna veliký sociálně ekonomický problém, neboť péče o slabozraké a nevidomé je finančně velmi nákladná. Porucha zraku se odráží i v psychice nemocného.

VPMD je degenerativní oční onemocnění, jež postihuje žlutou skvrnu – makulu, což je centrální část sítnice odpovědná za nejostřejší vidění, rozeznávání barev a detailů. Nemoc se projevuje ztrátou centrálního vidění a tedy ztrátou schopnosti číst, řídit automobil a rozpoznat tváře svých blízkých. Postupně, různou rychlostí a různými mechanismy (v závislosti na formě) vede k praktické slepotě, což pacientovi kvůli ztrátě orientace znemožní svobodný pohyb, nezávislost na okolí a schopnost postarat se sám o sebe.

Jediný způsob jak předejít silnému zrakovému postižení následkem VPMD je prevence. Nejenom že bychom měli dbát na zdravý životní styl, ale po 40. roce by měl každý člověk v rámci preventivních prohlídek navštívit svého praktického lékaře nebo si jednoduchou první diagnostiku onemocnění makuly provést sám. Jedině s časně rozpoznanou VPMD je možné ještě bojovat, případně zmírnit její následky a naučit se s nemocí žít ještě předtím, než se rozvine do své nejhorší podoby.

Cílem vědeckého snažení posledních let je najít takový terapeutický postup, který by vzniku slepoty zabránil, nebo ji alespoň na co nejdelší dobu odvrátil.

1 Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD)

1.1. Definice

Věkem podmíněná makulární degenerace je chronickým degenerativním onemocněním postihujícím primárně choriokapilaris, Bruchovu membránu a RPE. Postihuje centrální část sítnice, místo nejostřejšího vidění, nazývanou žlutá skvrna (*macula lutea*, makula). Je dnes ve vyspělých státech vedoucí příčinou těžkého postižení centrální zrakové ostrosti u populace nad 65 let věku. Podle nových statistik lze očekávat do r. 2025 její nárůst o 40 %. VPMD lze zhruba rozdělit na suchou formu, která se vyskytuje asi u 85 - 90 % postižených pacientů a u níž dochází k pozvolnému poklesu centrální zrakové ostrosti, a na vlhkou formu, která se vyskytuje u zbylých 10 - 15 % a působí náhlé zhoršení vizu. (5)

1.2. Histologie a anatomie sítnice

Sítnice (tunica nervosa bulbi, retina) tvoří vnitřní vrstvu vystýlající oční bulbus. Skládá se ze dvou částí. Pars optica retinae vystýlá zadní segment oka a rozprostírá se od ora serrata až k papile. Od ora serrata pokračuje sítnice ve změněné struktuře do epitelu corpus ciliare a iris. Vzniká invaginací očního váčku. Skládá se proto ze 2 vrstev. Z vnějšího listu – retinálního pigmentového epitelu a z vnitřního listu – neurosenzorické sítnice. (1) (2)

Retinální pigmentový epitel je tvořen jednou vrstvou kubických buněk, ve kterých je hojně pigmentových granul. Vrstva začíná v oblasti zrakového nervu a pokračuje až k ora serrata, zde potom přechází i na povrch řasnatého tělesa. (1) Hustota buněk RPE je nejvyšší v oblasti makuly, což je dáno vysokými metabolickými potřebami fotoreceptorů v této oblasti. Bazální část buněk RPE leží za fyziologických okolností na Bruchově membráně, bazální membrána buněk RPE je součástí Bruchovy membrány a tvoří její nejvnitřnější vrstvu. Apikální buněčná membrána je charakteristická mnohočetnými výběžky (mikrovilli). Mezi ně se zanořují zevní segmenty fotoreceptorů. To společně s extracelulární matrix tvoří určitý stupeň adheze mezi buňkami RPE a

fotoreceptory. Buňky RPE mají hnědou barvu, která je dána obsahem melaninu. V periferní retině je hustota melaninu nejvyšší, naopak nejnižší je v oblasti makuly. Nachází se mezi kapilární sítí cévnatky a smyslovými buňkami. Jeho základní funkcí je pokrytí metabolických potřeb fotoreceptorů v procesu vidění, hlavně fagocytóza zevních segmentů fotoreceptorů a umožnění metabolické regenerace retinou, dále formování zevní hematoretinální bariéry, formování extracelulární matrix a regulace transportu iontů a metabolitů. Buňky RPE za normálních okolností neproliferují, za patologických okolností se však mohou odloučit od bazální membrány, migrovat a získat schopnost fagocytózy. Jejich aktivace je spojena s retinálním traumatem, jako je subretinální krvácení a porucha hemato-retinální bariéry. Hypoxie stimuluje expresi genu pro VEGF a hraje významnou roli v patogenezi vzniku chorioidální neovaskularizace. Buňky RPE vykazují specifické změny v průběhu procesu stárnutí, zejména signifikantně narůstá počet buněk podléhajících apoptóze. Tento proces je nejvýraznější v makule. Odumřelé buňky jsou nahrazeny posunem buněk z periferie. Se stárnutím se uvnitř buněk objevuje vyšší koncentrace granulí lipofuscinu, buňky se stávají méně pravidelnými a vznikají drúzy v oblasti Bruchovy membrány. Lipofuscin vzniká jako nevyužitelný produkt v metabolizmu zevních segmentů fotoreceptorů. Buňky přeplněné lipofuscinem daleko rychleji podléhají buněčné smrti. Ve stáří dochází ke ztrátě buněk RPE, zbylé buňky proto zvětšují svoji velikost. (3)

Sítnice představuje makroskopicky velmi jemnou transparentní blánu růžového zbarvení. Prostřednictvím pigmentového epitelu je volně přiložena k cévnatce, pevně je fixována pouze k papile zrakového nervu a k ora serrata. Mezi senzorickou sítnicí a pigmentovým epitelem sítnice se nachází potenciální subretinální prostor. Za fyziologických poměrů zde sítnice adheruje k RPE, avšak za patologických stavů, jako je např. amoce sítnice, či u věkem podmíněné makulární degenerace, může v tomto prostoru docházet k akumulaci subretinální tekutiny nebo krve. Adheze sítnice k RPE je udržována prostřednictvím negativního tlaku, který umožňují viskózní proteoglykany subretinálního prostoru a elektrostatické síly. Některé oblasti sítnice vykazují odlišné strukturální

uspořádání, které je dáno specializací jejich funkce, a z klinického hlediska může mít jejich postižení zásadní vliv na činnost zrakového orgánu. (2)

Úlohou sítnice je přijímat do oka dopadající světelné paprsky, které mění komplikovaným chemickým procesem v elektrické impulsy vedené dále směrem k mozku. Ke splnění této úlohy jsou v sítnici jednotlivé vrstvy s přesně definovanou úlohou. Jsou to tyčinky a čípky, které přijímají jako citlivá vrstva světelné impulsy. Dále jsou to bipolární a gangliové buňky, které tyto vzruchy dále vedou. Výstavbu sítnice doplňují buňky podpůrné a asociační. Sítnice se skládá ze dvou neuronů – první neuron jsou buňky bipolární a druhý neuron buňky gangliové. (1)

Buňky sítnice

Fotoreceptory – tyčinky a čípky – jsou primární smyslové buňky – modifikované bipolární neurony. Na fotoreceptorech rozlišujeme zevní segment – vlastní tyčinku nebo čípek a vnitřní segment - oblast jádra a oblast synapsí. Vnější výběžky tyčinek i čípků se zanořují do RPE. (2) Nejvíce **čípků** je v jamce nejostřejšího vidění (fovea centralis) 150 tis./mm^2, ale již 0,13 mm od středu se jejich počet zmenšuje na 85 tis./mm^2 a ve vzdálenosti 3mm od fovey jich je jen 6000/mm^2. Jejich počet ještě dále do periferie klesá a celkový počet čípků kolísá mezi 6 až 7 miliony. V oblasti výstupu zrakového nervu nejsou přítomny žádné fotoreceptory, proto se označuje jako slepá skvrna. Nachází se nazálně od fovey v úhlu 15-20°. Přestože tvoří menšinu fotoreceptorů, zprostředkovávají za denního světla, kdy je nadbytek fotonů, vysoce kvalitní barevný vjem, za což je odpovědný pigment iodopsin, který je obsažen v zevním segmentu čípků. V lidské sítnici jsou přítomny 3 druhy čípků. Rozlišují se podle barevného spektra, které jsou schopny vnímat, na červené, zelené a modré. **Tyčinky** zcela chybí ve foveální oblasti. Objevují se ve vzdálenosti 0,13mm od centrální jamky. 5-6 mm od středu centrální sítnicové jamky jsou tyčinky maximálně nahromaděny ve formě prstence a je jich zde asi 160 tis./mm^2. Směrem do periferie počet tyčinek pomalu klesá. Celkový počet tyčinek je asi 120 milionů. Tyčinka je dlouhá asi 120µm. Jde o tenkou buňku obsahující zrakový pigment rhodopsin, který je lokalizován do disků tvořících zevní segmenty fotoreceptorů. Zevní segmenty fotoreceptorů mají základní funkci: přeměnu světelné energie (fotonů) na

elektrický signál. Tyčinky zprostředkovávají zrakový vjem pro noční vidění a jimi vytvořený obraz je monochromatický (odstíny šedi). (1) (3)

Bipolární buňky jsou nervové buňky, které se svými výběžky tvoří první neuron sítnice a tím i zrakové dráhy. Jsou zprostředkovateli mezi smyslovými receptory a mezi gangliovými buňkami.

Gangliové buňky leží v nejvnitřnější jádrové vrstvě sítnice a tvoří se svými výběžky druhý sítnicový neuron. Jejich neurit, což je vlastně z buňky vycházející nervové vlákno, zasahuje až do primárního zrakového centra umístěného v mozku v corpus geniculatum laterale.

Asociační buňky jsou umístěny ve vnitřní jádrové vrstvě sítnice – v téže vrstvě jako jsou umístěna jádra bipolárních buněk. Jsou to buňky horizontální a buňky amakrinní.

Podpůrné buňky. Všechny nervové součásti sítnice jsou obklopeny podpůrnou tkání, která má i úlohu vyživovací. Jsou to Müllerovy podpůrné buňky, neuroglie a astrocyty. (1)

Area centralis – makula

je histologicky charakterizována více než jednou vrstvou gangliových buněk a její průměr je asi 5,5 mm. Topograficky se skládá z umba, foveoly, fovey, parafovey a perifovey. Umbo je střed foveoly a celé centrální oblasti. Histologicky se skládá z tenké bazální laminy, Müllerových buněk a z čípků. Foveola obklopuje umbo a její průměr je 0,35 mm. Tato avaskulární oblast se skládá z hustě nakupených čípků. Fovea je centrální deprese vnitřního retinálního povrchu a její průměr je 1,5 mm. Tloušťka sítnice zde progresivně klesá směrem k centru v důsledku ztráty vnitřních retinálních vrstev. Parafovea je střední část makuly, pás obklopující foveu v šířce 0,5 mm. Parafovea obsahuje 4-6 vrstev gangliových buněk a 7-11 vrstev buněk bipolárních. Perifovea obklopuje parafoveu v pásu širokém 1,5 mm. Vrstva gangliových buněk se zde ztenčuje až na jednu vrstvu a vrstva bipolárních buněk na šest. (5)

Vlastní struktura sítnice

Od cévnatky směrem do středu oka rozeznáváme deset vrstev sítnice:

1. pigmentový epitel
2. vrstva zevních výběžků tyčinek a čípků
3. membrana limitans externa
4. zevní vrstva jader světločivých buněk
5. zevní plexiformní vrstva
6. vnitřní jádrová vrstva
7. vnitřní plexiformní vrstva
8. vrstva gangliových buněk
9. vrstva zrakových nervových vláken
10. membrana limitans interna

1.3 Epidemiologie

V České republice zatím neexistují žádná data, která by výskyt VPMD dostatečně jasně dokumentovala. Podle celosvětové incidence vlhké formy VPMD (500 000 nových případů ročně) lze odhadovat počet nových pacientů v ČR asi na 1000 ročně. Celkovou prevalenci (počet postižených pacientů) VPMD lze odhadnout ze studie kanadské populace (Beaver Dam Eye Study), podle níž jsou chorobou postižena 23 % obyvatel ve věku od 43 do 64 let, avšak až 56 % obyvatel starších 65 let. Počet nemocných se podle odhadů ztrojnásobí během následujících 25 let. Vzhledem k „šedivějící“ populaci v naší zemi se tato skutečnost stává velmi závažným sociálním a ekonomickým problémem.

VPMD je onemocněním s velmi úzkou věkovou vazbou, jeho prevalence roste s věkem. Data publikovaná ve všech průřezových studiích prokazují exponenciální nárůst prevalence u pacientů starších 70 let. Obecná prevalence po porovnání dat z těchto studií pro časnou VPMD (suchá forma VPMD) činí ve věkovém rozmezí 65 – 74 let 15 %, ve věkovém rozmezí 75 - 84 let 25 % a u pacientů nad 85 let více než 30 %. Prevalence pro pozdní VPMD (geografická atrofie sítnice a pigmentového listu, či CNV - chorioidální neovaskularizace) činí

v bílé populaci ve věkovém rozmezí 65 - 74 let 1 %, ve věkovém rozmezí 75 – 84 let 5% a v populaci nad 85 let více než 13 %.

VPMD je onemocnění oboustranné, přičemž nález na obou očích může být asymetrický (jedno z očí je postiženo pokročilejším stadiem choroby). Obecně lze říci, že riziko těžké ztráty zrakové ostrosti je pro druhé oko při výskytu unilaterální CNV mezi 7 – 12 % ročně. Celkově se odhaduje, že různou formou VPMD trpí v Evropě, USA a Japonsku asi 25 miliónů lidí. Vzhledem ke světovému trendu stárnutí populace bude prevalence a incidence VPMD s největší pravděpodobností i nadále narůstat. (6)

1.4 Vznik a rizikové faktory

1.4.1 Etiopatogeneze

Ve studiu etiopatogeneze VPMD došlo v posledních 10 letech k výraznému posunu, není však ještě zcela do detailu objasněna. Bylo zjištěno, že vlivem věku dochází ke snižování počtu buněk pigmentového epitelu sítnice (RPE). Tím dochází ke snížení počtu melanosomů, které mají protektivní efekt vůči toxickým účinkům zejména modrého světla. Vlivem zvyšujícího se věku dochází dále k akumulaci lipofuscinu, proteinu stárnutí, jehož aktivace volnými kyslíkovými radikály vede k urychlení procesu apoptózy (přirozené buněčné smrti). Dalším patogenetickým mechanismem hrajícím významnou roli je snižování propustnosti Bruchovy membrány. Tento stav je způsobován depozicí odpadních produktů buněk RPE (granulární a vezikulární struktury). Pokud dochází k výraznému lokálnímu snížení propustnosti Bruchovy membrány, vznikají mezi jejím povrchem a vrstvou buněk RPE drúzy. Tyto mohou mít dle svého vzhledu solitární nebo konfluentní charakter. Solitární drúzy do velikosti 50µm jsou označovány jako tvrdé, konfluentní větší než 50µm jako měkké. Výskyt drúz znamená již sám o sobě velmi výrazný zásah do retinální architektury, který ve své podstatě poté může vyústit v rupturu Bruchovy membrány komplikovanou tvorbou CNV. Zásadní roli hrají v tomto případě vazogenní faktory, především vascular endotelial growth factor (VEGF). (7) Tento faktor má čtyři hlavní formy (A,B,C a D) a oftalmologicky důležitý VEGF-

A existuje dále ve čtyřech izoformách s různým počtem aminokyselin: VEGF121, VEGF165, VEGF189 a VEGF206. Za patologický růst novotvořených cév je zejména zodpovědná forma VEGF165. Tento hlavní růstový faktor, specifický pro cévní endotelové buňky, je tvořen buňkami pigmentového epitelu sítnice (RPE) a po své vazbě na hlavní VEGF receptor na buňkách cévní stěny (endotelie), VEGFR-2, selektivně stimuluje růst endoteliálních buněk a cévní prosakování. (6) K normální funkci sítnice je nutná rovnováha mezi produkcí a potřebou VEGF. Ve stáří ale dochází vlivem snížené propustnosti Bruchovy membrány k nadprodukci VEGF retinou, a tím tedy ke stimulaci tvorby neovaskulárního komplexu. (7)

1.4.2. Rizikové faktory

Věkem podmíněná makulární degenerace je způsobena většinou více faktory, často je považována za civilizační chorobu. Mezi nejvýznamnější patří především věk, pohlaví, genetické faktory, obezita, vlivy kardiovaskulární, hypertenze, vyšší příjem nasycených mastných kyselin a cholesterolu, diabetes, kouření, strava chudá na vitaminy a antioxidanty, světlá barva duhovky, sluneční záření aj.

