

MASARYKOVA UNIVERZITA V BRNĚ

Lékařská fakulta

ONEMOCNĚNÍ SÍTNICE

SOUČASNÝ POHLED NA DIAGNOSTIKU A
TERAPII

MUDr. Petr Kolář, Ph.D.

Oční klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

Habilitační práce

Brno 1999 – 2011

| | |
|---|----|
| Obsah | |
| Seznam zkratek | 4 |
| Předmluva | 6 |
| 1. Úvod | 7 |
| 2. Věkem podmíněná makulární degenerace | |
| 2.1. Charakteristika, epidemiologie, klasifikace, klinický obraz, terapie | 10 |
| 2.2. Komentář k publikacím | 27 |
| 2.3. Monografie | 30 |
| 2.4. Přednášky | 31 |
| 2.5. Klinické studie | 31 |
| 3. Matematické zpracování obrazu sítnice | |
| 3.1. Úvod | 32 |
| 3.2. Komentář k publikacím | 36 |
| 3.3. Grantový projekt „Optimalizace diagnostiky diabetické retinopatie“ | 37 |
| 4. Diabetická retinopatie | |
| 4.1. Charakteristika, epidemiologie, klasifikace, klinický obraz, terapie | 39 |
| 4.2. Komentář k publikacím | 55 |
| 5. Makulární díra | |
| 5.1. Charakteristika, epidemiologie, klasifikace, klinický obraz, terapie | 58 |
| 5.2. Komentář k publikacím | 67 |
| 6. Hereditární onemocnění sítnice | |
| 6.1. Stargardtova dystrofie | 69 |
| 6.2. Viteliformní dystrofie | 72 |
| 6.3. Terapie makulárních dystrofií | 75 |
| 6.4. Komentář k publikacím | 75 |
| 7. Radiální neurotomie optického nervu u sítnicové venózní okluze | |
| 7.1. Úvod | 76 |
| 7.2. Radiální neurotomie optického nervu | 76 |
| 7.3. Komentář k publikacím | 77 |
| 8. Operační terapie onemocnění sítnice | |
| 8.1. Leberova miliární aneurysmata | 82 |
| 8.2. Jamka terče zrakového nervu | 83 |
| 8.3. Komentář k publikacím | 86 |

| | |
|---|----|
| 9. Výhled | 92 |
| 10. Aktivity v oblasti pedagogické, vědecko-výzkumné | |
| 10.1. Pedagogická činnost | 93 |
| 10.2. Výzkumná činnost | 93 |
| 11. Osvětové projekty pro odbornou veřejnost a popularizace vědecko-odborné problematiky pro laickou veřejnost | 96 |
| 12. Literatura | 97 |
| 13. Přílohy | |

Seznam zkratek

AREDS – Age-Related Eye Disease Study

bFGF – basic fibroblast growth factor

CNV – chorioideální neovaskulární membrána

CZO – centrální zraková ostrost

DM – diabetes mellitus

DMA – diabetická makulopatie

DR – diabetická retinopatie

ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

FA – fluorescenční angiografie

GA – geografická atrofie

ICGA – indocyaninová angiografie

IGA MZ – Interní grantová agentura Ministerstva zdravotnictví

IMD – idiopatická makulární díra

KSME – klinicky signifikantní makulární edém

LDL – low density lipoprotein

MPS – Macular Photocoagulation Study

OCT – optická koherenční tomografie

PDT – fotodynamická terapie

PPV – pars plana vitrektomie

RPE – retinální pigmentový epitel

SZP – středně zdravotnický personál

TIMP-3 – tissue inhibitor of metalloproteinase 3

TTT – transpupilární termoterapie

UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study

ÚZIS – Ústav zdravotnických informací a statistiky

VEGF – vascular endothelial growth factor (vaskulární endoteliální růstový faktor)

VISION – VEGF Inhibition in Ocular Neovascularization

VLM – vnitřní limitující membrána

VPMD – věkem podmíněná makulární degenerace

vWf – von Willebrandův faktor

ZN – zrakový nerv

ZP – zorné pole

Předmluva

Práce je koncipována jako soubor publikací zabývajících se retinální problematikou doplněný shrnujícím komentářem. Tyto práce byly publikovány formou kapitol v monografiích, publikací v zahraničních impaktovaných časopisech a odborných publikací v recenzovaných českých odborných časopisech. Rozsah zpracované problematiky zahrnuje tyto celky: věkem podmíněnou makulární degeneraci, matematické zpracování obrazu sítnice, diabetickou retinopatii, makulární díru, hereditární onemocnění sítnice, radiální neurotomii zrakového nervu u sítnicové venózní okluze a operační terapii onemocnění sítnice.

Součástí práce je i přehled aktivit na poli pedagogické činnosti. Od roku 2003 jsem zaměstnancem Masarykovy univerzity v Brně. Pracuji jako odborný asistent Oční kliniky LF MU v Brně – Bohunicích. Od roku 2003 se pravidelně věnuji výuce studentů všeobecného lékařství, pediatrického směru a stomatologie LF MU v Brně. Mým základním cílem je, aby si student z přednášky odnesl ucelený pohled na odbornou problematiku.

Součástí mé vědecké práce je také vědecko-výzkumná činnost. V letech 2003 – 2005 jsem byl spoluřešitelem projektu IGA MZ s názvem “Optimalizace diagnostiky a terapie diabetické retinopatie”. Základním cílem tohoto projektu bylo nalezení optimálních diagnosticko-terapeutických algoritmů u diabetické retinopatie.

Na konci předmluvy bych rád poděkoval všem autorům a spoluautorům monografií, kapitol v monografiích a publikací v zahraničních i domácích časopisech, na kterých jsem se podílel. Bez jejich přispění by tyto publikace nevznikly. Je mou milou povinností poděkovat paní Prof. MUDr. Evě Vlkové, CSc., která byla vždy mým učitelem a vzorem pracovitosti a svědomitosti v oblasti vědecko-výzkumné činnosti, ale i v oblasti klinické práce, zejména v oblasti přístupu k pacientovi.

Rád bych také poděkoval svým nejbližším, zejména mé manželce a rodičům, kteří mne v mém úsilí podporovali a byli shovívaví v období, kdy jsem jim věnoval méně času.

V Brně 31. 10. 2011

Petr Kolář

1. Úvod

Objem odborné problematiky, která byla zpracována, je velmi obsáhlý. Pro přehlednost je tedy rozdělen do několika celků:

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je hlavní nosologickou jednotkou, které se věnuji ve své klinické práci, ale i v rámci vědecko-výzkumné činnosti. Z pohledu odborného je cenná monografie s názvem „Věkem podmíněná makulární degenerace“. Byla vydána v roce 2008 nakladatelstvím Grada. Vznikla ve spolupráci s předními českými odborníky na problematiku nemocí sítnice a byla první svého druhu v české odborné literatuře. V tom vidím její velký přínos.

Ve svých dalších publikačních aktivitách zaměřených na VPMD jsem se zabýval jak prezentací tohoto onemocnění široké odborné veřejnosti (lékaři všech odborností, sestry, studenti medicíny), tak prezentací našich vlastních klinických výsledků u jednotlivých terapeutických postupů používaných v léčbě VPMD. Jak monografie, tak tyto výsledky jsou citovány v domácí i v zahraniční odborné literatuře.

Matematické zpracování obrazu sítnice je objektivní softwarová metodika ke zpracování digitálních retinálních fotografií. Metoda byla vyvinuta ve spolupráci Oční kliniky Lékařské fakulty Masarykovy univerzity s Ústavem matematiky Vysokého učení technického v Brně v rámci grantového projektu IGA MZ ČR „Optimalizace diagnostiky diabetické retinopatie“. Metoda umožňuje zpracovat retinální snímky a sledovat předem definované parametry. My jsme software použili k identifikaci počtu cévních zakončení. Potvrdili jsme předpoklad, že se zvyšující se závažností diabetické retinopatie se zvyšuje jejich počet. Dále jsme zjistili, že je počet cévních zakončení u očí s fyziologickým nálezem konstantní veličinou. Výsledky byly publikovány v domácí i zahraniční literatuře.

