

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO V OLOMOUCI
KATEDRA OPTIKY

**DIAGNOSTIKA A LÉČBA
RETINOPATIE NEDONOŠENÝCH**

Bakalářská práce

VYPRACOVAL:

Michal Wunsch

Obor 5345R008 OPTOMETRIE

Studijní rok 2018/2019

VEDOUCÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

MUDr. Juraj Šimičák

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně pod vedením MUDr. Juraje Šimičáka za použití literatury uvedené v závěru práce.

V Olomouci dne

.....

Michal Wunsch

Poděkování

Tímto bych chtěl poděkovat MUDr. Juraji Šimičákovi za odborné vedení, rady a ochotnou spolupráci při vypracování bakalářské práce.

Tato práce byla vytvořena za podpory projektů IGA PřF UP v Olomouci s názvem "Optometrie a její aplikace", č. IGA_PrF_2018_007 a IGA_PrF_2019_005.

Obsah

| | |
|--|-----------|
| 1 Úvod | 1 |
| 2 Sítnice | 2 |
| 2.1 Stavba sítnice | 2 |
| 2.2 Lokalizace a stavba fotoreceptorů | 3 |
| 2.3 Funkce sítnice | 4 |
| 2.4 Významné oblasti sítnice..... | 5 |
| 2.4.1 Papila zrakového nervu..... | 5 |
| 2.4.2 Macula lutea | 5 |
| 2.5 Cévní systém sítnice..... | 7 |
| 2.6 Vývoj sítnice..... | 8 |
| 2.7 Vývoj sítnicových cév..... | 9 |
| 3 Retinopatie nedonošených (ROP) | 9 |
| 3.1 Historie | 10 |
| 3.2 Etiologie a patogeneze | 11 |
| 4 Klasifikace | 12 |
| 4.1 Lokalizace ROP | 12 |
| 4.2 Stádia ROP | 13 |
| 4.3 Plus forma onemocnění..... | 16 |
| 4.4 Pre-plus forma onemocnění..... | 16 |
| 4.5 Agresivní posteriorní forma onemocnění (AP-ROP)..... | 17 |
| 4.6 Průběh regrese ROP | 18 |
| 5 Screening a diagnostika | 18 |
| 5.1 Postup vyšetření..... | 19 |
| 5.2 Moderní metody vyšetření..... | 21 |
| 5.3 Telemedicína..... | 22 |
| 6 WinROP | 22 |
| 6.1 Algoritmus WinROP ve Fakultní nemocnici v Olomouci | 25 |
| 7 Léčba | 27 |
| 7.1 Indikace k léčbě (CRYO-ROP, ETROP) | 27 |

| | |
|--|-----------|
| 7.2 Kryoterapie sítnice | 28 |
| 7.3 Laserová fotokoagulace sítnice..... | 29 |
| 7.4 Porovnání laserové terapie s kryoterapií | 30 |
| 7.5 Injekční Anti – VEGF terapie..... | 30 |
| 7.5.1 Anti-VEGF preparáty | 31 |
| 7.6 Pars plana vitrektomie..... | 32 |
| 8 Závěr | 34 |
| Seznam použité literatury | 35 |

1 Úvod

Retinopatie nedonošených dětí je významnou oční chorobou sítnice nedonošenců, která je stále jednou z nejčastějších příčin slepoty u dětí, za předpokladu, že není včas diagnostikována. Mezi rizikové patří děti, které se narodí před 32. týdnem těhotenství s váhou menší než 1500g. Toto onemocnění není velmi známé mezi laickou veřejností, i když se jedná o nejčastější příčinu trvalé ztráty zraku dětí v Evropě.

Ve své bakalářské práci si kladu za cíl sdělit komplexní informace o průběhu, diagnostice a léčbě retinopatie nedonošených. Na začátku práce popíši anatomii sítnice. Zaměřím se na její vývin, včetně vývoje cév. Pochopení vývoje cév sítnice je důležité pro správnou interpretaci následujících kapitol, kde seznámím čtenáře s historickými poznatky, etiologií, patogenezí a rizikovými faktory vzniku tohoto onemocnění.

V hlavní části své práce se zaměřím na screeningový program nedonošených dětí, který si klade za úkol zachytit onemocnění již v prvotních stádiích, kdy při indikaci správné terapie může zabránit ireverzibilním změnám, které by mohly skončit ztrátou vidění. V rámci této kapitoly rozeberu také moderní screeningové metody, které se snaží omezit počet nutných vyšetření nedonošených dětí. Algoritmus WinROP je jedním z těchto průkopníků moderního screeningu. Má práce obsahuje také vyhodnocení úspěšnosti této metody. Data pro zpracování této části mi byly poskytnuty Oční klinikou ve Fakultní nemocnici Olomouc. Dále uvedu přehled běžně užívaných diagnostických přístrojů a metod, které oftalmologům pomáhají zhodnotit stav sítnice a popřípadě sledovat progresi tohoto onemocnění.

V závěru práce vysvětlím principy jednotlivých metod léčby, jejich indikace a provedu srovnání na základě rešerše studií, které pozitiva a negativa jednotlivých léčebných postupů zkoumaly.

2 Sítňice

Sítňice tvoří vnitřní stěnu oční koule (tunica interna oculi). Jedná se o tenkou blanku narůžovělého zbarvení. Tloušťka sítňice se pohybuje v rozmezí od 0,5 mm do 0,1 mm. Růžové zbarvení způsobuje prosvítající cévňatka, na které sítňice volně leží. K cévňatce je přichycena pouze v místě papily zrakového nervu a Ora serrata. Ora serrata je klikatá linie, která odděluje dvě funkčně odlišné části sítňice. [1; 2]

Sítňice se dělí na část optickou (pars optica retinae), která zajišťuje vidění, a část slepou (pars coeca retinae). Optická část pokrývá celý vnitřní povrch cévňatky a nachází se v oblasti směřující od papily zrakového nervu k Ora serrata. Obsahuje fotoreceptory, které zajišťují převod světelných paprsků na elektrické impulsy, šířící se dále pomocí zrakové dráhy do mozku. Celá tato operace probíhá složitým chemickým procesem. Slepá část sítňice světločivé elementy neobsahuje. Skládá se z dvouvrstevného epitelu a pokrývá vnitřní povrch řasnatého tělíska a zadní plochu duhovky. [1; 2]

2.1 Stavba sítňice

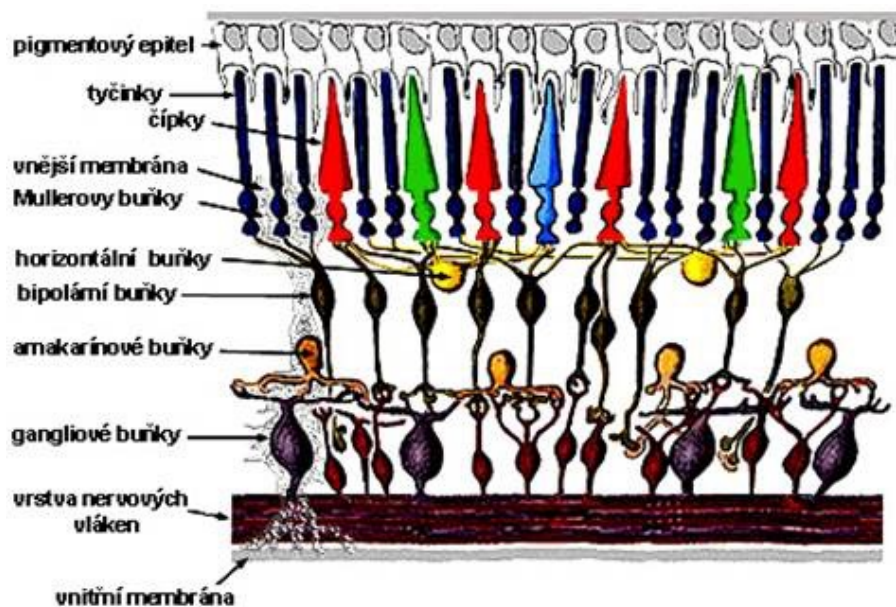
Dle histologické stavby můžeme optickou část sítňice rozdělit na deset vrstev, které postupují od cévňatky a její Bruchovy membrány směrem do nitra oka (obr. 1).

Vrstvy sítňice:

1. Sítňicový pigmentový epitel
2. Vrstva fotoreceptorů (tyčinky a čípky)
3. Membrana limitans externa (vnější limitující membrána)
4. Zevní jádrová vrstva
5. Zevní plexiformní vrstva
6. Vnitřní jádrová vrstva
7. Vnitřní plexiformní vrstva
8. Vrstva gangliových buněk
9. Vrstva nervových vláken
10. Membrana limitans interna (vnitřní limitující membrána).

Sítňicový pigmentový epitel se sice vidění účastní nepřímě, ale vývojově vznikl ze stejného zárodečného listu jako sítňice. Z tohoto důvodu k sítňici patří. Na pigmentový

epitel naléhá vrstva tyčinek a čípků. Vnější limitující membránu tvoří vrstva horizontálně probíhajících výběžků Müllerových buněk, které oddělují vnější a vnitřní část smyslových buněk od zevní jádrové vrstvy, která obsahuje jádra tyčinek a čípků. Zevní plexiformní vrstva obsahuje synapse bipolárních buněk a fotoreceptorů. Ve vnitřní jádrové vrstvě se nachází jádra horizontálních, bipolárních, Müllerových a amakrinních buněk. Vnitřní plexiformní vrstva obdobně jako zevní plexiformní vrstva obsahuje synapse mezi buňkami gangliovými a bipolárními. Na ni navazuje vrstva gangliových buněk, kde neurity těchto buněk tvoří vrstvu nervových vláken, kterých je přibližně 1 milion. Nervová vlákna se sbíhají směrem k papile a tvoří zrakový nerv. Vnitřní limitující membrána tvoří předěl mezi sklivcem a sítnicí. [1; 2]



Obr. 1: Struktura sítnice [3]

2.2 Lokalizace a stavba fotoreceptorů

Sítnice člověka obsahuje přibližně 130 milionů smyslových buněk. Rozdělujeme je dle vzhledu a funkce na tyčinky a čípky. Čípky se nachází primárně v centrální jamce foveoly, kde jich najdeme přibližně 150 tisíc na 1 mm². S přibývajícím vzdáleností od fovey koncentrace čípků klesá a v periferii se jejich počet snižuje na 6-7 milionů, ale přibývá zde tyčinek. [1;2]

Každá tyčinka je složena z vnější a vnitřní části. Vnější část obsahuje fotosenzitivní elementy. Vnější část dělíme na vnější a vnitřní výběžek, kde vnější výběžek je složen z tisíce disků, obsahujících zrakový pigment rhodopsin. Vnitřní výběžek tvoří elipsoid,

v němž nalezneme mnoho tyčinkovitých mitochondrií, jež se podílí na oxidačních procesech. Vnitřní část tyčinky je složena z buněčného jádra, ze kterého vychází nervová vlákna, spojující se s bipolárními buňkami v nitru sítnice. Tyčinky slouží k vidění za horších světelných podmínek, označovány jako vidění skotopické. [1; 2]

Čípky jsou nezbytné pro rozeznávání barev a jemných detailů. Slouží k vidění za denního osvětlení, označovány jako vidění fotopické. Stavbou jsou podobné tyčinkám. Od vnitřní části k vnější se zužují. Tvarem připomínají břichatou láhev, u níž hrdlo představuje vnější část a tělo láhve vnitřní část čípků. V oblasti foveoly se ale tento tvar mění. Čípky se zde ztenčují a přizpůsobují se tak jejich velkému nahuštění na malé ploše. Vnější část čípku se obdobně jako u tyčinky dělí na vnější a vnitřní výběžek. Vnější výběžek obsahuje takéž disky. Avšak zde disky obsahují zrakový pigment jodopsin. Vnitřní výběžek je složen z mitochondrií, kterých je ale přibližně patnáctkrát více, než v tyčinkách. Vnitřní část čípku představuje větší buněčné jádro umístěné v těsné blízkosti vnitřního výběžku a objemnější nervová vlákna napojující se na bipolární buňky. [1; 2]

2.3 Funkce sítnice

Správný přenos elektrochemického signálu ke zpracování do mozkových center zajišťují jednotlivé vrstvy sítnice, které mají přesně definovanou úlohu. Patří mezi ně tyčinky a čípky, které fungují jako detektory citlivé na světelné paprsky. Převod signálu zajišťují bipolární a gangliové buňky. Dále je sítnice doplněna o asociační a podpůrné buňky. [1; 2]