Věk Veškeré studie, týkající se VPMD, prokazují, že jak prevalence, tak incidence a progrese všech forem VPMD strmě narůstá s věkem. Framinghamská studie prokázala téměř 17x vyšší nárůst rizika vzniku VPMD mezi skupinou mladých a starších probandů (věk nad 75 let). Chesapeake Bay Watermen Study říká, že prevalence středně pokročilé a pokročilé formy VPMD narůstá více než na dvojnásobek každou dekádu nad 60 let. (3)

Pohlaví a rasa Exsudativní forma VPMD je u žen starších 75 let častější než u mužů stejné věkové kategorie. U žen se častěji vyskytují měkké neohraničené drúzy, zatímco retinální pigmentové abnormality jsou spíš výjimečné. Bílá populace je k VPMD náchylnější než černošská populace. (3)

Genetické faktory Podstatou VPMD je zřejmě poškozený gen (ABCA4), který řídí metabolismus sítnice a chrání ji před poškozením. Tento gen se nachází na chromozomu1g31 a za normálních okolností brání toxickému vlivu oxidačního stresu na Bruchovu membránu, izolační vrstvy pod sítnicí. (6)

Vědci z newyorské Columbia University vedení Randem Allikmetsem

odhalili dvojici genů, která je za vznik VPMD zodpovědná. Již dříve bylo známo několik variant genu pro tzv. faktor H, které významně přispívají ke vzniku makulární degenerace v pokročilém věku. Faktor H kontroluje produkci proteinů, které tlumí rozbouřenou imunitní reakci po úspěšném zvládnutí infekce. Podle některých variant genu se vytváří faktor H s nižší účinností. Nositelé těchto variant genu nemají dokonalou kontrolu nad zánětlivými procesy v těle. To je vystavuje v pokročilejším věku výrazně vyššímu riziku vzniku makulární degenerace. Přesto bylo hned zpočátku jasné, že gen pro faktor H není jedinou dědičnou vlohou, která se na vzniku makulární degenerace podílí. U třetiny nositelů rizikové varianty genu pro faktor H se tato vážná oční choroba nevyvinula. Nyní byl odhalen druhý významný gen kódující tzv. faktor B. Ten se na rozdíl od faktoru H podílí na nabuzení imunitní odpovědi vyvolané infekcí. Oba faktory se vzájemně doplňují. Jejich geny se vyskytují v rizikových, neutrálních i ochranných variantách. Tři čtvrtiny pacientů s VPMD si nese v dědičné informaci rizikovou variantu genu pro faktor H, faktor B či pro oba faktory. Nevyskytuje se u nich však ani jedna z ochranných variant genů. Výsledky Allikmentsova týmu zveřejnil přední vědecký časopis Nature Genetics. (8)

Obezita Významným faktorem, který ovlivňuje riziko vzniku VPMD je obezita. Způsob, kterým zvyšuje riziko vzniku, může souviset s fyziologickými změnami, které obezita přináší. Jedná se o zvýšený oxidační stres, změny v hladinách lipoproteinů, zvýšená zánětlivost. Může být také vyšší destrukce luteinu a snížení dodávky luteinu do makuly. Mechanismus, kterým souvisí obezita s VPMD může být nepřímým působením na změny ve stavu luteinu a zeaxantinu. Několik studií prokázalo zvýšený výskyt VPMD u osob s vyšším BMI (Body Mass Index). Například v nedávné prospektivní studii, které se zúčastnilo 261 osob s časnými známkami VPMD se zjistilo, že vyšší hodnota BMI zvyšovala i riziko progrese VPMD v pokročilejší formu. Relativní riziko bylo 2,35 pro BMI nad 30 a 2,32 pro BMI v rozmezí 25-29. Navíc bylo zjištěno, že u osob s vyšším poměrem pas/boky (waist-to-hip ratio) je relativní riziko progrese VPMD také vyšší a to 1,84. (9)

Kardiovaskulární vlivy Na vznik a rozvoj VPMD mají vliv také klinicky manifestované kardiovaskulární onemocnění. Riziko vzniku pokročilé formy makulární degenerace (geografické atrofie, disciformní jizvy) je téměř 5x vyšší u pacientů se sklerotickými plaky v bifurkaci karotid a 2,5x vyšší při výskytu sklerotických plátů v *a.carotis communis*. Byla také prokázána korelace s cerebrovaskulárními onemocněními. Rovněž okluzivní onemocnění periferních cév horních i dolních končetin pozitivně asociuje s výskytem všech forem VPMD. Spojitost se ukazuje i u pacientů s prodělaným infarktem myokardu.

Rizikové faktory pro kardiovaskulární onemocnění jako je věk, kouření, hypercholesterolémie, příjem tuků, hormonální substituční terapie a BMI, jsou zároveň rizikovými pro VPMD. Proto se vědci ve svých studiích zaměřili na vztah mezi tuky a VPMD. Prokázali, že nasycené a *trans*-nenasycené mastné kyseliny poškozují kardiovaskulární systém, zatímco polynenasycené, především omega-3-nenasycené mastné kyseliny působí protektivně. Vyšší příjem rybího tuku může redukovat riziko VPMD. Vyšší hladiny cholesterolu a triglyceridů jsou rizikem především u exsudativní formy VPMD. (3) 10)

Kouření Převážná většina epidemiologických studií hovoří o jasné asociaci kouření a obou forem VPMD. Vyšší riziko vzniku VPMD je především u kuřaček, které kouří 25 a více cigaret denně. Riziko VPMD jen velmi zvolna klesá s délkou nekouření. Existuje exponenciální vztah progrese i závažnosti VPMD na množství vykouřených cigaret. Mezi kuřáky je výrazně vyšší incidence vlhké formy VPMD. Mechanismus negativního účinku kouření na VPMD je obdobný jako u kardiovaskulárních onemocnění, tedy především vliv na lipidy (pokles HDL), zvýšená trombocytární agregace a oxidační stres spojený se zvýšenou lipidovou peroxidací a snížením hladin antioxidantů v plazmě. (3)

Sluneční záření Dlouhodobé vystavování nechráněných očí přímému slunečnímu světlu může zvýšit riziko vzniku VPMD. Světlo se v oku soustředí do relativně velmi malé oblasti – makuly lutey, jež je centrem nejostřejšího vidění. Záření (zejména modrá složka slunečního světla) způsobuje vznik oxidantů, tzv. volných radikálů, které ohrožují sítnici, což může vést v krajním případě až ke ztrátě zraku. (11) Vyšší riziko vzniku makulární degenerace mají také osoby s vyšší senzitivitou pokožky, tedy s menší pigmentací kůže a světlou duhovkou.

Melanin jako *scavenger* (zhášeč) volných radikálů má ochranný efekt před světlem indukovaným oxidačním poškozením. Úbytek denzity makulárního pigmentu zvyšuje riziko VPMD. (3) Podle některých pozorování může operace katarakty zvyšovat riziko VPMD, protože zakalená čočka blokuje škodlivý vliv ultrafialového záření. Navíc může hrát určitou roli i pooperační zánět. (5)

Nutriční faktory, antioxidanty Existuje několik hypotéz o důležitosti antioxidantů v potravě, které teoreticky mohou zabránit oxidativnímu poškození sítnice. Pozornost je věnována zejména vitaminu C, E, karotenoidům (včetně α-karotenu, β-karotenu, lykopenu, luteinu a zeaxantinu), ze stopových minerálů pak zinku, selenu, mědi a manganu. (5)

1.5 Příznaky

Pacienta přivádí k oftalmologovi pocit zhoršujícího se vidění nejdříve nablízko, kdy je rušivě vnímáno deformování a výpadky písmen, tzv. metamorfopsie. Postupně tyto mikroskotomy splývají v absolutní centrální skotom, který zhoršuje čtení nablízko. Zhoršuje zrakovou ostrost i do dálky a pro rozeznávání obličejů a nápisů musí postižený otáčet hlavu, aby obraz dopadal na nepostižená místa sítnice. Pro orientaci v prostoru využívá nemocný zachované periferní vidění. Proces ve většině případů probíhá na obou očích asymetricky, druhé oko bývá postiženo v průběhu několika let. K poklesu centrální zrakové ostrosti dochází u atrofické formy pozvolna, během několika let, u exsudativní formy však udávají nemocní rychlé snížení vizu v důsledku rostoucí subretinální membrány. Patologický proces u VPMD je striktně omezen na makulární krajinu, periferní část sítnice zůstává zachována. (5)

1.6 Klasifikace VPMD

Věkem podmíněnou makulární degeneraci rozdělujeme na 2 formy: suchou (nonexudativní) a vlhkou (exsudativní). Suchá forma značně převažuje a je jí postiženo asi 85 – 90 % pacientů. Vlhká forma se vyskytuje u zbylých 10 - 15 %.

Co do závažnosti postižení centrální zrakové ostrosti je však vlhká forma zodpovědná v 85 % za těžkou ztrátu zrakové ostrosti.

1.6.1 Suchá forma

Suchá forma VPMD je charakteristická výskytem drúz, změnami ve vrstvě retinálního pigmentového epitelu (RPE) a v konečném stadiu onemocnění geografickou atrofií RPE. Je spojena s chorioretinální atrofií bez patrných defektů v Bruchově membráně a s poklesem chorioretinálního krevního průtoku. Chorioretinální atrofie vede k následné degeneraci buněk RPE, která je spojena s involucí fotoreceptorů v postižené oblasti. Suchá forma zahrnuje atrofii zevní části hematoretinální bariéry bez patrného průsaku, funkce bariéry zůstává zachována a oblast atrofie zůstává suchá.

Drúzy se podle velikosti a tvaru dělí na dvě základní kategorie:

- **tvrdé drúzy -** jejich velikost je menší než 63 μm, při oftalmologickém vyšetření je diferencujeme jako malá, dobře ohraničená depozita žluté barvy. Tento typ drúz je asociován s velmi malým rizikem přechodu k pozdním formám VPMD.
- **měkké drúzy -** jejich velikost je větší než 63μm, jsou neostře ohraničené, často splývají. Jsou asociovány s vyšším rizikem vzniku vlhké formy VPMD. V průběhu doby mohou měkké drúzy splývat, a tím vytvářet nepravidelnou ablaci RPE. Mohou ale také spontánně vymizet, což provází většinou vznik korespondující atrofie ve vrstvách RPE a choriokapilaris.

Další změnou, kterou lze pozorovat, je kalcifikace. Uvnitř drúz jsou patrné krystaly cholesterolu. Drúzy s postupujícím věkem obvykle přibývají.

Změny v retinálním pigmentovém epitelu Nepravidelnosti v RPE jsou asociovány se všemi stadii VPMD. Fokální hyperpigmentace vzniká ze změn na úrovni RPE. Dochází k hyperpigmentaci nebo proliferaci buněk RPE, nebo k migraci buněk RPE do subretinálního prostoru. Fokální hyperpigmentace je často spojena s výskytem chorioretinální anastomózy. Fokální hypopigmentace je spojena s oblastmi výskytu drúz, což vede ke ztenčení buněk RPE a redukci

obsahu melaninu. Nízký obsah melaninu je spojen s vysokým rizikem přechodu do vlhké formy VPMD.

Geografická atrofie RPE je terminálním stadiem suché formy VPMD. Fakticky jde ale nejen o atrofii RPE, ale také o atrofii přilehlé oblasti, přičemž atrofie jedné z nich vede k nezvratné atrofii obou zbylých. Geografická atrofie se může vyskytnout buď jako primární forma VPMD, nebo může následovat jako sekundární forma po resorpci měkkých drúz, po oploštění ablace RPE, nebo jako následek regrese CNV, či ruptury RPE. Geografická atrofie RPE je příčinou těžké ztráty zrakové ostrosti u VPMD z 20 %, zbylých 80 % je způsobeno CNV.

1.6.2 Vlhká forma

Vlhká forma VPMD je charakterizována ablací RPE, chorioideální neovaskularizací, nebo subretinální hemoragií v oblasti makuly. Terminální stadium vlhké formy VPMD představuje disciformní jizva.

Ablace retinálního pigmentového epitelu je charakteristická elevací vrstvy RPE od Bruchovy membrány. Má několik forem. Drúzová ablace RPE je tvořena mnohočetnými a v pozdějších fázích splývajícími ložisky měkkých drúz, které zvedají vrstvu RPE od Bruchovy membrány. Je vysoce riziková vzhledem ke vzniku CNV. Serózní ablace RPE je ostře ohraničené ložisko elevace buněk RPE, které obsahuje serózní tekutinu. Hemoragická a fibrovaskulární ablace RPE jsou si blízké, protože obě obsahují CNV. Liší se od sebe pouze rozsahem krvácení, které je u hemoragické ablace větší.

Chorioideální neovaskulární membrána vzniká, když se objeví defekt Bruchovy membrány. Novotvořené cévy choriokapilaris poté přes defekt prorůstají do prostoru pod RPE a později i pod neuroretinu. Na základě nálezu na fluorescenční angiografii (FA) rozlišujeme dva základní typy CNV:

Okultní CNV je charakteristická rozvojem neovaskulárního komplexu mezi RPE a choriokapilaris. Vyskytuje se při počínajícím stadiu vlhké formy VPMD. Na počátku onemocnění je Bruchova membrána bez ruptur a pozorujeme pouze určitou formu ablace RPE.

Klasická CNV se projevuje šířením v prostoru mezi RPE a neuroretinou. Vzniká z okultní CNV na základě porušení kontinuity Bruchovy membrány. (3)

2 Diagnostické metody u VPMD

2.1 Základní vyšetřovací metody

2.1.1 Vyšetření zrakové ostrosti

Tímto vyšetřením se testuje funkce sítnice v oblasti centrální krajiny. K vyšetření slouží optotypy, které jsou konstruovány tak, že obsahují znaky (písmena, číslice, Landoltovy prstence) uspořádané do řad s postupně se snižující velikostí. Ke zjištění **zrakové ostrosti do dálky** u pacientů s VPMD nejsou vhodné jinak nejčastěji používané Schnellenovy optotypy. Specifikem makulárních onemocnění je totiž snížená schopnost rozlišení jednotlivých znaků při jejich nahuštění. U Schnellenova optotypu v jednotlivých řadách není stejný počet znaků. S klesající velikostí znaků se jejich počet zvyšuje, dochází k nahuštění, a proto není vhodný pro testování pacientů s poruchou makulárních funkcí. Z důvodů standardizace a pro účely studie *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) byl vyvinut standardizovaný optotyp, který je nyní nejpoužívanějším optotypem pro určování zrakové ostrosti v klinických studiích. Základním cílem vyšetření **zrakové ostrosti na blízko** je zhodnocení schopnosti číst a vykonávat práci s jemnými detaily. Nejvhodnější testovací vzdálenost je 40cm. Jaegrovy optotypy (tabulky se souvislým textem, jehož odstavce jsou vytištěny v různé velikosti a označeny pořadovými čísly) dnes již nesplňují požadavky na běžné standardy měření zrakové ostrosti a nejsou srovnatelné mezi různými jazyky. Vyvíjejí se proto tabulky nové, založené na logaritmických stupnicích, které poskytují spolehlivé a reprodukovatelné údaje (např. Radnerovy čtecí tabulky). (3) (5)

2.1.2 Vyšetření Amslerovou mřížkou

Toto vyšetření je velmi jednoduché a pacient jej může provádět i sám. Rutinně je prováděno také praktickým lékařem, zejména u pacientů starších 50 let. Amslerova mřížka je tvořena čtverečkovanou sítí s fixačním bodem uprostřed. Slouží k detekci metamorfopsií (deformací obrazu) a skotomů v centrálním zorném poli, které jsou způsobeny okulární patologií v souvislosti se změnou

polohy fotoreceptorů vůči čočce. Drobné metamorfopsie se začínají projevovat už u počínající suché formy VPMD. K jejich progresi dochází při zvratu suché formy do vlhké. Tento okamžik je klíčový, protože pacient při samovyšetřování pomocí mřížky tento nepříznivý vývoj sám odhalí a přijde včas na vyšetření k očnímu lékaři.

Vyšetření se provádí každým okem zvlášť ze vzdálenosti asi 30cm. Pacient při vyšetření sleduje tmavý bod v centru mřížky, který slouží pro fixaci. Během vyšetření pozoruje, zda nedochází k pokřivení, výpadku některých čtverců, nebo vzniku centrálního skotomu (tmavé skvrny) v jakékoliv části mřížky. Vyšetření stačí provádět 1x týdně.

2.1.3 Biomikroskopické vyšetření

Základní vyšetřovací metodou, která přináší cenné informace, je biomikroskopické vyšetření sítnice v makulární oblasti v arteficiální mydriáze. Dovede odhalit změny v neuroretině, ale i ve vrstvě RPE. Nezastupitelnou roli zde hraje vyšetření na štěrbinové lampě za pomoci 90, 78 či 66 D čočky, nebo vyšetření makuly klasickou Goldmannovou čočkou. Výhodou těchto vyšetřovacích postupů je možnost binokulárního vyšetření, které umožňuje vznik prostorového vjemu u vyšetřujícího. (3)

2.1.4 Vyšetření kontrastní senzitivity

Toto vyšetření se stalo v posledních letech významnou metodou ve vyšetřování zrakové ostrosti. Zraková ostrost je schopnost rozpoznat velmi drobné detaily o vysokém kontrastu. Většinou však neodpovídá běžnému dennímu životu, kdy rozpoznáváme velké objekty o nízkém kontrastu (např. obličeje). Kontrastní senzitivita je definována jako nejmenší rozpoznaný kontrast uvnitř prostorových frekvencí. Jedna z nemocí, která vede k redukci kontrastní senzitivity, i při fyziologické hodnotě zrakové ostrosti, je makulární degenerace. Ztráta kontrastní senzitivity vede k poklesu kvality života, dochází k potížím se čtením novinového textu, vznikají problémy s mobilitou a obtíže s rozpoznáváním obličejů. V běžné klinické praxi se k vyšetření používá Pelliho-Robsonova tabule, která používá Sloanova velká tiskací bezpatková písmena. Jsou uspořádána do trojic o

progresivně klesajícím kontrastu. Tabule má 8 řad a každá řada je tvořena dvěma triplety. Vyšetření kontrastní senzitivity poskytuje objektivní informace o míře obtíží provázejících každodenní život pacienta postiženého VPMD. (3)

2.2 Speciální vyšetřovací metody

Mezi speciální vyšetřovací metody řadíme fluorescenční a indocyaninovou angiografii a optickou koherentní tomografii. Všechny tři metody mají své místo jak v diagnostice, tak v terapii VPMD.