Diabetická retinopatie (DR) je závažným retinálním onemocněním, které je ve vyspělých zemích nejčastější příčinou slepoty v populaci pacientů mladších 65 let. Diabetická retinopatie je chronickou komplikací, která vedle diabetické nefropatie, diabetické nohy a diabetické polyneuropatie postihuje pacienty s diabetes mellitus. Onemocnění má úzkou genetickou vazbu. Výsledky výzkumu vedly k vytipování genů, jejichž polymorfizmy jsou rizikové vzhledem ke vzniku a progresi diabetické retinopatie. Závěry byly publikovány v impaktovaných zahraničních časopisech a byly několikrát citovány.

Publikace vztahující se k diabetické retinopatii vznikly ve spolupráci Oční kliniky Lékařské fakulty Masarykovy univerzity s Ústavem patologické fyziologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity.

Idiopatická makulární díra (IMD) byla známa již velmi dávno (19. století). Onemocnění se vyskytuje poměrně často. Postihuje hlavně starší ženy. Její účinná terapie byla ale objevena až na počátku 90. let minulého století. Publikoval jsem jak přehledový souborný referát zabývající se makulární dírou, tak dlouhodobé výsledky chirurgické terapie pacientů, kteří byli pro makulární díru operováni. Výsledky léčby jsou velmi povzbudivé. Operace dovede pacientům vrátit část ztracené zrakové ostrosti. Zájem, který publikace vyvolaly, je podpořen citacemi. Jedna z prací, která cituje naši práci, je z impaktovaného zahraničního časopisu.

Hereditární onemocnění sítnice patří k poměrně vzácným oftalmologickým onemocněním a valná většina oftalmologů se s nimi během svého profesního života ani neseťká. Proto jsem se v průběhu své vědecké činnosti zabýval i touto problematikou a publikoval práce o Stargardově chorobě a o adultní formě Bestovy viteliformní dystrofie makuly. Obě onemocnění jsou velmi závažná, protože vedou k poklesu centrální zrakové ostrosti, což ovlivní celý další pacientův život. Upozornit pacienta na tuto skutečnost považuji za velmi důležité vzhledem k volbě profese a uspořádání si dalšího života.

Venózní okluze sítnicové žíly představuje další onemocnění, které velmi výrazně zhoršuje zrakovou ostrost. Vyskytuje se ve 2 formách: neischemické a ischemické. Ischemická forma sítnicové venózní okluze má velmi nepříznivou prognózu. Proto jsem se tomuto stavu věnoval a jako jeden z prvních v naší odborné literatuře publikoval výsledky radiální neurotomie optického nervu. O novátorství této publikace svědčí i to, že tato publikace byla citována v impaktovaném zahraničním časopise.

Jamka terče zrakového nervu je vzácné vrozené onemocnění zrakového nervu, které může být doprovázeno makulopatií charakteru centrální retinoschízy. Publikovaná metodika byla v době vydání publikace používána v zahraničí. V České republice nebyla příliš známá. Publikace vyvolala zájem, což se projevilo i citací práce slovenskými autory. Publikovaný chirurgický postup se stal standardem terapie makulopatie u této nosologické jednotky.

Makulární trakční syndrom je součástí onemocnění vitreoretinálního rozhraní. Trakce zadní sklivcové membrány patologicky fixované v makule způsobuje makulární edém s poklesem

zrakové ostrosti. Publikovali jsme kazuistické sdělení 3 pacientů léčených cestou pars plana vitrektomie. Publikace byla v době svého vydání novátorská a jako taková byla i citována.

V dalších kapitolách jsou zhodnoceny výsledky mé vědecko-pedagogické činnosti u jiných onemocnění sítnice, kterým jsem se věnoval a věnuji.

2. Věkem podmíněná makulární degenerace

2.1. Charakteristika, epidemiologie, klasifikace, klinický obraz, terapie

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je nejčastější příčinou těžké ztráty zraku ve vyspělých zemích v populaci nad 65 let věku (85, 88). Jedná se o multifaktoriální onemocnění způsobené kombinací vlivů prostředí a genetických faktorů (63, 68). Výsledkem přirozeného průběhu onemocnění je těžké postižení centrální zrakové ostrosti (CZO) až na úroveň praktické slepoty.

Věkem podmíněnou makulární degeneraci rozdělujeme na 2 kategorie: suchou (nonexsudativní) a vlhkou (exsudativní). Suchá forma se vyskytuje častěji a je jí postiženo asi 85 – 90 % pacientů. Vlhká forma se vyskytuje ve zbylých 10 – 15 %. Co do závažnosti postižení CZO je však vlhká forma zodpovědná v 85 % za těžkou ztrátu zrakové ostrosti.

VPMD je onemocněním s velmi úzkou věkovou vazbou a jeho prevalence s věkem roste. U pacientů mezi 50 – 60 rokem věku činí asi 2 %, naproti tomu u pacientů starších 75 let představuje již téměř 30 % a u pacientů starších 90 let je to více než 40 % (63, 67, 68). Tyto údaje jsou podloženy rozsáhlými populačním studii, které byly provedeny jak v Evropě (Rotterdam Study), tak v USA (Beaver Dam Study) a Austrálii (Blue Mountains Study).

2.1.1. Historie

Onemocnění bylo poprvé popsáno velmi záhy po objevu Helmholtzova oftalmoskopu. Bylo to v roce 1855, kdy oftalmolog Donders popisuje jako první drúzy v makulární oblasti sítnice. Další publikace popisující taktéž drúzy makuly na sebe nenechaly dlouho čekat a byly vydány v roce 1875 Pangenstecherem a v roce 1885 Haabem (92).

Převratnou změnou v historii VPMD byl objev metodiky fluorescenční angiografie (FA) (113), která umožňuje zobrazení cévního systému sítnice. Dalším mezníkem byl objev indocyaninové angiografie (ICGA) (47), která umožňuje zobrazit chorioideální cirkulaci.

Do doby rozvoje laserové terapie nebyla známa účinná léčba VPMD. První zmínku o použití laserové terapie u VPMD přináší Gass (55) a Bird (15). Nový pohled na laserovou terapii VPMD přinesla randomizovaná prospektivní studie Macular Photocoagulation Study Group (MPS) (103). Tato studie prokázala zcela jasně efekt laserové terapie u klasických

chorioideálních neovaskularizací (CNV). Naproti tomu u okultních CNV tento účinek sledán nebyl.

Významnou etapou v historii VPMD byl objev možnosti léčby CNV pomocí fotosenzibilizujících látek. Jako první účinný fotosenzibilizátor byl použit verteporfin (Visudyne) (137). Tím byl dán základ pro rozvoj fotodynamické terapie (PDT).

Asi největším průlomem v terapii vlhké formy VPMD bylo zavedení anti-VEGF preparátů. Prvním preparátem, který byl schválen v roce 2004, byl pegaptanib (Macugen) (60), který byl následován v roce 2006 ranibizumabem (Lucentis) (20, 128). Se zavedením těchto preparátů byla prolomena pomyslná psychologická hranice, že pacientům postiženým vlhkou formou VPMD již nelze vrátit ztracenou zrakovou ostrost.

2.1.2. Epidemiologie VPMD

Pro populaci České republiky nemáme k dispozici epidemiologická data, která by dokládala incidenci a prevalenci VPMD jako je tomu např. u diabetické retinopatie (DR), pro kterou jsou data k dohledání v ročenkách Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) (92).

Prevalence je obecně definována jako počet subjektů postižených daným onemocněním na 100 000 obyvatel. Protože nejsou k dispozici data z ČR, musíme se spokojit s daty z velkých světových populačních studií. Beaver Dam Eye Study vyšetřila celkem 4926 převážně bělošských obyvatel oblasti Beaver Dam ve státě Wisconsin (USA) (85, 88). Jedna nebo více drúz se ve věkové skupině 43 až 84-letých objevila v 95,5 %. Prevalence jasně narůstala s věkem probandů. Ve věku do 54 roků se makulopatie vyskytovala v 8,5 % a ve skupině nad 75 roků to bylo již 37 % (88).

Velká australská studie, u které byla fotografická technika obdobná jako u Beaver Dam Eye Study, Blue Mountains Eye Study našla epidemiologicky obdobné rozvrstvení jako u všech předchozích studií (108).

Jediná evropská velikostí srovnatelná je studie z Holandska – Rotterdam Study, která vyšetřila celkem 6251 účastníků ve věku 55 až 98 roků žijících v Holandsku.

Prevalence VPMD je v této studii 1,7 %, což je nižší prevalence než ve studiích z USA. Prevalence opět roste s věkem, ale v porovnání s americkou a australskou studií dosahuje polovičních hodnot. Můžeme spekulovat o vlivu životního stylu (159). Evropský životní styl je od amerického odlišný a můžeme říci o něco zdravější.