Sítnice je tří neuronová. Signál získaný z tyčinek a čípků je veden od receptorů ke gangliovým buňkám ve vnitřních vrstvách sítnice a následně zrakovou drahou ven z oka. Prvním neuronem je vrstva fotoreceptorů. Druhým neuronem jsou bipolární buňky, jež umožňují přenos signálu mezi fotoreceptory a gangliovými buňkami. Přepojení buněk může být prováděno dvěma způsoby. Individuální spojení spočívá v napojení jednoho fotoreceptoru na jednu buňku bipolární. Najdeme jej pouze ve foveální oblasti, kde se tímto způsobem přepojuje přibližně 2500 čípků. V případě napojení více fotoreceptorů na buňku bipolární hovoříme o přepojení difuzním. Signál se z bipolárních buněk dále převádí na buňky gangliové, které tvoří třetí sítnicový neuron. V centrální krajině se tyto buňky vyskytují až v sedmi vrstvách. Periferně se počet vrstev redukuje na jednu. Neurity gangliových buněk vedou signál až do primárního zrakového centra mozku, které je umístěno v corpus geniculatum laterale. [1;2]

Asociační buňky, mezi které se řadí buňky horizontální a amakrinní, nalezneme ve vnitřní jádrové vrstvě, kde leží taktéž jádra bipolárních buněk. Dendrity horizontálních buněk se v zevní plexiformní vrstvě spojují s nervovými vlákny fotoreceptorů a vytváří horizontální propojení, které je kolmé na vedení mezi neurony. Jádra amakrinních buněk se nachází taktéž ve vnitřní jádrové vrstvě a plní podpůrnou funkci. Jejich výběžky se rozprostírají ve vnitřní plexiformní vrstvě a tvoří horizontální propojení mezi gangliovými buňkami. Plní podpůrnou funkci. [1;2]

Podpůrné buňky se podílí na vyživovací funkci nervových součástí sítnice. Patří mezi ně Müllerovy buňky, jejichž nervová vlákna tvoří síťovinu, která prochází všemi vrstvami sítnice, a neuroglie, které plní podpůrnou funkci centrálního nervového systému a najdeme je i v sítnici. Dále sem řadíme mikroglie, které fagocytují cizorodé látky, a astrocyty, které se podílí na látkové výměně. [1; 2]

2.4 Významné oblasti sítnice

Na sítnici se nachází několik oblastí s odlišnou strukturou od zbytku sítnice. Jedná se o papilu zrakového nervu a žlutou skvrnu.

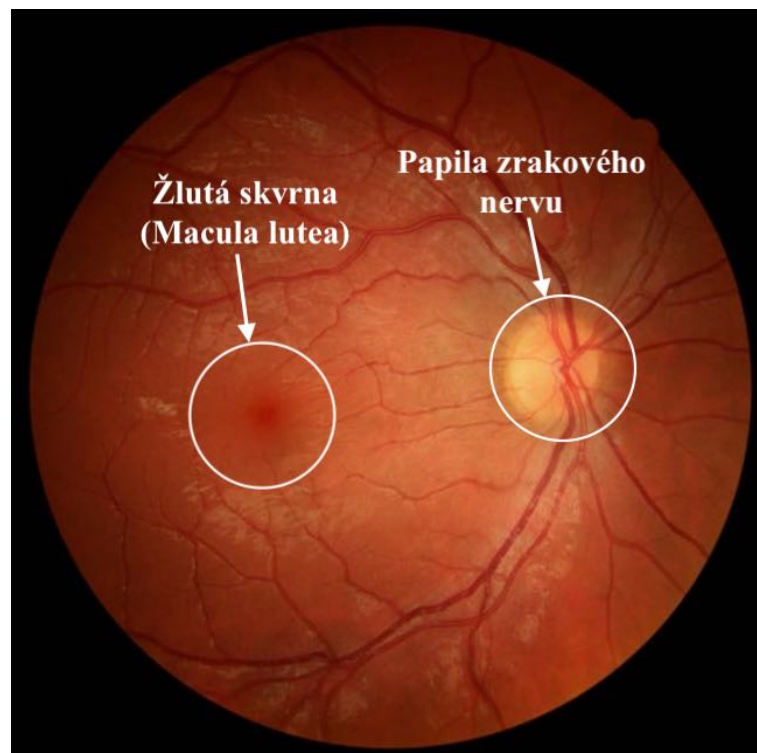
2.4.1 Papila zrakového nervu

Papilla nervi optici je místem, odkud vystupují nervová vlákna a cévy ze sítnice do zrakového nervu (obr. 2). Neobsahuje fotoreceptory, a proto v zorném poli představuje slepou skvrnu, která se označuje jako Mariottův bod. Není zde pigmentový epitel ani cévnatka. Do papily zasahuje pouze bělima, která se při pohledu na sítnici jeví jako půlměsíc v temporálním okraji papily. Z vrstev sítnice se zde nachází pouze membrana limitans interna. Na okraji papily je patrné vyvýšení, způsobené nahromaděním sbíhajících se nervových vláken. Uprostřed se papila lehce prohlubuje. Tento jev je označován jako fyziologická exkavace. Papila je zbarvena lehce do růžova. Toto zbarvení způsobují jemné arterioly, které se zde nachází. [1; 2]

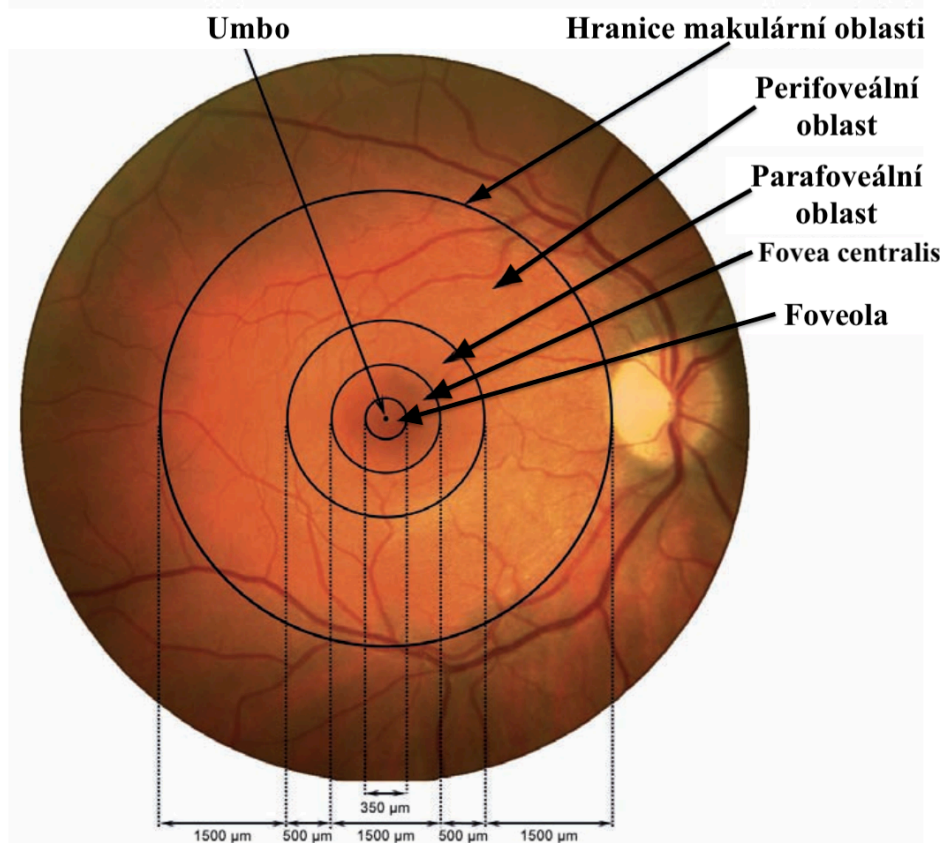
2.4.2 Macula lutea

Macula lutea neboli žlutá skvrna je oblast sítnice o velikosti 3-5 mm, kterou můžeme označit také jako centrální krajinu sítnice. Tato centrální krajina se dělí na oblast perifoveální, parafoveální, foveální, foveolární a umbo (obr. 2 a 3). [1; 2]

Perifoveální oblast v pásu o šířce 1,5 mm obklopuje parafoveální oblast. Gangliové buňky se zde redukují do jediné vrstvy a bipolární buňky jsou zde obsaženy v šesti vrstvách. Parafoveální oblast se skládá ze 4-6 vrstev gangliových buněk a 7-11 vrstev buněk bipolárních. Nachází se ve střední části makuly v prstenci širokém 0,5 mm. Foveální oblast představuje prohloubení vnitřního povrchu sítnice o průměru 1,5 mm. Sítnice se v této oblasti ztenčuje až na 0,1 mm, neboť vnitřní vrstvy sítnice jsou zde vytlačeny do stran, kde naopak způsobují ztlustění, které vytváří obloukovitý světelný reflex. Foveolární oblast o velikosti 0,3 mm, označována také jako místo nejostřejšího vidění, neobsahuje cévy a je charakteristická tím, že obsahuje pouze čípky. Středem foveolární oblasti je umbo. Za normálních okolností se zde při vyšetřování nachází foveolární reflex. V tomto místě je nejvyšší koncentrace čípků, přibližně 300 000 na mm². Čípky jsou zde protažené a vzhledem připomínají tyčinky. [1; 2]



Obr. 2: Lokalizace papily a žluté skvrny



Obr. 3: Makulární oblast [4] Upraveno.

2.5 Cévní systém sítnice

Krevní zásobení sítnice je zajištěno ze dvou zdrojů. Podílí se na něm chorioideální cévy a arteria centralis retinae. Tyto dva systémy mají společný původ v arteria oftalmica, která představuje první větev vnitřní karotické tepny. Arteria centralis retinae se slučuje se zrakovým nervem asi 10-15 mm za bulbem. V papile ji vnitřní hraniční membrána dělí od sklivce. Cévy se na papile rozdělují dichotomicky bez anastomóz na horní a dolní větev, a ty se opět větví na temporální a nasální větvičky. [1; 2]

Vrstva fotoreceptorů a pigmentový epitel neobsahuje cévy a výživa je zajištěna pomocí difuze z choriokapilaris cévnatky. Ve výjimečných případech může dojít k zásobení těchto vrstev také z arteria cilioretinalis. Arteria centralis retinae zajišťuje výživu vnitřních retinálních vrstev, tvořených bipolárními a gangliovými buňkami. Krom povrchového větvení nalezneme v sítnici také hlubší cévní svazek, ležící mezi vnitřní vrstvou jader a zevní plexiformní vrstvou, který představuje hranici mezi zásobením z centrální sítnicové arterie a cévnatky. [1; 2]

Žilní systém sítnice je souběžný s tepenným. Vény se sbíhají k papile, odkud stejnou cestou jako arterie vystupují z oka do zrakového nervu. Krev je k fissura orbitalis superior

sváděna buď přímou cestou a nebo prostřednictvím vena centralis retinae, která následně ústí do vena ophthalmica superior. [1; 2]

2.6 Vývoj sítnice

Sítnice je jednou z nejsložitějších a nejdůležitějších částí při vývoji oka. Jednotlivé vrstvy se nevyvíjí současně. Základ vrstev je položen v epitelovém stádiu, kdy na straně hraničící se sklivcem nalezneme vývojově nejstarší buňky. Limitující membrány jsou tvořeny ve stádiu uzavírání očního pohárku. V této fázi se také utváří zóna bez jader. Ta tvoří základ pro podpůrné buňky jako jsou neuroglie a plní také důležitou funkci při vývinu primárního sklivce. [2]

Gangliové buňky se poprvé objevují u zárodku o velikosti 13 mm, avšak plně dozrají až koncem osmého měsíce. K nalezení jsou primárně ve žluté skvrně a jejím okolí, jelikož během celé ontogeneze je makula napřed oproti ostatním oblastem sítnice. První dendrity gangliových buněk se u plodu vyskytují na konci třetího měsíce. V této době tvoří dendrity bipolárních, gangliových a horizontálních buněk synapse a dávají tak vzniknout vnitřní plexiformní vrstvě. Vnější plexiformní vrstva se utváří na konci pátého měsíce. Následuje oddělení vrstvy buněk čípků od primitivní jádrové zóny a vznikají tak obě sítnicové vrstvy jader. Ve vnitřní jádrové vrstvě dozrávají postupně jádra podpůrných, bipolárních a amakrinních buněk a vývoj zde uzavírají buňky horizontální. [2]

Čípky svůj vývin realizují na membráně limitans externa. Jejich diferenciaci je rychlejší než u tyčinek. Oba typy fotoreceptorů jsou z počátku tvaru cylindrických epitelových buněk. Typický tvar dostávají, jakmile se dovyvinou jejich vnější a vnitřní výběžky. [2]

Fovea svůj vývin započíná v šestém měsíci. Vrstva gangliových buněk se zde ztenčuje a tím se tvoří mělká, neúplně diferencovaná fovea, která i v osmém měsíci stále nemá ukončený svůj vývoj. Konečný vývoj foveální oblasti se realizuje až několik měsíců po narození. Teprve tehdy se upevňuje centrální vidění a začíná být funkčně nadřazená okolní sítnici. [2]

Optickou část sítnice ze začátku nalezneme zasahovat až do oblasti limbu. Slepá část vzniká až následně z epitelových buněk, které se nediferencují. Cévy tvořící základ pro vývin řasnatého tělíska začínají vrůstat do epiteliálních záhybů ve třetím měsíci. O slepé části jako takové začínáme hovořit až v pátém měsíci, kdy dojde k vývinu pars plana řasnatého tělíska a hranice optické části se odsune směrem k ekvátoru. [2]

