

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO V OLMOUCI

KATEDRA OPTIKY

Diagnostika a léčba věkem podmíněné makulární degenerace

Bakalářská práce

VYPRACOVALA:

Eliška Pohlídalová

Obor 5345R008 OPTOMETRIE

Akademický rok: 2013/2014

VEDOUCÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE:

Mgr. Lucie Machýčková

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem předloženou bakalářskou práci na téma Diagnostika a léčba věkem podmíněné makulární degenerace vypracovala samostatně pod vedením Mgr. Lucie Machýčkové za použití pramenů a literatury uvedených v seznamu.

V Olomouci 5. 5. 2014

Eliška Pohlídalová

Děkuji především vedoucí mé bakalářské práce Mgr. Lucii Machýčkové za čas, který mi věnovala, za její vstřícnost a velice cenné rady, které mi poskytla během psaní této práce.

Dále děkuji všem lidem, kteří mi s touto prací pomáhali v průběhu času.

Tento text vznikl za podpory projektu IGA PřF UP v Olomouci s názvem "Optometrie a její aplikace", č. IGA_PrF_2014015.

Obsah

Úvod.....	6
1 Zrakové ústrojí.....	7
1.1 Sítňice.....	7
1.1.1 Struktura optické části sítnice.....	8
1.1.2 Topografie makulární oblasti	9
1.1.3 Fotoreceptory.....	10
1.1.4 Krevní zásobené sítnice.....	11
2 Věkem podmíněná makulární degenerace (VMPD)	13
2.1 Rozdělení VPMD	13
2.2 Projevy VPMD na očním pozadí	14
2.3 Faktory ovlivňující VPMD	16
3 Vyšetřovací metody.....	18
3.1 Vyšetření zrakové ostrosti.....	18
3.2 Amslerova mřížka	19
3.3 Biomikroskopické vyšetření.....	20
3.4 Fluorescenční angiografie (FA)	21
3.5 Indocyaninová angiografie (ICGA)	24
3.6 Optická koherentní tomografie (OCT).....	26
3.7 Další vyšetření.....	29
4 Léčba VPMD.....	30
4.1 Fotodynamická terapie (PDT).....	30
4.2 Transpupilární termoterapie (TTT).....	31
4.3 Laserová fotokoagulace termálním laserem.....	32
4.4 Léčba pomocí Anti-VEGF	32
4.5 Doplnky stravy	34

4.6	Ostatní léčebné metody	35
	Závěr.....	36
	Seznam použité literatury.....	37
	Seznam zkratek.....	39
	Přílohy.....	40

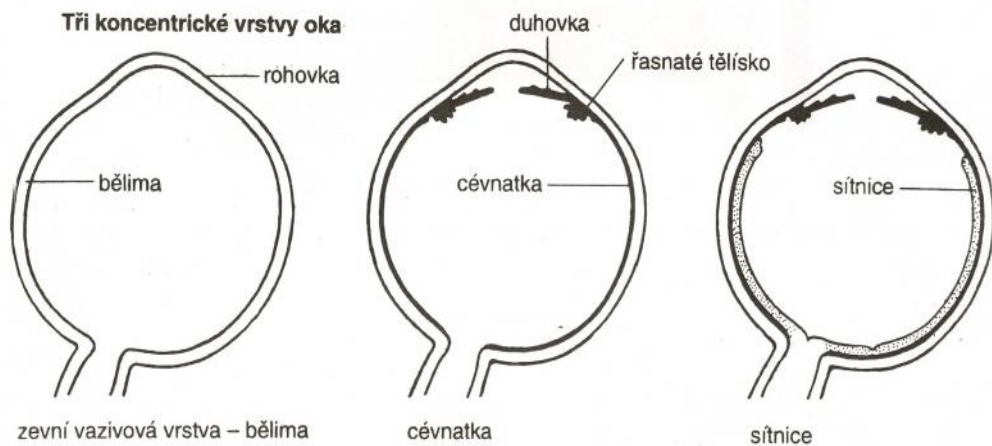
Úvod

S rozvojem zdravotnické péče a nových léčebných metod se postupně zvyšuje průměrná délka života. V současnosti se jedná o věk nad 70 let, s čímž také souvisí onemocnění způsobené stárnutím organismu. Věkem podmíněná makulární degenerace je jednou z těchto chorob, jak vyplývá již z názvu. Jedná se o pokles zrakové ostrosti v centru zorného pole. Toto onemocnění se projevuje nejprve na jednom oku a poté s časovým odstupem i na druhém. Tento odstup způsobuje, že výpadek zorného pole postiženého oka překrývá zorné pole oka zdravého. Pokud nastane tato situace, nemocný nemusí výpadky zorného pole vnímat. Věkem podmíněná makulární degenerace je u něj objevena později, a proto je také později zahájena léčba. Zrak je považován za nejdůležitější ze všech pěti smyslů. Pomocí očí zachycujeme 80 a více procent informací z našeho okolí. Poškození nebo ztráta zraku je tedy negativní faktor, který ovlivňuje kvalitu života, ale také psychickou stabilitu nemocného. U věkem podmíněné makulární degenerace se poškození zraku nedá zcela vyléčit. Lze pouze stabilizovat stav sítnice, aby nedocházelo k další progresi onemocnění.

Věkem podmíněná makulární degenerace je nejčastější příčinou slepoty v ekonomicky vyspělých zemích u lidí starších 50 let. Cílem mé práce je popsat toto onemocnění, seznámit čtenáře s možnými faktory ovlivňující vznik onemocnění, a dále vyšetřovacími metodami sítnice při tomto onemocnění, nastínit možné způsoby léčby a zároveň zvýšit zájem o toto onemocnění, neboť pouze včasné odhalení vede k udržení zrakové ostrosti použitelné pro soběstačný život.

1 Zrakové ústrojí

Ke vzniku zrakového vjemu využíváme zrakové ústrojí, které se skládá z očního bulbu (*lat. bulbus oculi*). Ten se skládá z tří vrstev. Vnější vazivovou vrstvu tvoří bělima a rohovka. Prostřední cévnatou vrstvu tvoří duhovka, řasnaté tělísko a cévnatka. Vnitřní nervovou vrstvu tvoří sítnice (*lat. retina*). [1]



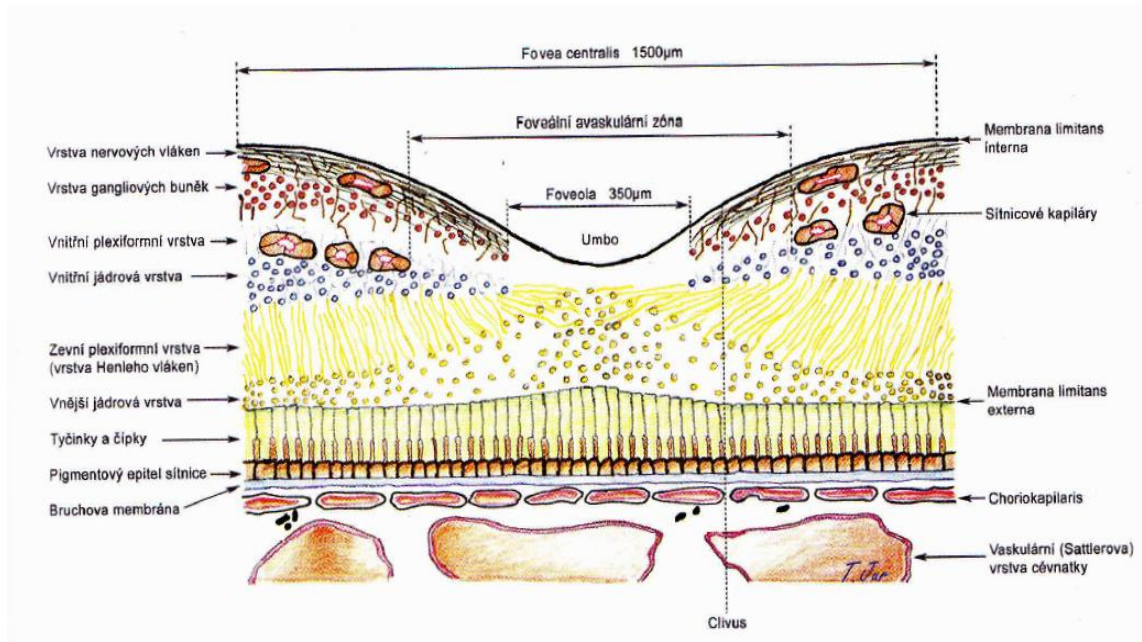
Obr. 1. Vrstvy očního bulbu [2]

1.1 Sítnice

Sítnice neboli retina je vnitřní vrstvou očního bulbu. Dělí se na optickou část (*lat. pars optika retinae*), která pokrývá celou zadní plochu bulbu až k *ora serrata* (tzv. zubatá linie), což je linie nacházející se na zadním okraji řasnatého tělíska (*corpus ciliare*). Sítnice dále pokračuje přes řasnaté tělísko a překrývá také zadní plochu duhovky. Tato část se nazývá *pars caeca retinae* (slepá část), neboť zde už sítnice neobsahuje fotoreceptory a nervová vlákna. Její tloušťka je u papily očního nervu 0,5 mm, v oblasti fovey klesá na 0,2 mm a u *ora serrata* až na 0,1 mm. Součástí sítnice je také papila zrakového nervu, která se nachází 3 mm mediálně od fovey. Papila je okrouhlá, narůžovělá a má lehce vystouplé okraje. Její horizontální průměr je 1,5 mm a vertikální se od něj liší o 0,3 mm. Sbíhající se axony gangliových buněk v tomto místě opouštějí oční kouli přes 200-300 drobných otvorů ve sklěře (*lamina cribrosa sclerae*) a tím vzniká zrakový nerv. [1; 3; 4]

1.1.1 Struktura optické části sítnice

Sítnice se skládá z 10 vrstev, které mezi sebou spolupracují a vyhodnocují dopadající informace.



Obr. 2 Vrstvy sítnice [4]

- 1) Pigmentový epitel – RPE – jednovrstevný kubický epitel obsahující melanin. Zajišťuje výživu a transport kyslíku pro fotoreceptory. RPE je pevně připojen k optické části sítnice pouze v *ora serrata* a při výstupu zrakového nervu z očního bulbu. RPE je oddělen od živnatky pomocí Bruchovy membrány.
- 2) Tyčinky a čípky – fotoreceptory
- 3) *Membrana limitans externa* – tvořena výběžky Müllerových buněk, odděluje světločivné části fotoreceptorů od jejich jaderné části.
- 4) Vnější jádrová vrstva – tvoří ji jádra tyčinek a čípků.
- 5) Zevní plexiformní vrstva – obsahuje axony (výběžky) fotoreceptorů, které se zde napojují na bipolární a horizontální buňky. Bipolární buňky zde tvoří 1. neuron zrakové dráhy.
- 6) Vnitřní jádrová vrstva – jádra bipolárních, horizontálních, amakrinních a Müllerových buněk
- 7) Vnitřní plexiformní vrstva – zde vzniká přepojení bipolárních buněk na buňky gangliové.
- 8) Vrstva gangliových buněk – tvořena těly gangliových buněk.