Incidence je definována počtem nemocných s nově vzniklým onemocněním na 100 000 obyvatel za určené období (obvykle kalendářní rok). Studie Beaver Dam určila pětiletou kumulativní incidenci rozvoje časně a pokročilé VPMD v populaci 3583 subjektů ve věkovém rozmezí 43 – 86 let. Pacienti, kteří byli vyšetřeni v letech 1987 – 1988, byli opětovně vyšetřeni v roce 1993. Incidence časně formy VPMD narůstala z 3,9 % u sledovaných ve věkové kategorii 43 – 54 let na 22,8 % u starších 75-ti let. Souhrnná pětiletá incidence pokročilé formy VPMD byla 0,9 %, exsudativní změny se objevovaly u 0,6 % a čistá geografická atrofie u 0,3 %. To prokazuje vyšší rychlost progresu exsudativní formy VPMD. Míra výskytu pokročilé formy VPMD byla ve věkové skupině 75-ti letých a starších více než 5,4 % (85).

VPMD je většinou onemocněním oboustranným, přičemž nález na obou očích může být asymetrický (jedno z očí je postiženo pokročilejším stádiem choroby). Riziko postižení některou z forem VPMD u druhého oka je podle populačních studií asi 40 % v průběhu 5 let (63, 68, 88, 159). Vzhledem ke světovému trendu stárnutí populace bude prevalence onemocnění s největší pravděpodobností i nadále narůstat (92).

2.1.3. Etiopatogeneze

Ve studiu etiopatogeneze VPMD došlo v posledních 10 letech k výraznému posunu. Základním patofyziologickým stavem, který hraje roli při vzniku VPMD, jsou strukturální změny Bruchovy membrány v průběhu procesu stárnutí. Vlivem věku dochází totiž k jejímu ztluštění. To vede ke snížení prostupnosti pro živiny a odpadní produkty. Tímto mechanismem se formují drúzy, které jsou prvotním příznakem VPMD (43). Mohou mít podle svého vzhledu solitární nebo konfluentní charakter. Solitární drúzy do velikosti 63 μm jsou označovány jako tvrdé (obr. 2.1), konfluentní větší než 63 μm poté jako měkké (obr. 2.2). Výskyt drúz znamená již sám o sobě velmi výrazný zásah do retinální architektury, který může vyústit až v rupturu Bruchovy membrány komplikovanou tvorbou CNV.

Dále bylo zjištěno, že vlivem věku (133) dochází ke snižování počtu buněk retinálního pigmentového epitelu (RPE). Snižuje se počet melanozomů, které chrání sítnici vůči toxickým účinkům hlavně modrého světla (152).

Vlivem zvyšujícího se věku dochází dále k akumulaci lipofuscinu (proteinu stárnutí) uvnitř buněk RPE, jehož aktivace volnými kyslíkovými radikály vede k urychlení procesu apoptózy, tj. přirozené buněčné smrti.

Zásadní roli hrají v tomto případě vazogenní faktory, především vascular endothelial growth factor (VEGF) (104, 149). K normální funkci sítnice je nutná rovnováha mezi produkcí a potřebou VEGF. Ve stáří ale dochází vlivem snížené propustnosti Bruchovy membrány k nadprodukcí VEGF, a tím ke stimulaci tvorby neovaskulárního komplexu (110).

2.1.4. Klasifikace VPMD

Na základě výsledků velkých populačních studií (88, 159), které se zabývaly vývojem VPMD v populaci, bylo onemocnění rozděleno na 2 základní podskupiny: časnou VPMD, která je charakterizována drúzami a změnami na úrovni RPE, a pozdní VPMD, která se projevuje výskytem geografické atrofie (GA) nebo CNV.

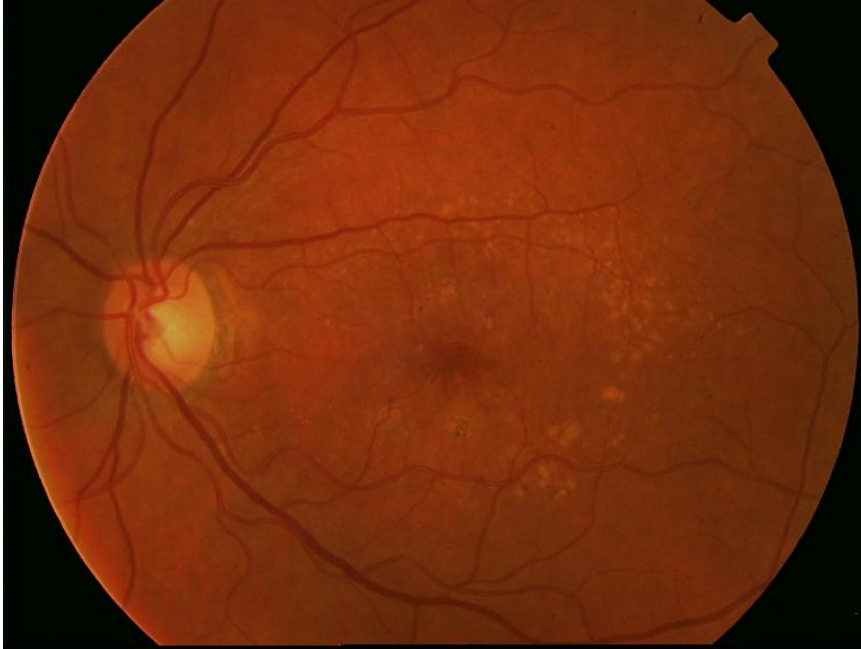
Klasifikační schéma obvykle používané v naší odborné terminologii logicky rozlišuje 2 formy VPMD: suchou (nonexsudativní) a vlhkou (exsudativní) (92).

Suchá forma VPMD je charakteristická výskytem drúz (obr. 2.1, obr. 2.2), změnami ve vrstvě RPE a v konečném stádiu onemocnění GA (obr. 2.3).

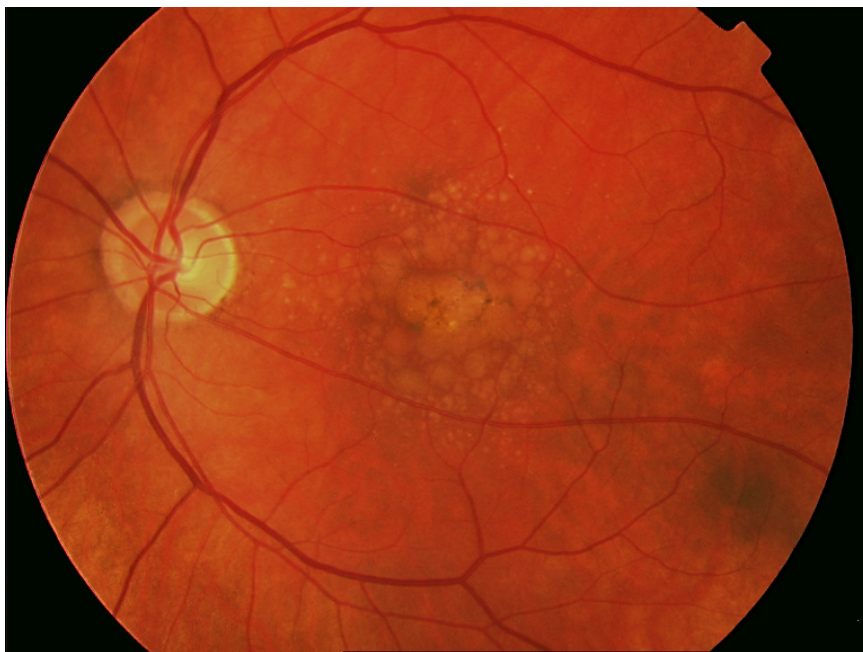
Pro vlhkou formu VPMD je typická CNV. Terminální stádium vlhké formy VPMD představuje disciformní jizva (obr. 2.4).