2.2.1 Fluorescenční angiografie

Fluorescenční angiografie (FA) je založena na principu fluorescence, který se vyvolá excitací molekul látky schopné fluorescence (v případě FA jde o sodnou sůl fluoresceinu - zjednodušeně fluorescein) netermálním světelným zářením. Fluorescenci vykazuje pouze alkalický roztok fluoresceinu. V průběhu vlastní excitace se aktivují volné elektrony, které přecházejí do excitované pozice. Tento stav je ovšem nestabilní a během krátké doby dochází k návratu excitovaných elektronů do výchozí pozice. Tento návrat je doprovázen emisí světelné energie o vyšší vlnové délce, než je vlnová délka světla, která fluorescenci vyvolala.

Fluorescein je schopen emitovat žlutozelené světlo o vlnové délce 520-530 nm. Excitace probíhá modrým světlem o vlnové délce 465-490 nm. Ke zprostředkování obrazu sítnice je potřeba použít speciálního zařízení, které se nazývá funduskamera. Jde o speciální optický přístroj, který dokáže na podkladě optického systému eliminovat optickou mohutnost oka. Digitálně zachycený obraz je možné ihned hodnotit, zpracovávat, přenášet a ukládat v elektronické podobě. Rozhodnutí o dalším léčebném postupu je tedy bezprostřední, bez jakékoliv časové prodlevy.

Molekula fluoresceinu pro svou malou molekulovou hmotnost (376) proniká volně fenestracemi chorioideálních cév. Neproniká ale přes zevní ani vnitřní hematookulární bariéru, tj. přes pevné spoje mezi endotelovými buňkami retinálních cév a buňkami RPE. Proto jakákoliv porucha hematookulární bariéry, která se vyskytne, vede k patologickým projevům na FA.

Fluorescein je inertní, v těle se nemetabolizuje a vylučuje se v nezměněné formě ledvinami do 24 hodin. Pouze malá část fluoresceinu se vylučuje játry. Nežádoucí reakce po intravenózní aplikaci fluoresceinu jsou velmi vzácné. Maximální fluorescenci má fluorescein při pH 7,4, což je ideální, protože jde o pH krve. Po intravenózní aplikaci se fluorescein váže z 80 % na plazmatické proteiny. Pouze 20 % molekul je tedy volných a schopných fluorescence. Dávka barviva musí být proto vysoká.

Provedení K provedení FA se používá obvykle 5 ml 10 % sodné soli fluoresceinu (tj. 0,5 g). Maximální denní dávka je 1 g. Fluorescenční angiografie začíná pořízením snímků fundu v bezčerveném světle. Ke správnému zhodnocení FA se musí zachytit časná, střední a pozdní fáze angiogramu. Injekce fluoresceinu musí být dostatečně rychlá (ne delší než 6 s). Asi po 10 s začneme pořizovat první snímky, na nichž zachytíme plnící fázi. Ta je velmi důležitá u vlhké formy VPMD, při níž můžeme rozlišit časně se barvící klasickou složku. Dále hodnotíme střední fázi angiogramu ve 30., 60., 90. A 120. sekundě. Pozdní fáze je hodnocena v 5. a 10. minutě. Angiogram musí být co nejdříve zhodnocen makulárním specialistou.

Interpretace Základní dva projevy, které lze v průběhu FA diferencovat, jsou hyper- a hypofluorescence. Hypofluorescence je nejčastěji způsobena blokádou fluorescence nebo poruchou náplně cévního systému. Blok fluorescence vzniká hlavně na základě intraretinálního a subretinálního krvácení nebo krvácení pod pigmentovým epitelem. Další možností je blokáda fluorescence proliferací buněk RPE, nebo vznik kompletní chorioretinální atrofie v konečných stadiích suché formy VPMD (geografická atrofie), či jako následek termálního laseru. Podobný efekt může mít i fotodynamická terapie s verteporfinem. Hyperfluorescence vzniká jako následek poruchy hematoretinální bariéry. Možným příkladem je fluorescence drúz, nebo tzv. w*indow defekt* vznikající jako následek atrofie buněk RPE. Hyperfluorescence vzniká odhalením chorioideálních cév (přenesená fluorescence). Dalším příkladem je mimocévní hyperfluorescence, kdy diagnostikujeme průsak barviva do vymezeného mimocévního prostoru, např. naplnění oblasti serózní ablace RPE. Novotvořené cévy nemají pevné vazby mezi endotelovými buňkami jako klasické retinální cévy, a proto se projevují

hyperfluorescencí z průsaku abnormálních cév. Tato vlastnost je typická pro spleť cév tvořících CNV a intraretinální neovaskularizaci.

Indikace Základním indikačním kritériem je podezření na vznik vlhké formy VPMD. Fluorescenční angiografie nemůže sama o sobě kompletně nahradit anamnézu a biomikroskopické vyšetření. Je součástí celé diagnostické mozaiky (anamnéza, biomikroskopické vyšetření, FA, OCT). Dále je indikována, pokud dochází k poklesu zrakové ostrosti, zhoršení metamorfopsií nebo změně velikosti skotomu. Biomikroskopické vyšetření dovede většinou detekovat přítomnost CNV. FA ale slouží ke zjištění typu, polohy, aktivity a velikosti CNV. Role FA je velmi důležitá i v průběhu sledování efektivity terapie vlhké formy VPMD. Její význam v tomto smyslu vzrostl se zavedením klasického termálního laseru, PDT s verteporfinem a anti-VEGF látek. FA společně s OCT dovede kvantifikovat úspěšnost léčby vlhké formy VPMD a slouží k modifikaci léčebného schématu (vynechání plánované léčby, nebo naopak její dřívější indikace). Po okluzi CNV klasickým termálním laserem je FA indikována za 2-4 týdny k ověření efektivity zákroku. Po PDT s verteporfinem je FA indikována každé 3 měsíce k průkazu eventuální reperfuze CNV. Při aplikaci anti-VEGF preparátů je FA obvykle indikována v intervalu půl roku. Provádění FA před každou aplikací anti-VEGF medikace by pacienta zatížilo neúměrným zvýšením rizika nežádoucích účinků. Před každou aplikací anti-VEGF je indikováno OCT vyšetření, které dovede na základě kvantifikace množství intra- a subretinální tekutiny určit úspěšnost léčby.

2.2.2 Indocyaninová angiografie

Indocyaninová angiografie (ICGA) je diagnostický postup, který dovede zobrazit chorioideální cirkulaci. Hodnotí neovaskularizace chorioideálního původu v infračerveném světle s pomocí indocyaninové zeleně (ICG), což je ve vodě rozpustná krystalická látka, která patří do skupiny trikarbocyaninových barviv. Látka je dodávána v lyofilizované krystalické podobě, která umožňuje její skladování. Roztok se připraví ředěním se sterilní vodou o pH mezi 5,5-6,5. Po rozpuštění je roztok nestabilní a indocyaninová zeleň se rozkládá, proto musí být naředěna těsně před aplikací a spotřebována nejpozději do 10 hodin.

Absorpční spektrum indocyaninové zeleně, která je rozptýlena v plné krvi, leží mezi 650-850 nm s píkem absorpce u 805 nm. Emisní spektrum leží mezi 770-880 nm s píkem u 835 nm. Infračervené světlo proniká očními pigmenty, jako je melanin a xantofyly. Zde je nesporná výhoda indocyaninové zeleně oproti fluoresceinu, jehož emisní spektrum leží v oblasti viditelného zeleného světla, které je z valné části očními pigmenty absorbováno. Při indocyaninové angiografii je možné zobrazit chorioideální cirkulaci i přes hemoragie a serózní tekutinu, depozita lipidů a nahromadění pigmentu.

Molekula indocyaninové zeleně je hydrofilní a zároveň lipofilní. Tato vlastnost jí umožňuje intenzivní vazbu na proteiny krevní plazmy. Udává se, že je navázáno 98 % molekul ICG. V krevní plazmě kolují pouze 2 % molekul. Intenzivní vazba na molekuly bílkovin krevní plazmy způsobuje, že fenestracemi chorioideálních kapilár proniká pouze velmi malé množství barviva a průběh cévního systému lze velmi dobře zobrazit.

Indocyaninová zeleň je v nezměněné podobě kompletně vylučována játry. Její biologický poločas je 2-4 minuty. ICG je málo toxická kontrastní látka a její použití v klinické praxi je relativně bezpečné v porovnání s fluoresceinem, kde je výskyt alergických reakcí častější. Mezi základní nežádoucí reakce ve spojitosti s použitím ICG patří kožní alergické reakce, hypotenze, anafylaktický šok.

Provedení Indocyaninová zeleň se ředí těsně před aplikací a naředěné barvivo je využitelné během dalších 10 hodin. Obvyklá dávka je 25 mg v 5 ml. Naředěný roztok je aplikován intravenózně. Injekce by měla mít charakter bolusu, proto by měla být podána co nejrychleji (do 5 s). Doporučuje se, aby po aplikaci ICG následovala rychlá injekce dalších 5 ml fyziologického roztoku. Časné fáze angiogramu jsou snímány okamžitě po aplikaci, aby bylo možné zobrazit prvotní chorioideální flush. Střední fáze je snímána v 5.–10. minutě. Pozdní fáze jsou snímány ve 20.-40. minutě. ICGA je standardně snímána pomocí zobrazovacích systémů a digitalizována. Nejčastěji se používají funduskamery s CCD kamerou o vysokém rozlišení.

Interpretace Fyziologický ICGA je svými fázemi velmi podobný fluorescenčnímu angiogramu s tím rozdílem, že na ICGA se zobrazuje detailně chorioideální cirkulace. Na rozdíl od FA jsou ale při ICGA patrné rozdíly.

Normální cévní struktury vykazují na ICGA střední barvení. Proto je CNV nejprve patrná na FA a s určitým zpožděním poté na ICGA. Zahrnuje časnou plnící fázi, která začíná již v prvních sekundách po aplikaci (většinou do 5 s). Chorioideální cévy se plní obvykle o něco dříve než sítnicové tepny. Je to dáno anatomicky poněkud delší cestou, kterou musí krev urazit do centrální sítnicové tepny, zatímco chorioidea se plní z ciliárních tepen. Z velkých chorioideálních tepen se barvivo dostává do kapilár a následně do venózního chorioideálního systému. Tento proces trvá u zdravých jedinců několik sekund. Ve stáří se jeho interval díky aterosklerotickým cévním změnám prodlužuje. Shodně s FA pozorujeme dva fenomény: hyper- a hypofluorescenci. Hypofluorescence je dána buď defektem v plnění cévního systému chorioidey, nebo blokádou hemoragií, hyperpigmentací, jizvením. Hyperfluorescence může být způsobena průsakem z abnormálních cév, nebo přenesenou fluorescencí při atrofii chorioidey. ICGA umožnila lépe porozumět patofyziologii VPMD. Není náhradou FA, ale jejím vhodným doplňkem, zejména ve sporných a nejasných případech.

Indikace ICGA se proto využívá pro zobrazení struktur skrytých na FA, jako jsou okultní CNV, *feeding vessels* a polyploidní chorioideální vaskulopatie. Největším přínosem ICGA u VPMD je časné odhalení okultních chorioideálních neovaskularizací a jejich přímé zobrazení.

Nálezy by měly být hodnoceny v různých časových fázích angiografie, a zvláště pomocí skenovacího laserového oftalmoskopu (SLO). V současné době ICGA u VPMD představuje cenný, pro svou náročnost cíleně vyžadovaný způsob stanovení diagnózy a zhodnocení okultních neovaskularizací. (3)

2.2.3 Optická koherentní tomografie

Optická koherentní tomografie (optical coherence tomography - OCT) byla jako diagnostická metoda vyšetření tkání in vivo uvedena do klinické praxe v roce 1997. V očním lékařství je OCT moderní vyšetřovací technikou umožňující zobrazení struktur sítnice, pod ní ležících vrstev a zrakového nervu s vysokou mírou rozlišení. Zatímco rozlišení u klasického ultrazvukového vyšetření se pohybuje na hranici 150 μm a u ultrazvukové biomikroskopie kolem 30 μm, nabízí OCT míru rozlišení 10 μm. Od zahájení provozu v polovině 90. let

minulého století prošly přístroje rychlým vývojem až k zatím nejmodernějšímu OCT III. Ovšem ani zde vývoj nekončí a první laboratorní práce Drexlera a Fujimota ukazují možnosti nové řady přístrojů – tzv. UHR OCT (Ultra High Resolution OCT) s rozlišením 1 μm, což odpovídá subcelulární úrovni, což v nejbližších letech naprosto změní diagnostické možnosti v různých oborech medicíny.

OCT je neinvazivní, nekontaktní, transpupilární vyšetření sítnice při použití laserového paprsku o vlnové délce 850 nm (OCT I, II), 820 nm (OCT III) a 800 nm (UHR OCT). OCT vyšetření je vlastně analogií ultrazvukového – A vyšetření, ovšem místo zvuku je užíváno světlo. Přístroj je interferometr a měří časové rozdíly v reflexi kontrolního paprsku (odraz od referenčního zrcadla) a paprsku odraženého od jednotlivých vrstev retiny. Ve zvolené délce vyšetřovací linie se od jednotlivých pod sebou ležících struktur retiny odráží 100 (OCT I a II) či 512 (až 768) (OCT III) těchto paprsků (<A-scanů>). Latence odraženého paprsku z tkáně oproti kontrolnímu je měřena, softwarem přístroje barevně zmutována a jednotlivé <A-scany> jsou v milisekundách spojeny (poskládáním vedle sebe) do dvouprostorového obrazu – průřezu tkání. Barevná mutace výsledného OCT obrazu slouží k jednodušší diferenciaci jednotlivých struktur či vrstev a je nastavena tak, že vysoce reflektující tkáně s nízkou mírou odrazu (reflexe) paprsku jsou zobrazovány jako modré až černé. Mezi těmito póly pak leží žlutozeleně zobrazené struktury se střední mírou reflexe světelného paprsku.
Z faktu, že přístroj pracuje s odrazem světelného paprsku, vyplývá i jistá limitace v případech, kdy nejsou dostatečně transparentní optická media – rohovkový edém či dystrofie, výraznější kalení čočky, hutné sklivcové zákaly či hemoragie. Mezi další omezení patří schopnost spolupráce pacienta, délka bulbu (u axiálních myopií nad 16D je obtížné získat validní scany), těžké poruchy slzného filmu a šíře pupily (pouze u starších strojů, většina moderních pracuje i se zornicí 3 mm).

OCT přístroj je v oftalmologii užíván především k diagnostice širokého spektra vitreoretinálních patologií lokalizovaných v makulární až středně periferní oblasti očního pozadí. Díky své vysoké rozlišovací schopnosti změnilo OCT pohled na možnou etiologii, vývoj a strukturální souvislosti řady makulárních patologií.

OCT obraz (scan) může být často nejednoznačný a stanovení konečné diagnózy jen na základě tohoto vyšetření je často zavádějící. Vyslovení diagnózy musí být vždy logický proces postupných kroků. Hodnocení OCT vyšetření se skládá ze dvou hlavních stupňů: 1. Kvalitativní a kvantitativní analýzy scanů a 2. Syntézy výsledků těchto analýz s ostatními vyšetřeními a vyslovení konečného diagnostického závěru.

1) Kvalitativní analýza patologických OCT nálezů

Morfologie – deformace křivky sítnice jako celku (konkávní zakřivení typické u myopie, stafylom a konvexní vyklenutí u CNV, cyst, tumorů. Změny sítnicového povrchu a kontinuity jednotlivých vrstev. Morfologické změny pigmentového listu, porucha kontinuity – rozpad RPE, VPMD, trauma, změny zakřivení – ablace RPE a drúzy.

Reflexivita – míra odrazu světla je důležitým kvalitativním parametrem OCT vyšetření. Její pokles či zvýšení, případně výskyt „stínů“ za vysoce reflexivními vrstvami je průvodním jevem různých patologií. Obecně jsou vertikální struktury (např. fotoreceptory) méně reflektující než horizontální struktury (vrstva nervových vláken). Vysokou reflexivitu nacházíme u superficiálních procesů (epiretinální membrány, superficiální či neretinální hemoragie), intraretinálních procesů (intraretinální hemoragie typicky se „stínem“, tvrdé exsudáty, retinální fibróza), subretinálních procesů (hyperplazie RPE, drúzy, zvýšená reflexivita RPE při atrofii retiny, zvýšená reflexivita chorioidey při atrofii retiny a rozpadu RPE atd.). Nízká reflexivita je způsobena zejména přítomností vertikálních struktur, atrofií retiny či RPE, přítomností tekutiny v kterékoliv lokalitě, zcela vymizelá (zastínění) reflexivita tkání je pak pod vysoce reflexivní strukturou (cévy, hemoragie, tvrdé exsudáty, hyperplazie nebo hypertrofie RPE, névy, melanomy, jizvy a některé CNV).

2) Kvantitativní analýza patologických OCT nálezů

Kvantifikace OCT nálezů je podstatnou částí hodnocení celého vyšetření. Platí to jak pro jednorázová vyšetření, tak pro opakovaná sezení, kdy právě kvantifikace umožňuje hodnotit vývoj patologie. Kvantifikací rozumíme měření tloušťky sítnice či jednotlivých vrstev, distanční měření rozměrů patologických ložisek a všechna volumetrická měření, až už se týkají papily zrakového nervu či

makulární krajiny. Nárůst či redukci tloušťky sítnice můžeme hodnotit na jednotlivých lineárních scanech, přičemž je k dispozici tloušťka v každém A-scanu. Druhou možností je, kombinací několika radiálních lineárních scanů, zkonstruovat mapu celého regionu, nejčastěji makuly.