- 9) Vrstva nervových vláken – axony gangliových buněk vytváří 2. neuron zrakové dráhy, které pokračují jako oční nerv (*nervus oculi*).
- 10) *Lamina limitans interna* – vnitřní krycí membrána, která odděluje sítnici od nitra oka. [1; 3; 4]

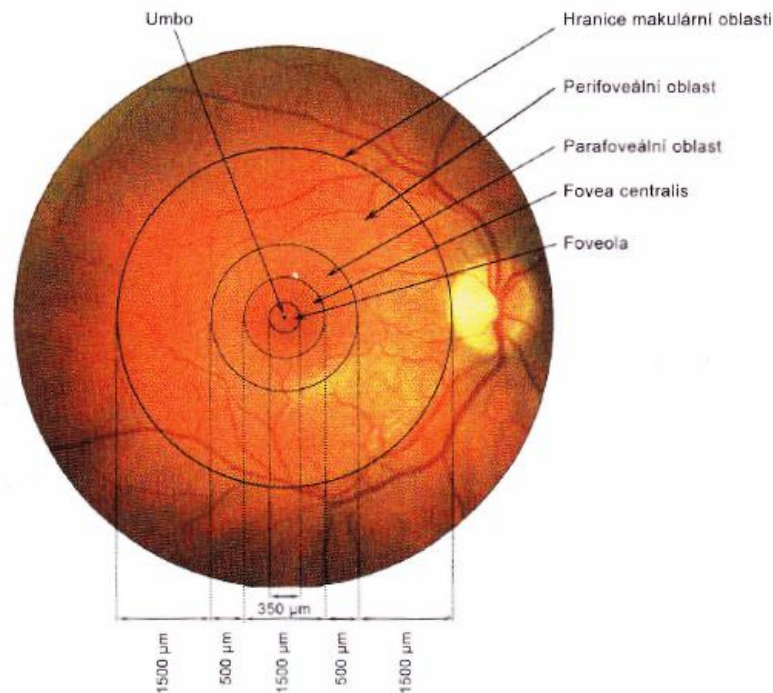
1.1.2 Topografie makulární oblasti

Macula neboli žlutá skvrna je místo nejostřejšího vidění. [3]

Fovea centralis se nachází 3 mm temporálně od centra zrakového nervu. Je to jamkovitá prohlubeň s průměrem 1 500 μm v centru maculy, což představuje 5° centrálního zorného pole. Její tloušťka v tomto místě odpovídá 250 μm . Fovea obsahuje především čípky. V axonech čípků, gangliových a bipolárních buňkách se nachází lutein a zeaxantin. Jsou to barviva ze skupiny karotenoidů, přesněji xantofylů, které slouží jako ochrana a filtr proti krátkovlnnému UV záření. Jejich přítomnost se na očním pozadí projevuje až po smrti, kdy oblast maculy a fovey zežloutne. [4]

Foveola se nachází ve středu fovey. Zde je sítnice nejtenčí, neboť jsou zde pouze čípky a jejich jádra. Foveola je avaskulární, a tedy neobsahuje žádné cévy. Průměr foveoly je 350 μm a tloušťka 150 μm . *Umbo* je v úplném středu foveoly, kde se nachází nejvyšší koncentrace čípků (300 000 na mm^2). [3]

Foveální avaskulární oblast neobsahuje cévní kapiláry. Její přesnou polohu můžeme určit metodou fluorescenční angiografie, která bude objasněna v kapitole 3.4. Foveální avaskulární zóna pokrývá celou foveolu a taky část fovey. Její plocha je různá (250-600 μm). Výživa avaskulární zóny probíhá difuzí z okolních částí sítnice a živnatky (*choriokapilaris*). [3]



Obr. 3 Topografie sítnice [4]

1.1.3 Fotoreceptory

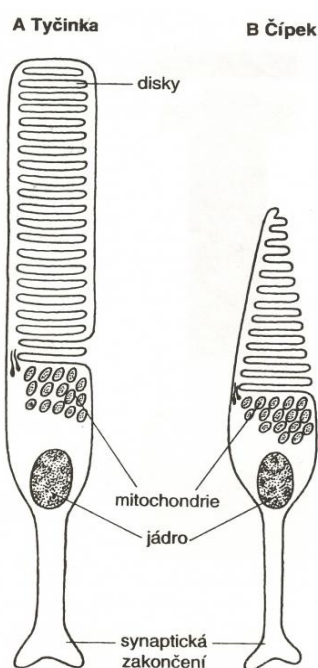
Optická část sítnice obsahuje dva druhy fotoreceptorů – tyčinky a čípky. [3]

Tyčinky

Tyčinky představují přibližně 95 % z celkového počtu fotoreceptorů na sítnici, tj. asi 140 milionů tyčinek. Jejich délka je přibližně 120 μm a ve foveální oblasti zcela chybí. Světelný vjem o velmi nízké intenzitě dokážou vnímat díky své vysoké citlivosti, proto je využíváme převážně v noci. Světelný vjem detekují pomocí barviva rodopsinu, které je uloženo v discích v zevním segmentu fotoreceptoru, viz obr. 4. Každá tyčinka má přibližně 1 000 těchto disků, které se postupně obnovují. Světlo dopadající na barvivo vyvolá nervový vzruch. Tento vzruch se šíří na bipolární buňku a dále do zrakové dráhy. Hlavní funkcí zevního segmentu tyčinky je právě vyvolání elektrického signálu pomocí dopadajících fotonů. Vnitřní segment má odlišnou funkci, a to především vytváření živin pro zevní segment. Obsahuje tedy buněčné organelly, které se nevyskytují v zevním segmentu. Jde tedy o endoplazmatické retikulum a Golgiho aparát, které obstarávají syntézu proteinů, dále jádro replikující genetickou informaci a mitochondrie, kde probíhá glykolýza a spotřebovává se kyslík. [3; 4]

Čípky

Sítnice obsahuje přibližně 5 milionů čípků, které jsou kuželovité. Na rozdíl od tyčinek jsou kratší a silnější. Během dne slouží k vnímání barevných vjemů. Můžeme je rozdělit dle schopnosti vnímat určitou barvu, a to na červené, zelené a modré čípky. Nejvíce je červených a zelených čípků, nejméně modrých. Největší množství čípků můžeme nalézt v oblasti makuly, směrem do periferie čípků ubývá. Jejich zevní segment obsahuje iodopsin, barvivo maximálně citlivé na červené světlo. Dopadem světla se vyvolá nervový vzruch, který se jako u tyčinek šíří dál k přepoji na bipolární buňku. [4]



Obr. 4 Fotoreceptory [2]

1.1.4 Krevní zásobení sítnice

Sítnice má velmi vysokou spotřebu kyslíku a na každé omezení výživy je velmi citlivá. Výživu sítnice zajišťují dva vzájemně spolupracující systémy. Prvním je *choriokapilaris* a druhým je *arteria centralis retinae*. [5]

Choriokapilaris je střední vrstvou cévnatky (*chorioidea*). Cévnatka vyplňuje prostor mezi sítnicí a bělimou. První vrstvou cévnatky je *lamina vasculosa*, která obsahuje mohutné žilní pleteně. Následuje *choriokapilaris*, kde se nachází síť širokých kapilár, které vyživují fotoreceptory a pigmentový epitel pomocí difuze. Poslední

vrstvou je Bruchova membrána, která odděluje retinální pigmentový epitel od sítnice. [1; 3]

Centrální retinální arterie (*arteria centralis retinae*) se větví z *arteria ophtalmica*, která ústí z *arteria carotis interna*. Tato tepna vstupuje do bulbu společně s optickým nervem, do kterého se vnořuje 1-1,5 cm za bulbem samotným. V bulbu se dělí na horní a dolní větve a tyto větve se následně dělí na temporální a nazální větve. Každá z těchto větví vyživuje danou část sítnice a tyto oblasti sítnice se nepřekrývají. Tepny vyživují zbylé vrstvy sítnice. [5]

1.1.4.1 Hematoretinální bariéra

Hlavní funkcí této bariéry je zamezení volného pohybu molekul rozpustných ve vodě do sítnice. Tím kontroluje pohyb tekutiny mezi *choriokapilaris* a sítnicí. Skládá se ze dvou systémů. Prvním je vnitřní hematoretinální bariéra, která je tvořena endotelovými buňkami kapilár. Druhý systém je tvořen retinálním pigmentovým epitelem, označujeme jej jako vnější hematoretinální bariéru. Tyto dva celky jsou spolu propojeny pevnými spoji (*zonula occludentes*). Tyto spoje mohou být narušeny farmakologickými látkami nebo také onemocněním, jako je například věkem podmíněná makulární degenerace. [3]

2 Věkem podmíněná makulární degenerace (VMPD)

Věkem podmíněná makulární degenerace je degenerativní onemocnění objevující se spíše u starší populace, neboť hlavním faktorem vzniku onemocnění je stárnutí. V ekonomicky rozvinutých státech je hlavní příčinou slepoty. Dalo by se říci, že se jedná o přehnané projevy stáří, při kterých je porušena funkce Bruchovy membrány, retinálního pigmentového epitelu a *choriokapilaris*. VPMD je bilaterální onemocnění, což znamená, že postihuje obě oči, ale v tomto případě s časovým posunem. [3; 4; 6]

Každý rok se v České republice objeví přibližně 1 000 nových pacientů s vlhkou formou VPMD, což ve světovém měřítku představuje asi 500 000 lidí. Přibližně 23 % obyvatel ve věku mezi 43 a 64 lety trpí VPMD, u skupiny nad 64 let je výskyt VPMD až 56 %. V budoucnu můžeme počítat s tím, že počet nemocných bude stále přibývat, což souvisí se stárnutím populace. Prognózy hovoří až o trojnásobném nárůstu během budoucích 25 let. [7]

2.1 Rozdělení VPMD

Toto onemocnění můžeme rozdělit do dvou forem: suchá (nonexsudativní) a vlhká (exsudativní). [4]

Suchá forma VPMD

Suchá forma představuje 85-90 % z celkového počtu nemocných. Projevuje se výskytem drúz na očním pozadí a také atrofií retinálního pigmentového epitelu. Tyto změny nenarušují funkci sítnice tak drasticky jako druhá forma VPMD, neboť Bruchova membrána není porušena. Jedná se především o zkreslení obrazu a malé výpadky v zorném poli, které se však mohou postupem času zvětšovat. Léčba suché formy VPMD spočívá ve snaze stabilizovat stav sítnice, aby nedošlo k přeměně suché formy ve vlhkou. [4; 3; 7]

Vlhká forma VPMD

Dalo by se říci, že vlhká forma je pokračováním suché formy VPMD, kde je Bruchova membrána již porušena. Chorioideální neovaskulární membrána se už rozrůstá z živnatky do sítnice. Přítomnost chorioideální neovaskulární membrány přímo souvisí s možností odchlípnutí retinálního pigmentového epitelu a subretinálním krvácením. Pokud některá se některý z těchto příznaků nachází v okolí místa

nejostřejšího vidění, ne-li přímo v něm, způsobuje většinou nevratné a výrazné poškození zrakové funkce sítnice. V konečném stádiu vlhké formy VPMD se na očním pozadí vytváří disciformní jizva, což je známkou ukončení aktivity chorioideální neovaskulární membrány. Terapie vlhké formy VPMD je zaměřena na zničení neovaskulární membrány a zabránění jejímu dalšímu rozšiřování. Vlhká forma se vyskytuje pouze u 10-15 % pacientů, ale způsobuje těžké zrakové postižení u 85 % z nich. [4; 3; 7]

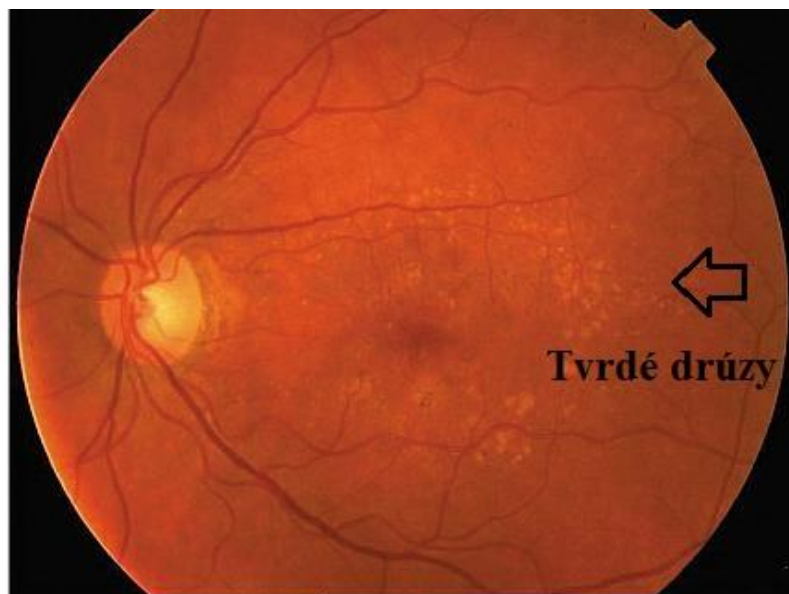
2.2 Projevy VPMD na očním pozadí

Změny v retinálním pigmentovém epitelu můžeme pozorovat u všech případů VPMD.