CNV je patologickou proliferací cév chorioidey. Podle lokalizace neovaskulárního komplexu vůči RPE rozeznáváme 2 typy: klasickou a okultní CNV. Existuje i kombinace obou zmíněných forem CNV. Podle podílu jednotlivých složek hovoříme o převážně klasické (podíl klasické složky je větší nebo roven 50 %) nebo minimálně klasické formě CNV (podíl klasické složky je menší než 50 %) (92). Podle lokalizaci vůči centru fovey rozeznáváme extrafoveolární, juxtafoveolární a subfoveolární CNV. Základním diagnostickým kritériem je v tomto případě vzdálenost okraje CNV od centra fovey. Extrafoveolární CNV je vzdálena

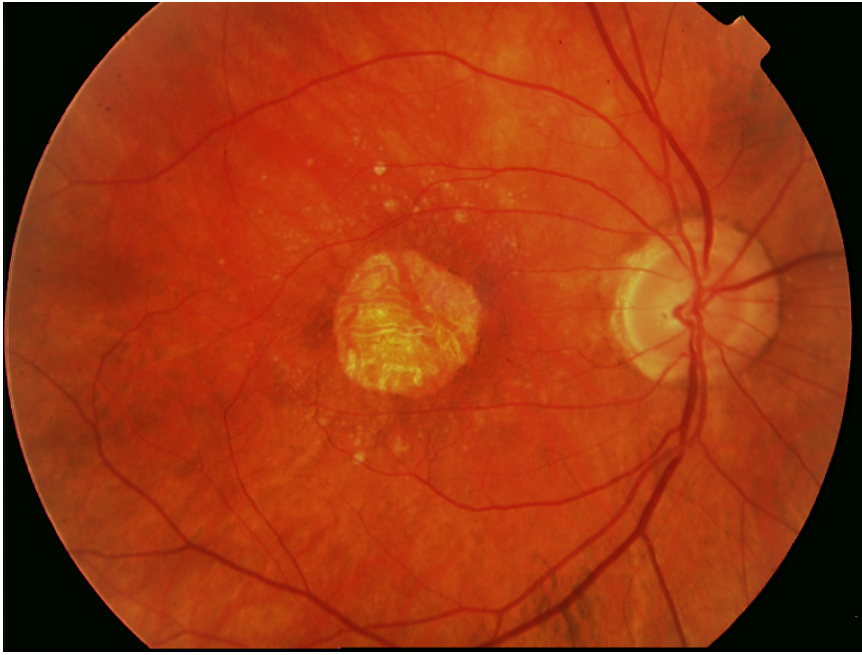
více než 200 μm , juxtafoveolární 1 – 200 μm a subfoveolární je lokalizována pod foveou (92).



Obr. 2.1. Tvrdé drúzy



Obr. 2.2. Měkké drúzy



Obr. 2.3. Geografická atrofie RPE



Obr. 2.4. Disciformní jizva

2.1.5. Rizikové faktory VPMD

V protikladu k monogenně dědičným chorobám nevykazuje VPMD rysy, které je možné přiřadit vlivu jednoho genu (63, 68). Jedná se proto o multifaktoriální onemocnění, které je způsobeno kombinací vlivů zevního prostředí a predisponujících genů.

Očními rizikovými faktory jsou světlá barva duhovky, dalekozrakost, jádrová katarakta a operace katarakty (41). Spojení barvy duhovky a VPMD opět souvisí s protektivním efektem melaninu, který se u světlých duhovek a méně pigmentovaných fundů uplatňuje méně. Extrakce katarakty představuje taktéž rizikový faktor progresu VPMD. Katarakta by měla být proto operována pouze v případech, kdy je možné očekávat prokazatelné zlepšení zrakové ostrosti (86, 119).

Dále byla prokázána přímá vazba mezi nadměrnou expozicí modrému světlu a výskytem pozdních forem VPMD (152).

Základním rizikovým faktorem VPMD je příslušnost k bílé rase. Podle velkých klinických studií byl zjištěn nižší výskyt VPMD u příslušníků černé rasy (41). Uvažuje se o možném protektivním účinku vyšší koncentrace melaninu v sítnici, která ji chrání před nadměrnou expozicí světlu (41).

Dalším rizikovým faktorem je příslušnost k ženskému pohlaví. Uvažuje se o vymizení protektivního účinku estrogenů v menopauze. Naopak byl prokázán pozitivní efekt hormonální substituční terapie ve smyslu snížení rizika vzniku a rozvoje VPMD (41).

K cévním rizikovým faktorům, které vedou ke zvýšení rizika vzniku a progresu VPMD, patří hypertenze, ischemická choroba srdeční, diabetes mellitus a poruchy v metabolismu lipidů (104).

Taktéž vlivy zevního prostředí jako kouření cigaret a nadměrná expozice světlu vedou ke zvýšení rizika VPMD. Kouření 25 cigaret denně zvyšuje riziko vzniku VPMD 2x (41).

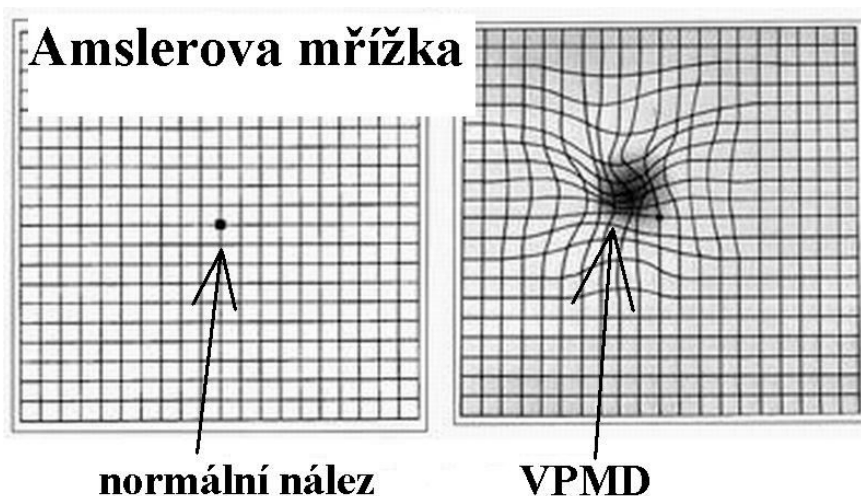
Negativní vliv nadměrného požívání alkoholu nebyl ve velkých studiích přesvědčivě prokázán (71).

Základními dvěma pigmenty v makulární oblasti jsou lutein a zeaxantin. Fungují jako lapače volných radikálů. Doplnují tak funkci vitamínu C a E (134).

Studie AREDS (1) ukázala, že suplementace antioxidanty (vitamin C, E, beta-karoten) a zinkem může účinně zpomalit progresi VPMD. Jednalo se o 7 letou studii, která sledovala 5000 mužů a žen ve věku 55 – 80 let. Subjekty byly léčeny buď placebem, samotným zinkem nebo zinkem v kombinaci s antioxidanty. Studie ukázala, že suplementace zinkem a antioxidanty vede k redukci rizika progresu středně pokročilé v pokročilou VPMD o 25 % (1). Negativní efekt nedostatečného přísunu antioxidantů stravou byl přesvědčivě prokázán (40).

2.1.6. Klinický obraz VPMD

VPMD se projevuje především poklesem centrální zrakové ostrosti. Nejdříve je postižena zraková ostrost do blízka, což je společným znakem všech makulárních onemocnění. Podle charakteru VPMD je pokles CZO buď pozvolný (suchá forma) nebo rychle progredující (vlhká forma). Dalším charakteristickým znakem je výskyt metamorfosií – deformací obrazu (obr. 2.5), které většinu pacientů výrazně obtěžují (92).



Obr. 2.5. Amslerova mřížka, vlevo fyziologický nález, vpravo metamorfosiie při VPMD (92)

S výskytem metamorfosií souvisí i pokles zrakové ostrosti, zejména při pohledu na blízko. Řádky textu se začínají křivit, vypadávají písmena a text se stává nezřetelným. Jestliže nález dále progreduje, vzniká nejprve relativní a později i absolutní centrální skotom znemožňující čtení, rozeznávání detailů a samostatnou orientaci v neznámém prostředí (92).

Makulární oblast má žlutou barvu, která jí dala jméno (macula luthea). Příčina tohoto zbarvení byla objevena až v 80. letech Handelmanem (61).

Při vyšetření makulární krajiny pacienta postiženého suchou formou VPMD nalézáme nejprve drúzy: tvrdé – menší než 63 μm (obr. 2.1), měkké – větší než 63 μm (obr. 2.2). Později vznikají změny na úrovni RPE, tj. přesuny pigmentu, hyperpigmentace, depigmentace a v terminální fázi geografická atrofie RPE (obr. 2.3).