3) Syntéza a diagnostický závěr

Posledním stupněm vyšetření OCT je syntéza poznatků a vyslovení diagnostického závěru. OCT scan by neměl sloužit jako jediný zdroj pro stanovení diagnózy. Oftalmolog, který interpretuje OCT nález by měl mít k dispozici další podstatné informace o pacientovi – jeho věk, celkové choroby, data o progresi současné choroby. V případě VPMD se neobejdeme bez standardních diagnostických postupů a bez specializovaných vyšetření – biomikroskopie, fluorescenční angiografie, ICGA, foto fundu.

4) OCT v diagnostice VPMD

Drúzy – v OCT obraze je vidíme jako ztluštění a nepravidelnost průběhu linie RPE. Nepravidelnosti RPE jdou od drobných undulací až k vyložené elevaci dle typu drúz. Podobně i „obsah“ se liší u tvrdých drobnějších drúz, kde bývá středně až výrazně reflexivní, a u měkkých či splývajících drúz, kde je hyporeflexivní.

Suchá forma VPMD, atrofie, areolární atrofie – OCT při suché formě má 4 základní rysy: snížení výšky sítnice (atrofie sítnicových vrstev), oslabení reflexivity jednotlivých sítnicových vrstev, oslabení – iregularity – chybění linie RPE, výrazná reflexivita choriokapilaris (pod defektním RPE). Mapy makuly s topografickou či volumetrickou analýzou pomáhají monitorovat progresi atrofie v čase (rozdílové mapy regionu).

Vlhká forma VPMD – OCT umožňuje poměrně přesnou diferenciaci všech forem exsudativní VPMD. Typické komponenty OCT scanů jsou: změny RPE, kumulace tekutiny (edém či hemoragie), proliferace neovaskulárních membrán, jizvení. Změny RPE zahrnují poruchy kontinuity RPE, ať už typu rozpadu, či ruptury. Další typickou změnou na úrovni RPE jsou ablace pigmentového listu – serózní, která na OCT scanu vypadá jako optický čistá „bublanina“, či „vlna“ neblokující reflexivitu podkladových vrstev, či hemoragická, která naopak vytváří stín (*window efekt)* a je již projevem přítomné CNV. CNV jsou pomocí OCT

velmi dobře rozdělitelné na jednotlivé typy. Některé OCT přístroje (OTI, Askin) navíc umožňují kombinaci OCT obrazu s FA či ICG vyšetřením, což ještě více zpřesňuje typizaci patologie, její lokalisaci a rozsah. Disciformní jizvení je terminálním stadiem vývoje vlhké formy VPMD. Vysoce reflexivní neaktivní jizva bývá často plastická (prominující), sítnice je typicky atrofická, s makrocystickou přestavbou, či vysokou serózní ablací. (12) (3)

3 Prevence VPMD

3.1 Primární prevence

Na základě demografického vývoje v posledních letech můžeme v Evropě a Severní Americe pozorovat zvyšující se počet starší populace. S tím také souvisí zvýšený výskyt chorob spojených s věkem. VPMD je v těchto regionech vedoucí příčinou praktické slepoty a představuje do budoucna veliký sociálně ekonomický problém. V dnešní době jsou vynakládány velké finanční částky na léčbu vlhké formy VPMD, na léčbu suché formy a zastavení její progrese do vlhké formy neexistuje v současné době spolehlivá terapie. U VPMD se jedná o multifaktoriálně podmíněné onemocnění, v jehož etiologii hrají roli vlivy genetické, environmentální a nutriční. (17)

Vědecké studie naznačují, že pro zdraví očí může hrát určitou roli výživa a vyvážený příjem některých biologicky aktivních látek, jako jsou např. vitaminy, karotenoidy, minerální a další látky. Tyto látky si neumí naše tělo samo syntetizovat, proto musí být přijímány stravou. Dalším užitečným zdrojem mohou být potraviny, obohacené vitaminy nebo vitaminové preparáty s minerálními látkami. Některé vitaminy a stopové prvky jsou důležité pro dobré vidění a pro zachování zdravých očí od dětství až do dospělosti.

Zdravé oči pomáhá udržovat:

- konzumace vyvážené stravy, bohaté na ovoce a zeleninu
- doplňování stravy potravinami, které jsou obohaceny o vitaminy a minerální látky nebo použití vitaminových doplňků
- ochrana očí před sluncem, intenzivním světlem a nadměrnou námahou. (18)

Nejdůležitější ochranné faktory v prevenci VPMD jsou karotenoidy (lutein, zeaxantin), vitaminy a antioxidanty, polynenasycené mastné kyseliny.

Karotenoidy (lutein, zeaxantin)

Makulární pigment je tvořen luteinem a zeaxantinem. Tyto pigmenty patří do rodu karotenoidů, jsou koncentrovány v centru sítnice a od nich se odvozuje název pro tuto oblast „žlutá skvrna“ (macula lutea). (17) Příčina tohoto zabarvení byla objevena až v 80. letech Handelmanem. Lutein a zeaxantin fungují jako

lapače volných radikálů a doplňují tak funkci vitaminu C a E. Úlohou makulárního pigmentu je filtrovat modré světlo, a tím předcházet fotoindukovanému oxidačnímu stresu. Modré světlo je totiž nejenergičtější světlo, které se dostává na sítnici, protože ultrafialové záření je absorbováno předním segmentem oka. Proto je také makulární pigment označován jako „přírodní sluneční brýle“. Další vlastností makulárního pigmentu je snížení chromatické aberace a antioxidační vlastnosti spočívající v neutralizaci singletového kyslíku a volných radikálů.

Centrální část sítnice z více než 40 druhů karotenoidů, které se nacházejí v lidské krvi kumuluje selektivně pouze lutein a zeaxantin. Vysokou koncentraci luteinu a zeaxantinu nacházíme také v lidské čočce. Tyto dvě lokalizace umožňují snížit podíl vysokofrekvenčních fotonů, které se dostanou k fotoreceptorům a tím zajistit jejich ochranu. Makulární pigment způsobuje signifikantní redukci světlem vyvolané apoptózy fotoreceptorů.

Vliv karotenoidů na VPMD - doposud neexistuje ani jedna randomizovaná kontrolovaná studie, která by prokázala možnost pozitivního ovlivnění VPMD pomocí zvýšeného přísunu luteinu a zeaxantinu. Přesto byl efekt suplementace luteinem potvrzen řadou publikovaných pozorování. Studie EDCC (Eye Disease Case-Control Study Group) ukázala, že zvýšená koncentrace luteinu a zeaxantinu v séru a jejich zvýšený příjem ve výživě koreluje se sníženým rizikem VPMD. Výsledky Hammonda et al. poukazují na to, že i přes excesivní přísun karotenoidů luteinu a zeaxantinu u části pacientů nedojde k změně na úrovni okulárního pigmentu a VPMD tímto způsobem neovlivníme. Landrum et al. prokázali, že existuje přímá spojitost mezi změnou sérové koncentrace luteinu a hustoty okulárního pigmentu. Při suplementaci luteinem v dávce 30mg denně se znásobila hladina v séru a dosáhla plateau v průběhu 10-20 dnů. Po vysazení suplementace klesla sérová hladina na původní koncentraci po 60 dnech. Hustota makulárního pigmentu se zvýšila s odstupem zhruba 20-40 dnů. Stejně tak snížení hustoty makulárního pigmentu bylo pozorováno s odstupem zhruba 50 dnů po přerušení suplementace. Studie LAST (Lutein Antioxidant Supplementation Trial) ukazuje nejenom zvýšení hustoty makulárního pigmentu, ale také ovlivnění zrakové ostrosti u pacientů s atrofickou formou VPMD. Nadále zůstává otázkou,

jaká denní dávka luteinu je dostačující. V různých studiích bylo podáváno 2,4 mg až 30 mg denně. Seddon et al. zjistili, že přísun 5,7 mg luteinu a zeaxantinu denně snižuje riziko VPMD o 60 %. Ve většině dnes používaných komerčních preparátech je lutein dávkován mezi 3 až 12 mg pro tabletu, což odpovídá výsledkům výše uvedených studií. (17)

Vitaminy a antioxidanty

Oxidativní stres je hlavním rizikovým faktorem vzniku a progrese VMPD. S rostoucím věkem klesá redukční schopnost krevní plazmy, což znamená, že lidský organizmus má daleko menší schopnost bránit se útokům volných kyslíkových radikálů. Volné kyslíkové radikály, singletní kyslík a hydroperoxid jsou potenciálně toxické molekuly, které poškozují oxidací ostatní molekuly, včetně polynenasycených mastných kyselin, které jsou součástí buněčných membrán. Dochází tím k narušení struktury buněčných membrán. Oxidativní stres je spojen s nízkou hladinou antioxidantů, peroxidací lipidů, degradací proteinů a poškozením struktury DNA. Studie AREDS (*Age-Related Eye Diesease Study)* ukázala, že suplementace antioxidanty (vitamin C, E, beta-karoten) a zinkem může účinně zpomalit progresi VPMD. Sedmiletá studie sledovala 5000 mužů a žen ve věku 55-80 let. Subjekty byly léčeny buď placebem, samotným zinkem, nebo zinkem v kombinaci s antioxidanty. Studie ukázala, že suplementace zinkem a antioxidanty vede k redukci rizika progrese středně pokročilé v pokročilou VPMD o 25 %.

Vitamin C - Vitamin C je silný, ve vodě rozpustný antioxidant, který je obsažen ve vysoké koncentraci v oku. Sítnice je pro molekuly vitaminu C propustná – může se přesunovat ze sklivce do subretinálního prostoru. Na tomto prostupu se s největší pravděpodobností podílí sodíkové transportní kanály.

Vitamin E - Vitamin E je v tucích rozpustný antioxidant, který je často součástí buněčných membrán. Jeho základní úlohou je konverze volných radikálů na méně reaktivní formy. Slouží jako ochrana polynenasycených mastných kyselin v membránách zevních segmentů fotoreceptorů. Nicméně se však osamocená suplementace vitaminu E neukázala být dostatečnou v zabránění

progrese VPMD. Je důležitá kombinace více antioxidantů, které účinkují na různých úrovních. (3)

Studie POLA (Pathologies Oculaires Liées á l´Age) potvrdila, že vysoká plazmatická hladina vitaminu E (přes 40,6 μmol /l) u pacientů s atrofickou VPMD snižuje riziko vzniku vlhké formy VPMD nebo geografické atrofie o 82 %. Existují ale oproti tomu studie, které žádnou korelaci mezi příjmem vitaminu E a rovněž vitaminu C a progresi VPMD nepotvrdily. Proto zpochybňují roli těchto antioxidantů v prevenci VPMD. (17)

Suplementace luteinu a antioxidantů v klinické praxi

Pacienti s VPMD se často dotazují, zda mohou sami toto onemocnění ovlivnit změnou dietetických návyků nebo suplementací pomocí výživových doplňků. Vzhledem k tomu, že doposud existuje jen velmi omezený počet randomizovaných kontrolovaných studií je jednoznačné zodpovězení této otázky obtížné. Pro suplementaci luteinem neexistuje doposud žadná randomizovaná studie. Studie AREDS prokázala statisticky signifikantní efekt suplementace antioxidanty u jasně definovaných forem VPMD. U pacientů splňujících tato kritéria je suplementace dle AREDS určitě indikovaná. U všech zbylých pacientů lze možnost pozitivního ovlivnění VPMD pomocí suplementace luteinem, antioxidanty nebo omega-3 mastnými kyselinami na základě výše uvedených studií pouze předpokládat. Tabulka 1 ukazuje důležité zdroje karotenoidů (luteinu a zeaxantinu). Údaje pocházejí z USDA-NCC Carotenoid Database, které byly uveřejněny v roce 1988 na Univerzitě v Minesotě a pocházejí z databáze USDA (United States Department of Agriculture) a koordinačního centra pro výživu NCC (Nutrition Coordinating Centre).

Tab. 1. Přirozené zdroje luteinu a zeaxantinu v μg na 100g potraviny (17)

Potravinový zdroj	Lutein a zeaxantin [μg/100g]
Kukuřice sladká, vařená	884
Fazole, vařené	700
Mrkev	358
Ledový salát	352
Zelí	310
Dýně	290
Celer, syrový	250
Celer, vařený	232
Mandarinky	243
Pomeranče	189
Rajčata červená, vařená	150
Rajčata červená, syrová	130
Broskve	57
Vejce	55

Samotná databáze ale upozorňuje, že jednotlivá množství jsou závislá na regionu a ročním období ve kterém byla potravina vyprodukována. Velké množství luteinu a zeaxantinu se vyskytuje v zelené nebo žluté zelenině. Ne všichni pacienti mohou konzumovat všechny produkty určené k prevenci VPMD. Například kyselina šťavelová obsažená např. ve špenátu může být u pacientů s močovými konkrementy konzumována jen v malém množství. Dále není především v zimním období lehké konzumovat vhodné potraviny bez rizika „monotónního" jídelníčku. Totéž platí i pro doporučený příjem omega-3 mastných kyselin, kde je doporučena konzumace mořských ryb čtyřikrát týdně. Proto se každý může rozhodnout, zda je pro něho vhodnějším řešením dieta s vysokým podílem antioxidantů, karotenoidů a mořských ryb a nebo dá přednost potravinovým doplňkům z lékárny.

Mastné kyseliny a omega-3 polynenasycené mastné kyseliny

Mastné kyseliny jsou studovány pro jejich antioxidační vlastnosti, které mohou inhibovat oxidační stres. Rozlišujeme nasycené mastné kyseliny – které neobsahují dvojné vazby – a mastné kyseliny mono a polynenasycené, jejichž uhlíkové řetězce mají jeden nebo v případě polynenasycených více dvojných

vazeb. Existují dvě hlavní skupiny polynenasycených mastných kyselin, které člověk nemůže syntetizovat: deriváty kyseliny α-linolové, což jsou produkty suchozemských rostlin a deriváty kyseliny α-linolenové, které vytvářejí zejména mořské rostliny a živočichové. Kyselina linolová a linoleová jsou pro člověka esenciální. Musí pocházet z potravinových zdrojů, neboť je člověk nemůže syntetizovat (tab. 2). (17)

Tab. 2. Esenciální mastné kyseliny

Označení	**Délka řetězce a umístění dvojné vazby**	**Důležité potravinové zdroje**
Omega-3 NMK		
Kyselina α-linolenová	C 18:3	Rostliné oleje (řepka, sója, ořech), margarín
Kyselina eikosapentaenová	C 20:5	Mořské ryby (např. makrela, losos, sleď, sardinky, tuňák
Kyselina dokosahexaenová	C 22:6	Mořské ryby
Omegta-6 NMK		
Kyselina linolová	C 18:2	Oleje - slunečnicový, z vinných semen, kukuřičný
Kyselina arachidonová	C 20:4	Vepřové maso, mléko (jen v malém množství)

U obratlovců sice kyselina dokosahexaenová (DHA) představuje ve většině tkání jen malé procento mastných kyselin (1-5 %), tvoří však 50 % mastných kyselin v membránách disků zevních segmentů fotoreceptorů. Přesná role DHA není známa. Předpokládá se, že umožňuje modulovat aktivitu receptorů, membránových enzymů a transportních mechanismů. Dále se předpokládá, že ovlivňuje chování rodopsinu během fotoaktivačního procesu.

Další omega-3 polynenasycenou mastnou kyselinou je eikosapentaenová (EPA). Inhibuje produkci cytokinů, IL-1β a TNF-α a má tedy protizánětlivý účinek. Protože role zánětu hraje podstatnou roli v patogenezi VPMD, může být EPA projektivním faktorem v genezi tohoto onemocnění. V některých studiích byla pozorována pozitivní korelace mezi celkovým přísunem tuků a vznikem VPMD. Nenasycené mastné kyseliny mají velmi fragilní strukturu a jsou citlivé na oxidaci. Dvojné vazby jsou velmi křehké vůči působení volných kyslíkových radikálů a kyslíku, což může vést ke vzniku oxidických derivátů a následně poškození buněčných membrán a poškození sítnice. Výjimku tvoří DHA a EPA, jejichž uvedené vlastnosti a funkce mají podle závěrů některých studií protektivní

působení na vznik VPMD. Protože mastné kyseliny DHA a EPA se vyskytují ve vysoké koncentraci v mořských rybách, byl pozorován nižší výskyt VPMD při jejich konzumaci. Cho et al. ukázali, že konzumace 4 a více porcí ryb v týdnu snižuje riziko VPMD o 35 %.

Kouření

Kouření je důležitý rizikový faktor pro rozvoj a progresi VPMD. Evans et al. prokázali, že riziko vzniku VPMD je u kuřáků dvojnásobné a toto riziko přetrvává ještě 20 let po ukončení kouření. Delcourt et al. potvrdili v rámci rozsáhlé francouzské epidemiologické studie – POLA (Pathologies Oculaires Liées á ´Age), že je kouření závažným rizikovým faktorem pro vznik VPMD. U kuřáků, kteří ročně vykouří více jak 400 cigaret (20 krabiček), je riziko VPMD třikrát vyšší, u 40 krabiček a více ročně je již riziko VPMD pětinásobně vyšší. Sítnice je vystavena vysokému riziku fotooxidativního poškození pro trvalou expozici světelnému záření, kyslíkový tlak podobný tlaku arteriální krve, vysoká koncentrace polynenasycených mastných kyselin a přítomnosti mnoha fotosenzibilizátorů. (17)

Na zvýšeném výskytu VPMD se podílí i další příčiny: genetická predispozice, kardiovaskulární choroby, zvýšená konzumace nenasycených mastných kyselin. V rámci prevence vzniku nebo progrese VPMD by měli pacienti minimalizovat ovlivnitelné rizikové faktory tohoto onemocnění.