Geografická atrofie (ztenčení) retinálního pigmentového epitelu. Způsobuje u jedné pětiny pacientů závažnou ztrátu zrakové ostrosti. Začíná drobnými změnami RPE. Většinou má tvar podkovy a obklopuje foveu, do které se rozšíří až v pozdních fázích. Atrofuje nejen retinální pigmentový epitel, ale i další blízké struktury živnatky a sítnice. [4]

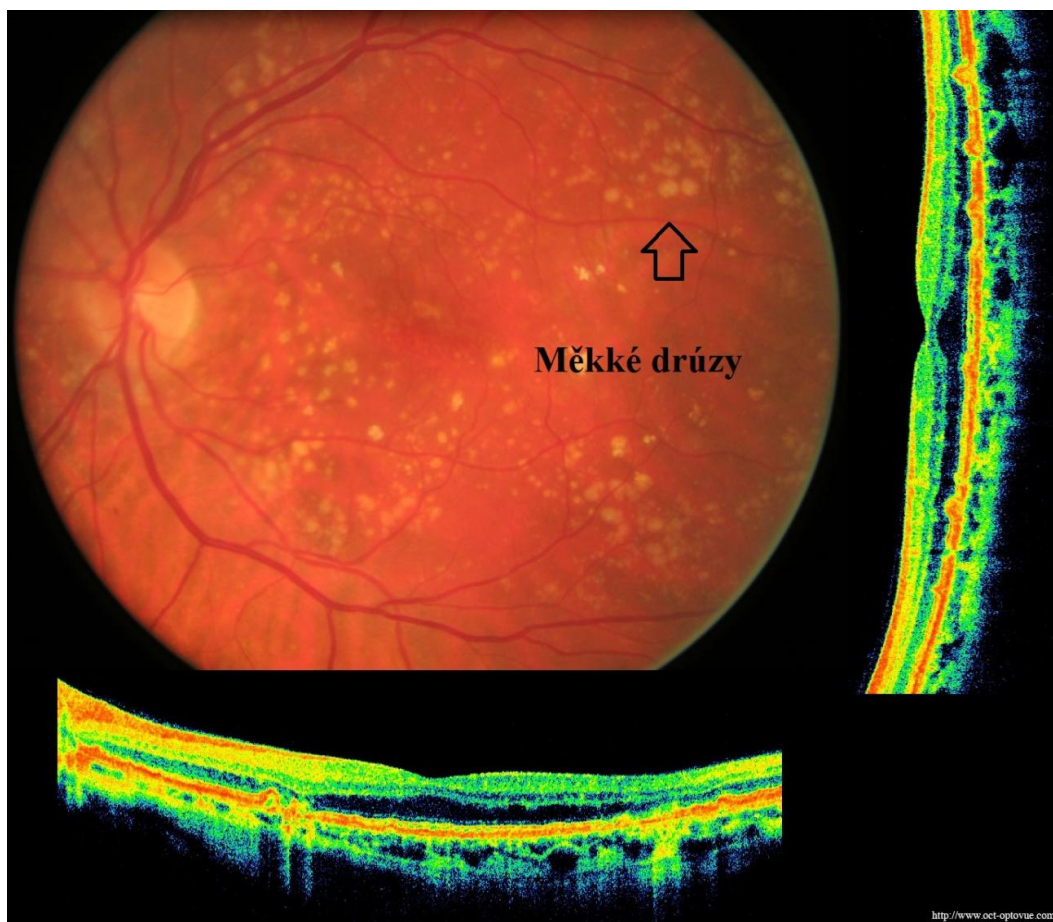
Drúzy jsou malá ložiska v sítnici, která většinou příliš neovlivňují vidění. V průběhu času se postupně mohou objevovat další drúzy, a nebo naopak mizet. Mohou také měnit svou formu a splývat spolu. Dělíme je podle velikosti a tvaru na:

- Tvrdé drúzy – malé žluté ohraničené útvary na sítnici v počátečních fázích onemocnění



Obr. 5 Tvrdé drúzy [10, upraveno]

- Měkké drúzy – neostře ohraničená ložiska na sítnici, která jsou větší než tvrdé drúzy a mohou způsobovat zkreslení obrazu dopadajícího na sítnici (metamorfopsie). [4]

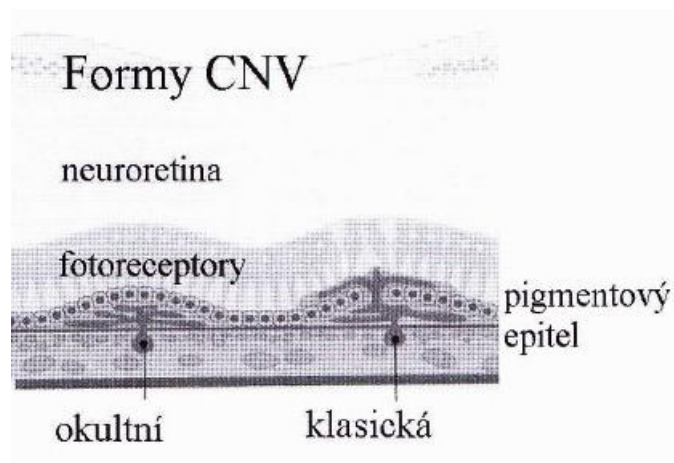


Obr. 6 Měkké drúzy [8, upraveno]

Ablace (odchlípení) retinálního pigmentového epitelu je závažný stav sítnice, kdy se vrstva retinálního pigmentového epitelu odloučí od Bruchovy membrány na základě předcházejícího stavu, např. mnohočetné a splývající drúzy, serózní tekutina pod RPE, krvácení sítnice. Ablace se může při okrajích trhat a následně se může RPE kontrahovat směrem do středu ablance. Pokud se ablance trhá, vznikají většinou subretinální krvácení. Ablace RPE je nejčastěji komplikována vznikem chorioideální neovaskulární membrány, která se velice rychle změní na disciformní jizvu. [4]

Chorioideální neovaskulární membrána (CNV) je fibrovaskulární tkáň, která roste z cévnatky přes porušená místa v Bruchově membráně. Novotvořené cévy mají tendenci praskat, což způsobuje krvácení. Nálezy na sítnici můžeme dělit podle

lokalizace nebo také dle provedené fluorescenční angiografie na okultní a klasickou formu CNV. Prorůstání CNV mezi RPE a živnatku je typické pro okultní formu. Pokračování okultní formy vede k porušení Bruchovy membrány a prorůstání CNV do dalších struktur. Růst CNV nejvíce ovlivňuje VEGF (vaskulární endotelový růstový faktor), který vytváří RPE. Hlavní funkcí VEGF je obnovování živnatky, ale v případě VPMD vede ke zvýšenému prorůstání novotvořených cév z živnatky a tím ke vzniku CNV. Z novotvořených cév uniká tekutina, čímž dochází k ablaci RPE, otokům sítnice a později k protržení RPE. [4]



Obr. 7 Formy chorioideální neovaskulární membrány [4]

Disciformní jizva se objevuje na základě CNV v subretinální oblasti a jejím vytvořením vzniká již nezvratné poškození v oblasti maculy. Disciformní jizva snižuje prosakování tekutiny v novotvořených cévách, tím se zmenšuje otok sítnice. Bez otoku na sítnici dochází ke zlepšení vnímaného obrazu a to zmenšením děr v zorném poli a zkreslení. [4]

2.3 Faktory ovlivňující VPMD

Věkem podmíněnou makulární degeneraci můžeme zařadit mezi multifaktoriální onemocnění. Mezi ovlivňující faktory patří především věk, dále rasa, socioekonomická úroveň, kardiovaskulární onemocnění, hypertenze, *diabetes mellitus*, kouření, hormonální balance, alkohol, sluneční záření a další. [3; 4; 8]

Věk je stěžejní faktor, který však nedokážeme ovlivnit. Dle Framinghamské studie [4] je mezi skupinou mladších a starších probandů, kteří jsou ve věkové skupině nad 75 let, 17x vyšší riziko vzniku onemocnění. S vyšším věkem je tedy vyšší pravděpodobnost výskytu VPMD. Dalším faktorem souvisejícím s věkem je pohlaví.

Je obecně známo, že se ženy dožívají vyššího věku než muži, což přímo souvisí s nižším výskytem VPMD u mužů. Jak bylo výše uvedeno, mezi ovlivňující faktory patří i rasa, kde je nejvyšší pravděpodobnost vzniku VPMD u bílé rasy. Předmětem studií je, zda je to způsobeno genetickými vlivy nebo životním stylem, jako jsou třeba stravovací návyky. S životním stylem souvisí i rozvoj kardiovaskulárních chorob, hypertenze

a *diabetes mellitus* (DM). U všech těchto diagnóz byl zjištěn vyšší výskyt VPMD. S rozvojem DM vzniká poškození sítnice, které se nazývá diabetická retinopatie, a projevuje se změnami na cévách. Právě kvůli těmto změnám je těžké konkrétně u DM rozlišit, jedná-li se o VPMD nebo retinopatii. Kouření je faktor, který rapidně zvyšuje riziko výskytu VPMD. Pokud kuřák přestane kouřit, riziko vzniku VPMD se sice snižuje, ale velmi pozvolna, dle délky abstinence. Vliv konzumace alkoholu je stále v určité míře nejasný. Prokázalo se vyšší riziko vzniku onemocnění u dlouhodobé konzumace alkoholu ve velkých dávkách, naopak se prokázala ochranná funkce při konzumaci vína. Jistý negativní vliv má i vystavení se slunečním paprskům a tím i UV záření. Ochranu před UV záření představuje barvivo lutein, které se nachází v makule. [3; 4; 6; 9]

Mezi další faktory lze zařadit barvu duhovky. Jak bylo výše uvedeno, lutein chrání sítnici před dopadajícím UV zářením, tak i melanin, barvivo odpovědné za tmavé zbarvení duhovky má projektivní funkci u VPMD. Chrání oko před volnými radikály, s tím souvisí i nižší výskyt VPMD u populace s tmavší duhovkou. Dalším individuálním faktorem je refrakce. Uvádí se, že u hypermetropů je vyšší riziko rozvoje VPMD. Přitom je prokázáno, že u většího poměru cup/disk je nižší výskyt exsudativní formy VPMD. [3; 4]

V posledních letech se věnuje hodně pozornosti genetickému vlivu na VPMD. Bylo zjištěno, že příbuzní pacienta postiženého VPMD mají 3x vyšší riziko vzniku onemocnění. Geny, které jsou rizikové pro VPMD, mají vliv na pravděpodobnost onemocnění a jeho průběh. [4; 7]

3 Vyšetřovací metody

Jelikož toto onemocnění ovlivňuje především centrální část zorného pole, je důležitá včasná diagnostika. Nestačí provést pouze jedno vyšetření, ale několik typů a na základě výsledných dat poté správně diagnostikovat, jedná-li se o VPMD, určit její formu a zahájit odpovídající léčbu. [4]

3.1 Vyšetření zrakové ostrosti

Ke zjištění progresu onemocnění je třeba při každé kontrole u oftalmologa vyšetřit vizus. Pro stanovení vizu do dálky se používá tzv. ETDRS optotypy (podle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* 1982, Ferris), který je konstruován na vzdálenost 4 metry. Tento optotyp má tři testovací tabule. Jednu pro vyšetření pravého oka (*chart* 1), druhou pro vyšetření levého oka (*chart* 2) a třetí pro vyšetření obou očí zároveň a stanovení binokulárního vizu (*chart* R). Jednotlivé tabule obsahují Sloanovy bezpatkové znaky. Jedná se o písmena H, V, Z, D, S, N, C, K, R a O, viz obr. 8. Velikost znaků je konstruována tak, aby je bylo možno rozpoznat pod úhlem 5 úhlových vteřin a jejich detail pod úhlem 1 úhlové vteřiny. Označení řádků je nejčastěji formou zlomku, kde čitatel obsahuje informaci o vzdálenosti pacienta od optotypu a jmenovatel udává vzdálenost, ze které by měl být řádek přečten emetropickým pacientem, tedy pacientem, který nepotřebuje žádnou korekční pomůcku. [4]