V makulární krajině oka s vlhkou formou VPMD nacházíme CNV (obr. 2.6). Jejimi charakteristickými projevy jsou především edém neuroretiny, který koresponduje s mírou aktivity CNV (čím je vyšší aktivita, tím je vyšší edém), dále subretinální hemoragii, tvrdé exsudáty, subretinální fibrotizaci. Pokud fibrotizace postihne celou CNV, hovoříme o terminálním stavu vlhké formy VPMD – disciformní jizvě (obr. 2.4).



Obr. 2.6. Chorioideální neovaskularizace (CNV) – vlhká forma VPMD

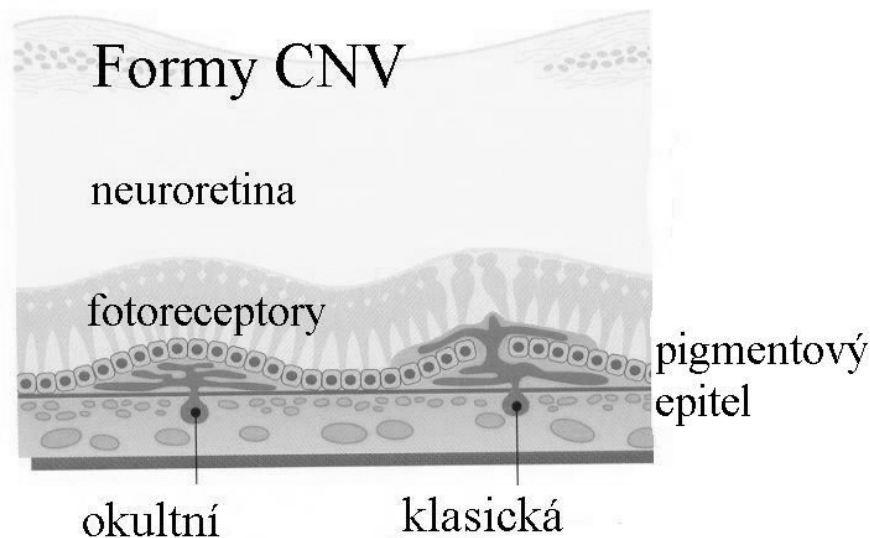
2.1.7. Vyšetřovací metody

Základní vyšetřovací metodou, která přinese první cenné informace, je biomikroskopické vyšetření sítnice v makulární oblasti v arteficiální mydriáze. Dovede odhalit změny v neuroretině (edém, cystoidní přestavba), ale i ve vrstvě RPE (hyperpigmentace, depigmentace, atrofie). Nezastupitelnou roli zde hraje vyšetření na štěrbinové lampě za pomoci 90, 78, nebo 66 D čočky nebo vyšetření makuly klasickou Goldmannovou čočkou.

Výhodou těchto vyšetřovacích postupů je možnost binokulárního vyšetření, které umožňuje zhodnotit makulární krajinu trojrozměrně (92).

Základní diagnostickou metodou makulárních patologických stavů včetně VPMD je fluorescenční angiografie sítnice (FA). Je založena na principu fluorescence. Vlastní jev fluorescence se vyvolá excitací molekul látky schopné fluorescence netermálním světelným zářením (v případě FA jde o sodnou sůl fluoresceinu) (164).

FA dokáže odhalit zda má neovaskulární komplex charakter klasické CNV (je lokalizován mezi neuroretinou a RPE) nebo okultní CNV (je lokalizován mezi buňkami RPE a Bruchovou membránou) (obr. 2.7). V případě okultní CNV však nedokáže zobrazit její kompletní rozsah.

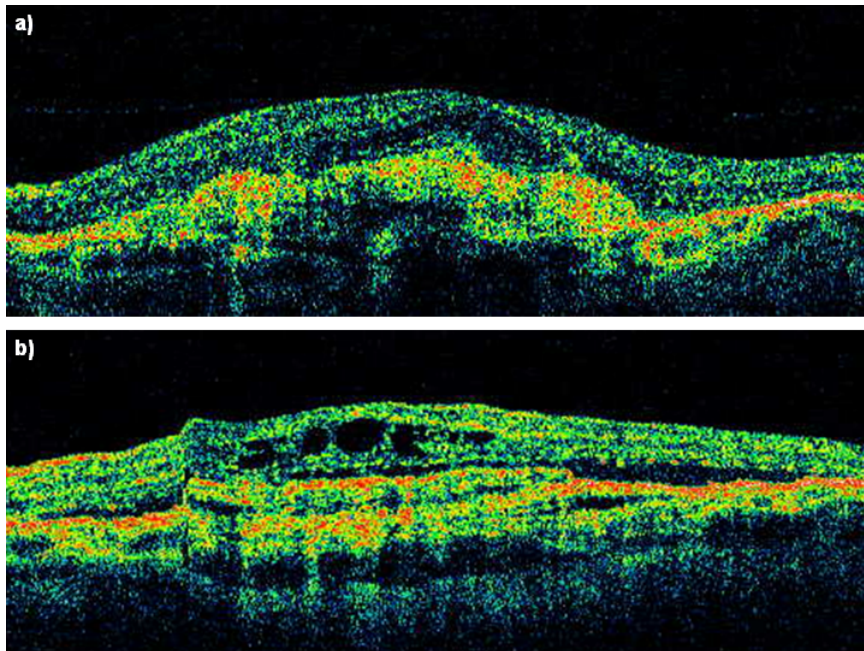


Obr. 2.7. Schématické znázornění okultní a klasické CNV (92)

Proto byla zavedena indocyaninová angiografie, která dokáže zobrazit cévní řečiště chorioidey, a tím odhalí případnou patologii. Má význam především u okultních forem CNV doprovázených ablací RPE (92).

Další důležitou vyšetřovací metodou, která se používá v posledním desetiletí, je optická koherenční tomografie (OCT), která bývá označována jako „biopsie bez operace“. Za pomoci interference referenčního a měřicího paprsku je přístroj schopen vytvořit optický řez neuroretinou a vrstvou RPE. OCT umožní upřesnit lokalizaci neovaskulárního komplexu

vzhledem k neuroretině a RPE (obr. 2.8), a tím pomoci v rozlišení mezi klasickou a okultní CNV (92). Zobrazení chorioidey pomocí OCT je obtížné kvůli bloádě průchodu skenovacího paprsku buňkami RPE. Přístroje nové generace (spectral domain OCT) zobrazení chorioidey umožňují.



Obr. 2.8. OCT zobrazení vlhké formy VPMD – CNV subfoveolárně (92)

2.1.8. Terapie VPMD

Terapie VPMD zaznamenala v posledních letech výrazný rozvoj. Byly vyvinuty nové způsoby léčby vlhké formy VPMD, které umožňují pacientům dokonce vrátit část ztracené zrakové ostrosti. Přesto je nutno říci, že nemáme doposud k dispozici kauzální terapii.

Profylaktická farmakoterapie je důležitá u počátečních stádií VPMD. Jistě kauzálně neřeší podstatu onemocnění. Dovede oddálit rozvoj časných stádií onemocnění (drúzy a depozita lipofuscinu) a podle výsledků klinických studií pozastavuje progresi onemocnění k pozdním formám (GA, CNV) (67). V tomto smyslu se v posledních několika letech intenzívně diskutuje význam dostatečného přísunu vitamínů a minerálů. Na základě výsledků Age-related Eye Disease Study (1), kdy byly pacientům podávány vysoké dávky antioxidantů (500 mg vitamínu C, 15 mg β -karotenu, 400 IU vitamínu E, 80 mg zinku v kombinaci s 2 mg mědi), byl zjištěn pozitivní efekt ve smyslu statisticky signifikantního snížení rizika rozvoje pozdních forem VPMD (GA, CNV). Dále byl prokázán antioxidantivní efekt a protektivní

efekt vůči toxickému působení modrého světla u makulárních pigmentů typu luteinu a zeaxantinu (117). Naopak jejich nedostatek prokazatelně vede ke zvýšení rizika rozvoje VPMD (92).

Pro léčbu vlhké formy VPMD je v současnosti používáno několik terapeutických postupů. Úsilí v poslední době směřuje zejména k výzkumu látek, které dovedou ovlivňovat samotný proces chorioideální neovaskularizace. Jde především o inhibitory a protilátky vůči endoteliálnímu růstovému faktoru. Koncept této terapie byl vyvinut v 70. letech minulého století v protinádorové terapii (48).