2.7 Vývoj sítnicových cév

Sítnici do čtvrtého měsíce těhotenství vyživuje difuzí z choriokapilaris pouze cévnatka. Rostoucí tloušťka sítnice neumožňuje plné zásobení vnitřních vrstev tímto způsobem a nedostatek kyslíku neboli hypoxie spolu se stimulačními faktory VEGF (vaskulární endotelový růstový faktor), který tvoří astrocyty a PEDF (faktor odvozený od pigmentového epitelu) v reakci na ischemii ve vnitřních vrstvách spouští proces angiogeneze sítnice. [1;2;5]

V pátém měsíci prenatalního vývoje se na základě luminizace pruhů kvalitních mezenchymálních buněk ve vrstvě nervových vláken tvoří kapiláry. Některých větví kapilár v průběhu vaskulárního vývoje ubývá a v okolí arterií se tvoří tzv. perivaskulární zóny. Tyto zóny neobsahují kapiláry, jelikož výživu zajišťují okolní arterie bohaté na kyslík. [5]

Od čtvrtého měsíce se při ústupu hyaloidního systému postupně vyvíjí arteria centralis retinae procesem remodelace zanikající arteria hyaloidea. Vřetenovité mezenchymální buňky pocházející ze stěny arteria hyaloidea rostou a noří se do vrstvy nervových vláken peripapilární sítnice, kde se napojují na zde již vytvořené kapiláry. Vřetenovité buňky kapilár vylučují bazální membrány, které se postupně transformují na endotel a vnější buňky mezenchymu se mění na pericyty. Buňky kapilárního endotelu jsou schopny dělení do mnoha jiných typů buněk, jako jsou např. svalové buňky, endotel a další. [5]

Arteria centralis retinae následně vyrůstá z terče zrakového nervu směrem do periferie a vytváří nasální a temporální arkádu. V pátém měsíci její větve dorůstají k ekvátoru. Touto dobou jsou dostatečně rozvinuty zadní ciliární arterie zásobující přední segment oka a krátké chorioideální arterie. Vývoj je rychlejší na nazální části sítnice, neboť zaujímá menší plochu k vaskularizaci než temporální část. Zde je vývoj ukončen přibližně v sedmém měsíci. Temporální část se plně dovyvine až při narození. [5]

3 Retinopatie nedonošených (ROP)

ROP je onemocnění, při kterém na sítnici dochází k vazoproliferaci v důsledku vaskulární patologie a lokální ischemie, která je u nedonošených dětí vyvolaná nedokončeným vývojem sítnicových cév. Podobnou reakci sítnice na hypoxii můžeme sledovat např. u diabetické retinopatie. ROP je považována za jednu z nejčastějších příčin dětské slepoty. Ohroženy jsou primárně děti narozené před 32. gestačním týdnem nebo

s porodní váhou, která je menší než 1500 g. Nejvíce rizikové jsou děti, které se rodí s váhou pod 1000 g. Moderní technologie a výzkum tohoto onemocnění umožňují oftalmologům vyléčit čím dál více dětí se zvyšujícím se stupněm nezralosti. Pokročilé screeningové metody umožňují diagnostikovat potenciální přítomnost ROP již v reverzibilních stádiích. V současnosti není cílem léčby pouze zabránit odchlípení sítnice, ale dominuje snaha o dosažení normální zrakové ostrosti. V následujících podkapitolách rozeberu onemocnění z hlediska historie, etiologie a patogeneze a následně provedu klasifikaci jednotlivých typů. [5;6;7]

3.1 Historie

První zmínka o retinopatii nedonošených pochází z roku 1942, kdy ji Terry označil termínem retrolentární fibroplazie (RLF). Pozoroval ji u dětí s nízkou porodní hmotností, u kterých dochází k proliferaci hyaloidního systému a tvorbě bílošedých neprůhledných membrán za čočkou. Odtud také pochází pojem retrolentární fibroplazie. [5;6;7]

V roce 1951 popsala Campbell možnou souvislost mezi vznikem RLF a vlivem kyslíku podaným předčasně narozeným dětem s respirační nedostatečností. Tuto myšlenku vyslovila na základě srovnání počtu předčasně narozených dětí postižených RLF v Anglii a USA. Incidence RLF byla v Anglii oproti USA nízká, neboť bylo oxygenoterapie v Anglii užíváno s mírou, zatímco v Americe se užívala volně. V roce 1953 se v USA spojilo 18 perinatologických center za účelem zmapovat incidenci ROP. Jejich výsledky prokázaly pozitivní vliv kyslíku na vznik ROP. Od léčby kyslíkem bylo na základě tohoto zjištění upouštěno, což vedlo k úbytku dětí s ROP, ale také k výraznému zvýšení morbidit a mortality. Období 50. až 60. let bývá označováno jako první vlna zvýšené incidence retinopatie nedonošených. Tato vlna postihla děti s relativně větší hmotností. [7;8;9;10]

V 70. až 80. letech minulého století technologický pokrok v oblasti péče o nedonošené novorozence umožnil zachraňovat i velmi nezralé děti. Tento rozvoj však paradoxně zapříčinil opětovné užívání oxygenoterapie a zvýšení výskytu ROP a dal tak vzniknout druhé vlně tohoto onemocnění, které postihla velmi nezralé děti s porodní váhou menší než 1000 g. V tomto období se objevily pochybnosti o primárním vlivu kyslíku na vznik retinopatie nedonošených a začalo se uvažovat o tom, že nezralost novorozence a jeho nízká porodní váha je sám o sobě důležitý faktor, který způsobuje ROP a kyslíková terapie a jiné další faktory mohou průběh onemocnění zhoršit. [8;9]

Třetí vlna probíhá dosud a díky moderním metodám léčby ve vyspělých zemích vykazuje lepší prognózu. Postihuje extrémně nezralé novorozence s výrazně nízkou porodní vahou. [8]

3.2 Etiologie a patogeneze

Retinopatie nedonošených je onemocnění, na jehož vzniku se podílí celá řada faktorů. Mezi hlavní predisponující faktory se řadí porodní hmotnost pod 1250 g a také gestační věk nižší než 28 týdnů. Důležitou roli zde hrají také další faktory, mezi které řadíme např. novorozenecký syndrom dechové tísně, anémie, opakované krevní transfuze, hydrocefalus, septický stav a další. [1;5;11;12]

Zásadní vliv na vznik a vývoj ROP má kyslík a změna jeho koncentrace v krvi nedonošenců. Na sítnici předčasně narozeného dítěte působí negativně jak vysoká, tak i nízká hladina kyslíku. V intrauterinním prostředí se sítnice dítěte vyvíjí v relativně hypoxickém prostředí. Tato skutečnost zajišťuje správný vývoj sítnicových cév. Hypoxie stimuluje produkci růstových faktorů (VEGF, erythropoetin), které fyziologický růst cév zajišťují. Při předčasném porodu však dochází k přechodu do prostředí, ve kterém je naopak pro nedonošence hladina kyslíku vysoká. [1;5;6;7;12]

V důsledku přechodu do prostředí s hyperoxií klesne produkce růstových faktorů. Útlum růstových faktorů je nejmarkantnější při oxygenoterapii v inkubátoru, jelikož se nedonošenci podává ještě větší hladina kyslíku. Dítěti se navíc již nedostává výživových látek od matky a sítnice na tyto a výše uvedené skutečnosti reaguje vazokonstrikcí, která vede k vazoobliteraci cév a následné ischemii periferních částí sítnice. Tento stav je označován jako první, tzv. avaskulární fáze vzniku ROP, která se projevuje u dětí mezi 22. – 30. gestačním týdnem. [1;5;6;7;11;12]

V dalších týdnech se struktury sítnice dále vyvíjí a zvyšující se retinální metabolická aktivita prohlubuje hypoxii v periferních částech sítnice a vzniká tak druhá, tzv. proliferativní fáze ROP, která má za následek nadměrnou tvorbu a produkci VEGF faktoru. [1;5;6;7;11;12]

Zvýšená produkce VEGF na sítnici spouští proces neovaskularizace. Novotvořené cévy však nepokračují fyziologicky v růstu periferně po sítnici, ale tvoří v místě předělu mezi vaskularizovanou a avaskulární sítnicí tzv. arteriovenózní zkratky. Současně s neovaskularizací probíhá také tvorba fibrotické tkáně, která se spolu s novotvořenými

cévami šíří do sklivce. Bez zásahu oftalmologa může tahem, který tato tkáň na sítnici vyvíjí, dojít k odchlípení sítnice. [1;5;6;7;11;12]

4 Klasifikace

V roce 1953 Reese a další oftalmologové vytvořili první klasifikaci ROP, kterou tvořilo rozdělení změn na sítnici nedonošených dětí na fázi akutní a chronickou. Akutní fáze je charakterizována narušením přirozeného růstu cév. Chronická fáze je typická tvorbou fibrovaskulární tkáně, která může být příčinou amoce sítnice. [5;12]

První mezinárodní klasifikace ICROP vznikla v roce 1984. Podílelo se na ní 23 oftalmologů z 11 států. Oproti klasifikaci dle Reeseho bere v úvahu rozsah, lokalizaci a stádia poškození sítnicových cév a také přítomnost plus formy ROP. V roce 1987 byla klasifikace rozšířena o popis agresivních forem ROP a rozdělení sítnicové amoce coby důsledku vyšších stádií retinopatie nedonošených. Také zde byla definována pre-plus forma tohoto onemocnění. [5;11]

V následujících podkapitolách se budu zabývat popisem typických i atypických stádií a forem ROP, které se u dětí s retinopatií nedonošených mohou objevit. Přiblížím rozdělení sítnice do zón a poukážu na rizikovost onemocnění v jednotlivých zónách.

4.1 Lokalizace ROP

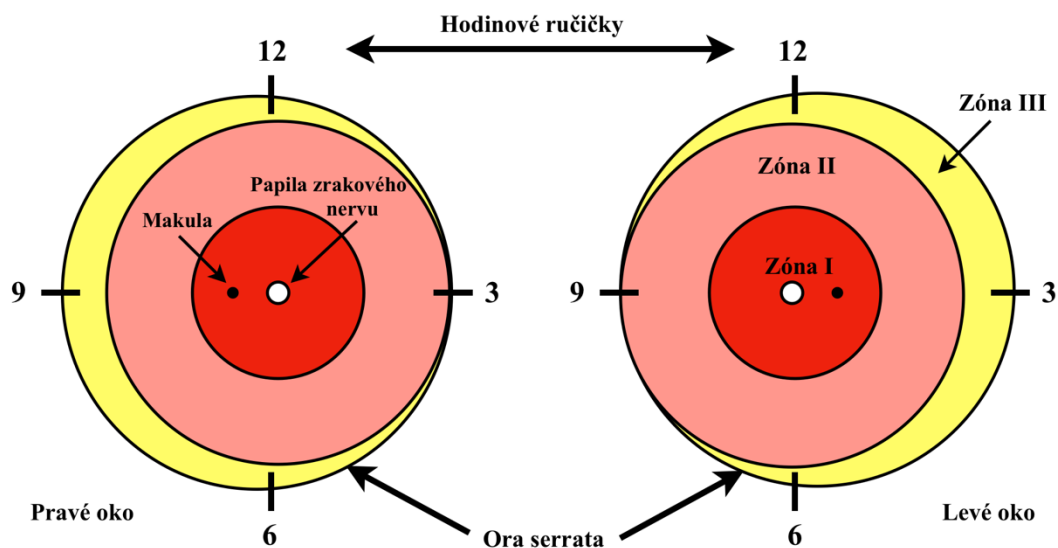
Sítnice se pro usnadnění lokalizace patologických změn rozděluje na tři kruhové zóny, kde střed každé z nich tvoří papila zrkového nervu. Právě zde vaskularizace začíná. K přesnější lokalizaci se využívá také orientace dle hodinových ručiček. [5;6;7;9]

Zóna I je nejvnitřnější kruhovitá oblast, která vychází z papily zrkového nervu. Poloměr první zóny je dán dvojnásobkem vzdálenosti mezi středem papily zrkového nervu a foveou. Tato zóna je z hlediska vzniku retinopatie nedonošených nejrizikovější, neboť se v ní nachází makula. [5;6;7;8;9;11;12]

Zóna II vnitřně navazuje na zónu I. Rizikovost vzniku a průběhu ROP je v této oblasti stále vysoká. Především u vnitřního okraje, neboť se pohybujeme v oblasti, která je stále blízká zóně I a makule. Vnější okraj druhé zóny se nasálně nachází u ora serrata. Temporálně se za vnější hranici považuje ekvátor. Velikost je taktéž daná dvojnásobkem

vzdálenosti disku zrakového nervu a fovey od vnější hranice první zóny směrem do periferie. [5;6;7;8;9;11;12]