3.2 Sekundární prevence

3.2.1 Terapie vlhké formy

Vlhká forma VPMD představuje pouze 10 % celkové prevalence této choroby, avšak je zodpovědná za 90 % případů těžké ztráty zraku. Je charakteristická růstem subretinální neovaskulární membrány (CNV). CNV se podle nálezu na fluorescenční angiografii (FA) dále klasifikují na klasické, okultní a smíšené. Klasická CNV se na FA zobrazuje jako oblast hyperfluorescence s ostře ohraničenými okraji, okultní CNV bývá lokalizována pod pigmentovým listem sítnice (RPE), proto se při FA pomalu prokresluje barvivem a nemívá jasně vykreslené okraje, smíšená CNV vykazuje rysy obou forem. Klasické CNV bývají podle své lokalizace, vzhledem k foveole, děleny na extrafoveolární, juxtafoveolární a subfoveolární. Extrafoveolární jsou vzdáleny více než 200 μm od centra foveoly, juxtafoveolární jsou 1-99 μm od centra foveoly, subfoveolární podrůstají centrum foveoly. (15)

Současná léčebná strategie vlhké formy VPMD se zaměřuje dvěma směry. Prvním je fotodynamická terapie (PDT) a druhým anti-VEGF léčba. Fotodynamická terapie na začátku tohoto století znamenala převrat v léčbě VPMD. Významným přínosem bylo, že předmětem zájmu oftalmologů se postupně staly iniciální formy VPMD, tedy že léčba byla zahájena v době, kdy zrakové funkce pacientů byly relativně dobré a terapie znamenala uchování dobrých zrakových schopností. Dřívější metody byly víceméně destruktivní a léčba znamenala maximálně stabilizaci už tak sníženého vidění, jen v malém procentu dosáhly zlepšení zrakové ostrosti v dlouhodobé perspektivě. Fotodynamická terapie byla proti předchozím technikám relativně bezpečná, méně destruktivní a umožnila v některých případech uchování čtecího vidění, ale bohužel hlavně u klasického typu chorioideální neovaskulární membrány (CNV). Dřívější techniky (laserokoagulace, transpupilární termoterapie, chirurgické a transplantační techniky) léčby CNV tak PDT odsunula mimo hlavní proud zájmu retinálních specialistů. Ačkoliv se u PDT prokázal efekt proti placebu ve stabilizaci zrakové ostrosti u převážně klasických membrán a částečně u minimálně klasických CNV do velikosti 4 PD, je jen malá šance na zlepšení

zrakové ostrosti z dlouhodobého hlediska pro ostatní typy membrán. Důvodem pro částečné zklamání z PDT jsou histochemické, patologické a anatomické změny v chorioidey a RPE, které nastupují po ozáření ložiska. Po okluzi neovaskulárních cév dochází v místě k hypoxii, která je stimulem pro expresi VEGF faktorů. K té dochází velmi záhy po PDT. Druhým, dosud ne zcela objasněným důvodem selhání PDT léčby, jsou degenerativní a atrofické změny RPE, které nastupují v delším časovém období od léčby. Exprese VEGF faktorů má za následek vysoké procento recidiv neovaskularizace především u okultních forem.

Vyhlídky na zlepšení výsledků léčby VPMD přinesla změna strategie léčby, kombinované techniky a anti-VEGF léčba. Poznání stimulace exprese VEGF faktorů po PDT přivedlo řadu retinálních specialistů ke kombinaci PDT s intravitreální injekcí triamcinolonu. Výraznější změnu strategie v léčbě VPMD znamená anti-VEGF léčba. Teoretický základ k intravitreálním aplikacím anti-VEGF položily molekulární studie, které prokázaly, že zvýšená sekrece vaskulárního endoteliálního faktoru stimuluje angiogenezi, základní mechanismus neovaskularizace. Faktor VEGF zvyšuje cévní permeabilitu, stimuluje růst endotelových buněk, uvolňuje růstové mediátory a stimuluje leukocytární chemotaxi. Experimentální modely prokázaly inhibici růstu chorioideálních neovaskulárních membrán (CNV) po intravitreální injekci anti-VEGF. (3)

3.2.1.1 Fotodynamická terapie

Fotodynamická terapie je léčebná metoda, kdy předpokladem pro úspěšné řešení subretinální neovaskulární membrány je kombinované užití intravenózně aplikované léčebné látky a laseru. Jako léčebná látka je užit verteporfin (Visudyne, Novartis AG, Basel, Switzerland), který je aplikován intravenózně, váže se v krevním řečišti na lipoproteiny a následně na lipoproteinové receptory ve tkáních. Poněvadž vyšší hustota těchto receptorů je právě v subretinální neovaskulární membráně, dochází k intenzivnímu vychytání verteporfinu v subretinální membráně. Poté je užit diodový laser, který je zdrojem světelného paprsku o vlnové délce 689 nm. Energie laserového záření je pod prahem koagulace. Laserový paprsek projde sítnicí aniž by ji tepelně poškodil a reaguje

s molekulami verteporfinu na subretinální membráně. Interakce laserového paprsku s molekulami verteporfinu spustí fotochemickou reakci, jejímž výsledkem je uvolnění volných kyslíkových radikálů a jiných agresivních mediátorů, které poškodí endotel cév subretinální membrány. Poškození endotelu těchto cév znamená narušení nesmáčivé povahy stěny cévy, uvolnění faktorů trombogeneze a proces výstavby trombu v luminu cévy. Trombotický uzávěr cév subretinální membrány vede k její regresi.

Pro provedení fotodynamické terapie je zapotřebí identifikovat lokalizaci a rozsah subretinální membrány. K tomu slouží jako základní vyšetřovací metoda fluorescenční angiografie. Mezi fluoroangiografickým vyšetřením a sezením fotodynamické terapie nesmí uplynout více než 7 dní, poněvadž jedním z parametrů, který je při fotodynamické terapii individualizován, je velikost použité laserové stopy. Ta je nastavována tak, aby byla o 1 mm větší, než je největší průměr membrány. Poněvadž subretinální neovaskulární membrána roste a my potřebujeme znát její aktuální velikost, nesmí být fluoroangiografické vyšetření starší jednoho týdne.

Druhým parametrem, který je při léčbě individualizován, je dávka verteporfinu, který je aplikován do těla pacienta. Po změření výšky a váhy pacienta je z těchto dvou osobních údajů vypočten povrch těla v metrech čtverečních. Platí, že každému pacientovi je aplikováno 6mg verteporfinu na $1m^2$ povrchu těla. Příslušná dávka verteporfinu je doplněna o 5 % glukózu tak, aby vzniklo 30 ml mixtury verteporfinu a 5 % glukózy. Těchto 30 ml mixtury je vsazeno do infuzní pumpy a aplikováno během 10 min do těla pacienta.

Následuje 5 minutová přestávka a 15 minut od zahájení infuzního podávání léčiva je proveden osvit oblasti membrány světlem diodového laseru, kdy intenzita laserového paprsku je pod hranicí fotokoagulace (600 mW/cm^2). Osvit je kontinuální po dobu 83 sekund a představuje celkovou dávku energie $50J/cm^2$. Proces je natolik selektivní, že při dodržení výše zmíněných parametrů nedojde k poškození sítnice.

Před provedením fotodynamické terapie je třeba se ujistit, že pacient netrpí chorobou, která by přinášela fotosenzibilizační efekt, jako například porfyrie, a stejně tak, že neužívá léky s fotosenzitivním vedlejším účinkem jako například

sulfonamidy. Je potřeba vyloučit chorobné postižení jater a dekompenzovanou ischemickou chorobu srdeční, zkontrolovat krevní tlak a pulz.

Po provedení zákroku dostává pacient na 48 hodin ochranné brýle, je poučen, že se musí po 48 hodin vyvarovat silným zdrojům světla, například slunění, návštěvy solária, ošetření u stomatologa.

Po 3 měsících je provedena kontrolní fluorescenční angiografie. Pokud je na tomto kontrolním fluoroangiogramu patrná aktivita subretinální neovaskulární membrány, je léčebná procedura opakována. Léčba je po 3 měsících opakována tak dlouho, dokud není dosaženo plné regrese aktivity subretinální membrány, tedy až na fluoroangiogramu není přítomno prosakování z membrány. Může však být patrno nabarvení reziduální fibrotické jizvy fluoresceinem. Dle literárních údajů je třeba počítat s tím, že v průběhu prvního roku léčby bude zapotřebí provést průměrně 3, 4 sezení a během druhého roku léčby 2,1 sezení fotodynamické terapie.

Klinické studie provedené s verteporfinem

Studie TAP (Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy investigation)

Studie TAP hodnotila přínos fotodynamické terapie pro léčbu pacientů s převážně klasickou a minimálně klasickou subfoveolární neovaskulární membránou při vlhké formě VPMD. Po 12 i 24 měsících sledování konstatuje, že všichni pacienti léčení verteporfinem vykazují menší riziko ztráty zrakové ostrosti oproti pacientům, kteří byli léčeni placebem. Nejlepšího výsledku bylo dosaženo u pacientů s převážně klasickou subfoveolární neovaskulární membránou, u nichž nebyla přítomna okultní složka membrány. V této skupině pacientů byl po 12 měsících sledování patrný úbytek zrakové ostrosti o 3 a více řádků ETDRS optotypů u 23 % pacientů léčených verteporfinem oproti 73 % pacientů léčených placebem. Ztrátu 6 a více řádků ETDRS optotypů vykazovalo v této skupině pacientů po 12 měsících sledování 10 % pacientů léčených verteporfinem oproti 41 % pacientů léčených placebem. I když je z výsledků studie TAP patrná především schopnost fotodynamické terapie zpomalit ztrátu zraku při vlhké formě VPMD, určité procento do TAP studie zařazených pacientů

vykazovalo i stabilizaci či zlepšení své zrakové ostrosti. Po 24 měsících sledování byla pozorována stabilizace zrakové ostrosti, tedy zlepšení či zhoršení menší než 5 písmem (1 řádek) ETDRS optotypu u 14,7 % pacientů léčených verteporfinem, ve skupině léčené placebem bylo stabilizace zrakové ostrosti dosaženo u 12,6 % pacientů.

Studie VIP (Verteporfin In Photodynamic therapy trial)

Studie VIP sledovala přínos fotodynamické terapie pro léčbu okultních subretinálních neovaskulárních membrán, jejichž součástí není klasická porce membrány při VPMD. Ztráta 3 a více řádků byla po 12 měsících pozorována u 51 % pacientů léčených verteporfinem a 55 % pacientů léčených placebem. Ztráta 6 a více řádků byla po 12 měsících pozorována u 22 % pacientů léčených verteporfinem oproti 33 % pacientů léčených placebem. Při detailnější analýze výsledků se také ukázalo, že větší naději na terapeutický přínos mají čistě okultní membrány, jejichž rozsah je menší nebo roven čtyřnásobku standardizované plochy terče zrakového nervu, nebo je jejich vstupní zraková ostrost horší než 65 písmem ETDRS optotypů.

Dle posledních doporučení fotodynamická terapie zůstává léčbou první volby u pacientů s vlhkou formou VPMD, u nichž je přítomna klasická, či převážně klasická subretinální neovaskulární membrána v subfoveolární lokalizaci, jejíž velikost nepřesahuje 5400 μm, jejichž vizus s optimální korekcí je 6/60 a lepší a na fluoroangiogramu představuje membrána více než 50 % celkové patologické makulární léze, kterou vedle membrány dotváří subretinální hemoragie, zóny ablace pigmentového listu sítnice a hyperpigmentace způsobující blokování fluorescence.

U fotodynamické terapie není popisován negativní, například toxický, vliv léčebného postupu na výsledný stav makuly a zrakovou ostrost. Naopak, fotodynamická terapie je považována za výkon vysoce selektivní s destrukcí subfoveolární neovaskulární membrány bez poškození neuroepitelu a pigmentového listu makuly. Přestože je fotodynamickou terapií dosaženo regrese subretinální membrány, z pohledu funkčních výsledků dominuje zpomalení ztráty zraku a jen menší procento pacientů se sanací makuly dočká zlepšení vizu. Je možné se domnívat, že ačkoli klinickému obrazu vlhké formy VPMD dominuje

makulární edém, subretinální hemoragie, případně tvrdé exsudáty, současně zde probíhají atroficko-degenerativní procesy pigmentového listu a neuroepitelu makuly tak dobře známé ze suché formy VPMD. Ty jsou ve stadiu okulárního edému skryty, ale právě po úspěšném vyřešení subfoveolární membrány a ústupu edému se plně manifestují a způsobí přetrvávající pokles zrakové ostrosti. Z pozorování vyplývá, že úspěšné léčení subretinální neovaskulární membrány bude jen dílčím krokem v léčebném řešení této choroby, ale pravděpodobně až úspěšná léčba atroficko-degenerativních procesů pigmentového listu a neuroepitelu makuly povede k trvalému a úspěšnému vyřešení vlhké formy VPMD. (3)

3.2.1.2 Anti-VEGF terapie

Molekula VEGF-A (*vascular endotelial growth factor*) hraje zásadní roli v patofyziologii vzniku a rozvoje neovaskulárních membrán a zvýšené cévní permeability. VEGF –A je obsažen v retinálních a chorioideálních strukturách, a to jak za fyziologických, tak za patologických okolností. Je prokázána zvýšená koncentrace VEGF ve sklivci pacientů s vlhkou formou VPMD. Anti-VEGF terapie má antiangiogenní a antipermeabilní vlivy.

Molekula VEGF je peptid syntetizovaný v oku buňkami RPE. Za fyziologických okolností je VEGF základním faktorem, který umožňuje reprodukci cév choriokapilaris a udržení adekvátního cévního průtoku pro dostatečný přísun kyslíku a živin. Dále udržuje fenestrace choriokapilárních cév. VEGF je základní molekulou, která hraje důležitou roli v rozvoji patologické neovaskularizace jak v oku, tak kdekoliv v těle. Zvyšuje také cévní permeabilitu.

Pegaptanib (Macugen) – byl první anti-VEGF molekulou. Je to aptamer (chemicky syntetizovaný oligonukleotid) a ovlivňuje funkci proteinu tím, že se včleňuje do jeho trojrozměrné struktury. Výhodou aptamerů proti monoklonálním protilátkám je to, že nejsou imunogenní. Váže se s vysokou afinitou na VEGF. Tato vazba způsobuje znemožnění vazby molekuly VEGF na jeho receptor na buněčné membráně. Blokáda vede k zastavení patologické, ale i fyziologické obnovy cévního systému. Aptamer je vysoce stabilní, a to i proti působení nukleáz v prostoru sklivce. Limitujícím faktorem účinku pegaptanibu je systémová

resorpce a poločas rozpadu (10 dní). Doporučenou dávkou pegaptanibu je 0,3 mg na jednu aplikaci v intervalu 6 týdnů. Intravitreální aplikace musí být provedena za aseptických podmínek, což vyžaduje použití sterilních rukavic, sterilního rozvěrače, dezinfekci okolí oka, kůže víček a řas 10 % roztokem a použití výplachu spojivkového vaku 5 % roztokem povidon jódu (Betadine). Snížíme tak riziko nejzávažnější komplikace - infekční endoftalmitidy, vyvolané koaguláza-negativním stafylokokem.

Ranibizumab (Lucentis) – je rekombinantní humanizovaný fragment monoklonální protilátky proti cévnímu růstovému faktoru VEGF. Jeho aplikace je indikována při léčbě vlhké formy VPMD. Je produkován v buňkách *Escherichia coli* pomocí rekombinantní DNA technologie. Prvotní protilátka proti VEGF o plné velikosti neprocházela retinálními vrstvami. Proto byla původní molekula protilátky (bevacizumab – Avastin) zmenšena pouze na aktivní fragment, který má třetinovou hmotnost a prochází všemi vrstvami sítnice. Fragment protilátky (ranibizumab) má 100x rychlejší systémovou eliminaci než kompletní protilátka. Je tedy bezpečnější, protože v systémovém oběhu koluje daleko kratší dobu. Má také menší antigenní aktivitu, než celá molekula protilátky, která obsahuje struktury aktivující komplement a buňkami indukovanou cytotoxickou reakci. Molekula ranibizumabu má 5x – 20x vyšší vazebnou schopnost k molekule VEGF než kompletní molekula protilátky (bevacizumab – Avastin) a tudíž se jich dostává menší množství do systémové cirkulace. Ranibizumab je aplikován formou nitrooční (intravitreální) injekce. Doporučená dávka je 0,5 mg (0,05 ml). Léčba ranibizumabem je zahájena v iniciální fázi 1 injekcí měsíčně ve 3 po sobě následujících měsících. Tato fáze je následována udržovací fází, během níž jsou pacienti sledováni v měsíčním intervalu a intravitreální aplikace ranibizumabu je prováděna 1x za 3 měsíce. Poklesne-li pacientovi zraková ostrost o více než 5 písmen ETDRS optotypu, je aplikace ranibizumabu opět indikována. Interval mezi 2 dávkami nesmí být kratší než 1 měsíc. Tři dny před a tři dny po intravitreální aplikaci ranibizumabu pacient kape do spojivkového vaku antibiotické oční kapky (4x denně). Nitrooční aplikace probíhá za aseptických podmínek s použitím chirurgické dezinfekce rukou, sterilních rukavic, sterilní roušky a fólie, sterilního rozvěrače s dostupností provedení sterilní paracentézy,

pokud je třeba. Kůže očních víček a periokulární krajiny je dezinfikována a je použito lokální anestetikum. Místo vpichu je lokalizováno ve vzdálenosti 3,5-4,0 mm od okraje limbu. Injekce přitom směřuje do centra oka. Při opakovaných aplikacích jsou používána různá místa s cílem vyhnout se opakované aplikaci stejného prostoru.