Metodou volby v současné terapii vlhké formy VPMD je aplikace blokátorů VEGF, tzv. anti-VEGF molekul (pegaptanib – Macugen, ranibizumab – Lucentis, bevacizumab – Avastin).

Pegaptanib (Macugen)

Pegaptanib (Macugen) byl první anti-VEGF molekulou schválenou FDA k terapii vlhké formy VPMD (60). Jde o anti-VEGF aptamer. Aptus znamená latinsky „patřící do“, meros znamená řecky „oblast“, dohromady tedy patřící do určité oblasti. Pegaptanib je RNA oligonukleotid o 28 nukleotidech. Jeho struktura umožňuje pevnou vazbu k VEGF165 isoformě (72). Pegaptanib se váže s vysokou afinitou na isoformu VEGF 165, která se nachází extracelulárně. Tato vazba způsobuje znemožnění vazby molekuly VEGF na jeho receptor na buněčné membráně.

Účinnost pegaptanibu byla ověřena ve studii VISION (VEGF Inhibition in Ocular Neovascularization). Jednalo se o randomizovanou dvojitě slepou, placebem kontrolovanou, multicentrickou klinickou studii fáze III, která monitorovala bezpečnost a účinnost pegaptanibu na vlhkou formu VPMD. Pegaptanib byl aplikován intravitreálně každých 6 týdnů cestou pars plana 3,5 mm od limbu, aby se předešlo případným poškozením čočky, nebo periferní sítnice. V průběhu léčby, pokud to stav pacienta vyžadoval, byla dovolena fotodynamická terapie s verteporfinem (PDT) pro pacienty postižené klasickými CNV (60).

Prezentované výsledky studie VISION ukázaly, že pegaptanib je schopen zabezpečit statisticky signifikantní benefit pro pacienty všech angiografických podtypů vlhké formy VPMD bez ohledu na úroveň zrakové ostrosti a velikosti léze při vstupu do studie. Tento benefit se podařilo udržet následně po dobu 2 let. Primárního cíle, tj. ztráty méně než 15 písmen ETDRS optotypu, bylo dosaženo v 54. týdnu u 70 % subjektů (pegaptanib 0,3 mg),

proti 55 % subjektů léčených „obvyklým způsobem“ (27% relativní rozdíl). Tento výsledek je vysoce statisticky signifikantní ($p = 0,0001$) (60).

Ranibizumab (Lucentis)

Ranibizumab (Lucentis) představuje další anti-VEGF molekulu, která byla schválena FDA k léčbě vlhké formy VPMD v roce 2006.

Jedná se o rekombinantní humanizovaný fragment monoklonární protilátky proti cévnímu růstovému faktoru (45, 122).

Původní práce, které se zabývaly protilátkami proti VEGF-A, prokázaly, že protilátka o plné velikosti neprochází retinálními vrstvami (111). Proto byla původní molekula celé protilátky (bevacizumab – Avastin) zmenšena pouze na aktivní fragment (Fab – fragment antibody), který má pouze třetinovou molekulární hmotnost a bezpečně prochází všemi vrstvami sítnice (45, 111).

Fragment protilátky (ranibizumab) má 100x rychlejší systémovou eliminaci než kompletní protilátka. Jinými slovy je bezpečnější, protože v systémové cirkulaci koluje daleko kratší dobu (45, 64).

Vazba molekuly ranibizumabu k molekule VEGF je 5 – 20x silnější než u kompletní protilátky (bevacizumab) (45). V tom je další nesporná výhoda ranibizumabu proti bevacizumabu. Molekuly ranibizumabu se daleko lépe a silněji váží na VEGF-A než bevacizumab, a tudíž se jich dostává menší množství do systémové cirkulace (122).

Ranibizumab je plně humanizovaná monoklonární protilátka, která váže všechny isoformy VEGF-A (VEGF 165, 121, 110, 189, 206) (45).

Klinická efektivita a bezpečnost ranibizumabu byla sledována ve 3 randomizovaných, dvojitě slepých placebem kontrolovaných studiích (MARINA, ANCHOR, PIER). Ve studii MARINA byli pacienti s minimálně klasickou nebo okultní chorioideální neovaskularizací léčeni měsíční intravitreální aplikací 0,3 mg a 0,5 mg ranibizumabu, nebo placebem (128). Ve studii ANCHOR byli zahrnuti pacienti s predominantně klasickou CNV. Subjekty byly rozděleny do 3 ramen. V prvním bylo aplikováno 0,3 mg ranibizumabu měsíčně společně s předstíranou PDT, ve druhém 0,5 mg ranibizumabu měsíčně s předstíranou PDT a ve třetím předstíraná aplikace ranibizumabu společně s klasickou PDT s verteporfinem (20). Studie PIER sledovala účinnost alternativního dávkování ranibizumabu. Po iniciálních 3 aplikacích,

kteřé byly podány v intervalu 4 tůdnů, následovaly další aplikace v intervalu 3 měsíců (celkem 5 dávek během 1 roku) (102).

Primárního cíle, tj. ztráty méně než 15 písmen ETDRS optotypu, bylo dosaženo ve studiích MARINA a ANCHOR u 95 % subjektů. 34 – 40 % pacientů léčených ranibizumabem dosáhlo klinicky signifikantního zlepšení zrakové ostrosti, které bylo definováno ziskem více než 15 písmen ETDRS optotypu ve 12. měsíci v porovnání s počátkem studií. Primárním cílem studie PIER bylo stanovení průměrné změny zrakové ostrosti ve 12. měsíci. Po počátečním vzestupu zrakové ostrosti v průběhu měsíčního dávkování ztrácely subjekty zrakovou ostrost během následného 3-měsíčního dávkování. Zraková ostrost se ale navrátila k počáteční hodnotě ve 12. měsíci. Většina pacientů ve studii PIER (90 %) si zachovala zrakovou ostrost ve 12. měsíci, která byla shodná se zrakovou ostrostit jako na počátku studie (20, 102, 128).

Bevacizumab (Avastin)

Bevacizumab (Avastin) je murifikovaná monoklonální protilátka proti VEGF s velikostí molekuly 149 kD. Sekvence aminokyselin je z 93 % lidská, ze 7 % murifikovaná (122). Studie na zvířecích modelech ukázaly špatnou prostupnost molekuly bevacizumabu přes zdravou sítnici (111). To znamená, že by bevacizumab neměl u pacientů s vlhkou formou VPMD fungovat. Opak je ale pravdou. Tento paradox je způsoben rozdílnou propustností nemocné a zdravé sítnice. Nemocná sítnice je propustná daleko více i pro větší molekuly podobné bevacizumabu (9, 10, 129). Srovnávací studie průniku menší molekuly ranibizumabu a větší molekuly bevacizumabu dosud chybí (11). Po intraokulární aplikaci je poločas rozpadu bevacizumabu 4,32 dní. Maximální koncentrace ve sklivci (400 mikrogramů/ml) byla naměřena první den po injekci 1,25 mg bevacizumabu (9, 10, 11). Koncentrace schopná zajistit regresi neovaskularizace (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) byla zjištěna ještě 30 dnů po aplikaci 1,25 mg bevacizumabu. Maximální sérové koncentrace bevacizumabu (3 $\mu\text{g}/\text{ml}$) je dosaženo po 8 dnech od intravitreální aplikace (9, 10).

U opakované aplikace nescifického anti-VEGF nelze vyloučit potlačení pozitivních účinků VEGF. Neselektivní blokáda VEGF má prokázaný a výrazný pozitivní účinek na vlhkou formu VPMD v počátku léčby. Z dlouhodobého hlediska může být ale tento efekt kontraproduktivní. Na to, zda je léčba bevacizumabem bezpečná, mohou odpovědět pouze prospektivní randomizované klinické studie.

Publikované studie jsou většinou retrospektivní s poměrně malým počtem sledovaných pacientů a krátkou sledovací dobou. Porovnat výsledky těchto studií navzájem je poměrně složité, protože zařazovací kritéria se navzájem liší. Tyto studie nezahrnují pouze nově diagnostikované pacienty bez předchozí léčby, ale i pacienty, u kterých selhal některý z obvyklých způsobů léčby (fotodynamická terapie s verteporfinem, pegaptanib, ranibizumab). Taky aplikační schéma není dobře porovnatelné. Varíruje od aplikace pouze jedné injekce, až po aplikace tří po sobě následujících injekcí v měsíčním intervalu, které je následováno další aplikací v závislosti na poklesu zrakové ostrosti a zhoršení OCT nálezu (progrese akumulace intraretinální tekutiny). Z tohoto hlediska je nyní těžké stanovit, který typ CNV a v jakém stádiu rozvoje reaguje nejlépe na léčbu bevacizumabem.