Zóna III je tvořena zbývající výsečí tvaru půlměsíce převážně v temporální oblasti sítnice, kde vnitřní hranici tvoří ekvátor a vnější ora serrata. Retinopatie začínající v této zóně jsou nejméně rizikové, neboť obvykle neprogredují do vyšších stádií a dobře reagují na léčbu. [5;6;7;8;9;11;12]

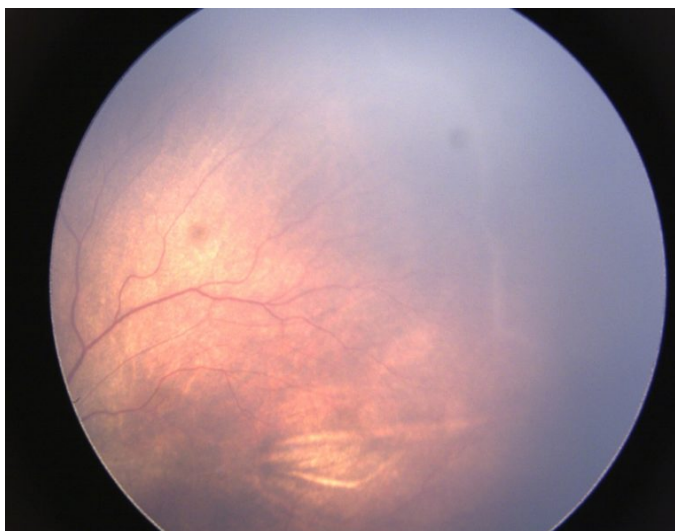


Obr. 4: Schéma sítnice znázorňující orientaci podle hodinových ručiček a rozdělení do zón

4.2 Stádia ROP

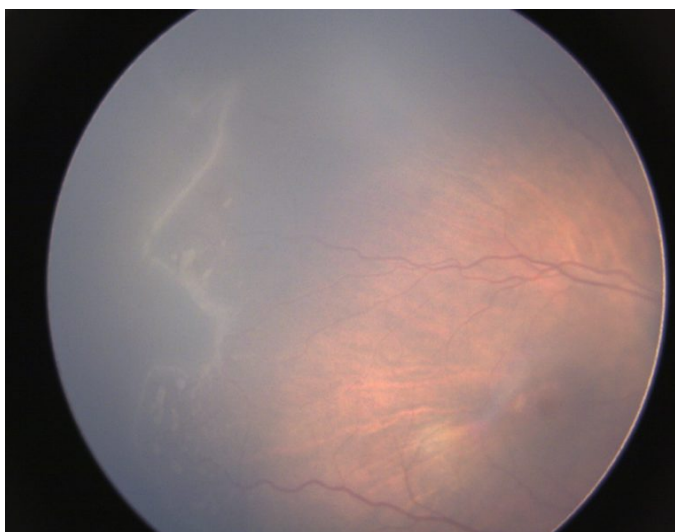
U nedonošených dětí s typickou formou ROP lze patologické změny na sítnici klasifikovat do pěti na sebe navazujících stádií. [5;6;7;11;12]

1. stádium je charakterizováno přítomností demarkační linie v místě přerušení fyziologického růstu cév. Tvoří tak hranici mezi vaskularizovanou a bezcévnou sítnicí. Jedná se o hyperplastickou mezenchymální tkáň vřetenovitých buněk ležící v rovině sítnice (obr. 5). Může se nacházet ve všech třech zónách. Nejčastější lokalizace je však v temporální části sítnice. Před vznikem demarkační linie lze na sítnici nedonošence upozorovat v průběhu cév jemné abnormality. Pro potvrzení prvního stádia ROP však nejsou tyto jemné cévní změny dostatečné. [5;6;7;11;12]



Obr. 5: 1. stádium retinopatie nedonošených s patrnou bělavou demarkační linií v rovině sítnice, která dělí avaskulární a vaskularizovanou sítnici [13]

2. stádium je fáze, při které se demarkační linie rozšiřuje a vystupuje nad úroveň sítnice do sklivce a tvoří tzv. val. Val má bělavou až lehce narůžovělou barvu a je charakteristickým znakem druhého stádia ROP. Na zadní straně valu je možné pozorovat tvorbu izolovaných chomáčků neovaskulární tkáně. V této fázi však neovaskularizace stále leží v úrovni sítnice (obr. 6). [5;6;7;11;12]



Obr. 6: 2. stádium retinopatie nedonošených s výrazně bělavým valem v rovině sítnice v temporální oblasti sítnice [13]

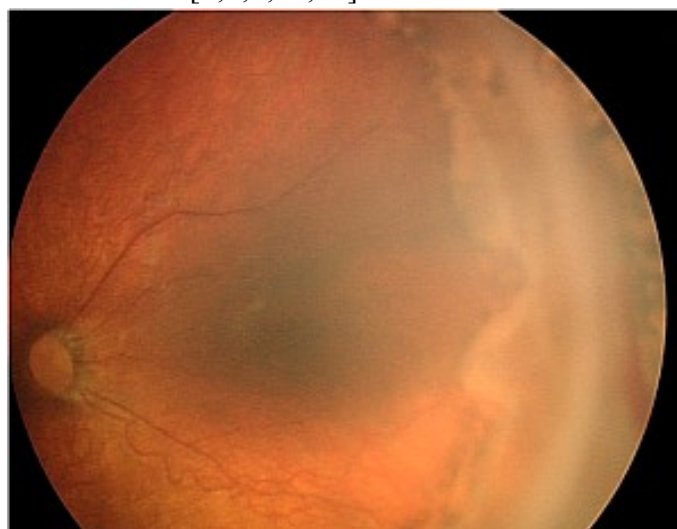
3. stádium se na sítnici projeví vznikem extraretinální tkáně, která je tvořena fibrinem a novotvořenými cévami (obr. 7). Fibrovaskulární tkáň následně proliferuje směrem do sklivce. Proliferaci je možné rozdělit podle rozsahu na lehkou, střední a těžkou. V případě

lehké je pozorovatelná pouze mírná tvorba fibrovaskularizací, zatímco u střední a těžké se objevuje větší až masivní množství tkáně proliferující do sklivce. [5;6;7;11;12]



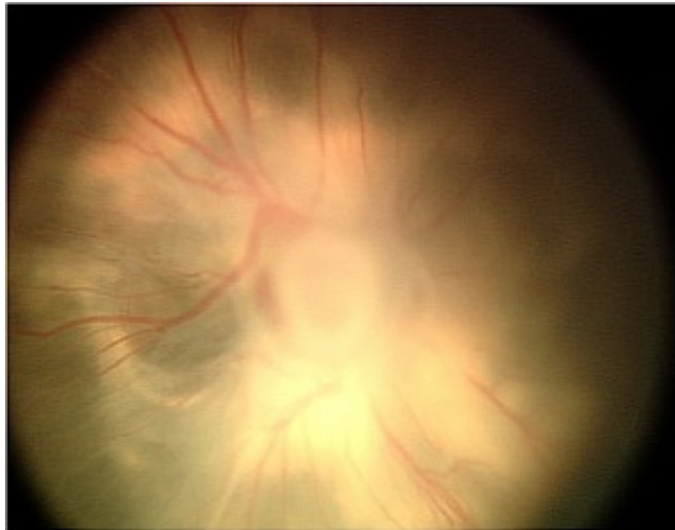
Obr. 7: 3. stádium retinopatie nedonošených s patrnou tvorbou fibrovaskularizací a krvácením ve spodní části snímku [13]

4. stádium je charakterizováno částečným odchlípením sítnice (obr. 8). Ve sklivci můžeme pozorovat membrány a pruhy, které na sítnici vyvíjí tah a způsobí tak částečné odchlípení konkávního tvaru, které začíná v místě přilnutí fibrovaskulární tkáně k vaskularizované části sítnice. Následná progresse v šíření fibrovaskulární tkáně směrem do sklivce a k čočce vytváří ještě větší tah, kvůli kterému se odchlípení zvětšuje. Dle lokalizace amoce rozlišujeme dva typy. Jedná se o odchlípení včetně postižení makuly a odchlípení bez postižení makuly. Pokud se sítnice odchlípí včetně makuly, jedná se o prognosticky horší variantu i po léčbě, neboť se odchlípením naruší centrální zraková ostrost dítěte. V případě odchlípení bez postižení makuly jsou vyhlídky na zachování centrální zrakové ostrosti větší. [5;6;7;11;12]



Obr. 8: Parciální amoce ve 4. stádiu způsobená tahem, který je na sítnici vyvíjen [13]

5. stádium lze popsat jako kompletní trakční odchlípení sítnice (obr. 9). Odchlípení bývá trychtýřovitého tvaru. Směrem k papile zrakového nervu se trychtýř zužuje. Při vyšetření je za čočkou pozorovatelná tuhá retrolentální membrána, podle které se ROP dříve nazývala retrolentální fibroplazie. Vzhledem k tahu sítnice směrem dopředu se mění poloha dalších očních struktur. Čočka se posouvá vlivem naléhající sítnice směrem do přední komory, která se stává mělká a dává tak vzniknout komplikacím jako je např. sekundární glaukom. V konečném stádiu může dojít až k atrofii bulbu. [5;6;7;11;12]



Obr. 9: Totální amoce sítnice v 5. stádiu retinopatie nedonošených [13]

4.3 Plus forma onemocnění

V diagnostice se krom jednotlivých stádií, které jsou popsány výše, hodnotí také stav vaskulárního systému sítnice. Plus formu definujeme jako přítomnost nestandardních známek venózní dilatace či vinutí sítnicových cév (obr. 10). Její přítomnost je důkazem zvýšené cévní aktivity a progresu ROP. Současně může být doprovázena vasodilatací v cévách duhovky nebo zamlžením ve sklivci. Může se vyskytovat u všech stádií. Plus forma by se měla pro potvrzení výskytu nacházet alespoň ve dvou kvadrantech sítnice. [5;6;7;8;11]

4.4 Pre-plus forma onemocnění

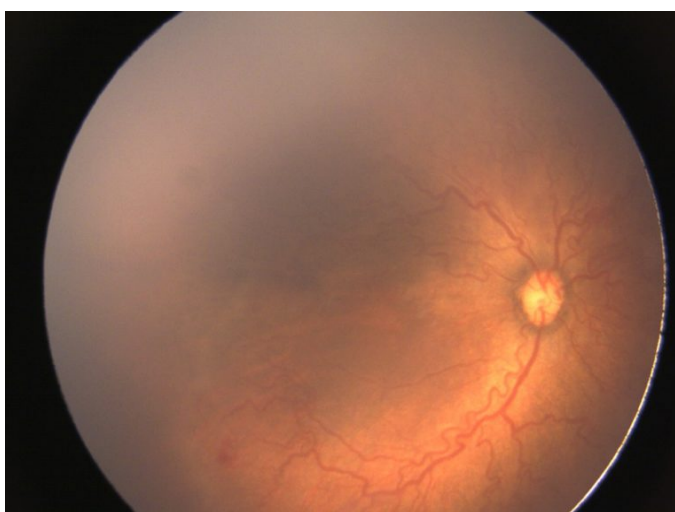
Pre-plus forma popisuje známky onemocnění, jako jemnou dilataci, či odlišnosti ve vinutí cév, které nejsou dostatečné pro potvrzení plus formy, ale neodpovídají ani fyziologickému obrazu cév na sítnici. [5;6;7;8;11]



Obr. 10: Sítnice s plus formou. Lze pozorovat abnormální vinutí cév [7]

4.5 Agresivní posteriorní forma onemocnění (AP-ROP)

S agresivní formou retinopatie nedonošených je možné se setkat převážně u těžce nedonošených dětí. První zmínka o této formě pochází z revidované mezinárodní klasifikace ROP z roku 2006. Jedná se o formu s nejhůrší prognózou ROP, neboť je obtížně léčitelná. Od typických forem se odlišuje především rychlostí progresu. Neprochází klasickými stádii uvedenými výše. Často nejsou na rozhraní vaskularizované a bezcévné části sítnice patrné ani známky demarkační linie či valu. Situaci mnohdy komplikuje krvácení. Lokalizace zón je obtížná. AP-ROP je nejčastěji pozorovaná v zóně I, či vnitřním okraji zóny II. Typickým znakem jsou známky plus formy ve všech čtyřech kvadrantech sítnice. U 80 % dětí narozených před 28. týdnem těhotenství s porodní váhou menší jak 1000 gramů byla AP-ROP diagnostikována. [5;6;7;8;11]



Obr. 11: Snímek sítnice s AP-ROP bez nálezů typického valu či demarkační linie [13]

4.6 Průběh regrese ROP

Se spontánní regresi známek ROP se oftalmologové setkávají až v 80 % případů. Nejlepší prognózu má první a druhé stádium, kde onemocnění mnohdy odezní bez následků. Regrese se na sítnici projeví ústupem plus formy a poklesem valu. Následně vymizí demarkační linie a opětovně započne fyziologická vaskularizace sítnice směrem do periferie. Třetí stádium je mezi regresi a nutností léčby mezní. Samovolný ústup známek retinopatie zde probíhá pouze v 50 % případů a progresse třetího stádia do vyšších vykazuje horší prognózu. Pravděpodobnost ústupu příznaků ve čtvrtém a pátém stádiu je nulová, protože dochází k trakčnímu odchlípení sítnice. [5;11;12]