Nežádoucí účinky lze rozdělit na okulární a celkové. Okulární zahrnují spojivkové krvácení, oční bolest, vznik sklivcových zákalků, zvýšení nitroočního tlaku, odloučení zadní plochy sklivce, nitrooční zánět, kataraktu. Vzácně se vyskytujícími komplikacemi jsou sklivcové krvácení, rhegmatogenní amoce, retinální díra, endoftalimitida. Celkové nežádoucí účinky nejsou časté a zahrnují bolesti hlavy, poruchy srdečního rytmu, kašel, nauzeu, bolesti zad, anémii, zvýšení krevního tlaku. (3)

Verteporfin s ranibizumabem u neovaskulární makulární degenerace

Fotodynamická terapie s verteporfinem (FTV) statisticky významně zpomaluje pokles vizu u pacientů se subfoveolárně uloženou převážně klasickou chorioidální neovaskularizací u různých forem makulární degenerace. Její efekt je založen na selektivním vazookluzivním účinku. Podávání ranibizumabu (RIV) ve studii ANCHOR zajistilo stabilizaci nebo zlepšení vizu u 78 % jedinců, kdy byl tento anti-angiogenní preparát aplikován intravitreálně v měsíčních intervalech po dobu dvou let. Studie se účastnilo i Specializované centrum pro léčbu VPMD Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze. V léčbě neovaskulární makulární degenerace se jako vhodné jeví synergické spojení mechanismů účinků obou léčiv. Navíc by se tímto způsobem mohla snížit frekvence léčebných sezení (v ideálním případě na jedno) při zachování funkčních výsledků monoterapie RIV. Studie probíhala na souboru 10 očí 10 nemocných s neovaskulární makulární degenerací ve věku od 35 do 80 let (průměr 62 roky). Pět z nich bylo žen (50 %) a pět mužů (50 %). U všech byla prosakující subfoveolárně lokalizovaná CNV potvrzena na fluorescenční angiografii (FAG). Ve dvou případech se jednalo o nově diagnostikovanou idiopatickou klasickou CNV (20 %), 8 jedinců již podstoupilo 3 měsíce předtím minimálně jedno sezení FTV pro VPMD (80 %). Léčba byla provedena do jednoho týdne od FAG a nemocní byli

vyšetřeni na OCT, kdy byl zároveň vydán recept na lokální terapii ofloxacinem 5x denně. FTV byla provedena standardním způsobem. Jeden až tři dny poté byl za aseptických podmínek na operačním sále aplikován RIV 0,5 mg v 0,05 ml roztoku transkonjunktiválně pomocí jehly 30G. K dezinfekci operačního pole byl použit jód povidon, k lokální anestezii oxybuprocain, dále byl aplikován ofloxacin a subkonjunktiválním injekce 2 % lidocainu. Operace proběhla ambulantně za monitorování vitálních funkcí. Antibiotika pacienti používali po dobu následujících 3 dnů. Další kontroly proběhly po 1 a 2 měsících. Kriteriem k rozhodnutí o dalším postupu byl vizus, který nesměl klesnout více než o 1 řádek ETDRS optotypů, centrální tloušťka sítnice (CTS) dle OCT, jejíž hodnota se nesměla zvýšit o více než 100 μm a vyloučení nálezu nových hemoragií na fundu. Kontrolní FAG byla provedena 3. měsíc po operaci a dále byli pacienti zváni opět v měsíčních intervalech. Vstupní vizus byl 0,05 až 0,78 (průměrně 0,31). Hodnoty CTS byly 135 až 366 μm (průměrně 228 μm) a objem makuly dle OCT 5,96 až 7,93 mm^3 (průměrně 6,79 mm^3). Sledovací doba činila u 5 pacientů (50 %) 4 měsíce, u ostatních pěti (50 %) tři měsíce (průměr 3,5 měsíce).

Během žádné z kontrolních návštěv nedošlo k poklesu vizu či nárůstu CTS nad povolené rozdíly hodnot. Nebyl zaznamenán vznik nových hemoragií na fundu či prosakování na kontrolní FAG. U všech nemocných (100 %) bylo provedeno pouze jedno sezení FTV/RIV. Při poslední kontrole se vizus nezměnil nebo zlepšil až od sedm řádků ETDRS optotypů (průměrné zlepšení o 13,5 písmene) na 0,1 až 1,33 (průměrně na 0,50). Ke zhoršení vizu nedošlo u žádného pacienta (0 %). CTS při poslední kontrole byla od 130 do 301 μm (průměrně 198 μm). Makulární objem při poslední kontrole byl 5,25 až 7,23 mm^3 (průměrně 6,33 mm^3). U všech očí (100 %) došlo k poklesu objemu makuly, a to od 0,07 do 1,37 mm^3 (průměrně o 0,46 mm^3). U žádného pacienta (0%) nebyly zaznamenány závažné oční či celkové komplikace (včetně změn vitálních funkcí nad povolenou mez). Nadějné první výsledky metody FTV/RIV (podložené zlepšením o 13,5 písmene po jednom sezení a nulovým množstvím závažných komplikací při současném snížení organizační a finanční zátěže) odstartovaly další výzkum na poli léčby neovaskulární makulární degenerace. Výsledky dalších studií ukáží, zda se FTV/RIV stane v budoucnu metodou volby. (16)

Bevacizumab (Avastin) – je murifikovaná monoklonální protilátka proti VEGF. Sekvence aminokyselin je z 93 % lidská, ze 7 % murifikovaná. Cévní růstový faktor stimuluje endotelové buňky vazbou na 2 receptory VEGFR-1 a VEGFR-2. Bevacizumab blokuje aktivitu obou těchto receptorů. Klinické studie prokázali účinnost bevacizumabu v léčbě vlhké formy VPMD a pozitivní vliv na redukci subretinální neovaskularizace. Současně s lokálními účinky byly sledovány i eventuální celkové vedlejší účinky při intraokulárním podání. Nebyl prokázán toxický vliv bevacizumabu v různých dávkách od 0,5 mg do 5 mg. Rovněž imunohistochemická vyšetření neprokázala patologické změny sítnice a chorioidey za 4 týdny od intraokulární injekce. Výsledky studií s bevacizumabem je obtížné srovnávat, protože zahrnují pacienty nejrůznějších stadií onemocnění, různých typů CNV, pacienty po již předchozí neúspěšné léčbě pomocí PDT, jiným druhé anti-VEGF atd. Přesto přes 2000 dosud publikovaných aplikací o bevacizumabu v dávce 1,25 mg mělo výsledky velmi podobné. Zraková ostrost se v průměru zlepšila z 6/60 na 6/24 a centrální tloušťka sítnice se snížila v průměru o 100 μm. Dosud není jasně stanovený počet dávek nezbytných ke stabilizaci nálezu. Vzhledem k delšímu poločasu rozpadu a pomalejšímu odbourávání látky proti ranibizumabu i pegaptanibu lze předpokládat, že počet nezbytných dávek bude menší. Řada autorů s ohledem na retrospektivní klinická sledování doporučuje 2-3 aplikace v měsíčních intervalech a další aplikaci až při výskytu rekurence (FAG), nebo v případě opětovným nástupem exsudace nebo tloušťky sítnice (OCT). Nejzávažnějšími komplikace léčby bevacizumabem jsou ruptury RPE a subretinální krvácení. Obojí často dramaticky a výrazně snižují zrakovou ostrost, často i k výrazně nižším hodnotám proti předaplikačním nálezům. Predisponujícím faktorem pro vznik trhlin RPE je okultní CNV s ablací RPE. Anti-VEGF léčba těchto forem CNV při VPMD toto riziko značně zvyšuje. Komplikující krvácení do subretinálního prostoru se vyskytuje řídce, nejpravděpodobněji souvisí s reaktivací nevaskulárního komplexu při nedostatečném efektu předchozí anti-VEGF léčby. Může však být i komplikací trhliny RPE. Většinou velmi výrazně snižuje zrakové funkce. I když řada klinických studií prokázala vysokou účinnost bevacizumabu v léčbě vlhké formy VPMD a jeho relativní bezpečnost, neexistuje dosud klinická randomizovaná

studie, která by stanovila indikační kritéria léčby bevacizumabem, vymezila jeho místo ve škále terapeutických možností a prokázala jeho bezpečnost. Do přítomnosti těchto studií zůstává léčba bevacizumabem nadále off-label léčbou.

3.2.1.3 Laserová fotokoagulace termálním laserem

Práce z 80. let doporučují k fotokoagulačnímu léčení některých onemocnění makuly, jejichž příčina je na úrovni pigmentového listu sítnice, Bruchovy membrány a choriokapilaris, především červené světlo kryptonového laseru. Předností tohoto paprsku je, že se prakticky neabsorbuje v očních médiích, vláknitých vrstvách sítnice a v xantofylu. Téměř veškerá energie elektromagnetického vlnění se u něj přeměňuje na teplo až v pigmentovém epitelu sítnice a v cévnatce. Při koagulaci vhodnými parametry je minimální riziko pozitivního centrálního skotomu z poškození vláknitých vrstev sítnice, poškození centrální zrakové ostrosti, vzniku metamorfopsií z retrakce retiny. Další výhodou červeného kryptonového paprsku oproti plnému světlu argonu je, že lépe prochází sítnicovým edémem. Ke koagulaci a vytvoření stejného účinku v pigmentovém epitelu a v cévnatce je pak možno použít menší intenzity koagulace.

I selektovaný zelený paprsek argonového laseru má v očních médiích, vláknitých vrstvách sítnice a v xantofylu minimální procento absorpce. Oproti červenému kryptonovému světlu se mnohem více absorbuje v hemoglobinu a oxyhemoglobinu. Ostatní parametry selektovaného zeleného světla argonového laseru jsou lepší než u plného světla argonového laseru.

Aby byla laserová fotokoagulace subretinální membrány úspěšná, je zapotřebí správně zvolit velikost laserové stopy, dobu expozice a intenzitu záření. *Macular Photocoagulation Study Group* (MPS) doporučuje použít při fotokoagulaci ve vzdálenosti 350 μm a více od centra avaskulární zóny foveoly stopu 200 μm, expozici 0,5 sekundy a intenzitu, která způsobí vznik uniformní bělavé koagulační léze, která ve všech směrech přesáhne okraj membrány o 100 až 125 μm. Při koagulaci ve vzdálenosti menší než 350 μm od centra foveoly je doporučována stopa 100 μm a expozice 0,2 sekundy. Léčbu je doporučeno provádět po retrobulbární anestezii s navozením akineze bulbu.

Při samotném laserovém ošetření je možné obejít se i bez retrobulbární aplikace anestetika a akineze bulbu. V těchto případech je možné použít výše doporučené velikosti laserových stop, je však zapotřebí zkrátit dobu expozice. Tím, že zkrátíme dobu expozice, zkrátíme čas koagulace tkáně v bezprostřední blízkosti centra žluté skvrny sítnice a minimalizujeme riziko iatrogenního poškození foveoly, pokud by pacient nečekaně pohnul okem. Při fotokoagulaci ve vzdálenosti 350 μm a více od centra foveoly je vhodné volit expozici 0,2 sekundy, při fotokoagulaci ve vzdálenosti menší než 350 μm od centra foveoly pak expozici jen 0,1 sekundy. Intenzita paprsku je volena opět tak, aby na sebe navazující stopy vytvořily rovnoměrně bělavou lézi, překrývající lokalizaci subretinální membrány o 100 μm.

Souček a kol. vyhodnocují své zkušenosti s argon laserovou terapií extrafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán při VPMD na souboru 12 očí, jejichž sledovací doba byla od 3 měsíců do 2 let s průměrem 11 měsíců. Anatomický nález ploché jizvy v místě fotokoagulace bez elevace sítnice ve foveolární oblasti byl při poslední kontrole konstatován u 10 očí (83,4 %). Autoři dosáhli zlepšení vizu o více než 2 řádky u 2 pacientů (16.7 %), o 1 až 2 řádky u 2 pacientů (16,7 %), vizus se nezměnil u 5 pacientů (41,6 %) a zhoršil se o 1 až 2 řádky u 3 pacientů (25 %). Celkově udávají zlepšení či stabilizaci vizu v 75 % případů.

Výsledky mnoha studií ukázaly, že lepších anatomických i funkčních výsledků je dosahováno při terapii extrafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán. Lze je tak hodnotit jako prognosticky příznivé pro laserovou fotokoagulaci. Juxtafoveolární subretinální neovaskulární membrány jako prognosticky nejisté až nepříznivé pro laserovou fotokoagulaci. Vyšší úspěšnost laserové terapie extrafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán je dána především jejich větší vzdáleností od centra foveoly. Při jejich fotokoagulaci je možné spolehlivě přesáhnout okraj membrány o 100 μm ve všech směrech, aniž by hrozilo iatrogenní poškození centra foveoly a vytvořit tak podmínky pro regresi membrány. Horší anatomické i funkční výsledky laserové terapie juxtafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán souvisí s těsným vztahem okraje membrány a centra foveoly. Při fotokoagulaci těchto

membrán je obtížné (mnohdy až nemožné) na straně rostoucí k centru foveoly přesáhnout okraj membrány o 100 μm bez poškození centra foveoly, čímž se zvyšuje riziko nedostatečného ošetření membrány a její další progrese.
Včas a správně stanovená diagnóza zvyšuje naději, že membrána bude zachycena v extrafoveolární lokalizaci a podaří se ji úspěšně řešit laserovou fotokoagulací. Rozhodneme-li se pro řešení extrafoveolární či juxtafoveolární subretinální neovaskulární membrány laserovou fotokoagulací, měli bychom mít na paměti riziko případných recidiv po tomto typu ošetření a pacient by i po provedené laserové koagulaci měl zůstat v pravidelném sledování. Dle posledních mezinárodních doporučení laserová fotokoagulace zůstává platnou metodou léčby pro extrafoveolární neovaskulární membrány. Juxtafoveolární subretinální neovaskulární membrány by neměly být ošetřovány laserovou fotokoagulací, jestliže je pravděpodobné, že laserovým zákrokem můžeme poškodit střed foveoly. Laserová fotokoagulace není doporučována jako léčba první volby pro subfoveolární neovaskulární membrány. (3)

3.2.1.4 Transpupilární termoterapie

Transpupilární termoterapie (TTT) představuje jednu z nových léčebných metod u pacientů s věkem podmíněnou makulární degenerací způsobenou přítomností juxtafoveolární nebo subfoveolární okultní či klasické choroidální neovaskulární membrány (CNV), které jsou v současnosti neléčitelné běžnými technikami.

Retinální fotokoagulace sítnice je lokalizované zahřátí sítnice a cévnatky silným světlem. Standardní laserová fotokoagulace vyvolává vysokou teplotu sítnice, která způsobí nejen destrukci CNV, ale neurosenzorické sítnice, což vede k náhlému a hlavně trvalému poklesu vidění. Vysokou teplotu je možno ještě zvýšit exposicí (dobou trvání laserového záření) od 0,01 do několika sekund. TTT při terapii exsudativní VPMD používá nízkou retinální teplotu, tzv. podprahovou, která je však potencována delší dobou trvání (60 s), aby bylo možno dosáhnout správného léčebného účinku se zachováním funkce fotoreceptorů. TTT způsobuje v CNV termální vaskulární trombózu, sklerózu nebo leukostázu. Může vyvolat také proliferaci RPE, apoptózu CNV nebo inhibici angiogeneze.

Diodový laser o vlnové délce 690-810 nm má při terapii onemocnění makuly sítnice v porovnání např. s argonovým nebo jinými typy barevných laserů, řadu biofyzikálních výhod. Záření se minimálně absorbuje v xantofylu a hemoglobinu, šetří průhledné struktury oka včetně sítnice. Naopak maximálně se vychytává v melaninu RPE, v cévnatce, a tak umožňuje terapii choroidálních lézí, tzn. CNV, a to i přes tenkou vrstvu subretinální hemoragie. Další výhodou je, že prochází i zkalenými optickými médii, což je vhodné zvláště u starších nemocných s počínající kataraktou. Při TTT se používá diodový laser s infračerveným zářením o vlnové délce 810 nm, stopa laserového paprsku v rozmezí od 0,2-4 mm průměru, trvání doby exposice ozáření je 60 s. Záření se po průchodu sítnicí absorbuje melaninem cévnatky a zvyšuje teplotu v tomto místě včetně CNV na 41-44 ºC bez viditelné barevné změny sítnice. Tato ohraničená hypertermie způsobí oběhové změny na úrovni zvýšené adheze trombocytů k endotelu CNV, následně uzávěr a jizvení CNV a tím resorpci exsudátu spojenou se stabilizací anatomického i funkčního nálezu.

Indikace Pro terapii TTT je nejvhodnější především okultní CNV, u které se většinou novotvořené cévy z choriokapilaris šíří pod RPE (typ I CNV). Na fluorescenčních angiogramech se okultní CNV projevují stupňující se hyperfluorescencí dobře či neostře ohraničené elevace RPE, pozdní hyperfluorescencí fibrovaskulární tkáně pod RPE, či pozdním výstupem barviva z blíže neurčeného zdroje. Skryté CNV jsou často maskovány edémem, exsudátem, hemoragiemi, ablací neuroretiny a ablací RPE. Pomocí TTT je možné léčit pacienty s klasickými CNV, u nichž novotvořené cévy pronikly přes RPE pod neuroretinu (typ II CNV). Fluorescenční angiogramy vykazují časnou dobře ohraničenou hyperfluorescenci, která se v pozdních fázích šíří za hranice CNV. K provedení TTT klasické subfoveální CNV jsou také indikováni pacienti, u kterých nelze z ekonomických důvodů aplikovat nákladnou fotodynamickou terapii.