Při postižení makuly je třeba použít optotyp, který dbá na to, aby jednotlivé znaky nebyly příliš nahuštěné vedle sebe, neboť je pacienti rozeznají hůře než znaky od sebe dostatečně vzdálené. U ETDRS optotypu je vzdálenost znaků rovna šířce znaku. [10]

Ke zjištění vizu je třeba určit správnost přečtených znaků. Pokud jsou u optotypu ETDRS přečteny právě tři znaky, je řádek považován za přečtený. populace se však rozděluje na tzv. konzervativní jedince, kteří přečtou znak pouze v případě, kdy je naprosto zřetelný. Druhou skupinu tvoří tzv. liberální jedinci, kteří se snaží identifikovat i znaky, které jsou nezřetelné. Je třeba tedy aktivně přistupovat ke stanovení vizu a v případě konzervativního jedince i mírně tlačit k identifikaci dalších znaků. [4]

Je třeba také stanovit vizus na blízkou vzdálenost. Nejčastěji se k tomu používají Jaegrovy tabulky. Jsou to odstavce souvislého textu vytištěné v postupně se zmenšující velikosti, jednotlivým odstavcům odpovídá označení na numerické škále. [4]



Obr. 8 ETDRS optotyp [11]

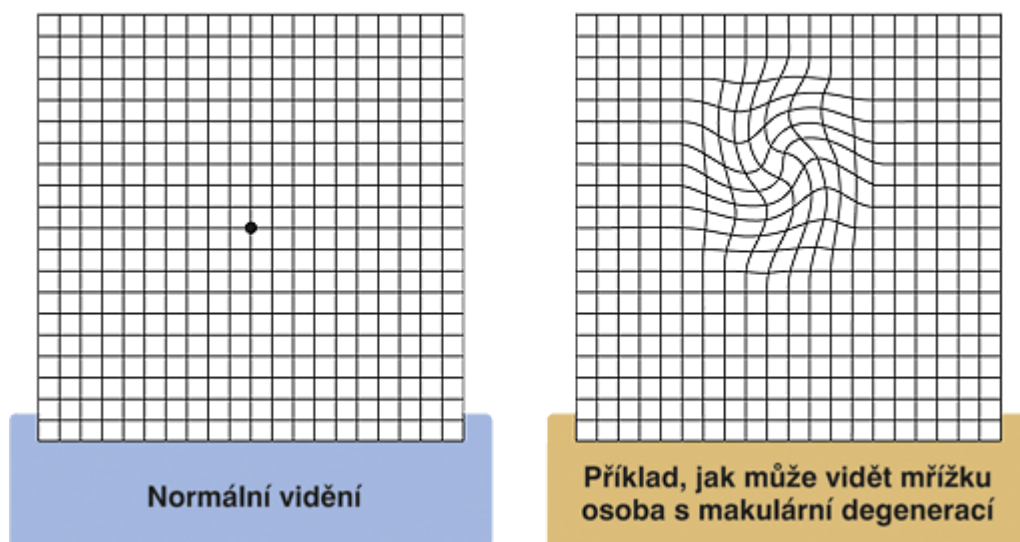
3.2 Amslerova mřížka

Jedná se o černou čtvercovou tabulku o velikosti 10 cm^2 , na které jsou bílé svislé a vodorovné čáry, které tvoří čtverce o přibližné velikosti 5 mm^2 . V jejím centru se nachází bílý fixační bod. V praxi je možno také použít Yannuzziho tabulku, která se liší od Amslerovy mřížky pouze tím, že na bílém podkladě jsou zakresleny černé linie a fixační bod. Velikost mřížky odpovídá 10° zorného pole a díky ní lze rozeznat skotomy v centrálním zorném poli a metamorfosie, což jsou deformace obrazu. [4]

Vyšetření probíhá monokulárně, testujeme tedy každé oko zvlášť, a to na vzdálenost 30 cm od Amslerovy mřížky. Zakryjeme nevyšetřované oko a v případě, že pacient nosí korekci na blízkou vzdálenost, předsadíme před vyšetřované oko odpovídající zkušební čočku. Pokud pacient vidí fixační bod a rozezná jednotlivé linie, instruujeme ho, aby fixoval centrální bod. Poté se ptáme, zdali jsou linie zakreslené v tabulce pravidelné, někde se neprohýbají, nevlíní nebo dokonce i nemizí. Z pacientových odpovědí si můžeme odvodit postižení sítnice. Například deformace obrazu jsou často způsobeny edémem makuly. Vyšetření provedeme stejným způsobem

i na druhém oku. Při použití Yannuzziho tabulky může pacient zakreslit místa, kde mu linie mizí a tím i označí pozici skotomů v zorném poli. [4]

Výhodou tohoto vyšetření je, že jej může pacient vykonávat sám a tím pozorovat stav onemocnění. V případě změn na mřížce je třeba navštívit svého oftalmologa a včasné zahájenou léčbou zpomalit progresi onemocnění. Další výhodou je jednoduchost tohoto vyšetření. I když nám vyšetření zorného pole pomocí počítačového perimetru vyhodnotí lépe stav celého zorného pole, je vyšetření mřížkou v případě VPMD lepší variantou. Pro starší, třeba už i mírně imobilní pacienty, může být poměrně dlouhé vyšetření na perimetru značně nepříjemné a výsledky z tohoto měření mohou být nepřesné. Správné zapření hlavy pomocí opěrky brady a čela je potřebné ke správnému vyhodnocení počítačového perimetru a také pro pacienta, neboť kvůli chybné poloze hlavy nemusí vidět všechny značky, které je schopen vidět. [3; 4]



Obr. 9 Ukázka Amslerovy mřížky [12]

3.3 Biomikroskopické vyšetření

Pro zjištění stavu očního pozadí je třeba vyšetřit obě oči v mydriáze pomocí mydriatik, které způsobí, že se zornice roztáhne. Vyšetření se většinou provádí nepřímou oftalmoskopií na šterbinové lampě s pomocí Volkovy čočky o hodnotě 78 nebo 90 D. Výhodou je větší zorné pole a prostorový obraz. Obraz je přibližně 4x zvětšen. Další metodou je přímá oftalmoskopie, která umožňuje zobrazit obraz zvětšený 16x, ale neumožňuje prostorový vjem, neboť ji vyšetřující provádí monokulárně, sleduje tedy sítnici pouze jedním okem. [3; 4]

Díky pokroku techniky je možnost vyfotografovat si oční pozadí pomocí fundus kamery a tím srovnat progresi onemocnění. Na snímku můžeme pozorovat všechny změny na očním pozadí od drúz až po disciformní jizvu. [3; 4]

3.4 Fluorescenční angiografie (FA)

Fluorescenční angiografie je jedno ze speciálních vyšetření, které pomáhá při diagnóze VPMD. Fluorescein neboli sodná sůl fluoresceinu je organická sloučenina s malou molekulovou hmotností. Proto snadno proniká z cév v žílnatce. Neproniká však přes hematookulární bariéru. Fluorescein má při pH 7,4 maximální fluorescenci, což odpovídá pH krvi, proto jej lze aplikovat intravenózně. Dávka barviva musí být poměrně vysoká z toho důvodu, že pouze 20 % z celé dávky se nachází volně v krvi a je schopno fluorescence. Zbytek se váže na plazmatické proteiny. [3; 4; 13]

Fluorescenční angiografie se zakládá na schopnosti fluorescence dané látky při ozáření netermálním světelným zdrojem. Stimulací fluoresceinu se aktivují volné elektrony, které přechází do excitovaného stavu. Tento jejich stav je však nestabilní, excitované elektrony se rychle vrací do své původní pozice. Tento jejich návrat je spojen s emisí světelné energie. Vlnová délka, která excitaci vyvolala, je nižší než vlnová délka emitovaného světla. Excitační světlo se nachází v oblasti 465-490 nm, což odpovídá modrému světlu. Vyzařované světlo je v rozmezí 520-530 nm, je tedy žluto-zelené ve viditelném spektru. Emitované světlo lze tedy snadno zachytit. Před technickým pokrokem se provádělo zachycení na černobílý fotografický film o vysoké citlivosti. Nevýhodou byla dlouhá doba vyvolání. S příchodem fundus kamery a digitalizací snímků se celý proces urychlil, neboť oftalmolog může posoudit snímky sítnice ihned po jejich pořízení. [3; 4]

Na začátku vyšetření se vyfotí oční pozadí bez fluoresceinu. Poté je injekčně aplikováno 5 ml roztoku sodné soli fluoresceinu vyšetřovanému. Toto množství odpovídá 0,5 g fluoresceinu, přičemž maximální denní dávka je 1 g. Následně jsou pořizovány snímky v určitých intervalech. Důležité je zachytit počáteční fázi plnění sítnice, asi po 10 sekundách. Poté zachycujeme střední fázi angiogramu a to v 30., 60., 90. a 120. sekundě. Pozdní fáze zachycujeme po 5 a 10 minutách. Fluorescein se z těla vylučuje v nezměněné formě převážně ledvinami, a to do 24 hodin. Játry se vylučuje pouze malá část aplikované látky. [3; 4]

Po provedeném vyšetření je samozřejmě důležité správně vyhodnotit nález. Většinou se jedná o hypofluorescenci nebo hyperfluorescenci. Hypofluorescence vzniká nejčastěji, pokud je přítomna blokáce fluorescence, například krvácením intraretinálním nebo subretinálním nebo také pod pigmentový epitel. Dalším příkladem blokáce fluorescence je bujení RPE nebo porucha plnění cévního systému. Hypofluorescence se projevuje i u konečné fáze suché formy, a to hypofluorescencí geografické atrofie. Při použití termálního laseru a u fotodynamické terapie můžeme hypofluorescenci sledovat také. [4]