Mezi důležité faktory regrese se řadí nejen stádia, ale také lokalizace aktivity ROP a přítomnost plus formy. Obecně je možno říct, že regrese probíhá častěji a s lepší prognózou v zóně III a v periférii zóny II bez přítomnosti plus formy. [5;11;12]

5 Screening a diagnostika

Screening předčasně narozených dětí spočívá v pravidelných kontrolách očního pozadí. Jedná se o jeden z nejdůležitějších faktorů pro úspěšnost léčby ROP s minimálními následky na budoucí kvalitu vidění nedonošených dětí. Cílem screeningu je zjistit přítomnost známek aktivity ROP již v prvotních stádiích a v případě progresse onemocnění zajistit včasnou léčbu. [5;6;8;12;16]

Oční pozadí se vyšetřuje u všech dětí narozených před 32. gestačním týdnem s porodní vahou menší než 1500 g. U nezralých novorozenců se doporučuje první vyšetření provést 5 týdnů po porodu nebo v 31. postkoncepčním týdnu, podle toho, co nastane dříve. Ke sledování se individuálně zařazují taktéž starší děti nebo děti s vyšší porodní vahou, u kterých se vyskytly rizikové faktory jako např. kardiopulmonální podpora po porodu nebo prolongovaná oxygenoterapie či četné transfuze krve, neboť i u těchto dětí je zvýšené riziko vzniku aktivity ROP. Děti narozené před 32. gestačním týdnem by před opuštěním porodnice měly absolvovat přinejmenším jedno vyšetření na známky přítomnosti retinopatie nedonošených. [5;6;8;12;16]

Vyšetření provádí oční lékař pravidelně s dvoutýdenním odstupem. Tento interval však není pevně daný. Oftalmolog vzhledem k lokalizaci a rozsahu patologických změn na sítnici při vyšetření stanoví individuálně interval další kontroly podle tabulky, kde jsou intervaly kontrol rozděleny vzhledem k nálezům na sítnici dle doporučení výsledků studie ETROP, která se problematikou screeningu ROP zabývá (tab. 1). [5;6;8;12;16]

Pravidelné kontroly očního pozadí probíhají obvykle do 40. postkoncepčního týdne, který odpovídá původní plánované délce těhotenství. Sítnicové cévy by v této době již měly dosahovat oblasti zóny III. Dalším možným kritériem pro ukončení screeningu je potvrzení regresních změn bez patologických tkání či plná vaskularizace periferie sítnice k ora serrata. [5;6;8;12;16]

| KONTROLA | NÁLEZ NA SÍTNICI |
|---------------|--|
| 1-2x týdně | 1. nebo 2. stádium v zóně I bez plus formy |
| | 3. stádium v zóně II bez plus formy |
| | přítomnost nebo podezření na přítomnost AP-ROP |
| 1x týdně | nezralá sítnice - hranice v zóně I (bez ROP) |
| | 2. stádium v zóně II bez plus formy |
| 1x za 2 týdny | 1. stádium v zóně II |
| | regrese ROP v zóně II bez plus formy |

Tab. 1: Doporučené intervaly kontrol ROP dle nálezu (doporučení studie ETROP) [8]

5.1 Postup vyšetření

Pro přesné určení rozsahu změn indukovaných ROP je důležité před zahájením samotného vyšetření zajistit otevřené oči dítěte s co nejširší zornicí. Dilatace zornice, a tím přesnější zhodnocení stavu sítnice hlavně v periferii, je dosaženo pomocí aplikace dvou látek (2,5% Phenylephrini hydrochloridum a 2% Homatropini hydrobromidi), které v kombinaci s víčkovým rozvěračem zajistí potřebnou přípravu k vyšetření. Dítě má být před vyšetřením min. třicet minut bez jídla. Kombinace účinných látek je poprvé kápnuta do obou očí přibližně čtyřicet minut před začátkem samotného vyšetření. Pro dosažení nejlepšího výsledku se aplikace kapek opakuje ještě minimálně dvakrát s odstupem deseti minut. Často se před vyšetřením oči lokálně znecitliví pomocí 0,5% Benoxi, neboť vyšetřující oftalmolog při pozorování periferie sítnice tlačí pomocí sklerálního depresoru na stěnu bulbu, kvůli detailnějšímu pozorování periferních částí sítnice. V průběhu vyšetření je dítěti podáván 24% roztok sacharózy na vatové tyčince, která je během vyšetření vsunuta do pusy dítěte. Tyčinka působí jako analgetikum a usnadňuje průběh pro dítě stresujícího a nepříjemného vyšetření (obr. 14). [5;6;7;8;16]

Samotné vyšetření provádí zkušený oftalmolog nepřímou oftalmoskopií za pomoci spojné čočky o hodnotě 20 nebo 28D (obr. 12 a 13). Vyšetření se zpočátku zaměřuje na detekci abnormalit ve vinutí a dilataci cév (přítomnost pre-plus a plus formy). Oftalmolog následně vyšetří nejprve nasální a poté temporální část sítnice, kde hodnotí v souladu s ICROP přítomnost aktivity ROP, případně lokalizaci, stádium a změny na sítnici. [5;8]



Obr. 12: Vyšetření dítěte indirektní oftalmoskopií



Obr. 13: Indirektní oftalmoskop a spojná čočka



Obr. 14: Vyšetřování periferie sítnice nepřímou oftalmoskopií za pomoci sklerálního depresoru. Dítěti je vsunuta do pusy tyčinka, která je napuštěná sacharózou.

5.2 Moderní metody vyšetření

Tradiční způsob vyšetření indirektním oftalmoskopem je stále považován za zlatý standard. Moderní technologie jako např. digitální sítnicová kamera RetCam 3. generace (Clarity Medical Systems, Pleasanton, CA) však přináší v diagnostice ROP nové možnosti (obr. 16). Mezi hlavní přednosti systému RetCam patří oproti indirektnímu oftalmoskopu možnost pozorování sítnice v rozsahu až 130° s větším zvětšením v porovnání s tradičním způsobem. Ten umožňuje zhodnocovat oblast o rozsahu 30° . Fotografie pořízené systémem RetCam se ukládají v paměti přístroje a je tak možné během následujících vyšetření kontrolovat průběh onemocnění v čase a s vysokou přesností. Výsledky studií popisují přínos digitálních zobrazovacích systémů v diagnostice ROP a prokazují srovnatelnou senzitivitu při použití oftalmoskopu či digitální sítnicové kamery RetCam. [6;7;17;18;19]



Obr. 16: Sítnicová kamera RetCam 3. generace [20]



Obr. 15: Vyšetřování sítnicovou kamerou RetCam 3

5.3 Telemedicína

Studie ETROP [21] prokázala vliv včasného screeningu na léčbu a následky proběhlé ROP. Retinopatie nedonošených je ve světě stále jednou z nejčastějších příčin dětské slepoty. Jedním z důvodů je i nedostatek očních lékařů, kteří by zajistili včasný screening. Telemedicína představuje možné řešení této situace. Princip spočívá ve zdokumentování stavu sítnice proškolenou sestrou či technikem na novorozeneckém oddělení intenzivní péče pomocí výše popsaných digitálních širokoúhlých sítnicových kamer či menších přenosných kamer s následným odesláním výsledků k posouzení odborníkem. Z hlediska diagnostické přesnosti se dle výsledků multicentrické studie SUNDROP [22], která probíhala v letech 2005-2011 v USA a hodnotila problematiku telemedicíny v praxi, jedná o bezpečnou, ekonomicky efektivní možnost screeningu ROP. Studie potvrdila 100% senzitivitu při 99,8% specificitě. Při potvrzení známek aktivity ROP digitální metodou však zatím vždy následuje kontrola nepřímou oftalmoskopií. Digitální metody tedy nedokáží plně nahradit tradiční způsob vyšetření, neboť senzitivita těchto přístrojů závisí na kvalitě pořízených snímků. [17;18;19]

6 WinROP

WinROP je online monitorovací systém, který vznikl na základě snahy o snížení počtu nutných screeningových vyšetření předčasně narozených dětí. Pro novorozence, který mnohdy neváží ani 1 kg, je screening za použití výše zmíněných metod velmi

stresující. Dominuje proto snaha o vytvoření algoritmu, který by byl schopen určit riziko vzniku ROP na základě vyhodnocení jednoduše zjistitelných parametrů dítěte, bez nutnosti podrobit dítě vyšetření. [23;24]

Pro pochopení principu funkce algoritmu WinROP je nutno vysvětlit význam inzulínu podobného růstového faktoru (IGF-1) při vývoji oka. IGF-1 plní důležitou funkci při růstu a vývoji plodu během těhotenství. Při předčasném porodu dítě přijde o příjem tohoto faktoru od matky a samo není schopno zajistit jeho dostatečnou endogenní produkci. Je známo, že hladina IGF-1 faktoru souvisí s množstvím VEGF faktoru, který je odpovědný za růst endoteliálních buněk cév a následnou vaskularizaci sítnice. [25]

Jeho nízká hladina snižuje produkci VEGF v avaskulární fázi ROP. Následné zvýšení endogenní produkce IGF-1 s věkem opět zvýší produkci VEGF a indukuje tak proliferativní fázi ROP. Hladina IGF-1 v séru souvisí s růstem plodu. Díky tomuto zjištění byla prokázána významná souvislost mezi nízkou hladinou IGF-1, nízkou porodní hmotností, malým přírůstkem na váze a vznikem ROP. [25]

WinROP využívá výše popsaných souvislostí k vyhodnocení rizika vzniku zrak ohrožující ROP na základě gestačního týdne porodu, váze při narození a přírůstku na váze, který je sledován každý týden až do propuštění z nemocnice.

Prostředí systému algoritmu WinROP je provedeno velmi přehledně a jednoduše pro obsluhu. Do systému se lze přihlásit pomocí webového portálu winrop.com. Po zadání přihlašovacích údajů se lékař či sestra dostane do prostředí samotného programu, kde je možno vidět v každém řádku jednu kartu novorozence, který je v programu veden pod identifikačním číslem (obr. 17). Do karty každého novorozence lze vkládat nově získané údaje o váze novorozence. Obsluhující může sledovat vývoj váhy v čase na grafu a také riziko vývoje ROP, který WinROP vyhodnocuje. Na obr. 18 je k nahlédnutí karta nedonošence narozeného ve 30. týdnu těhotenství s porodní váhou 1580 g. Algoritmus vyhodnotil nízké riziko vzniku zrak ohrožujícího stupně ROP. Na grafu lze vidět příznivý týdenní přírůstek na váze, který pozitivně ovlivnil vývoj sítnicových cév bez vzniku retinopatie nedonošených. Opačně je tomu u obr. 19, kde je možno posoudit již z gestačního věku při porodu, že se jedná o extrémně nedonošeného jedince s extrémní nízkou porodní vahou. Z grafu lze usoudit na neuspokojivý týdenní přírůstek na váze. Díky zadaným parametrům WinROP vyhodnotil vysoké riziko vzniku zrak ohrožujícího stupně ROP. V budoucnu by po dalších úpravách algoritmu mohly být podrobeny tradičnímu screeningu pouze tyto děti, u kterých je algoritmem ohlášeno riziko vzniku retinopatie nedonošených.

winrop

New Patient My Patients Archive Export Logout

10 patients Search: Choose columns

| Winrop ID | GA at birth | Birth weight | Alarm week | Risk | Comments | Final ROP |
|-----------|-------------|--------------|------------|------|----------|-----------|
| 26300 | 28 + 0 | 810 g | 29 | | ! | |
| 26301 | 26 + 3 | 730 g | 27 | | ! | |
| 26349 | 29 + 3 | 790 g | 29 | | | |
| 26350 | 30 + 2 | 1270 g | | | | |
| 26386 | 30 + 2 | 1270 g | | | ! | |
| 26387 | 29 + 3 | 790 g | 29 | | | |
| 26606 | 24 + 0 | 550 g | 26 | | ! | |
| 26607 | 30 + 5 | 1160 g | 32 | | ! | |
| 26651 | 30 + 4 | 1290 g | | | ! | |

Obr. 17: Prostředí algoritmu WinROP s přehledem evidovaných pacientů

Patient
37 weeks and 1 day at the latest measurement
15457
Birth hospital

This patient is considered at low risk of developing sightthreatening ROP. Calculation valid at week 37 post-menstrual age.