Kontraindikace Existuje několik relativních kontraindikací. Denzní subretinální hemoragie, která může blokovat pronikání laserového záření do hemoragií uložených pod CNV a tím způsobit vyšší intraretinální teplotu. Předchozí laserová fotokoagulace, která způsobí vyšší pigmentaci a následně pak i

vyšší vzestup teploty při provádění TTT. Serózní odchlípení RPE zvyšuje nebezpečí vzniku trhliny v RPE po provedení laserové terapie. Vitreoretinální trakce se může výrazně zhoršit po provedení laserové termoterapie.
Dalšími kontraindikacemi TTT jsou CNV provázené jinými chorobami makuly při zrakové ostrosti 0,8 a lepší. Relativní kontraindikace zahrnují nemocné s ireparabilní VPMD s rozsáhlou exsudací, krvácením, pokročilou chorioretinální atrofií či disciformní jizvou a velmi nízkou zrakovou ostrostí, u nichž TTT nemá naději na úspěch.

Komplikace Tepelné poškození (koagulace) fovey může způsobit okamžitou ztrátu zrakové ostrosti. Příčinou bývá nejčastěji příliš vysoká dávka záření či nestejnoměrné rozdělení energie záření v laserové stopě způsobené nesprávným sklonem čočky, či nadměrným tlakem na oko a snížením choroidálního oběhu. Peroperační subretinální nebo intraretinální krvácení je většinou malého rozsahu a nebrání dokončení TTT. Okluze sítnicové arterioly je vzácná a přichází obyčejně v místech pigmentovaných jizev, po předchozí laserové koagulaci. V neposlední řadě to může být konverze okultní CNVM v neovaskularizaci klasickou.

Transpupilární termoterapii lze opakovat nejdříve po uplynutí 1 měsíce u nemocných, u nichž se biomikroskopický, angiografický a nález na OCT po TTT nezměnil. Z posledních výsledků výzkumů opakování TTT je indikované asi u 25-35 % nemocných. Postup při opakování TTT je stejný jako při prvním laserovém zákroku, hodnota energie záření a velikost stopy na sítnici zůstávají ve stejných hodnotách.

Transpupilární termoterapie může dlouhodobě zlepšit či stabilizovat zrakovou ostrost a nález v makule u většiny nemocných s VPMD a okultní či klasickou CNVM. TTT není ekonomicky náročná a je vhodnou alternativou velmi nákladné a většině nemocných nedostupné fotodynamické terapie. TTT je jednoduchým výkonem, který lze provádět ambulantně. (12)

3.2.1.5 Chirurgická terapie VPMD

Operační přístup k řešení subfoveálních CNV byl iniciován de Juanem a Machemerem a později detailně popsán Blinderem. Hlavními indikacemi pro chirurgickou extrakci CNV jsou membrány II.typu (klasické), vzniklé na podkladě syndromu primární oční histoplazmózy, zánětu, degenerativní myopie, po předchozí laserkoagulaci a po kontuzi oka. U VPMD má extrakce v současné době rozvoje PDT a anti-VEGF léčby velmi omezený efekt. U většiny pacientů je možné očekávat pouze stabilizaci a jen u omezeného počtu pacientů i zlepšení zrakových funkcí. Hlavní přínos chirurgické extrakce spočívá v odstranění patologie, která by při dalším rozvoji zhoršovala zrakové funkce.

Operační postup zahrnuje třícestnou pars plana vitrektomii (PPV) bez použití cerkláže. Po odstranění kompletního sklivce je nutná šetrná disekce zadního kortikálního sklivce, eventuálních epiretinálních membrán a vnitřní limitující membrány. Tato disekce je nutná k eliminaci pozdějších komplikujících pooperačních trakčních projevů v místě retinotomie. Převažující místo retinotomie je z temporální strany, případně superotemporální vzhledem k CNV. Šíře retinotomie je závislá na velikosti membrány a stupni její zralosti. Jemná elevace sítnice nad membránou roztokem BSS po retinotomii minimalizuje trauma sítnice a RPE a usnadňuje mobilizaci membrány, která komunikuje patologickými fixacemi s oběma vrstvami. Kanylou injikovaný BSS roztok nad a pod fibrovaskulární komplex uvolní membránu od okolních struktur a nutritivních cév. Po uvolnění srůstů je membrána extrahovaná speciální subretinální pinzetou cestou retinotomie. Pro kompletní extrakci membrány je důležité její uchopení za centrální část. Při zachycení za okraj může dojít k roztržení a extrakci jen části, což si vynutí opakované vstupy do subretinálního prostoru s rizikem další léze RPE a rizikem komplikujícího krvácení, které znemožní extrakci zbytku membrány. Extrakce membrány pinzetou probíhá velmi jemně a pomalu, tak aby disrupce membrány byla co nejmenší. Místo retinotomie se rychle hermeticky uzavírá fibrinem. Dočasná nitrooční tamponáda by měla vyplnit sklivcový prostor z cca 80 % a je doporučeno polohování tváří dolů po dobu vstřebávání tamponády, tj. 2-3 týdny. K nitrooční plynové tamponádě je používána směs 30 % SF_6 nebo déletrvající 10 % C_3F_8. Úloha nitrooční tamponády spočívá jednak

v přiložení reziduální elevace sítnice a jednak ve vytlačení hemoragie často přítomné v subretinálním prostoru do inferiorních poloh, kde při vstřebávání nedochází k výraznější alteraci zrakových funkcí.

Technika chirurgické extrakce u CNV různé etiologie je obdobná a rozdíly jsou minimální. Mezi jednotlivými typy CNV jsou však rozdíly ve výsledcích chirurgického řešení. Vyplývá to z topografie membrán různé etiologie ve vztahu k RPE. Při chirurgické extrakci membrány je současně extrahován pod nebo nad ležící RPE nebo je poškozen při manipulaci s membránou. U typu I (okultní CNV), který se vyskytuje hlavně u VPMD a kde leží CNV pod RPE, je větší nebo menší porce RPE zničena nebo narušena. U typu II (klasické membrány), kde CNV leží nad RPE poškození závisí na charakteru komunikace membrány a nutritivních cév přes narušenou Bruchovu membránu a RPE. Většinou je zde léze RPE menší a spíše ložisková. Rovněž závisí na těsnosti adherence membrány k RPE. K zabránění současného odstranění RPE při extrakci CNV byla vypracována řada modifikací, které měly vylepšit vyhlídky na funkční zlepšení po chirurgickém zákroku. Jedna cesta modifikace se snažila o snadnější uvolnění fibrovaskulárního komplexu a hemoragií ze subretinálního prostoru předoperačně aplikovaným aktivátorem tkáňového plazminogenu. Jiná cesta zlepšení funkčních výsledků vedla přes snahy o náhradu odstraněných buněk RPE. V posledních letech se celá řada prací zabývala transplantací buď pigmentových buněk RPE, nebo pigmentových buněk duhovky do subretinálního prostoru bezprostředně po extrakci membrány. Tyto pokusy však do současné doby i přes určitý anatomický úspěch mají řadu komplikací, jak ve smyslu rejekce pigmentových transplantátů, tak ve smyslu omezené funkce. Největší úspěšnost přijetí je popisována u suchých forem makulární degenerace, tedy bez předchozí extrakce CNV. Další cestou náhrady RPE ztraceného během extrakce CNV je translokace sítnice nad oblast s nepoškozeným pigmentovým epitelem. V současné době je propracováno několik technik translokace sítnice, všechny jsou zatím prováděné v rámci randomizovaných klinických studií. V současné době jsou prezentovány 2 základní operační techniky. První vyžadující 360º retinotomii a totální rotaci sítnice a druhá tzv. „limitovaná retinální rotace“, kde posunu je dosaženo po sklerálním zkrácení nebo nařasení (*infolding, outfolding)*. (3)

Intravitreální aplikace tkáňového aktivátoru plazminogenu v léčbě submakulární hemoragie

Submakulární hemoragie je závažnou komplikací způsobenou v rámci věkem podmíněné makulární degenerace, chorioidálních ruptur, angioid stress, arteriálních makroaneurysmat, odchlípením sítnice, okulárních traumat, patologickou myopií, vitreoretinální operací. Ve velké části případů vzniká toto krvácení na podkladě VPMD s přítomností CNV. Koncem 80. let byly popsány první metody chirurgické extrakce subretinální hemoragie. Výsledky chirurgické léčby však nebyly uspokojivé. V roce 1991 byl do léčby subretinální hemoragie zaveden rekombinační tkáňový aktivátor plazminogenu (rt-PA).

Tkáňový aktivátor plazminogenu (t-PA) je přirozená sérová protéza konvertující v endotelových buňkách sérový plazminogen na plazmin, jehož prostřednictvím je degradován fibrin v krevní sraženině. T-PA se aktivuje vazbou na fibrin, k němuž má vysokou afinitu.

Rt-PA je syntetický nonglykosylovaný glykoprotein, jenž obsahuje 355 z 527 aminokyselin přirozeného tkáňového aktivátoru plazminogenu. Lék je produkován rekombinantní technikou za pomoci bakterie *E. coli.* Rt-PA se na fibrin neváže tak silně jako přirozený t-PA, a proto nepůsobí pouze na povrchu, ale je schopen difundovat do hloubky krevní sraženiny. Poločas účinku látky je v minutách. Systémový vliv rt-PA při jeho lokální intraokulární aplikaci je malý a nezvyšuje riziko generalizovaného krvácení. Nemá klinicky významné antigenní vlastnosti.

V roce 1996 byla Herriotem publikována metoda, při které byl aplikován intravitreálně aktivátor tkáňového plazminogenu a injekce expanzivního plynu. Tato metoda byla popsána jako efektivní a symptomatická terapie v léčbě čerstvého subretinálního krvácení při VPMD.

Submakulární hemoragie bez léčby vede k výrazné alteraci vizu. Z teoretických znalostí vyplývá, že kritickým momentem pro poškození sítnice je formace krevního koagula. Poškození fotoreceptorů sítnice je vysvětlováno několika způsoby. Toxicita feritinu uvolňovaného z hemoragie, kontrakce krevního koagula poškozuje fotoreceptory, oddělení fotoreceptorů a cévnatky

subretinální hemoragií je bariérou pro metabolickou výměnu. Nejnovější interpretace předpokládá, že lipidy neuroreceptorů jsou ničeny volnými radikály katalyzovanými železem ve Fentonově reakci. Z těchto důvodů většina autorů doporučuje zahájit terapii co možná nejdříve, čímž je minimalizováno toxické poškození sítnice, které se výrazně promítá ve výsledném vizu.

Pro kladný přínos rt-PA v léčbě subretinálního krvácení hovoří řada studií, které prokazují přínos intravitreální aplikace rt-PA s plynem. Nejrozsáhlejší studie tohoto typu byla publikována Chenem a zahrnovala 104 očí. Výsledek po jednom roce prokázal zlepšení o 2 a více řádků Snellenova optotypu u 64 % očí, komplikace nastaly u 8 % - hemoftalmus, 3 % - odchlípení sítnice.

Intravitreální aplikace rt-PA a expanzivního plynu nabízí možnost řešení subretinální hemoragie, která má devastující následky na centrální zrakovou ostrost. I když po zákroku nelze očekávat restituci zrakových funkcí na úroveň před rozvojem hemoragie, umožňuje tato metoda alespoň částečné řešení tohoto prognosticky nepříznivého nálezu, kdy po lýze a pneumolokaci hemoragie z oblasti makuly můžeme ošetřit chorioidální neovaskulární membránu. (13)

Komplikace chirurgické terapie VPMD

Peroperační komplikace – nejčastější peroperační komplikací je krvácení do subretinálního prostoru během extrakce CNV (18 – 20 %). Krvácení vzniká jednak během uvolňování CNV z lůžka repositoriem, jednak při extrakci, nebo krátce po extrakci membrány. Hemoragické komplikace mohou být pooperačně řešeny dodatečným zvýšením infuzní láhve až k projevům pulzace centrální arterie, tedy praktické zástavě cirkulace na dobu cca 2 min. Pro riziko retinální hypoxie a možného ireverzibilního poškození je však výhodnější technika tamponády makuly a komplikujícího krvácení velkou bublinou perfluorodekalinu a současné aspirace subretinálního prostoru tenkou subretinální kanylou přes retinotomii. Další komplikací je roztržení okrajů retinotomie, a to hlavně tam, kde jsou vazivové komunikace mezi fibrovaskulárním komplexem a sítnicí, které nebyly před operací rozeznané. Po extrakci takové membrány bývá sítnice v okolí elevovaná a retinotomie traumaticky rozšířená.

Pooperační komplikace – z časných pooperačních komplikací jsou nejčastější elevace nitroočního tlaku (NT), krvácení do subretinálního prostoru,

katarakta a odchlípení sítnice. Zvýšení NT bývá pozorováno u třetiny pacientů. Nejčastěji je elevace NT v souvislosti s expanzí plynu v průběhu prvních 24 hodin od operace. Maximálních hodnot dosahuje do 12 hodin a po lokální léčbě se NT téměř vždy upravuje. Pooperační krvácení do subretinálního prostoru se vyskytuje u 20 – 30 %. Klinicky je však nepříliš významné. Plynovou nitrooční tamponádou a správným polohováním dochází vždy k vytlačení zbytkové krve do dolních partií pod dolní temporální arkády, kde se během 3 týdnů vstřebá. Katarakta bývá častou komplikací. Většinou se objevuje mezi 1. – 6. měsícem. U většiny pacientů se však spíše zvýrazňují již předoperačně přítomné zákaly čočky a nitrooční tamponáda jen urychluje vývoj katarakty. Odchlípení sítnice se vyskytuje po PPV s extrakcí CNV velmi zřídka (v 2,5 %). Mezi pozdní pooperační komplikace patří recidivy neovaskularizace a atrofie RPE. Výskyt recidiv závisí na délce sledování a etiologii. Diagnóza recidiv může být potvrzena pomocí FAG, ICGA a OCT. Projevuje se opětovnou hyperfluorescencí, buď v místě původního ložiska v jeho okrajích, nebo navazuje na okraje původní membrány. Procento recidiv výrazně roste s délkou sledování. Nejčastější rozvoj je patrný po 2. roce sledování. Ke konci tříletého období pak již recidivy vznikají vzácně. Atrofie retinálního pigmentového epitelu a chorioidey je nejzávažnější pooperační komplikací chirurgické extrakce CNV. Charakteristickým nálezem je široká atrofie choriokapilaris a RPE s jemným pigmentovým lemem. Degenerativní změny chorioidey i RPE mají často progredující ráz, postihují různě širokou oblast kolem původního ložiska. Nezřídka je výsledná atrofie 2x větší než oblast původní membrány. (3)

3.2.1.6 Radioterapie VPMD

Radioterapie (RT) je jednou z možností terapie neovaskularizací v prevenci těžké ztráty zraku. Stala se metodou volby jak omezit nejen neovaskularizace, ale i snížit ztrátu zraku pro známé antiangiogenní vlastnosti u exsudativní VPMD.

Interakce radiace s lidskou tkání je různorodá. Kritickým cílovým místem v buňce lidské tkáně je DNA. Radiace poškodí schopnost reprodukce buňky tím, že způsobí genetickou mutaci. Hlavním úkolem RT je maximální poškození

patologické tkáně. Dávkování radiace v denních frakcích během několika dnů či týdnů zajistí lepší účinek v cílové tkáni s relativně malým poškozením zdravé tkáně, než by mohlo být dosaženo jednou vysokou dávkou radiace. Frakciovaná dávka, pokud je směrována do stejného cíle, umožní dosáhnout odpovídající (ekvivalentní) totální dávku. Konvenční klinické dávky se všeobecně pohybují mezi 1,5-2,6 Gy na den.

Histologická a biochemická pozorování prokázala, že terapie chorioidálních neovaskularizací ionizujícím zářením je založena na dvou hypotézách:

Ionizující radiace může předcházet proliferaci endoteliálních buněk s obliterací těchto cév a redukcí krevního průtoku s následnou atrofií neovaskularizací. Atrofie sice není cílem ozáření při VPMD, avšak je pravděpodobné, že v určitém rozmezí dávek lze docílit redukci neovaskularizací při šetření normální sítnice.

V neovaskulárních membránách nalézáme i zánětlivou komponentu s přítomností makrofágů a vícejaderných buněk. Ozáření tak může nejenom indukovat obliteraci cév, ale i zastavit zánětlivý proces, který produkuje cytokiny a angioproliferativní substance. Oba tyto účinky mohou zamezit zhoršování zraku, případně ho zlepšit.

Rozdělení radioterapie:

Brachyterapie - je metoda k dodávání radiace na krátkou vzdálenost, vlastně v kontaktu s povrchem. Plaquová brachyterapie většinou používá radioizotopy k ozáření malého pole, ale nezasahuje okolní normální oční a extraokulární tkáně. Nevýhody plaquové terapie zahrnují potřebu chirurgické invaze se suturou plaqu, vysokou cenu a relativně malou měnitelnost a dostupnost.

Stereotaktická radiochirurgie – využívá techniku, při které je ionizující radiace, všeobecně malé dávky, vyzařována do stereotakticky lokalizovaného tkáňového cíle. Různé formy radiace zahrnují X-paprsky (megavoltážní energie) a gama paprsky (kobalt 60). Gama nůž má kobaltový zdroj, který vyzařuje množství konvergentních paprsků na malý cílový objem, tzn. Adekvátní dávku do léze, bez poškození přilehlých okolních struktur.

Teleterapie – neboli externí radioterapie, spočívá v ozařování pacienta z velké vzdálenosti. Jedním z nejvíce používaných zářičů v současnosti je lineární akcelerátor. Z publikované literatury se zdá, že nejvíce užívanou metodou v terapii choroidálních neovaskularizací u VPMD je právě teleterapie pomocí fotonů (X-paprsků).