Přesto přes 2000 dosud publikovaných aplikací bevacizumabu v dávce 1,25 mg mělo výsledky velmi podobné. Zraková ostrost se v průměru zlepšila z 6/60 na 6/24 a centrální tloušťka sítnice se snížila v průměru o 100 mikrometrů. K dosažení stabilizace nálezu (zklidnění nálezu na FA) bylo zapotřebí v průměru 2,6 dávky (144, 145, 146, 147).

Dosud není jasně stanovený počet dávek nezbytných ke stabilizaci nálezu. Vzhledem k delšímu poločasu rozpadu a pomalejšímu odbourávání látky proti pegaptanibu a ranibizumabu lze předpokládat, že počet nezbytných dávek by mohl být menší. Proti tomuto faktu ale hovoří nižší vazebná afinita bevacizumabu k molekule VEGF (92).

Fotodynamická terapie s verteporfinem (Visudyne)

Dalším metodou k léčbě VPMD je fotodynamická terapie s preparátem verteporfin (Visudyne) (PDT), která je založena na aktivaci molekuly fotosenzibilizátoru (verteporfinu) laserovým světlem červené barvy (690 nm).

Vaskulární mechanismus představuje dominantní efekt PDT (Schmidt-Erfurth, 1999). Je založen na destrukci endoteliálních buněk kapilár, což vede k venózní stáze a tvorbě mikrotrombů. Efektivita a selektivita PDT záleží na celé řadě dalších faktorů. Hlavními jsou dávka fotosenzibilizátoru, délka infúze, vlnová délka aktivujícího záření a jeho dávka. Fotosenzibilizátor se predilekčně váže k molekulám lipoproteinů, především low-density lipoproteinu (LDL). Receptory pro LDL jsou exprimovány nejvíce na nádorových buňkách a endoteliálních buňkách neovaskulárních cév. Komplex fotosenzibilizátoru, molekuly LDL a receptoru je poté fagocytován do nitra endoteliální buňky a po jeho aktivaci červeným světlem 690 nm je vyvolána přímá buněčná smrt (nekróza) (137). Efekt terapeutického zásahu

není viditelný bezprostředně, tak jako u klasické laserové koagulace. Úspěšná okluze je pozorovatelná nejdříve za 1 – 2 týdny po PDT, kdy dochází k plnému rozvoji chorioideální non-perfúze v ošetřené oblasti. Verteporfin je zástupcem druhé generace fotosenzibilizátorů a jeho absorpční maximum leží mezi 680 – 695 nm. Tato vlnová délka umožňuje snadný průnik přes melanin, krev a fibrotickou tkáň (127) do subretinálních struktur. Hlavní výhodou verteporfinu vůči ostatním fotosenzibilizátorům je jeho krátký sérový poločas (2 – 5 hod), který výrazně snižuje riziko systémové fototoxicity.

Cévní okluze uvnitř CNV však není u převážné většiny pacientů trvalá (137). Během 3 měsíců dochází u většiny pacientů vlivem fyziologických reparačních mechanismů k rekanalizaci okludovaných cév. Je proto indikováno opakování PDT. U většiny pacientů dochází po 2 – 3 sezeních PDT, tj. za 6 – 9 měsíců, ke stabilizaci nálezu s vymizením aktivity CNV.

PDT s verteporfinem je vhodnou alternativou pro pacienty s převážně klasickou CNV, kteří nemohou docházet na opakované aplikace anti VEGF léčiv, nebo u kterých byla prokázána přecitlivělost na tato léčiva nebo u nichž je intravitreální aplikace léčiv riziková (sklerální stafylomy, periferní retinální degenerace, chronická blefaritida, chronická konjunktivitida).

Kombinovaná terapie VPMD

Vysvětlení konceptu kombinované terapie je velmi jednoduché. Použitím více terapeutických postupů působilme na různých úrovních. Efekt jednotlivých typů léčby se přitom doplňuje.

Fotodynamická terapie prohlubuje sama o sobě okluzí CNV již existující ischemii. Tato non-perfúze vede ke stimulaci nadprodukce VEGF a aktivaci zánětlivé reakce (aktivace komplementu). Zvýšená koncentrace VEGF způsobí rekanalizaci CNV a aktivace komplementu potom subretinální fibrotizaci.

Z tohoto pohledu se nabízí přinejmenším několik terapeutických postupů. Kombinace PDT s intravitreální aplikací steroidů nebo kombinace PDT s anti VEGF nebo kombinace PDT společně se steroidy a anti-VEGF.

Mechanismus účinku kombinované terapie je následující: PDT s verteporfinem ničí na podkladu trombotizace již existující neovaskularizace. Anti-VEGF molekuly blokují růst nových neovaskularizací. Steroidy brání vzniku a rozvoji zánětlivé reakce.

Transpupilární termoterapie

Další léčebnou technikou, jejíž použití již v současné době není aktuální, je transpupilární termoterapie (TTT) za pomoci infračerveného laserového světla (810 nm). Tato metoda byla vyvinuta původně pro terapii chorioideálních tumorů (73). Její princip tkví v tkáňové hypertermii 45°C, která vede k nekróze buněk CNV, a tím shodným mechanismem jako u PDT k trombotizaci cévní struktury CNV. Velkou zkušenost ale vyžaduje stanovení účinné dávky záření, která vede k destrukci pouze endoteliálních buněk CNV a zachová neporušenými ostatní retinální struktury. Velikost účinné dávky záření je ovlivněna mnoha faktory. Mezi nejzákladnější patří: pigmentace RPE a chorioidey, přítomnost sub- a intraretinálních hemoragií, transparence optických médií, chladicí potenciál chorioidey, intra- a subretinální akumulace tekutiny v chorioidee.

Základní komplikací, která způsobuje z dlouhodobého hlediska výrazný pokles zrakové ostrosti, je chorioretinální atrofie v místě laserové stopy. Z tohoto důvodu je TTT z pohledu současných terapeutických možností k léčbě sub a juxtafoveolárně lokalizovaných CNV nevhodná. Ke stejnému výsledku dospěla i dvojitě slepá randomizovaná klinická studie, jejíž výsledky byly publikovány (125).

Klasická laserová fotokoagulace termálním laserem

Klasická laserová terapie je vyhrazena pouze pro extrafoveolárně lokalizované klasické CNV. Vzdálenost takovéto membrány od foveoly podle kritérií MPS musí být větší než 200 μm (103). Těchto pacientů je ovšem minimum. Podle literatury je k tomuto způsobu terapie vhodných pouze asi 6 % pacientů postižených vlhkou formou VPMD (118).

Chirurgická terapie VPMD

Chirurgická terapie zahrnuje přímou extrakci CNV bez nebo s makulární translokací (39, 83). Tyto techniky jsou ovšem zatíženy vysokým procentem komplikací i v rukou renomovaných vitreoretinálních chirurgů. Jejich praktické využití je proto velmi problematické. Častými a velmi obtížně řešitelnými komplikacemi jsou především proliferativní vitreoretinopatie (PVR), recidiva CNV a atrofie RPE.

Taktéž transplantace buněk RPE do submakulární oblasti u pacientů s GA či po extrakci CNV nepřináší dobré výsledky. Vzniká problém reakce hostitele versus dárce (59). I kultivace

autologních buněk RPE není řešením, protože je velmi obtížné dosáhnout fyziologického jednovrstevného uspořádání buněk transplantovaného RPE (31).

Radioterapie u VPMD

Další terapeutickou možností, která ztratila s rozvojem PDT a anti-VEGF molekul na významu, je radioterapie s použitím teleterapie (lineární urychlovač) či brachyterapie (lokální zářič).

Princip metodiky tkví opět ve velké senzitivitě endoteliálních buněk uvnitř CNV na radiační poškození (69). Dávka radiačního záření se pohybuje v rozmezí 10 – 15 Gy. Nevýhodou této metodiky je pomalý nástup účinku, který činí několik týdnů až měsíců (69). Základními komplikacemi jsou vznik komplikované katarakty, radiační retinopatie, radiační neuropatie optiku nebo syndromu suchého oka. Randomizované dvojité slepé studie, které byly provedeny a ukončeny, neprokázaly statisticky významný efekt na stabilizaci zrakové ostrosti u skupiny léčených pacientů proti kontrolní skupině (13, 155).