Edit patient Final ROP Comments Unarchive

Delete patient

GA at birth
30 wk + 3 d
Birth weight
1580 g

Add new measurement

Date
Weight

Save

| Week | Date | Weight | Warnings |
|------|------------|--------|----------|
| 30 | 2015-11-04 | 1580 g | |
| x 31 | 2015-11-11 | 1360 g | |
| x 32 | 2015-11-18 | 1490 g | |
| x 33 | 2015-11-25 | 1760 g | |
| x 34 | 2015-12-02 | 1980 g | |
| x 35 | 2015-12-09 | 2220 g | |
| x 36 | 2015-12-16 | 2470 g | |
| x 37 | 2015-12-21 | 2530 g | |

ver winrop-3.0.4

Obr. 18: Karta nedonošence s nízkým rizikem vzniku zrakově ohrožující ROP v algoritmu WinROP

Patient
32 weeks and 6 days at the latest measurement
16740
Birth hospital

The patient is considered at high risk of developing sight-threatening ROP. Calculation valid at week 32 post menstrual age and onwards.

Edit patient Final ROP Comments Unarchive

Delete patient

GA at birth
27 wk + 4 d
Birth weight
940 g

Add new measurement

Date
Weight

Save

| Week | Date | Weight | Warnings |
|------|------------|--------|----------|
| 27 | 2016-03-29 | 940 g | |
| x 28 | 2016-04-06 | 910 g | |
| x 29 | 2016-04-13 | 1020 g | |
| x 30 | 2016-04-20 | 1250 g | |
| x 31 | 2016-04-27 | 1420 g | |
| x 32 | 2016-05-05 | 1460 g | |

ver winrop-3.0.4

Obr. 19: Karta nedonošence s vysokým rizikem vzniku zrakově ohrožující ROP v algoritmu WinROP

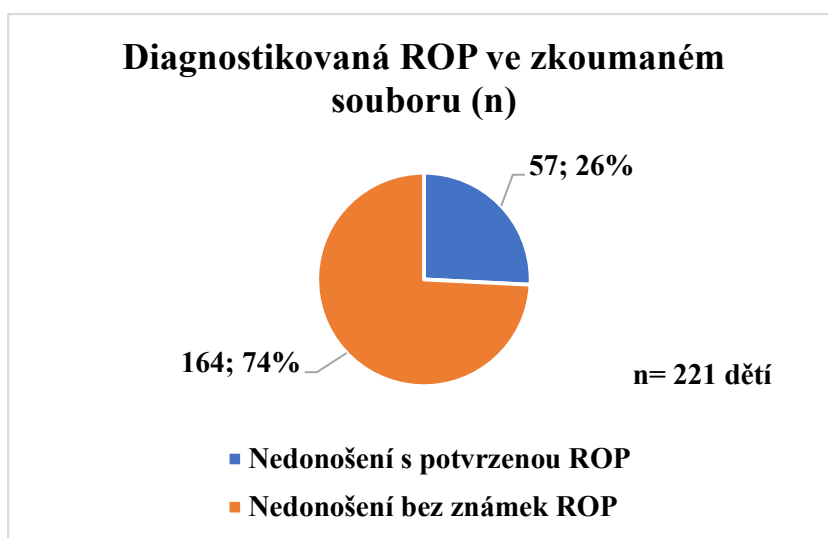
6.1 Algoritmus WinROP ve Fakultní nemocnici v Olomouci

V této kapitole se zaměřím na vyhodnocení dat z algoritmu WinROP, které mi byly poskytnuty Oční klinikou ve Fakultní nemocnici Olomouc (dále jen FNOL). Zkoumaný soubor obsahuje 221 předčasně narozených dětí, které přišly na svět v období od 25.9.2015 do 6.3.2019. Průměrný gestační věk nedonošenců při porodu je 30 týdnů a 4 dny. Retinopatie nedonošených byla ve zkoumaném souboru potvrzena oftalmoskopicky u 57 z 221 dětí (26 %) viz graf 1. První stádium onemocnění bylo diagnostikováno u 11 dětí. Druhé stádium bylo potvrzeno u 23 dětí. Třetí stádium bylo potvrzeno taktéž u 23 dětí (graf 2). Žádné dítě nemělo čtvrté nebo páté stádium onemocnění. Léčba byla provedena u 29 z 57 (50,9 %) novorozenců s diagnostikovanou retinopatií nedonošených, kde ve druhém stádiu bylo k léčbě indikováno 6 a ve třetím stádiu 23 dětí. Díky moderní terapii žádné ze sledovaných dětí neosleplo ani nemělo vážnou poruchu zraku. Úplná regrese ROP nastala po léčbě u všech dětí.

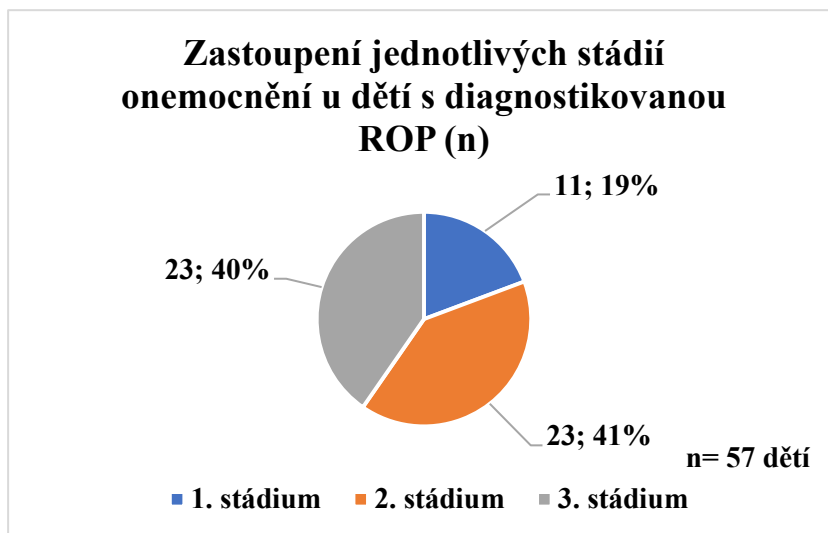
Z celého souboru 221 dětí WinROP vyhodnotil 90 dětí s vysokým rizikem vzniku zrak ohrožující ROP (tj. 41 % z celkové počtu). U 24 z nich WinROP opravdu správně předpověděl riziko vzniku zrak ohrožující ROP na základě týdenního přírůstku na váze. Z celkového počtu nedonošených, zahrnutých do zkoumaného souboru, se ROP rozvinula bez toho, aby algoritmus ohlásil riziko vzniku, u pěti dětí. Tato skutečnost byla u některých dětí způsobena otokem měkkých tkání (anasarkou), který byl u těchto dětí diagnostikován. Voda způsobující otok byla příčinou naměření vyšší váhy, než by dítě mělo bez přebytečné vody v těle. Algoritmus tak na základě vyšší váhy vyhodnotil menší riziko vzniku zrak ohrožující ROP.

Ve zkoumaném souboru dosahuje senzitivita záchytu zrak ohrožující ROP hodnoty 85,3 %. Senzitivita algoritmu popisuje jeho úspěšnost v odhalení nemocných dětí, které je nutno ošetřit. Specificita algoritmu naopak popisuje jeho úspěšnost v rozpoznání dětí, které nemocné nejsou. Její hodnota je ve zkoumaném souboru 65,1 %. Dle studií hodnotících efektivitu algoritmu v dalších zemích a výsledků dat z FNOL vyplývá, že program může omezit počet nezbytných očních vyšetření a s menšími náklady zhodnocovat rizikovost vzniku zrak ohrožující ROP u dětských pacientů. Musí se ovšem do budoucna zvýšit senzitivita programu na 100% tak, jak to je to v případě oftalmoskopického vyšetření. Pokud nebude senzitivita WinROP 100%, budou algoritmu stále unikat nemocné děti, které by byly jinak identifikovány oftalmoskopicky.

Světové studie prokazují 85-100% senzitivitu algoritmu WinROP. Specificita se pohybuje v rozmezí 24-82 % a její hodnota není při porovnání studií jednotná. Podrobnější přehled výsledků jednotlivých studií je uveden níže (tab. 2). Výsledky z FNOL se hodnotou zjištěné senzitivity blíží hodnotám jiných zemí. Specificita je však oproti ostatním zemím nadprůměrná a vykazuje tak dobrou schopnost algoritmu rozpoznat zdravé děti s nízkým rizikem vzniku zrak ohrožující ROP. [26-35]



Graf 1: Procentuální zastoupení výskytu známek jakéhokoli stádia ROP ve zkoumaném souboru nedonošených dětí (n)



Graf 2: Zastoupení jednotlivých stádií onemocnění u dětí s diagnostikovanou retinopatií nedonošených (n)

| | Senzitivita WinROP | Specificita WinROP |
|---------------------|---------------------------|---------------------------|
| USA | 100 % | 81,7 % |
| Kanada | 90 % | 60% |
| Jižní Korea | 90 % | 52,6 % |
| Indie | 90,3 % | 38,46 % |
| Švédsko | 90 % | 23,9 % |
| Čína | 87,5 % | Neuvedena |
| Skotsko | 87 % | Neuvedena |
| Olomouc (ČR) | 85,3 % | 65,1 % |
| Mexiko | 84,7 % | 26,6 % |

Tab. 2: Přehled výsledků zahraničních studií hodnotících efektivitu algoritmu WinROP [28-35]

7 Léčba

Správně načasovaná léčba je pro záchranu budoucího vidění nedonošených dětí s ROP zásadní. Všechny léčebné metody spočívají ve snížení produkce VEGF faktoru, který produkuje avaskulární část sítnice a tím indukuje tvorbu nových cév s následným trakčním odchlípením sítnice. Snížení produkce VEGF je dosaženo zmenšením plochy avaskulární sítnice pomocí fotokoagulace či kryoterapie. Nejnovější způsob léčby je injekční aplikace anti-VEGF protilátek do oka s cílem blokovat působení VEGF. V této kapitole vysvětlím výhody a nevýhody jednotlivých léčebných postupů a na základě rešerší studií porovnáím úspěšnost jednotlivých metod léčby. [5;6]

7.1 Indikace k léčbě (CRYO-ROP, ETROP)

Otázkou léčby a načasováním intervence v průběhu ROP se zabývala multicentrická studie CRYO-ROP (Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity) [36], jejíž výsledky byly publikovány v roce 1988. Z výsledků studie vyplývá, že optimální doba pro zahájení léčby je tzv. Treshold ROP stádium. Můžeme jej definovat jako prahové 3. stádium ROP v zóně I nebo v zóně II, které zasahuje pět na sebe navazujících nebo osm kumulativních hodin rozsahu sítnice s přítomností plus formy ve všech čtyřech kvadrantech sítnice. U 21,8 % dětí v rámci této studie nedošlo k dostatečné odezvě na léčbu a došlo u nich k vývoji komplikací, jako je pozdní odtržení sítnice, což mělo za následek ztrátu zraku dítěte. Neuspokojivé výsledky studie CRYO-ROP vedly ke snaze nově definovat kritéria indikace léčby ROP. V roce 2003 byly publikovány výsledky

studie ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) [21;37]. Studie potvrzuje, že zahájení léčby již v předprahovém tzn. Pre-Threshold ROP vede k lepším anatomickým a funkčním výsledkům léčby. Předprahové stádium (Pre-Threshold ROP) studie rozdělila na 2 typy. Typ 1 je z hlediska progresu vysoce rizikový a je u něho doporučeno provést terapii sítnice maximálně do 72 hodin od stanovení diagnózy. Řadí se sem jakékoli stádium v zóně I s plus formou nebo 3. stádium s přítomností, a nebo bez přítomnosti plus formy. V zóně II k 1. typu patří 2. nebo 3. stádium s plus formou. U typu 2 je nižší riziko progresu do vyšších stádií a není vyloučená ani možnost spontánní regrese. Jedná se o 1. nebo 2. stádium v zóně I bez plus formy a 3. stádium v zóně II bez plus formy. V těchto případech není nutno ihned indikovat léčbu, ale je doporučeno u dítěte provádět častější kontroly (wait and watch). [5;6;7;8;14]

| |
|--|
| Předprahové stádium (Pre-Threshold ROP) Typ 1 – Nutná terapie do 72 hodin |
| Jakékoli stádium ROP v zóně I s přítomností plus formy |
| 3. stádium ROP v zóně I s nebo bez přítomnosti plus formy |
| 2. nebo 3. stádium ROP v zóně II s plus formou |
| Předprahové stádium (Pre-Threshold ROP) Typ 2 – sledování progresu |
| 1. nebo 2. stádium ROP v zóně I bez plus formy |
| 3. stádium ROP v zóně II bez plus formy |

Tab. 3: Rozdělení přístupu k indikaci léčby v závislosti k nálezu a sítnicové lokalizaci [38]