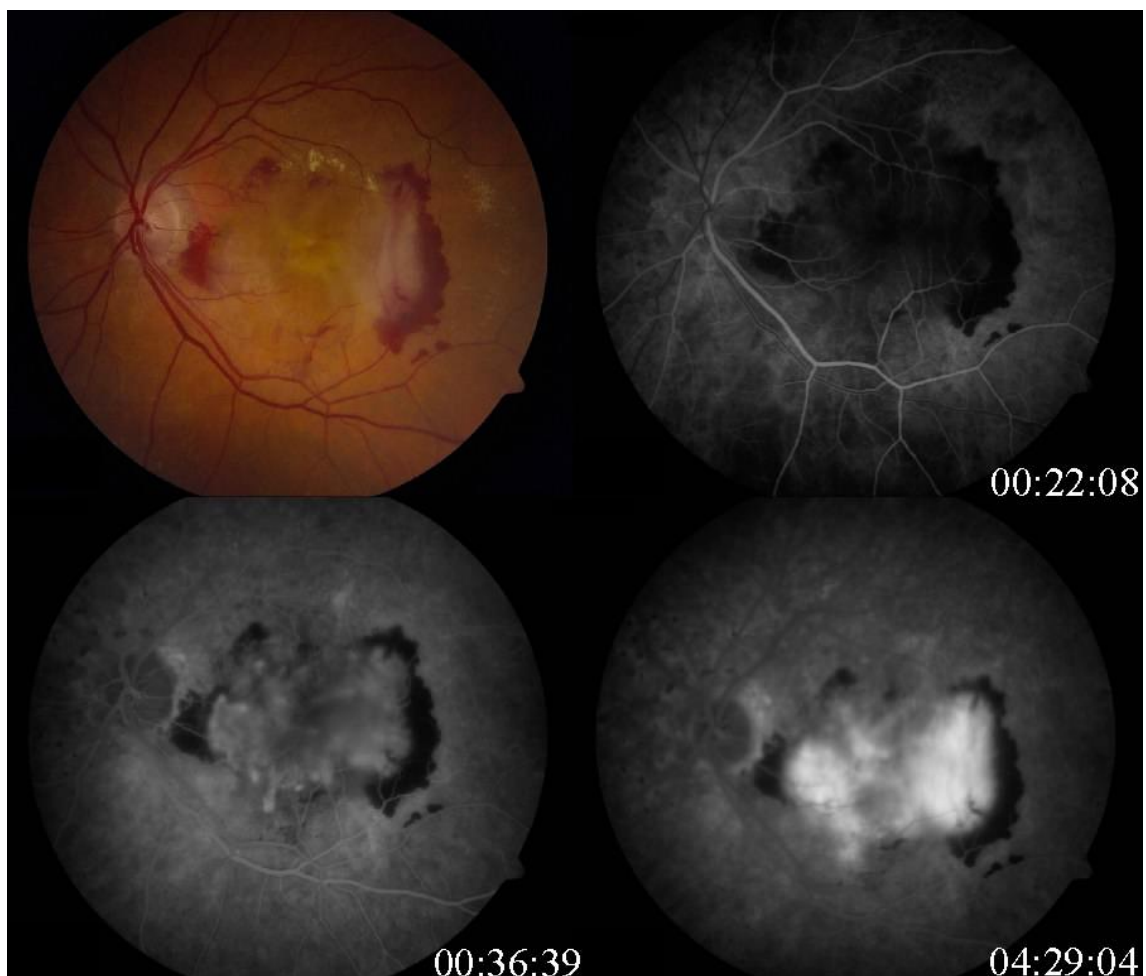
Hyperfluorescence je typická pro tzv. *window defekt*, který vzniká, pokud RPE atrofuje a cévy chorioidey jsou odhalené. Novotvořené cévy velice často prosakují a tím propouští i fluorescein, díky tomu můžeme snadno lokalizovat CNV, která vykazuje hyperfluorescenci. Jako další příklad hyperfluorescence lze uvést intraretinální neovaskularizaci, hyperfluorescenci drúz a také naplnění oblasti serózní ablace RPE, která se zobrazí díky proniknutí barviva mimo cévy. [4]

I když fluorescenční angiografie nemůže sama o sobě nahradit ostatní vyšetření, je velice nápomocna zejména při podezření na vznik vlhké formy VPMD. Pokud detekujeme pomocí biomikroskopického vyšetření chorioideální neovaskulární membránu, můžeme poté pomocí fluorescenční angiografie zjistit její polohu, typ, aktivitu a velikost. Spolu s optickou koherentní tomografií můžeme také sledovat úspěšnost léčby vlhké formy VPMD. Po provedení fotodynamické léčby verteporfinem je fluorescenční angiografie provedena každé tři měsíce a po provedení léčby termálním laserem je FA provedena 2-4 týdny po zákroku, aby se zjistila úspěšnost léčby. Fluorescenční angiografie je prováděna vždy po půl roce, pokud je aplikována léčba anti-VEGF přípravky. [4]

Jak bylo výše zmíněno, FA je nepostradatelná z důvodu sledování progresu onemocnění a úspěšnosti léčby. Můžeme tedy na fluorescenční angiografii nalézt projevy typické pro suchou i vlhkou formu. Pro suchou formu je typický výskyt tvrdých drúz, atrofie RPE a další abnormality RPE. Těmto projevům odpovídají nálezy na výsledných snímcích FA. Malé tvrdé drúzy se projevují jako drobné hyperfluorescence (*window defekt*) v oblasti RPE způsobené jeho ztenčením. Pokud se u suché formy vyskytují již měkké splývavé drúzy, projeví se hyperfluorescencí, neboť v sobě hromadí barvivo, které však neprosakuje. Pokud by se objevilo prosakování

barviva mimo drúzy, nejspíše se suchá forma přesunula do vlhké formy, protože prosakování barviva je typické u novotvořených cév. Dalším typickým nálezem pro suchou formu je hyperfluorescence bez průsaku barviva způsobená atrofií RPE. Vlhké formě odpovídá chorioideální neovaskulární membrána, která může být klasická nebo okultní. Klasická forma CNV se projeví v časně arteriální fázi hyperfluorescencí s dobře ohraničenou oblastí. V pozdních fázích prosakuje kontrastní látka do subretinálního prostoru

a překrývá tedy původní oblast hyperfluorescence. Okultní CNV můžeme ještě rozdělit na dva typy, a to membránový, kde lze pozorovat nepravidelnou elevaci RPE a skvrnitou hyperfluorescenci, která je intenzivnější v pozdních fázích FA. Druhým typem je serózní CNV, která je spojena s ablací RPE, její pozorování je tedy omezeno zablokováním fluoresceinu vrstvou retinálního pigmentového epitelu. Pokud se jí podaří na FA zobrazit, nalezneme prosakování barviva z neurčitěho zdroje převážně během pozdních venózních fází. [4; 13]



Obr. 10 Průběh fluorescenční angiografie [14]

3.5 Indocyaninová angiografie (ICGA)

Kromě fluorescenční angiografie se také používá metoda zvaná indocyaninová angiografie, neboť dokáže zobrazit chorioideální cirkulaci. Díky tomu můžeme zobrazit i okultní CNV. Indocyaninová zeleň je organická krystalická látka, která je rozpustná ve vodě. Jejím naředěním sterilní vodou o pH mezi 5,5–6,5 získáme barvicí roztok, který je však nestabilní a během 10 hodin se indocyaninová zeleň rozloží. Pokud bychom zeleň rozředili fyziologickým roztokem, došlo by k jeho vysrážení. Indocyaninová zeleň se intenzivně váže na plazmatické bílkoviny. Volně v plazmě se tedy pohybují asi

2 % barviva. Barvivo se vylučuje pomocí ledvin, a to v nezměněné podobě. [3; 4; 13]

Vyšetření se provádí podobně jako FA. Roztok indocyaninové zeleně se aplikuje intravenózně o objemu 5 ml, ve kterém je rozpuštěno asi 25 mg barviva. Doporučuje se poté ještě rychle podat 5 ml fyziologického roztoku intravenózně. U pacientů se silně pigmentovaným fundem lze aplikovat dvojitou dávku barviva, tedy 50 mg. Excitační světlo se blíží oblasti červeného světla a emitované světlo se nachází v ještě vyšších vlnových délkách. Díky tomu můžeme sledovat chorioideální proudění i přes krvácení, depozita, nahromadění pigmentů, serózní tekutinu a také přes lipidy. Oční barviva melanin a xantofyl totiž nepohlcují infračervené světlo, které pronikne i při krvácení, protože není pohlcováno hemoglobinem. Po injekci barviva začínáme ihned snímat. Chorioideální *flush* zachycujeme hned v prvních sekundách po podání látky. Jedná se o zobrazení postupného přitékání barviva, které nastává ihned po jeho podání. Střední fáze snímáme v 5.-10. minutě a pozdní fáze po 20.-40. minutě. [3; 4]

Indocyaninová angiografie se v současné době nejčastěji provádí pomocí fundus kamery s možností digitálního záznamu. Další možností je videoangiografie, která zaznamenává průběh celého vyšetření. V minulosti byl používán fotografický film, který ale neměl dostatečně citlivé zobrazení. Také od používání citlivé infračervené videokamery a videokazety se již ustoupilo díky technickému pokroku. [4]

Jak již bylo výše uvedeno, indocyaninová angiografie se od fluorescenční angiografie liší tím, že zobrazuje proudění v chorioideálních cévách. Během vyšetření můžeme pozorovat, že se tyto cévy plní o něco dříve než sítnicové cévy, neboť do nich proudí krev z ciliárních tepen, přičemž krev urazí kratší cestu než krev jdoucí do sítnicových tepen. Je anatomicky dáno, že krev nejprve putuje do chorioideálních

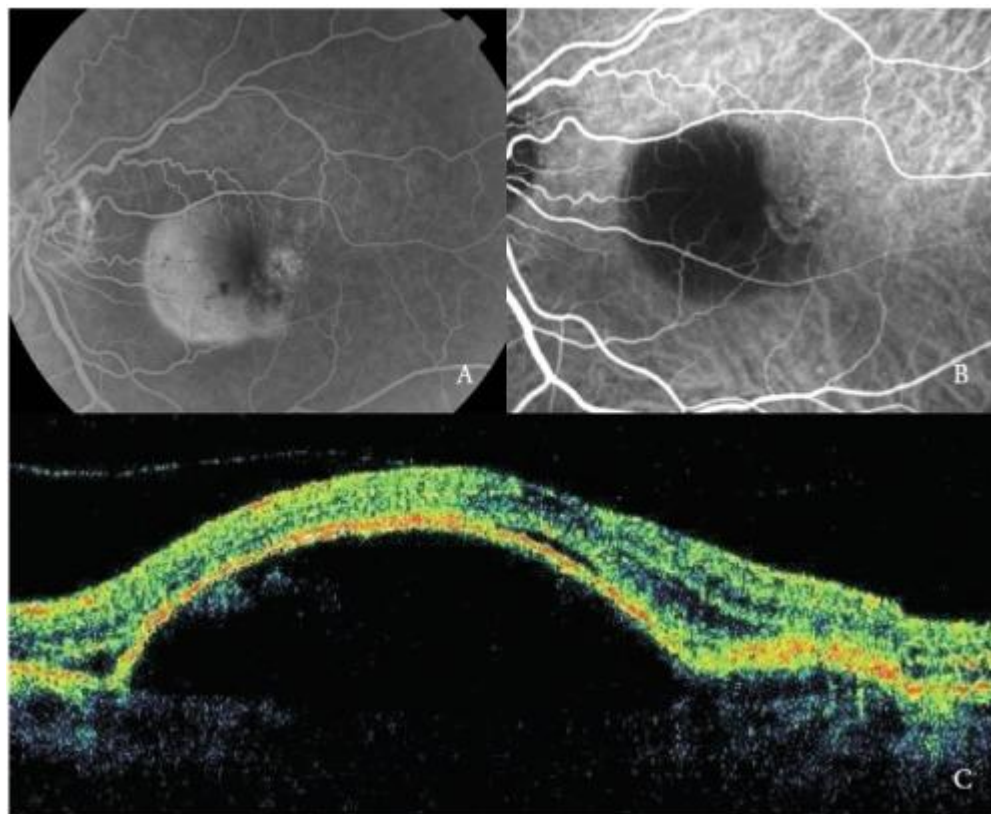
tepen, následně do kapilár a poté do venózních systémů choriokapilaris. Tento proces u zdravého jedince trvá pouze pár sekund. U starších jedinců je však plnění cév pomalejší, a to z důvodu aterosklerotických změn. Toto proudění je třeba dobře pozorovat, aby se dalo určit, které cévy neovaskulární membrány jsou přívodné a odvodné. Toto zjištění má vliv na vhodně zvolenou léčbu. [4; 13]

Na snímcích z vyšetření můžeme pozorovat hyper nebo hypofluorescenci. Hyperfluorescence je nejčastěji způsobena prosakováním z novotvořených cév nebo se při atrofii žilnatky projeví jako přenesená fluorescence. Naopak hypofluorescence se projevuje nejčastěji z důvodu špatného plnění cévního systému chorioidey, blokádou způsobenou krvácením, jizvením nebo hyperpigmentací. [4]