Technika radiační terapie – jedná se o stanovení léčebného plánu, který je složen ze série kroků zahrnující identifikaci léčené oblasti (cílový objem), stanovení způsobu a cílení radiace. Používá se přitom stimulátor, což je přístroj s diagnostickými X-paprsky, který je nastaven do stejné pozice kolem pacienta, kam patří obličejová maska, zajišťující opakování terapie a její přesnost, úhel radiačního paprsku a pozice pacienta na zádech. Počítačový tomogram pacientovy hlavy v léčebné pozici je užit pro detailní lokalizaci malého pole pro terapii. Toto zajišťuje stanovení úhlu a cílovou hloubku (vzdálenost makuly od pacientova povrchu).

Vedlejší radiační účinky

Nejvíce senzitivní tkání na radiační záření v oku je čočka. K tomu, aby vznikla radiační katarakta, postačuje v průměru dávka radiace kolem 2 Gy. Během vlastního ozařování se proto používá tzv. technika šetřící čočku, při které zdroj radiace je umístěn temporálně od bulbu, a tím se vyhneme zasažení pacientovy čočky. Z dalších možných vedlejších radiačních účinků je možné se zmínit o postradiační alopecii, která vzniká přechodně a je lokalizována kontralaterálně ve spánkové oblasti. V úvahu připadá i radiační retinopatie a radiační neuropatie, hodnoty pro toxické poškození by však musely dosahovat výše kolem 40-50 Gy. Během radioterapie VPMD se ale používají celkové dávky v hodnotách s maximem do 20 Gy. (3)

3.2.2 Terapie suché formy VPMD

Na léčbu suché formy a zastavení její progrese do vlhké formy neexistuje v současné době spolehlivá terapie. Chybění klinicky účinné léčby suché formy VPMD vede ke hledání cest, které ovlivní samotný mechanizmus oxidačního stresu, tj. nalezení účinné kombinace a dávky antioxidantů.

Možnost ovlivnění suché formy VPMD hemorheoferézou

VPMD obvykle začíná jako suchá forma s měkkými drúzami. Progresi suché formy lze však obtížně omezit – jako nadějné se jeví ovlivnění rheologických poměrů v cévnatce a sítnici a tím zlepšení jejího prokrvení.

Patnáctiletý průběh suché formy VPMD s měkkými drúzami končí praktickou slepotou ve 27 %, z čehož 40 % je geografická forma a v 60 % se vyvine vlhká forma se submakulární CNV. Vývoj vlhké formy VPMD souvisí s poruchou perfuze v cévnatce a sítnici. Perfuze závisí na krevním průtoku v mikrocirkulaci, který je určován stavem cév a rheologickými vlastnostmi krve. Krevní průtok tkáněmi je dále podmíněn viskozitou plné krve, která závisí na viskozitě buněk a plazmy. Viskozitu krve zvyšuje zvýšený počet erytrocytů, leukocytů, trombocytů a stoupající hematokrit. Fluidita plazmy záleží na její viskozitě. Ta je podmíněna koncentrací, velikostí a strukturou plazmatických proteinů a lipidů. Přítomnost vysokomolekulárních proteinů působí vzestup viskozity. S jejich koncentrací stoupá i agregabilita erytrocytů. Hemaferézou lze oddělit z krve krevní elementy speciálními separátory na principu centrifugace nebo filtrace a získat plazmu. Tu lze dále zpracovávat. Plazmaferéza je výměna plazmy. V případě VPMD je optimální rheoferéza jako recentní metoda plazmatické filtrace, která použitím filtrů s dutými vlákny o otvorech v dimenzi nanometrů odstraní z krve exaktně definované spektrum vysokomolekulárních, rheologicky aktivních plazmatických proteinů (fibrinogen, α_2-makroglobulin, LDL-cholesterol, IgM, fibronektin a von-Willebrandův faktor). Série léčebných pulsů a odstranění proteinů vede k redukci bariéry difuze z Bruchovy membrány a normalizuje metabolickou výměnu mezi RPE a choriokapilaris, zlepší výživu buněk RPE a neuroepitelu. Snížení ischémie snižuje produkci vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) buňkami RPE. Předpokládá se i zlepšení průtoku cévnatkou. Prokázaná je nižší viskozita plazmy i celé krve a snížená agregace erytrocytů.

Ve srovnání se zhoršováním klinických projevů i zrakových funkcí v přirozeném vývoji VPMD může rheoferéza jako dobře tolerovaná metoda způsobit zpomalení až blok tohoto nepříznivého vývoje choroby. (14)

Závěr

Věkem podmíněná makulární degenerace je oční onemocnění, které je v rozvinutých zemích nejčastější příčinou praktické slepoty lidí starších 65 let. Cílem diplomové práce bylo informovat o nových diagnostických a terapeutických postupech, upozornit na rizika předchozích metod a možnosti ovlivnění této choroby primární prevencí. Cílem diagnostických metod je rozlišit mezi suchou a vlhkou formou VPMD a podle výsledků stanovit optimální léčebný postup.

V rámci léčby suché formy VPMD zatím mnoho možností nemáme, avšak přesto je tato forma (co se týče uchování zrakové ostrosti a tím také kvality života) příznivější – postupuje relativně pomalu a nedochází k náhlé ztrátě zraku. Vyskytuje se u 90 % případů VPMD, ale pouze u 10 % nemocných působí závažnější ztrátu zraku.

Naproti tomu vlhká forma VPMD se vyskytuje u 10 % pacientů s VPMD, ale u 90 % nemocných způsobuje závažnou ztrátu zraku. Průběh onemocnění je rychlý a vede k praktické slepotě během několika měsíců. Na rozdíl od situace před několika lety, kdy proti vlhké formě VPMD neexistovala účinná léčba, jsou v poslední době k dispozici léčebné postupy, kterými lze postup choroby zpomalit či zcela zastavit a odvrátit tak praktickou slepotu. U některých pacientů, u nichž je léčba zahájena včas, lze dosáhnout i zlepšení zrakové ostrosti, je však nutné si uvědomit, že i přes úspěchy léčby je VPMD degenerativní onemocnění, vážně poškozující sítnici, a že vrátit zrak, již ztracený, není v plném rozsahu možné. Přesto je namístě věnovat léčbě maximální pozornost a snažit se zachránit alespoň část zrakových funkcí. Primární cíl v managmentu léčby je minimalizovat ztátu zraku a s ní související zhoršení fyzického a emočního stavu a zlepšit kvalitu života v závislosti na zrakových funkcích.

V rámci boje proti VPMD na poli primární prevence se zdá nejúčinnější strava bohatá na ochranné látky (antioxidační vitamíny a minerály). Nejdůležitější z nich jsou vitamín C, vitamín E, beta-karoten, lutein, zinek a meď. Strava by měla obsahovat ryby, zeleninu se zelenými listy, oranžovou a červenou zeleninu a oranžové a červené ovoce. Existuje rovněž řada vyráběných doplňků výživy, které v tabletové formě obsahují tyto látky. Jsou k dostání bez receptu v lékárnách.

Nemohou však chorobu vyléčit a jejich ochranný účinek se může dostavit až při dlouhodobém užívání. Pomohou však oddálit vznik a vývoj VPMD do pokročilejších forem.

V informovanosti populace Česká republika bohužel zaostává za vyspělými zeměmi. Zdravotnická osvěta je přímo žalostná. Důsledkem je, že naprostá většina nemocných přichází k ošetření pozdě, tedy s pokročilým stádiem VPMD, u něhož účinnou léčbu již nelze aplikovat, nebo u něhož tato léčba přináší chabé výsledky v podobě pouhého zpomalení progrese choroby či k jejímu zastavení. Léčba těchto pokročilých stavů je rovněž mnohem nákladnější, jelikož se musí opakovat častěji a déle. Oproti tomu léčba časných stádií VPMD je úspěšná, méně nákladná a může vést i k návratu zrakové ostrosti.

Pacienti nejsou zvyklí používat nejjednodušších metod k vyšetřování svého zraku. Téměř nikdo nezkouší svůj zrak každým okem zvlášť, tedy při střídavém zakrývání jednoho oka dlaní. Jelikož ztráta zraku vzniká většinou postupně, většina nemocných se na ni adaptuje natolik, že v praktickém životě dlouhou dobu toto zhoršování nepozoruje, což se velmi často projevuje např. u řidičů. Zjištění, jak velké procento řidičů má naprosto nevyhovující zrakovou ostrost, je alarmující a zcela jistě se do velké míry podílí na dopravní nehodovosti.

Česká vitreoretinální společnost usiluje o zvýšení úrovně zdravotní osvěty mezi obyvatelstvem. Využívá sdělovacích prostředků (tisk, rozhlas, televize, internet) k seznámení populace s problematikou VPMD. Základní praktická doporučení pro pacienty jsou vydávána tiskem formou kartiček, letáků a brožurek. Je třeba více apelovat na obyvatelstvo, aby sledovalo svůj zrak, své vidění každým okem zvlášť, při zakrývání jednoho a druhého oka. Při poruše zraku by pacienti měli včas navštívit očního specialistu, případně rovnou odborníka na onemocnění sítnice. Je žádoucí zvýšit informovanost praktických lékařů, kteří budou formou této publikace a podobných stručných abstrakt informováni o diagnostických a terapeutických možnostech v oblasti VPMD. Praktičtí lékaři by měli být vybaveni výtisky Amslerovy mřížky. V rámci preventivního programu, zaměřeného na VPMD by se měla také zvyšovat informovanost očních specialistů o možnostech léčby VPMD. Úsilí je třeba směřovat zejména k diagnostice časných stádií VPMD, ve kterých je léčba účinnější a méně náročná. (7)

Souhrn

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je onemocnění spojené s věkem, kdy postupem času dochází k poklesu centrální zrakové ostrosti. Ta je potřebná především pro rozeznávání objektů a pro běžné denní úkony jako je čtení nebo řízení automobilu. VPMD postihuje místo nejostřejšího vidění – centrální část sítnice – makulu, která je zodpovědná za rozeznávání jemných detailů. Vyskytuje ve dvou formách: suché (atrofické) a vlhké (exsudativní).

Suchá forma VPMD je způsobena ztátou fotoreceptorů v oblasti makuly. S klesajícím počtem buněk klesá schopnost rozeznávat detaily v centrální části zorného pole, tedy především schopnost rozeznávat obličeje a text v novinách. Suchá forma VPMD se často objeví nejprve jednostranně, později dochází k degeneraci také na druhém oku. Nejčastější první příznak, který pacient zaznamená je rozmazané vidění. Suchá forma VPMD je častější než vlhká forma, vyskytuje se v 85 % všech postižených touto chorobou. Jakmile VPMD dosáhne pokročilého stadia, žádná léčba již nemůže zabránit postupující ztrátě zraku. Studie Age-Related Eye Disease Study (AREDS) provedená The National Eye Institut prokázala, že příjem vysokých dávek specifických antioxidantů a zinku signifikantně snižuje riziko progrese VPMD do pokročilejších forem a s nimi spojenou ztrátou zraku.

Vlhká forma VPMD je způsobena proliferací krevních cév sítnice v oblasti makuly. K poškození makuly pak dochází velmi rychle. První příznak, který pacient zaznamená je zakřivení a vlnovitý charakter rovných linií, což je důsledek prosakování tekutiny z krevních cév do prostoru v oblasti makuly, kterou tím nadzvedává. Léčba vlhké formy VPMD sestává ze dvou základních metod – fotodynamické terapie a anti-VEGF terapie. Další možností léčby je laser koagulace, transpupilární termoterapie, chirurgická terapie a radioterapie. Onemocnění a ztráta zraku může navzdory terapii dále progredovat.

Nejvýznamnější rizikový faktor je především věk pacientů. I když se VPMD může objevit v kterémkoli věku, studie prokazují, že největší skupinu postižených tvoří lidé starší 65 let. Mezi další významné rizikové faktory se řadí kouření, obezita, rasa (bílá populace je postižena více než černá), genetická dispozice a pohlaví (ženy jsou postiženy více než muži).

Summary

Age-related macular degeneration (AMD) is a disease associated with aging that gradually destroys sharp, central vision. Central vision is needed for seeing objects clearly and for common daily tasks such as reading and driving. AMD affects the macula, the part of the eye that alows seeing of fine details. AMD occurs in two form: dry and wet.

In dry AMD, the light sensitive cells in the macula slowly break down. As fewer cells in the macula are able to function, people will see details less clearly in front of them, such as faces or words in book. Dry AMD often occurs in just one eye at first. Later the other eye can be affected. The most common early sign is blurred vision. The dry form is much more common. More than 85 % of all people have thy dry form. Once dry AMD reaches the advanced stage, no form of treatment can prevent vision loss. The National Eye Institute´s Age-Related Eye Disease Study (AREDS) found that taking a specific high-dose formulation of antioxidants and zinc significantly reduces the risk of advanced AMD and it´s associated vision loss.

Wet AMD occurs when abnormal blood vessels behind the retina start to grow under the macula. Damage to the macula occurs rapidly. With wet AMD, loss of central vision can occur quickly. The classic early symptom is that straight lines appear crooked and wavy. This results when fluid from the leaking blood vessels gather and lifts the macula, distorting vision. Wet AMD can be treated particularly with two main methods: photodynamic therapy and anti-VEGF therapy. The other possibilities are laser coagulation, transpupilar termotherapy, surgical therapy and radiotherapy. The disease and loss of vision may progress despite treatment.

The greatest risk factor is age. Although AMD may occur during middle age, studies show that people over age 65 are clearly at greater risk than the age groups. Other risk factors include: smoking, obesity, race (Whites are much more likely to lose vision from AMD than African Americans), family history, gender (women appear to be at greater risk than men).

Seznam použité literatury

1. **KVAPILÍKOVÁ, K.** Vnitřní stěna oka. *Anatomie a embryologie oka.* Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně, 2000. Stránky 51-64. ISBN 80-7013-313-9.

2. **KONRÁDOVÁ, V., UHLÍK, J., VAJNER, L.** Smyslový systém. *Funkční histologie.* Jinočany: H&H, 2000. Stránky 271-275. ISBN 80-86022-80-3.

3.**KOLÁŘ, Petr et al.** *Věkem podmíněná makulární degenerace.* Praha: Grada Publishing a.s., 2008. 160s. ISBN 978-80-247-2605-2.

4. **SYNEK, S., SKORKOVSKÁ, Š.** *Fyziologie oka a vidění.* Praha: Grada Publishing a.s., 2004. 96s. ISBN 80-247-0786-1.

5. **KUCHYNKA, P. et al.** Sklivec a sítnice. *Oční lékařství.* Praha: Grada Publishing a.s., 2007. Stránky 253-358. ISBN 978-80-247-1163-8.

6. Farmakoterapie u věkem podmíněné degenerace makuly. *Farmakoterapeutické informace, Měsíčník pro lékaře a farmaceuty.* [online]. 2008, číslo 4 [cit. 2009-07-17]. Dostupné z: https://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xbcr/zc/F08_04.pdf. ISSN 1211-0647.

7. *Česká vitreoretinální společnost*. *www.cvrs.cz.* [online]. [cit.2009-07-17]. Dostupné z: http://www.cvrs.cz/vpmd-sekce04.php.

8. *O.S.E.L. www.osel.cz.* Věkem podmíněnou degeneraci sítnice řídí dva geny. [online]. [cit.2009-07-17] Dostupné Z. http://www.osel.cz/tisk.php?clanek=1746

9. **JOHNSON, E.J.** Obesity, Lutein Metabolism, and Age-Related Macular degeneration: A web of Connections. *Nutrition reviews.* [online]. 2005, vol.63, no.1, p.9-15. [cit.2009-07-17] Dostupné z. http://www3.interscience.wiley.com/journal/119821016/issue**.**

10. **CHONG, E.W.T., SINCLAIR, A.J., GUYMER, R.M.** Perspective Facts on fats. *Clinical&Experimental Ophthalmology.* [online]. 2006, vol.34, no.5, p.464-471. [cit.2009-07-17]. Dostupné z: http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118585130/PDFSTART.

11. Světelné paprsky mohou vést ke ztrátě zraku. *www.bausch.cz* [online]. 30.11.2006 [cit.2009-07-18]. Dostupné z: http://www.bausch.cz/imperia/md/content/international/cz/pressreleases/6.pdf.

12. **ROZSÍVAL, P. et al.** *Trendy soudobé oftalmologie, svazek 3.* Praha: Galén, 2006. 246s. ISBN 80-7262-405-9.

13. **FRIC, E. et. al.** Intravitreální aplikace tkáňového aktivátoru plazminogenu v léčbě submakulární hemoragie – kazuistika. *Česká a slovenská oftalmologie,* 2008, roč. 64, č. 6, s. 237-240.

14. **RENCOVÁ, E. et. al.** Možnost ovlivnění suché formy věkem podmíněné makulární degenerace hemorheoferézou. *Česká a slovenská oftalmologie,* 2009, roč. 65, č. 2, s. 43–48.

15. **CHRAPEK, O. et. al.** Současné možnosti léčby vlhké formy věkem podmíněné makulární degenrace. *Česká a slovenská oftalmologie,*2008, roč. 64, č. 6, s. 249-251.

16. **SOUČEK, P., SOUČKOVÁ, I.** Verteporfin s ranibizumabem u neovaskulární makulární degenerace. *Česká a slovenská oftalmologie,* 2008, roč. 64, č. 4, s. 135–140.

17. **FRIC, E., REHAK, M., WIEDEMANN, P.** Doplňková výživa a věkem podmíněná makulární degenerace. *Česká a slovenská oftalmologie,* 2008, roč. 64, č. 1, s. 38-41.

18. **BURIÁNOVÁ, T.** Může strava ovlivnit zdraví našich očí? *Výživa a potraviny,* 2002, roč. 57, č. 6, s. 167-168.

22. **DVOŘÁK, V., UNZEITIG, V. a ONDRUŠ, J.** Očkujme plošně, na analýzy nečekejme? *Zdravotnické noviny.* 2006, číslo 45, str. 10.