7.2 Kryoterapie sítnice

Kryoterapie je nejstarší metodou ošetření periferní avaskulární části sítnice. V minulosti byla hlavní metodou léčby retinopatie nedonošených dětí. Ošetření probíhá pomocí kryosondy, jejíž hrot je ochlazen na teplotu -60° až -80° C. Sonda se přikládá k oku transsklerálně přes spojivku a po celou dobu výkonu je oko kontrolováno také nepřímou oftalmoskopií, díky které může oftalmolog zhodnotit kam na skléru sondu umístit. Po zmrazení může ošetřující lékař na sítnici pozorovat zblednutí avaskulární části sítnice, kterou se snažíme kompletně ošetřit za valem ROP. Na sítnici bývá aplikováno 30-50 zásahů. Kryoterapie na zadním pólu oka je velmi náročná a nelze ji provést bez pomocné spojivkové incize, což je nevýhodou této metody. Mezi další patří nutnost celkové anestezie, která je u tak malých dětí zdrojem obav a rizik. Vzhledem k značné bolestivosti zákroku je však nezbytná. [5;6;36;38]

S kryoterapií se pojí značná pooperační bolestivost, otok, chemóza spojivky či vzestup nitroočního tlaku. Kryoterapie ve srovnání s fotokoagulací způsobuje větší destrukci okolní retinální tkáně a z dlouhodobého hlediska je jako komplikace uváděna také myopie, která se u pacientů ošetřených kryosondou vyskytuje. Její výhodou je použitelnost při snížení průhlednosti očních médií. Dle studie CRYO-ROP se riziko progresu ROP po provedení kryoterapie snížilo z původních 47,9 % na 27,2 %, což poukazuje na účinnost této metody. Častěji se však v dnešní době používá metoda fotokoagulace, se kterou se pojí méně rizik a pooperačních komplikací. [5;6;36;38]

7.3 Laserová fotokoagulace sítnice

Fotokoagulace laserem je v dnešní době k ošetření sítnice při ROP používána nejčastěji a považuje se za „zlatý standard“ léčby tohoto onemocnění. V principu tato metoda usiluje obdobně jako kryoterapie o snížení produkce VEGF faktoru avaskulární částí sítnice tím, že se laserem tepelně zničí část její aktivní plochy, která za tvorbou VEGF stojí. Metoda může být použita dvěma způsoby. První možností je transsklerální fotokoagulace sítnice, která však není omnoho šetrnější než kryoterapie a proto se provádí méně. [5;6;38]

Běžně používaný je druhý způsob, který se realizuje transpupilárně. Metoda využívá diodový laser, který má ošetřující lékař na hlavě. Laser pracuje na vlnové délce 810 nm při intenzitě 200-400 mW s dobou zásahu 200-400 ms. Obdobně jako u kryoterapie oftalmolog kontroluje po celou dobu výkonu sítnici nepřímou oftalmoskopií s využitím spojné čočky o hodnotě 20 nebo 28 D. Na avaskulární část sítnice se během zákroku, který by neměl trvat déle než 90 minut, aplikuje 400-2000 laserových stop v závislosti na velikosti avaskulární zóny. [5;6;38]

Po dokončení výkonu lze na sítnici pozorovat zbělání ošetřených míst s velikostí laserové stopy 200-500 μm . Vzdálenost mezi jednotlivými stopami se pohybuje od 1,5 velikosti stopy až po zásahy, které na sebe navazují. V současnosti se v praxi využívá častěji metoda splývavých stop. Výkon na rozdíl od kryoterapie nemusí probíhat v celkové anestezii. Provádí se v lokální anestezii či analgosedaci za přítomnosti anesteziologa, který se výkonu účastní i s ohledem na riziko ventilačního či oběhového selhání. Hlavní výhodou této metody je snadnější přístup k ošetření zadního pólu oka při ROP v zóně I nebo AP-ROP. Ošetření periferních částí avaskulární sítnice je problémem při menší velikosti zornice a obdobně se jako u screeningu neobejde bez použití

sklerálního depresoru pro lepší orientaci v periférii. Nevýhodou transpupilární fotokoagulace je značná závislost na transparentnosti očních médií, bez které není možno zákrok provést. Mezi možné komplikace spojené s ošetřením laserem patří riziko sklivcových či sítnicových hemoragií. Při transpupilární fotokoagulaci je rizikem zásah rohovky či vznik katarakty. Výskyt katarakty se však v tomto případě udává nižší než 1%. [5;6;38]

7.4 Porovnání laserové terapie s kryoterapií

Kryoterapie je pro organismus nedonošence vzhledem k nutnosti celkové anestezie při výkonu více zatěžující. Ošetření je na druhou stranu oproti fotokoagulaci kratší. Fotokoagulace a kryoterapie mají podobnou účinnost na zastavení progresu a následnou regresi příznaků ROP. Fotokoagulace je z hlediska vzniku myopie méně riziková. Při ošetření zadního pólu oka se vzhledem k větší přesnosti a menší destrukci okolní tkáně sítnice jeví jako lepší metoda fotokoagulace. Anatomické i funkční výsledky jsou při použití laseru lepší než při kryoterapii. Mnohdy se obě zmíněné metody kombinují dohromady. [5;6;38]

7.5 Injekční Anti – VEGF terapie

V současné době se klasické metody léčby pomocí fotokoagulace a kryoterapie v mnohých případech doplňují o aplikaci tzv. Anti-VEGF preparátů, které blokují účinky VEGF faktoru produkovaného avaskulární částí sítnice. Hypoxie, které je dítě vystaveno při nitroděložním vývoji, indukuje produkci izoformy VEGF-121 faktoru a díky této izoformě probíhá fyziologická vaskularizace sítnice a obnova cévního systému. Po porodu se produkce vlivem nadměrného přísunu kyslíku utlumí (avaskulární fáze ROP). Při opětovné produkci VEGF indukované avaskulární sítnicí v proliferativní fázi dochází k tvorbě patologických neovaskularizací vlivem izoformy VEGF-165. Anti-VEGF preparáty nemají v oftalmologii uplatnění pouze pro léčbu retinopatie nedonošených. Využití najdou také například při terapii věkem podmíněné makulární degenerace či diabetické retinopatie u dospělých, kde byly také tyto preparáty použity dříve než u dětských pacientů s ROP. [5;6;7;14;38]

7.5.1 Anti-VEGF preparáty

Pro nitrooční aplikaci pro léčbu retinopatie nedonošených jsou v dnešní době k dispozici tři látky.

1) Bevacizumab (Avastin, Genentech, South San Francisco, CA, USA)

Bevacizumab je monoklonální látka, která blokuje všechny izoformy VEGF faktoru. Původně byla vytvořena pro intravenózní podání k léčbě kolorektálního karcinomu či karcinomu plic a dalších. Přesto, že nebyla vyvinuta pro intravitreální aplikaci, stala se předmětem mnoha studií za účelem zjistit její účinnost při léčbě sítnicových onemocnění. Bevacizumab byl poprvé aplikován do oka při léčbě věkem podmíněné makulární degenerace, kde byl prokázán jeho účinek spočívající v utlumení patologické neovaskularizace sítnice. Vzhledem k tomu, že je neselektivní, blokuje také fyziologickou vaskularizaci, která ale po odeznění účinku preparátu pokračuje fyziologicky směrem do periferie. Díky své molekulární velikosti 150 kD neuniká z oka do krevního oběhu. Studie BEAT-ROP [41], která v letech 2008-2010 srovnávala účinnost aplikace bevacizumabu s fotokoagulací potvrzuje významný léčebný účinek při léčbě ROP v zóně I. Pro léčbu v zóně II byla účinnější fotokoagulace, která však na rozdíl od bevacizumabu ničí periferii sítnice, kdežto po odeznění účinku této látky sítnice pokračuje ve své fyziologické vaskularizaci. Od roku 2017 je však intravitreální aplikace Avastinu do oka v České Republice dle souhrnu údajů o přípravku zakázána a není ho tak možné v současné době pro léčbu ROP použít. [14;38;39;40]

2) Pegaptanib (Macugen, Pfizer Inc., New York, NY, USA)

Pegaptanib je RNA oligonukleotid, který je selektivní. Fyziologická vaskularizace není při aplikaci Pegaptanibu přerušena, neboť se váže pouze na patologickou izoformu VEGF-165. Svě užití nachází při léčbě věkem podmíněné makulární degenerace, kde dosahuje efektivních výsledků. V letech 2009-2011 byla provedena studie zahrnující 152 očí s 3. stádiem ROP s plus formou v zóně I a II. Studie [42] porovnává efektivitu léčby pomocí fotokoagulace v kombinaci s kryoterapií a léčbu pomocí fotokoagulace doplněné aplikací 0,3 mg pegaptanibu. Příznivý anatomický výsledek byl zjištěn u 89,7 % očí, které absolvovaly terapii laserem s aplikací pegaptanibu. U dětí, které absolvovaly klasický postup ošetření laserem v kombinaci s kryoterapií, byl příznivý anatomický výsledek zaznamenán u 60,8 % očí. Z těchto výsledků lze vyvodit, že aplikace pegaptanibu má pozitivní vliv na průběh a regresi onemocnění. [14;38;39]

Studie [14] provedena v letech 2008-2011 srovnává úspěšnost bevacizumabu a pegaptanibu v kombinaci s fotokoagulací vůči metodě fotokoagulace v kombinaci s kryoterapií. Úspěšnost léčby s dobrými anatomickými výsledky byla zjištěna u 90,2 % ošetřených očí injekcí anti-VEGF látek v kombinaci s fotokoagulací. Při srovnání fotokoagulace s použitím obou anti-VEGF látek nebyl mezi použitými látkami zjištěn statisticky významný rozdíl ve vlivu na konečný anatomický výsledek léčby. Fotokoagulace s kryoterapií dosáhly požadované účinnosti u 60,62 % očí. Komplikace ve smyslu pooperačních retinálních krvácení spojených s aplikací anti-VEGF látek se projeví u 8 % očí a při použití standardní fotokoagulace s kryoterapií u 11 % očí. V současnosti se pegaptanib k léčbě ROP nepoužívá. Selektivita této látky snižuje účinnost léčby.

3) Ranibizumab (Lucentis, Novartis Inc., Basilej, Švýcarsko)

Ranibizumab je neselektivním fragmentem molekuly bevacizumabu. Doposud nebylo provedeno mnoho studií týkajících se efektivity aplikace Lucentisu u dětí s retinopatií nedonošených. Ranibizumab má ale v porovnání s bevacizumabem kratší poločas rozpadu a jeho molekula má větší přilnavost. Díky tomu se dá předpokládat menší výskyt nežádoucích účinků. V září roku 2018 byly zveřejněny první výsledky prospektivní multicentrické studie RAINBOW [43], která hodnotí účinnost a bezpečnost aplikace 0,2 mg a 0,1 mg Lucentisu právě u dětí s ROP ve srovnání s ošetřením pomocí fotokoagulace. Studie se účastnilo 225 nedonošených dětí. Výsledky poukazují na 80% úspěšnost léčby při aplikaci 0,2 mg Lucentisu. Při aplikaci 0,1 mg Lucentisu úspěšnost dosáhla 75 %. U pacientů ošetřených fotokoagulací byla léčba úspěšná v 66,2 % případů. Dle studie je léčba pomocí ranibizumabu bezpečná a dobře snášená. Výsledky poukazují na úspěšnější léčbu v případě aplikace Lucentisu oproti fotokoagulaci. Studie RAINBOW Extension, která na výše popsanou studii navazuje, bude zkoumat bezpečnost a účinnost aplikace Lucentisu z dlouhodobého hlediska. [14;38;39]

7.6 Pars plana vitrektomie

Pars plana vitrektomie je metoda využívaná při léčbě vyšších stádií ROP, kde se snaží zabránit úplnému odchlípení sítnice. U léčby nedonošených se uplatňuje tzv. čočku šetřící pars plana vitrektomie. Při zákroku se z oka odsaje sklivec, který je následně nahrazen plynem či silikonovým olejem. Zákrok se doporučuje provést ve čtvrtém stádiu či

počátkem pátého stádia po odeznění příznaků progresu ROP včetně vymizení plus formy. U nedonošených dětí je pars plana vitrektomie mnohem rizikovějším zákrokem než u dospělých pacientů. Delší celková anestezie, která je k výkonu nezbytná, znamená velkou zátěž pro dítě. Přesto, že se metoda stále vyvíjí a pracuje se s moderními miniaturními nástroji, které se snaží oko co nejméně poškodit, její efektivita a míra komplikací po zákroku není stále uspokojující. Mnohdy se i po úspěšné operaci visus nezlepší více než na rozlišování světla a tmy. [5;38]

8 Závěr

Cílem této bakalářské práce je shrnout dostupné informace o vzniku, průběhu a léčbě retinopatie nedonošených, která je ve světě stále jednou z nejčastějších příčin slepoty v dětském věku. Problematika retinopatie nedonošených není často diskutovaným tématem v rámci studia optometrie. Tato bakalářská práce může sloužit jako komplexní zdroj informací o tomto onemocnění pro studenty či zájemce o tuto problematiku z řad laické veřejnosti.

Úvodní kapitola se zaměřuje na popis sítnice a důležitých struktur, které se vznikem a průběhem retinopatie nedonošených souvisí. Je zde popsána stavba a funkce sítnice, její vrstvy, fotoreceptory a další. Práce dále pojednává o vývoji sítnice s důrazem na proces fyziologické vaskularizace, který zaujímá důležitou roli v patogenezi ROP. V další části práce podává informace o povaze tohoto onemocnění a jeho historických aspektech. Čtenář zde získá povědomí o etiologii, patogenezi a rizikových faktorech, které mají na vznik ROP vliv. Seznámí se s mezinárodní klasifikací, která retinopatii dělí dle lokalizace, stádia a formy.