CNV se na ICGA zobrazí ve dvou typických projevech. Prvním je tzv. *hot spot*, což je ohraničené ložisko intenzivní hyperfluorescence o ploše ne větší než jeden disk. Je to známka vysoce aktivní CNV, což můžeme poznat již v počátečních fázích angiografie jako hyperfluorescenci. *Hot spot* je typický pro malé, ale velmi aktivní okultní CNV, což je z prognostického hlediska nepříznivé. Dalším projevem je tzv. *Plaque* (plak). Jedná se o širší plošnou hyperfluorescenci, která má příznivější prognózu než předchozí projev, protože je známkou pomalého růstu CNV. Plak obsahuje v prostoru pod RPE tenkou vrstvu fibrovaskulární sítě. Objevuje se ve dvou formách, a to jako plak s jasně definovanými okraji, těch se vyskytuje asi 40 %. Druhá forma se nazývá plak s neostře definovanými okraji. Toto nejasné ohraničení je způsobeno velmi nízkou aktivitou CNV. Klasická forma CNV se na ICGA z důvodu většího vázání barviva na plazmatické bílkoviny neprojevuje příliš výraznou hyperfluorescencí jako na FA, ale vyznačuje se přesným ohraničením již v časných fázích ICGA, které se postupně do pozdních fází zesiluje. Plak i *hot spot* se vyskytují jak samostatně, tak i společně. V diagnostice je pak zastoupen u 69 % okultních CNV, *hot spot* ve 29 % a oba dva projevy u 8 %. [3; 4]

Okultní CNV bez serózní ablace se projevuje postupně zesilující hyperfluorescencí s nepravidelným okrajem. Je zastoupena u 2/3 okultních membrán. Okultní CNV se serózní ablací RPE představuje zbývající 1/3 okultních membrán. Projevuje se jako hyperfluorescence v rozsahu membrány a v oblasti serózní ablace mírnou hypofluorescencí. [4]

Pro správnou diagnostiku nestačí provést pouze indocyaniovou angiografii, vždy je třeba spojit výsledky z biomikroskopického vyšetření fundu, FA, ICGA a optické koherentní tomografie, které se budeme věnovat v další podkapitole. [4; 6]

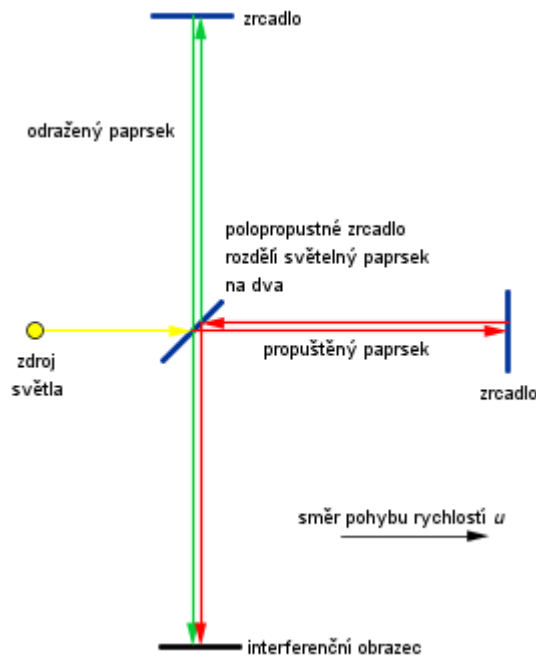


Obr. 11 A) Fluorescenční angiografie, B) Indocyaniinová angiografie, C) Optická koherentní tomografie [15]

3.6 Optická koherentní tomografie (OCT)

Optická koherentní tomografie je poměrně nová vyšetřovací metoda. Do klinické praxe se dostala až v roce 1997 a v průběhu let se osvědčila jako teď již nepostradatelná součást vyšetření sítnice. Jedná se o neinvazivní, bezkontaktní a transpupilární vyšetření. OCT je analogií ultrazvukového A-scanu, který pomocí ultrazvuku zobrazuje řezy sítnicí. Nepoužívá se však ultrazvuk, ale infračervené světlo, které není ve viditelném spektru, zornice se tedy při vyšetření nemusí bezpodmínečně rozkapávat léčivý. Přístroj je založen na principu Michalsonova interferometru, kde je vyslán paprsek o určité vlnové délce a měří se časový rozdíl v odražení kontrolního paprsku a paprsku odraženého od jednotlivých vrstev sítnice. Výhodou tohoto vyšetření je objem výsledných dat, kdy získáme přehled o sítnici nejen v řezech, ale i v rovině. U starších přístrojů se používalo přibližně 200 řezů sítnicí, v dnešní době lze vyhodnotit

20 až 25 tisíc A-scanů. Data jsou vyhodnocována přes počítač, z čehož plyne výhoda možnosti srovnání stavu při následných kontrolách s předchozím stavem. Toto vyšetření je založeno na detekci paprsku odraženého od struktur sítnice, je také limitováno například zkalením sklivce, krvácením či zakalením čočky. Dalším omezujícím faktorem může být spolupráce pacienta, refrakční vada, porucha slzného filmu a u starších přístrojů i šíře pupily. Je známo, že při refrakční vadě nad -16 D je kvůli delšímu bulbu nesnadné získat kvalitní scany. [3; 4]



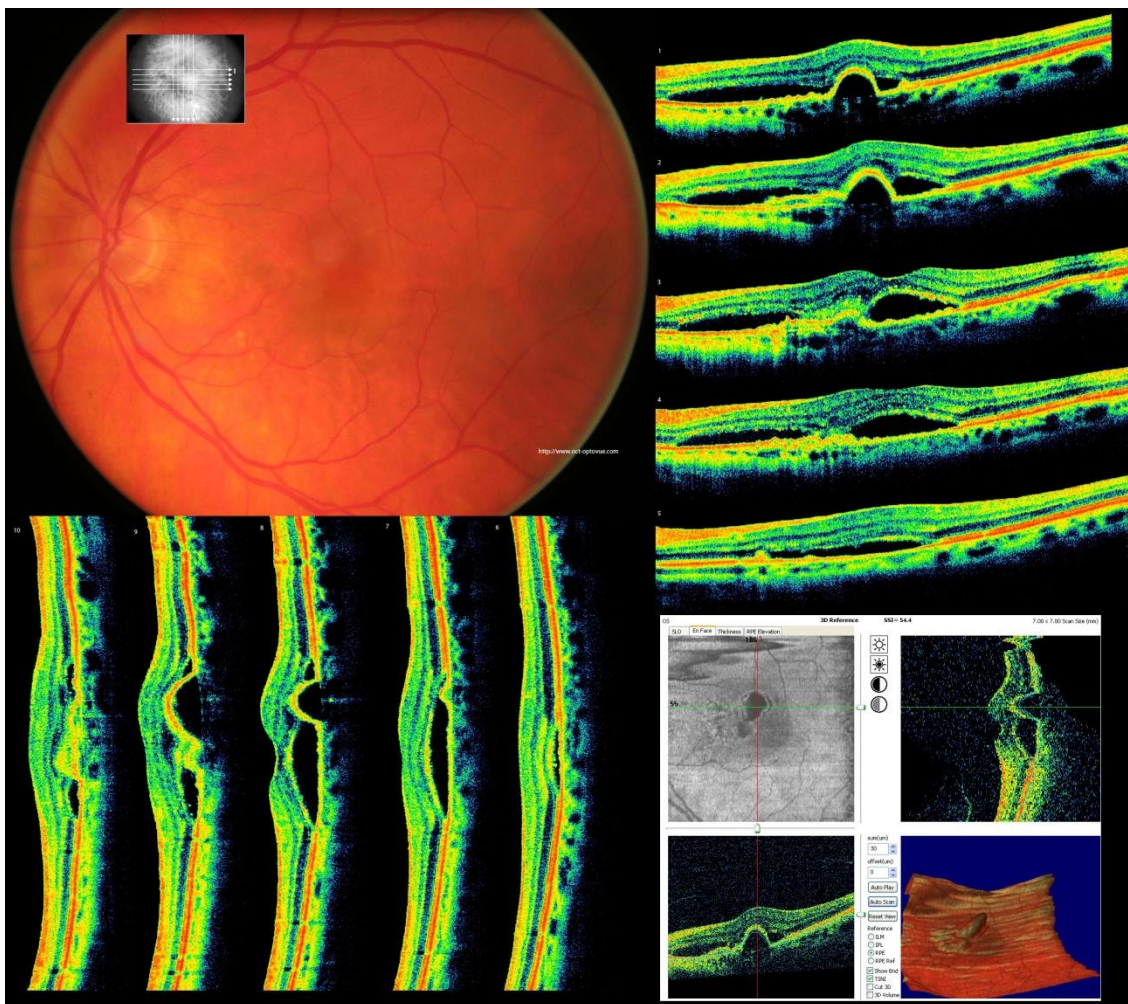
Obr. 12 Schéma Michelsonova interferometru [16]

Drúzy se na OCT zobrazí jako ztluštění a nepravidelnost ve vrstvě RPE, viz obr. 6 v kapitole 2.2. Podle typu drúz lze pozorovat drobná zvlnění RPE, až téměř elevaci. Také podle odrazivosti můžeme rozlišit měkké či splývající drúzy, které jsou hyporeflexivní, nebo drobnější tvrdé drúzy, které bývají více reflexivní. [4]

Pro suchou formu VPMD je typická atrofie sítnicových vrstev, což se projeví jako snížení výšky sítnice. Dalším typickým projevem jsou nepravidelnosti v linii RPE, slabší reflexivita jednotlivých vrstev sítnice, ale zvýšená odrazivost živnatky pod porušenou vrstvou RPE. [4]

U vlhké formy je typickým úkazem kumulace tekutiny, změny RPE, prorůstání neovaskulární membrány a také jizvení. Změny RPE představuje rozpad nebo trhlina RPE. Ablaci retinálního pigmentového epitelu můžeme pozorovat jako „bublínku“

či „vlnku“ opticky neblokující světlo do dalších vrstev uložených hlouběji, a to u serózní ablace. Naopak hemoragická ablace se projevuje jako stín, na OCT se tedy nezobrazí podložní vrstvy. Projevem přítomnosti CNV je právě zmíněná hemoragická ablace. CNV lze podle OCT velice snadno rozdělit na jednotlivé typy. Klasická CNV se projevuje jako ložisko smíšené reflexivity nad RPE. Míra aktivity a délka trvání CNV je odpovědná za rozrušení jednotlivých vrstev nad RPE a také na výskytu otoku, cysta porušení vrstevnatého uspořádání sítnice. Plastická ablace RPE je typická pro okultní CNV, přičemž samotná CNV se může, ale nemusí zobrazit a ani vrstvy nad ablací se nemusí jevit jako výrazně porušené. U smíšeného typu se projevují jak projevy klasické, tak okultní CNV. Projevem disciformní jizvy je atrofie sítnice s makrocystickou přestavbou nebo velkou serózní ablací. [4]



Obr. 13 Exsudační VPMD s CNV [17]

3.7 Další vyšetření

Mezi další vyšetření se řadí vyšetření kontrastní citlivosti, které slouží jako ukazatel obtíží v běžném životě u pacientů s VPMD. V běžném životě jsou rozlišovány převážně objekty o nízkém kontrastu, což neodpovídá vyšetření vizu, kde se používá vysokého kontrastu. Kontrastní citlivost nám tedy udává schopnost rozlišení oka při různých kontrastech a prostorových frekvencích. Vyšetření se provádí na Pelliho-Robsonových tabulích, které jsou tvořeny 8 řádky po 6 znacích s postupným snižováním kontrastu směrem dolů. Používají se Sloanova bezpatková písmena. [4]

4 Léčba VPMD

V současné době neexistuje léčba suché formy VPMD. Lze pouze zpomalit rozvoj onemocnění pomocí výživových doplňků. Naopak při vlhké formě VPMD je možné stanovit terapii, která odpovídá poškození sítnice. Jedná se ale o léčbu, která nikdy nevrátí zrak úplně, pouze se zachová zraková ostrost na dosavadní úrovni nebo se mírně zlepší. Úplné vyléčení není možné z důvodu, že hlavním spouštěčem onemocnění je pokročilý věk a s ním související postupné stárnutí a oslabování těla. V buňkách RPE se začne hromadit protein lipofuscin, označovaný taktéž jako protein stárnutí. Tento protein se v buňkách RPE vyskytuje v těle již ve stáří 10 let, ale zaujímá pouze 1 % objemu buňky RPE, přitom v 90 letech je jeho objem 19 %. Lze tedy vyvodit, že s každou další dekádou obsah lipofuscinu stoupá přibližně o 1 %. Lipofuscin se většinou kumuluje i v dalších tělních buňkách, jako jsou například jaterní, svalové, mozkové a také buňky myokardu. Vzhledem k rozvoji VPMD nás ale nejvíce zajímá jeho výskyt v RPE. V lipofuscinu se nachází molekuly A3E, které spolu s ozářením modrým spektrem světla vytváří volné kyslíkové radikály, které jsou pro buňku velice toxické a způsobují její buněčnou smrt (apoptózu). Takto způsobená apoptóza se označuje jako oxidativní stres. [3; 4; 12]