V páté kapitole týkající se screeningu a diagnostiky jsou shrnuty a popsány používané postupy a metody pro včasné zachycení již prvotních stádií tohoto onemocnění s cílem zajistit včasnou léčbu. Práce obsahuje informace o moderních metodách screeningu, které si kladou za cíl snížit počet nedonošených dětí, pro které je klasický screening nedostupný. Dále se tyto metody snaží předvídat riziko vzniku tohoto onemocnění a omezit nutnost podrobit každého nedonošence stresujícímu screeningu. Takovou metodou je i algoritmus WINROP, který je v práci rozebírán hlouběji v kapitole šesté. WINROP je příkladem moderních metod, které jsou předmětem testování v praxi. Práce zahrnuje také vyhodnocení úspěšnosti algoritmu u nedonošených dětí zahrnutých do systému WINROP ve Fakultní nemocnici Olomouc.

V závěru práce jsou shrnuty a vysvětleny metody léčby. Na základě rešerše studií je zde možno nalézt přehled účinnosti a indikace jednotlivých metod v praxi a jejich porovnání. Nechybí ani porovnání v současnosti používaných anti-VEGF preparátů při léčbě ROP. Studie prokázali pozitivní vliv anti-VEGF preparátů na léčbu ROP. Při neúspěšnosti léčby klasickými postupy je při progresi do vyšších stádií indikována pars plana vitrektomie s cílem zabránit sítnicové amoci. Výsledky tohoto ošetření však nejsou z funkčního hlediska příznivé a proto je lepší zachytit známky aktivity onemocnění včas.

Seznam použité literatury

1. KUCHYNKA, P. *Oční lékařství*. Praha: Grada Publishing, 2007, ISBN 978-80-247-1163-8.
2. KVAPILÍKOVÁ, K. *Anatomie a embryologie oka*. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 2000. ISBN 80-7013-313-9.
3. REICHL, J. *Encyklopedie fyziky. Optika* [online]. © 2016 [cit. 2018-11-21]. Dostupné z: <http://fyzika.jreichl.com/main.article/view/486-stavba-oka>
4. ŘEHÁK, J., ŘEHÁK, M. *Venózní okluze sítnice*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3480-4.
5. GERINEC, A. *Detská oftalmológia*. Martin: Osveta, 2005. ISBN 80-8063-181-6.
6. ZOBANOVÁ, A. *Současný pohled na retinopatii předčasně narozených dětí*. *Pediatric pro praxi*, roč. 17, 2016, č.5, str. 279-284, ISSN 1213-0494
7. SHAH, PK., PRABHU, V., KARANDIKAR, SS., RANJAN, R., NARENDRAN, V., KALPANA, N. *Retinopathy of prematurity; Past, present and future*. *World J Clin Pediatr*, roč. 5, 2016; č. 1: 35-46, ISSN 2219-2808
8. ODEHNAL, M., MALEC, J., ŠTĚPÁNKOVÁ, J., DOTŘELOVÁ, D. *Současný pohled na retinopatii nedonošených*. *Česká a slovenská oftalmologie*, roč. 67, 2011, č. 2, str. 35-41, ISSN 1211-9059.
9. KUMAR, H., SINGHA, U. *Retinopathy of prematurity: clinical aspects*. [online]. 1997 [cit.2018-11-21]. Dostupné z: <http://www.cehjournal.org/article/retinopathy-of-prematurity-clinical-aspects/>

10. SILVERMAN, WA. *Retrolental Fibroplasia: A modern Parable*. [online]. Grune & Stratton; 1980 [cit. 2018-11-21]. Dostupné z: <http://www.neonatology.org/classics/parable>
11. PREPIAKOVÁ, Z., TOMČÍKOVÁ, D., KOSTOLNÁ, B., GERINEC, A. *Retinopatia prematúrnych detí. I. časť. Česká a slovenská oftalmologie*, roč. 70, 2014, č. 2, s. 44-49. ISSN 1211-9095
12. AUTRATA, R. *Dětská oftalmologie*. Brno: Masarykova univerzita, 2008. ISBN 978-80-210-4678-8
13. RETINOPATHY OF PREMATURITY (ROP) GUIDE. ROP Classification [online]. ©2019 [cit. 2019-03-12]. Dostupné z: <https://retinopathyprematurity.com/rop/>
14. AUTRATA, R., ŠENKOVÁ, K., HOLOUŠOVÁ, M., KREJČÍŘOVÁ, I., DOLEŽEL, Z., BOREK, I. *Přínos intravitreální aplikace anti-VEGF preparátů v léčbě prahového ROP3+ v zóně I-II: Výsledky čtyřleté studie*. Česká a slovenská oftalmologie, roč. 68, 2012, č. 1, s. 29-36. ISSN 1211-9059
15. Classification of retinopathy of prematurity*. *The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited*. Arch Ophthalmol, roč. 123, 2005, č. 7, s. 991-999
16. PREPIAKOVÁ, Z., TOMČÍKOVÁ, D., KOSTOLNÁ, B., GERINEC, A. *Skrining retinopatie prematúrnych detí (ROP)*. Česká a slovenská oftalmologie, roč. 70, 2014, č. 2, s. 59-60. ISSN 1211-9095
17. WU, C., PETERSEN, RA., VANDERVEEN, DK. *RetCam imaging for retinopathy of prematurity screening*. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus {JAAPOS}, roč. 10, 2006, č.2, s. 107-111
18. DAI, S., CHOW, K., VINCENT, A. *Efficacy of wide-field digital retinal imaging for retinopathy of prematurity screening*. Clin Experiment Ophthalmol, roč. 39, 2011, č. 1, s. 23-29

19. SALCONE, EM., JOHNSTON, S., VANDERVEEN, D. *Review of the use of digital imaging in retinopathy of prematurity screening*. Semin Ophthalmol, roč. 25, 2010, č. (5-6), s. 214-217
20. MEDICOLLE. *Natus RetCam 3* [online]. Sweden [cit. 2019-03-13]. Dostupné z: <http://medicolle.com/natus-retcam-3/>
21. GOOD, WV. *Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial*. Trans Am Ophthalmol Soc., roč. 102, 2004, s. 233-250
22. WANG, SK., CALLAWAY, NF., WALLENSTEIN, MB., HENDERSON, MT., LENG, T., MOSHFEGHI, DM. *SUNDROP: six years of screening for retinopathy of prematurity with telemedicine*. Can J Ophthalmol. roč. 50, 2015, č. 2, s. 101-106
23. MORAL-PAMAREGA, MT., CASERÍO-CARBONERO, S., DE-LA-CRUZ-BÉRTOLO, J., TEJADA-PALACIOS, P., LORA-PABLOS, D., PALLÁS-ALONSO, CR. *Pain and stress after retinopathy of prematurity screening examination: Indirect ophthalmoscopy versus digital retinal imaging*. BMC pediatrics. roč. 12, 2012, s. 132, ISSN: 1471-2431
24. KLEBERG, A., WARREN, I., NORMAN, E., BERG, AC., MAT-ALI, E., FIELDER, A., NELSON, N., HELLSTRÖM-WESTAS, L. *Lower stress responses after newborn individualized developmental care and assessment program care during eye screening examinations for retinopathy of prematurity: A randomized study*. Pediatrics. roč. 121, 2008, č. 5, E1267-E1278
25. CAVALLARO, G., FILIPPI, L., BAGNOLI, P., LA MARCA, G., CRISTOFORI, G., RAFFAELI, G., PADRINI, L., ARAIMO, G., FUMAGALLI, M., GROPPA, M., DAL MONTE, M., OSNAGHI, S., FIORINI, P., MOSCA, F. *The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge*. Acta Ophthalmol. roč. 92, 2014, č. 1, s. 2-20

26. LÖFGVIST, C., ANDERSSON, E., SIGURDSSON, J., et al. *Longitudinal Postnatal Weight and Insulin-like Growth Factor I Measurements in the Prediction of Retinopathy of Prematurity*. Arch Ophthalmol. roč. 124, 2006, č. 12, s. 1711-1718. doi:10.1001/archophth.124.12.1711
27. BINENBRAUM, G. *Algorithms for the Prediction of Retinopathy of Prematurity Based on Postnatal Weight Gain*. Clin Perinatol. Roč. 40, 2013, č. 2, s.261-270. doi:10.1016/j.clp.2013.02.004.
28. CHOI, JH., LOFQVIST, C., HELLSTRÖM, A., HEO, H. *Efficacy of the screening Algorithm WINROP in Korean Population of Preterm Infants*. Jama Ophthalmol. roč. 131, 2013, č. 1, s. 62-66.
29. WU, C., VANDERVEEN, DK., HELLSTRÖM, A., LÖFQVIST, C., SMITH, LE. *Longitudinal Postnatal Weight Measurements for Prediction of Retinopathy of Prematurity*. Arch Ophthalmol, roč. 128, 2010, č. 4, s. 443-447.
30. ZEPEDA-ROMERO, LC., HARD, A., GOMEZ-RUIS, LM., et al. *Prediction of Retinopathy of Prematurity Using the Screening Algorithm WINROP in a Mexican Population of Preterm Infants*. Arch Ophthalmol, roč. 130, 2012, č. 6, s. 720-723.
31. SUN, H., KANG, W., CHENG, X, et al. *The use of WINROP screening algorithm for the prediction of retinopathy of prematurity in Chinese population*. Neonatology. roč. 104, 2013, č. 2, s. 127-132.
32. LUNDGREN, P., STOLTZ, SJÖSTRÖM, E., DOMELLÖF, M, et al. *WINROP identifies severe retinopathy of prematurity at an early stage in a nation-based cohort of extremely preterm infants*. PLoS One. roč. 8, 2013, č.9, e73256. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0073256
33. ALI, E., AL-SHAFOURI, N., HUSSAIN, A., BAIER, RJ. *Assessment of WINROP algorithm as screening tool for preterm infants in Manitoba to detect retinopathy of prematurity*. Paediatr Child Health. roč. 22, 2017, č.4, s. 203-206

34. PIYASENA, C., DHALIWAL, C., RUSSELL, H., HELLSTROM, A., LÖFQVIST, C., STENSON, BJ., FLECK, BW. *Prediction of severe retinopathy of prematurity using the WINROP algorithm in birth cohort in South East Scotland*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. Roč. 99, 2014, č.1, F29-33. Dostupné z: doi: 10.1136/archdischild-2013-304101.
35. SANGHI, G., NARANG, A., NARULA, S., DOGRA, MR. *WINROP algorithm for prediction of sight threatening retinopathy of prematurity: Initial experience in Indian preterm infants*. Indian J Ophthalmol. roč. 66, 2018, č. 1, s. 110-113
36. MILLS, MD. *Evaluating the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Study (CRYOROP)*. Arch Ophthalmol. Arch Ophthalmol. roč. 125, 2007, č. 9, s. 1276-1281
37. EARLY TREATMENT FOR RETINOPATHY OF PREMATURETY COOPERATIVE GROUP. *Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial*. Arch Ophthalmol. roč. 121, 2003, č. 12, s. 1684-1694
38. PREPIAKOVÁ, Z., TOMČÍKOVÁ, D., KOSTOLNÁ, B., GERINEC, A. *Retinopatia prematúrnych detí – terapia II. časť*. Česká a slovenská oftalmologie. roč. 70, 2014, č. 2, s. 50-54
39. KEANE, PA., SADDA, SROV. *Development of Anti-VEGF Therapies for Intraocular Use: A Guide for Clinicians*. Journal of Ophthalmology. 2012, roč. 2012, Article ID 483034, 13 stran, dostupné z: <https://doi.org/10.1155/2012/483034>.
40. STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV (SÚKL). *Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL)* [online]. SÚKL, ©2010 [cit. 2019-03-20]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0028396&tab=info>
41. MINTZ-HITTNER, HA., KENNEDY, KA., CHUANG, AZ., BEAT-ROP COOPERATIVE GROUP. *Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity*. N Engl J Med. roč. 364, 2011, č. 7, s. 603-615

42. AUTRATA, R., KREJČÍŘOVÁ, I., ŠENKOVÁ, K., HOLOUŠOVÁ, M., DOLEŽEL, Z., BOREK, I. *Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II*. Eur J Ophthalmol. roč. 22, 2012, č. 5, s. 687-694
43. PRACTICE UPDATE. *EURETINA 2018: Ranibizumab for Treatment of Retinopathy of Prematurity Shows Promise in RAINBOW Trial* [online], 08/2018, ©2019 [cit. 2019-03-04]. Dostupné z: <https://www.practiceupdate.com/content/euretina-2018-ranibizumab-for-treatment-of-retinopathy-of-prematurity-shows-promise-in-rainbow-trial/74019>