4.1 Fotodynamická terapie (PDT)

Tato léčebná metoda je v poslední době spojována s aplikací Anti-VEGF látek, které budou popsány v kapitole 4.4. Jak bylo výše řečeno, tato terapie se používá při vlhké formě VPMD. Jde o léčebný zákrok se selektivní destrukcí zaměřenou na léčbu subretinální neovaskulární membrány. Léčebný účinek je nejlepší u klasické formy CNV. [4; 7]

Celý princip spočívá v intravenózní aplikaci verteporfinu, což je barvivo ze skupiny porfyrinů, které se naváže na lipoproteiny v krevním oběhu a poté se tyto proteiny i s verteporfinem naváží na lipoproteinové receptory v CNV, kde je výskyt těchto receptorů vyšší. Následně se sítnice ozáří diodovým laserem o vlnové délce 689 nm, což vyvolá chemickou reakci, přičemž energie laseru je pod prahem koagulace. Chemickou reakcí se uvolní aktivní formy kyslíku a volné radikály. Tím dosáhneme trombotického uzávěru v novotvořených cévách v CNV a postupně k jejich ústupu. Zároveň však není poškozena sítnice. [3; 4; 6]

Před PDT je třeba provést fluorescenční angiografii, aby bylo možno určit velikost stopy laseru. Laser by měl pokrývat celou CNV a ještě o 1 mm přesahovat její okraj. Z důvodu aktivity CNV je třeba dodržet mezi FA a PDT odstup maximálně 7 dní. Dále je nutné správně určit aplikovanou dávku verteporfinu. Dávka se určuje podle normy, která udává, že na 1 m² pacienta je třeba použít 6 mg barviva. Hodnoty se pro každého pacienta určují vždy individuálně a vypočítají se dle jeho hmotnosti a výšky. [4] Dávku lze také určit podle hmotnosti pacienta, kde se udává 6 mg na 1 kg. [6] Dávku je třeba doplnit 5% glukózou, aby vznikl roztok složený z verteporfinu a 5% glukózy o objemu 30 ml. Tato směs se intravenózně aplikuje po dobu 10 minut a poté následuje 5minutová přestávka. Samotné ozáření diodovým laserem se provádí 15 minut od začátku podávání léčiva. Ozáření trvá celkem 83 sekund. Po léčebném ozáření dostane pacient ochranné brýle, které nosí následných 48 hodin. Zároveň je poučen o tom, že z důvodu přítomnosti fotosenzitivní látky v jeho těle by se neměl dalších 48 hodin pohybovat v místech s vysokým světelným zdrojem. Což znamená, že v dané době by neměl navštěvovat solárium, podstupovat zákrok u stomatologa a měl by se vyvarovat i slunění. Po 3 měsících se provádí kontrolní FA, kterou se zjišťuje, je-li CNV aktivní. Pokud je i po zákroku stále aktivní, provádí se další PDT, a to tolikrát, dokud neustane aktivita CNV a na FA se již nezobrazuje průsak barviva z membrány. Ve většině případů se léčba opakuje třikrát během prvního roku, během druhého roku pouze dvakrát a ve třetím roce léčby jen jednou. Správně provedenou PDT se u pacienta stabilizuje vizus a v některých případech se i mírně zlepšuje. [4; 6]

4.2 Transpupilární termoterapie (TTT)

Transpupilární termoterapie je léčebná metoda zaměřená na okulní CNV. S rozvojem aplikace Anti-VEGF se od ní však ustupuje, neboť léčba pomocí Anti-VEGF je účinnější. Léčebný účinek spočívá v uzavření cév v CNV a tím k její regresi. Používá se při tom diodový laser se stopou o velikosti 0,5-3 mm a s infračerveným světlem o vlnové délce 810 nm s podprahovou energií, což znamená, že se sítnice zahřívá pouze natolik, aby nedošlo k porušení fotoreceptorů. Zahřátí je podpořeno delší dobou ozáření sítnice laserem, a to po dobu 60 sekund. Výhodou tohoto laseru je také, že se záření absorbuje nejvíce v melaninu RPE, naopak v xantofylu a hemoglobinu se nevychyťává. Lze tedy léčit CNV i přes tenkou vrstvu subretinálního krvácení. Další výhodou je průchod paprsku přes zkalení očních medií, což u starších lidí představuje šedý zákal. Jak bylo výše řečeno, sítnice se zahřívá,

a to na teplotu 41-44 °C, čímž dochází k uzavření cév CNV a jejímu jizvení. Uzávěr cév je způsoben vyšší přilnavostí krevních destiček k endotelu cév. TTT lze opakovat, ale nejdříve po měsíci s tím, že velikost stopy laseru i hodnota jeho energie zůstává stejná. Opakování TTT se však provádí pouze přibližně u třetiny pacientů. U 60 % pacientů je po dvouletém odstupu stav sítnice stabilizován a exsudativní změny se již v makule nevyskytují. Stabilizace zrakové ostrosti nebo její mírné zlepšení byly ale prokázáno pouze u 37 % pacientů, proto TTT v dnešní době stojí v pozadí ostatních léčebných metod, jako je například PDT. [3; 4; 7]

4.3 Laserová fotokoagulace termálním laserem

Jde o léčebnou metodu, kdy se provádí ošetření klasické CNV pomocí laseru. Nejvíce se využívá červené světlo kryptonového laseru a selektivní zelený paprsek argonového laseru. U červeného světla argonového laseru se paprsky absorbují nejvíce v RPE a cévnatce, naopak v očních mediích a xantofylu se téměř neabsorbují. Zelený paprsek argonového laseru má lepší vlastnosti než jeho plné světlo, zato se ale absorbuje v hemoglobinu. Také v očních mediích a xantofylu má malé procento absorpce. [4]

Fotokoagulace termálním laserem není léčbou první volby u membrán umístěných pod foveou (subfoveolární), ale u membrán umístěných mimo foveu (extrafoveolární) je léčba celkem úspěšná. Proces spočívá v tom, že pomocí fluorescenční angiografie stanovíme okraj CNV, který se obkrouží překrývajícími se stopami. Stopy mají velikost 200 µm, působí nejméně 0,2 sekundy a intenzita je nastavena, aby laser způsoboval bělavou stopu na sítnici, tj. léze. Tyto léze překrývají okraj CNV ještě o 100 µm. Poté se ošetří samotná plocha CNV stopami o velikosti 200-500 µm po dobu 0,5-1 sekundy. Je třeba velké obezřetnosti, pokud se ošetřuje CNV v blízkosti fovey a papily, neboť působením laseru je poškozena nejen cévnatka, ale i RPE a fotoreceptory. [3; 4]

Vznik centrálního výpadku zorného pole u ošetření subfoveolárních CNV vnímá pacient negativně, ale je prokázáno, že u neléčeného oka je stav po dvou letech daleko horší. Zraková ostrost je nižší než u oka ošetřeného a také velikost skotomu je větší. [3]

4.4 Léčba pomocí Anti-VEGF

Již před objevem VEGF molekuly se předpokládalo, že existuje faktor ovlivňující novotvorbu cév. VEGF se fyziologicky vyskytuje v oku a dalších částech těla. V sítnici a chorioideji však hraje velmi důležitou roli v rozvoji vlhké formy VPMD, kde je jeho

výskyt vyšší než za fyziologického stavu. VEGF napomáhá rozvoji neovaskulární membrány a zvyšuje propustnost cév. Za normálního stavu je produkován RPE a udržuje cévní systém v rovnováze, aby chorioideou proudila krev s dostatkem živin a kyslíku. Molekula VEGF patří mezi peptidy a má své izoformy, přičemž každá má odlišnou funkci. V rámci VPMD je nejvýznamnější izoforma 165, která způsobuje patologickou novotvorbu cév v oku. Isoforma 121 je významná zase pro obnovu cévního systému za fyziologického stavu. Molekuly anti-VEGF zastavují novotvorbu cév a tím dochází k ústupu novotvořených cév v CNV, což následně umožňuje stabilní i zlepšenou zrakovou ostrost. [3; 4; 6]

Pegaptanib (Macugen) je první anti-VEGF molekulou. Funguje na principu pevné vazby k izoformě 165 a tím zabraňuje molekulě VEGF navázat se na receptor a způsobit patologickou neovaskularizaci. Naopak na izoformu 121 se neváže a tím tedy neovlivňuje fyziologickou obnovu cévního systému choriokapilaris. Aplikace pegaptanibu se provádí pomocí intraokulární injekce s obsahem 0,3 mg léčebné látky, což je dostačující dávka. Bylo zjištěno, že vyšší dávka nepřináší větší účinek léčby. Místo vpichu by mělo být vzdáleno 3,5-4 mm od limbu rohovky směrem k zadnímu pólu bulbu. Léčebná injekce by se měla opakovat po 6 týdnech, a proto by se mělo místo vpichu měnit. Kladný účinek pegaptanibu se projevil u všech pacientů nezávisle na velikosti CNV a zrakové ostrosti. Zlepšení stavu se projeví už po 6 týdnech. [4; 7]

Bevacizumab (Avastin) je další molekulou s anti-VEGF účinky. Pomocí zvířecích modelů bylo předpokládáno, že léčba bevacizumabem nebude příliš účinná z důvodu velikosti jeho molekuly. Jedná se totiž o velké molekuly, přístup přes vnitřní limitující membránu a vnitřní plexiformní vrstvu je znesnadněn. Nicméně v praxi se zjistilo, že léčba bevacizumabem je úspěšná a pozitivně ovlivňuje zmenšení CNV. Tento paradox byl způsoben rozdílnou strukturou sítnice primátů, na kterých bylo prováděno testování, a na rozdílné dávce léčiva. V klinické praxi byly aplikovány dávky o velikosti 1,25-2,5 mg, přičemž v preklinických studiích jedna dávka odpovídala pouze 25 µg. Nitrooční injekce se aplikuje průměrně 2,6x, aby bylo dosaženo stabilizace nebo zlepšení stavu sítnice. Jedná se o resorpci tekutiny uložené pod sítnicí, zmenšení makulárního otoku a útlum aktivity CNV. [4; 7]

Další anti-VEGF molekulou je ranibizumab (Lucentis). Jedná se o látku humanizovanou, což umožňuje lepší toleranci a téměř žádné lokální ani celkové

nežádoucí účinky. Bylo zjištěno, že celá molekula anti-VEGF neprochází sítnicovými strukturami. Původní látka bevacizumab byla tedy modifikována pouze na její aktivní vazebný fragment. Zmenšením molekuly se zmenšila i její molekulová hmotnost na třetinu. Průchod protilátky tedy není brzděn její velikostí. Ranibizumab se váže na VEGF-A molekuly snadněji a 5-20x pevněji než bevacizumab. Aplikace se provádí také formou nitrooční injekce, kde místo vpichu je 3,5-4 mm od limbu. Jedna dávka představuje 0,5 mg, což odpovídá objemu 0,05 ml. Léčba začíná třemi po sobě jdoucími injekcemi, mezi kterými je odstup 1 měsíc. Poté následuje období, kdy se kontroluje zraková ostrost na ETDRS optotypech 1x za měsíc a udržuje se stav pomocí injekcí, které se aplikují 1x za 3 měsíce. Pokud poklesne zrakové ostrosti o 5 a více znaků na ETDRS optotypu, opakuje se léčba s tím, že mezi jednotlivými aplikacemi léčiva nesmí být menší časový odstup než 1 měsíc. [4; 7]

Nově od roku 2014 se používá přípravek s označením Eylea. Jedná se o VEGF-trap molekulu s podobným účinkem, jako ranibizumab. Aplikace se provádí formou nitrooční injekce. Aplikační schéma je podobné jako u ranibizumabu. Začíná se jednou dávkou za měsíc po dobu tří měsíců. Následuje udržovací období, kde stačí aplikovat jednou za dva měsíce. [18]

Nitrooční injekce a léčba pomocí anti-VEGF je poměrně bezpečná. Stále je ale riziko komplikace, a to především endoftalmitida způsobená zanedbáním aseptických podmínek při injekci. Dalším vedlejším účinkem je zvýšení nitroočního tlaku nad 23 torrů, které však většinou přetrvává pouze 30 minut od aplikace a lze tento stav upravit antiglaukomatiky. Mezi další komplikace patří katarakta. Mohou se také vyskytovat trhliny RPE, ale spíše až s odstupem času po injekci. Trhliny jsou nejspíše způsobené zmenšováním CNV, které napíná RPE. Krvácení se objevuje velmi sporadicky, ale může souviset s trhlinou RPE, což způsobí významné snížení zrakové ostrosti. Všechny komplikace se objevují zřídka a léčebný účinek anti-VEGF preparátů stále převažuje nad negativy. [4; 7]

4.5 Doplnky stravy

Jak bylo výše řečeno, léčba suché formy VPMD neexistuje. Nicméně lze oddálit progresi vlhké formy VPMD pomocí směsi antioxidantů a zinku. Jedná se o vitamín C, který se vyskytuje ve vysoké koncentraci ve sklivci, odkud proniká do prostoru sítnice. Také vitamín E je silným antioxidantem, jehož nedostatek vede k degeneraci sítnice.

Zeaxantin a lutein patří do skupiny karotenoidů, které fungují jako vychytávače volných radikálů. Směsí těchto látek lze snížit oxidativní stres a tím chránit sítnici. [4; 6]

4.6 Ostatní léčebné metody

Dalším způsobem léčby je chirurgické odstranění CNV, což je náročný operační zákrok jak pro pacienta, tak pro operátora. U VPMD není prováděno příliš často, neboť jsou k dispozici šetrnější a vhodnější léčebné postupy. Jedná se o retinotomii, při které je odstraněna CNV. Další metodou je náhrada RPE pomocí štěpu zdravého RPE s chorioideou. Možná je také transplantace RPE nebo pigmentového epitelu duhovky, tyto transplantáty ale mohou být tělem odmítnuty anebo je jejich funkce omezená. Transplantace RPE je zatím pouze zkoumána v klinických studiích a v praxi se neprovádí. Klinické studie se také zabývají translokací makuly, což je snaha posunout RPE vůči sítnici tak, aby byla makula na zdravém RPE. Také byla stanovena radioterapie VPMD, jejíž hlavní myšlenkou je, že po ozáření dojde ke zničení CNV, což je způsobeno přítomností makrofagu v CNV a tím vznikne i zánět. Ozářením dojde k zastavení tohoto zánětu a tedy i aktivity CNV. Dalším důsledkem ozáření je atrofie nově vytvořených cév. [4]

Závěr

Věkem podmíněná makulární degenerace způsobuje nezvratné poškození zraku. Počet nemocných se bude postupně zvyšovat. Hlavním záměrem mé práce bylo představit dané onemocnění a zpracovat toto aktuální téma. Ve světě není sjednoceno hodnocení slabozrakosti a slepoty, což znamená, že péče o postižené se liší a mnohdy nedostačující. Je nutné dodat, že anti-VEGF léčba, která je dnes neužívanější, je finančně velice náročná. Pacienti tedy musí striktně splňovat dané podmínky, aby jim byla léčba hrazena ze zdravotního pojištění. Pokud tyto podmínky nesplňují a chtějí pokračovat dále v léčbě, musí se omezit ve svém životě, aby byli schopni léčbu zaplatit. Je-li tato léčba neúspěšná, může se pacientův psychický stav velice zhoršit.

Na začátku práce jsem upřesnila umístění sítnice v bulbu. Následně byla sítnice podrobně popsána včetně cévního zásobení a topografie. V další kapitole jsem představila věkem podmíněnou makulární degeneraci, její vliv na oční pozadí a faktory, které ovlivňují její vznik. Ve třetí kapitole pojednávám o možnostech vyšetření pacientů s tímto onemocněním a o zhodnocení poškození sítnice. Poslední kapitolu jsem vymezila pro možnosti léčby VPMD. V současné době nemůžeme zcela vyléčit následky VPMD. Z tohoto důvodu je nutné rozšiřovat informovanost o VPMD. Včasné odhalení tohoto onemocnění a jeho následná léčba je benefitem pro nemocného.

Seznam použité literatury

- [1] ČIHÁK, Radomír. *Anatomie 3. 2., upr. a dopl. vyd.* Praha: Grada, 2004, 673 s. ISBN 80-247-1132-X.
- [2] NOVOTNÝ, Ivan a HRUŠKA, Michal. *Biologie člověka. 3., rozš. a upr. vyd.* Praha: Fortuna, 2002, 239 s. ISBN 80-716-8819-3.
- [3] KUCHYNKA, Pavel. *Oční lékařství. 1.vyd.* Praha: Grada, 2007, [40], 768 s. ISBN 978-802-4711-638.
- [4] KOLÁŘ, Petr. *Věkem podmíněná makulární degenerace. 1. vyd.* Praha: Grada, 2008, 148 s. ISBN 978-802-4726-052.
- [5] KVAPILÍKOVÁ, Květa. *Anatomie a embryologie oka: učební texty pro oční optiky a oční techniky, optometristy a oftalmology. 1. vyd.* Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně, 2000, 206 s. ISBN 80-701-3313-9.
- [6] KANSKI, Jack J. *Clinical ophthalmology: a systematic approach. 6th ed.* New York: Butterworth-Heinemann/Elsevier, 2007, vii, 931 p. ISBN 00-804-4969-7.
- [7] Česká vitreoretinální společnost. [Online] © 2006 Česká vitreoretinální společnost, 13. 05. 2008. [Citace: 29. 03. 2014.] Dostupné z: <http://www.cvrs.cz/vpmd-guidelines.php>.
- [8] STUDNÍČKA, J. Věkem podmíněná makulární degenerace. *Interní medicína pro praxi.* 2008. 10, č. 5, s. 240-244.
- [9] KNOT, Jaroslav. Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) – možnosti terapie. [Online] 2014. [Citace: 30. 03. 2014.] Dostupné z: http://www.4oci.cz/vekem-podminena-makularni-degenerace-vpmd-moznosti-terapie_4c513.
- [10] Sally BLACKMORE-WRIGHT, Mark A. GEORGESON, Stephen J. ANDERSON, Denis G. PELLI. Enhanced Text Spacing Improves Reading Performance in Individuals with Macular Disease. [Online] 11. 11. 2013. [Citace: 31. 03. 2014.] vol. 8, issue 11, e80325-. Dostupné z: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0080325>.

[11] Precision Vision. [Online] © 2014 Precision Vision. [Citace: 20. 4. 2014.] Dostupné z: http://precision-vision.com/index.cfm/product/88_43/3-meter-2000-series-revised-etdrs-chart-3.cfm.

[12] degeneracemakuly.cz. [Online] © 2008. [Citace: 31. 03. 2014.] Odborný garant webu: MUDr. Leoš Rejmont. Dostupné z: <http://www.degeneracemakuly.cz/info@vpmd.cz>.

[13] ROZSÍVAL, Pavel. *Oční lékařství*. Vyd. 1. Praha: Karolinum, 2006, 373 s. ISBN 80-246-1213-5.

[14] Yasser. M. Elshatory. EyeWiki. [Online] 26. 08. 2012. [Citace: 31. 03. 2014.] Dostupné z: http://eyewiki.aao.org/File:Classic_CNVM_panel.jpg.

[15] www.amdbook.org. *The most updated clinical and scientific information about the treatment of AMD: Age-related macular degeneration*. [Online] Copyright 2010 GER GROUP. [Citace: 20. 4. 2014.] Dostupné z: <http://www.amdbook.org/content/figure-1-vascularized-ped-choroidal-neovascularization>.

[16] Technomania. *Edutorium*. [Online] Copyright (c) 2008 Techmania. [Citace: 20. 4. 2014.] Dostupné z: http://www.techmania.cz/edutorium/art_exponaty.php?xkat=fyzika&xser=6d6f6465726eed2066797a696b61h&key=812.

[17] MURATET, Dr. Jean-Michel. Optical Coherence Tomography. *Druses maculaires*. [Online] 2008-2014. [Citace: 30. 03. 2014.] Dostupné z: <http://www.oct-optovue.com/images/drusen-retinopathy.jpg>.

[18] European medicines agency. [Online] © 1995-2014 EMA. [Citace: 28.4.2014.] Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf

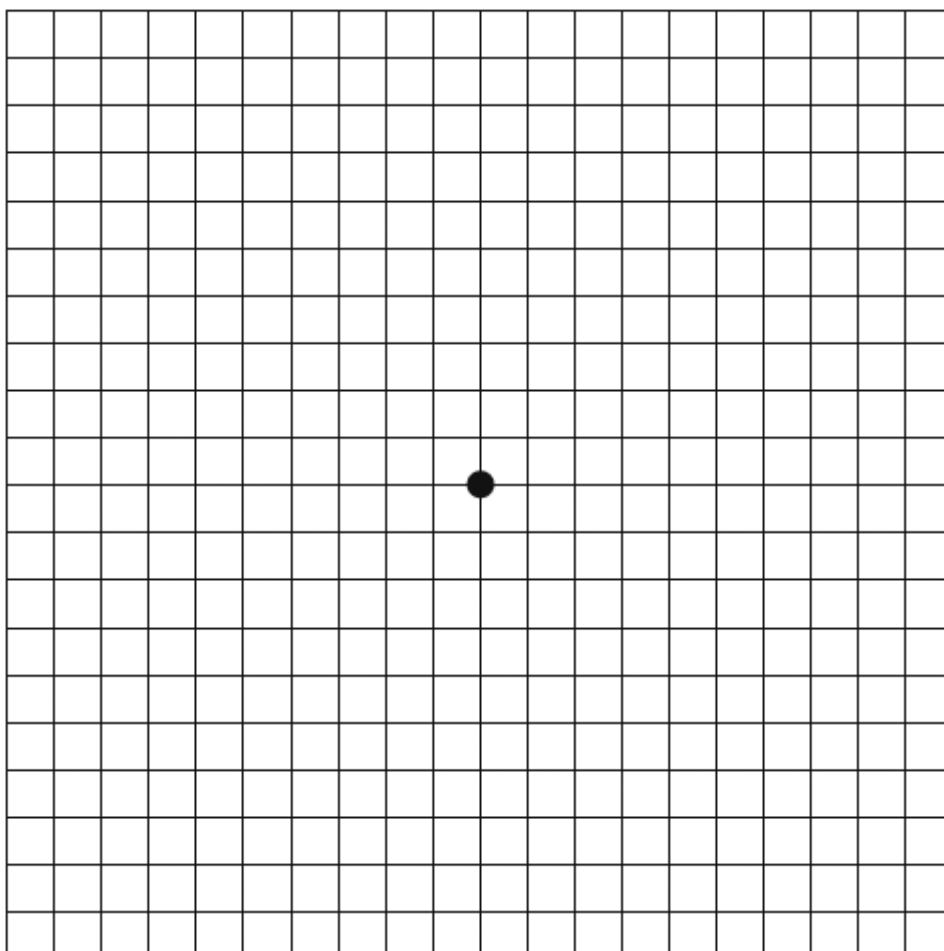
Seznam použitých zkratek

CNV	chorioideální neovaskulární membrány
DM	diabetes mellitus
FA	fluorescenční angiografie
ICGA	indocyaninová angiografie
OCT	optická koherentní tomografie
PDT	fotodynamická terapie
RPE	retinální pigmentový epitel
TTT	transpupilární termoterapie
VEGF	vaskulární endotelový růstový faktor
VPMD	věkem podmíněná makulární degenerace

Přílohy

Příloha 1

Amslerova mřížka



[12]