2.1.9. Shrnutí

VPMD představuje, jak již bylo uvedeno, nejčastější příčinu slepoty u pacientů nad 65 let věku ve vyspělých zemích. Nejvíce je přitom postižena zraková ostrost na blízko. Schopnost číst je přitom pro člověka synonymem nezávislosti a mentálního zdraví. Snahou všech terapeutických postupů, jejichž rozmach jsme v posledních 25 letech zažili, je zajistit našim pacientům postiženým touto závažnou chorobou schopnost číst na co nejdéle dobu. Pokud je však ztráta centrálního vidění neodvratná, je našim úkolem pacienty na tuto nepříznivou skutečnost co nejlépe připravit.

Budoucnost terapeutických postupů tkví v objevení kauzální terapie VPMD, která dovede vzniku tohoto onemocnění u rizikových pacientů zabránit. Zdá se, že pole působnosti lze najít v oblasti genové terapie v kombinaci s prevencí hlavních rizikových faktorů VPMD.

2.2. Komentář k publikacím

Nejobsáhlejší součástí mé vědecké činnosti jsou práce zabývající se věkem podmíněnou makulární degenerací. Jedná se o onemocnění, které je nejčastější příčinou slepoty ve věkové kategorii nad 65 let. Neléčené onemocnění vede v terminální formě k výraznému poškození

zrakové ostrosti až na úroveň praktické slepoty. Toto onemocnění se dostalo do centra pozornosti oftalmologické veřejnosti zejména v posledních 10 letech, kdy byly zavedeny nové terapeutické postupy, které dovedou nemoc stabilizovat a zabránit oslepnutí postižených pacientů.

Ve svých publikacích jsem se zabýval přiblížením tohoto onemocnění široké lékařské veřejnosti. Z tohoto pohledu bylo velmi důležité oslovit lékaře primárního kontaktu, tj. praktické lékaře. Na ně se totiž nejčastěji pacienti s prvními příznaky nemoci obrací. Proto jsem publikoval souborný referát s názvem „**Věkem podmíněné makulární degenerace**“ v Časopise lékařů českých (**příloha 1**). V článku byly shrnuty nejhlavnější rysy VPMD včetně symptomů, klasifikace, diagnostiky a byly zmíněny možnosti léčby.

Z mého pohledu považuji za velmi důležité informovat také středně-zdravotnický personál. Ten je často jako první v kontaktu s pacientem postiženým VPMD. Přístup k těmto pacientům vyžaduje určitá specifika. Ošetřujeme totiž pacienty, kteří mají zrakové postižení, a tomu musíme přizpůsobit své chování. Publikoval jsem proto souborný článek o věkem podmíněné makulární degeneraci v časopise Sestra. Tento časopis je určen široké skupině středně-zdravotnických pracovníků.

Práce „**Fotodynamická terapie s preparátem Visudyne v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace – dvouleté výsledky**“ přinesla informace o nové léčebné metodě, která v té době byla k dispozici pro léčbu vlhké formy VPMD. Tato publikace shrnula naše úspěšné dvouleté výsledky dosažené léčbou pomocí fotodynamické terapie s preparátem Visudyne. Publikace byla citována a významně přispěla k dohodě s plátcí zdravotní péče na hrazení tohoto nového způsobu léčby (**příloha 2**).

Za velmi důležité považuji také informovat lékárníky a farmaceuty o závažnosti VPMD a možnostech její léčby. S tímto cílem jsem vydal publikaci s názvem „**Ranibizumab**“ v časopise Farmakoterapie (**příloha 3**). Přibližuje ranibizumab široké farmaceutické veřejnosti. Informace shrnují základní dostupná data o preparátu ranibizumab, dále jeho farmakologické vlastnosti, snášenlivost, možné nežádoucí účinky, dávkování a způsob podání, výsledky klinických studií, v jejichž rámci byl preparát ranibizumab testován.

S podobným cílem vyšla i publikace „**Ranibizumab (Lucentis) – nový lék k léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace**“ (**příloha 6**). Byla publikována v časopise

Praktické lékárenství a doplňovala předcházející publikaci z časopise Farmakoterapie (příloha 3).

Za velmi důležité jsem považoval také informovat o VPMD širokou oftalmologickou veřejnost. V široce dostupném časopise Oftalmochirurgie jsem proto publikoval souborný referát „**Věkem podmíněná makulární degenerace**“ (příloha 5). Zde bylo do detailu na několika stranách informováno o historii onemocnění, epidemiologických datech, etiopatogenezi, klasifikaci, rizikových faktorech, klinickém obrazu, vyšetřovacích metodách a terapii, včetně výsledků jednotlivých klinických studií zabývajících se terapií zejména vlhké formy VPMD.

Naše výsledky v léčbě vlhké formy VPMD pegaptanibem (Macugenem) shrnovala publikace „**Macugen v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace**“ publikovaná v časopise Oftalmochirurgie (příloha 4). Informace o vlastních klinických výsledcích léčby tohoto závažného onemocnění jsou velmi důležité jak pro všechna klinická pracoviště léčící tyto pacienty, tak pro praktické oftalmology a také praktické lékaře. Naše výsledky potvrdily účinnost léčby pegaptanibem v našem souboru pacientů. Co je ale velmi důležité, a to musí být zdůrazněno, je fakt, že část pacientů získala zpět již ztracenou zrakovou ostrost. Toto zjištění je nové a v klinické studii VISION, která sledovala účinnost léčby pegaptanibem, nebylo pozorováno.

Výsledky studie SUSTAIN shrnuje publikace s názvem „**Ranibizumab v pacientů s vlhkou formou věkem podmíněné makulární degenerace – studie SUSTAIN**“ (příloha 9). Výsledky této studie jsou velmi důležité pro upravení dávkovacího schématu. Původní dávkovací schéma, které bylo ověřeno studii MARINA a ANCHOR, tj. měsíční aplikace ranibizumabu po dobu 2 let, může být na základě výsledků této studie nahrazeno schématem dávkování podle potřeby (první tři aplikace po 1 měsíci a následné dávkování podle potřeby). Lék je tedy aplikován pouze, pokud pacient splní stanovená kritéria pro opakování léčby. Význam této publikace je v tom, že přinesla jako první informaci o dávkování PRN do českého odborného tisku.

Za velmi důležité a za mezinárodní úspěch považuji spoluautorství v článku „**Intravitreal pegaptanib sodium for choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration: Pan-European experience**“ (příloha 7), který byl publikován v časopise EYE. Výsledky naší terapie pegaptanibem byly začleněny do mezinárodního projektu sledujícího účinnost této léčby a byly publikovány v impaktovaném mezinárodním časopise.

Publikace prokázala efektivitu léčby pegaptanibem na výsledcích z evropských uznávaných klinických center. To, že bylo naše centrum také začleněno, je nesporně velký úspěch. Celkem se účastnil 13 evropských oftalmologických center. Soubor zahrnoval 253 pacientů, kteří ukončili sledování ve 24. týdnu, a 62 pacientů, kteří ukončili sledování v 52. týdnu. Pegaptanib stabilizoval zrakovou ostrost u 93 % pacientů v týdnu 24 a 91 % pacientů v týdnu 52. Tato informace potvrzuje naše výsledky publikované dříve (příloha 4). Mění tím zásadně pohled na účinnost léčby pegaptanibem, protože studie VISION dokumentovala pouze 70% účinnost. Naše centrum tedy těmito fakty přispělo k objektivizaci úspěšnosti terapie pegaptanibem.

V publikaci „**Epidemiologie věkem podmíněné makulární degenerace**“ jsem přehledně shrnul světová data prevalence a incidence VPMD (**příloha 8**). Přehledný článek tohoto typu nebyl zatím publikován. Jeho význam tkví v tom, že upozornil na alarmující data týkající se zvyšujícího se výskytu VPMD. Toto onemocnění se bude stávat běžným i v ambulancích praktických oftalmologů a je potřeba na to myslet. Prevalence i incidence VPMD má úzkou věkovou vazbu. Výrazně stoupá v populaci starší 65 let a je velmi časté v populaci starší 85 let. Velmi pozoruhodný je rozdíl mezi výskytem VPMD v Evropě a v USA. V USA je prevalence dvojnásobná. Existuje snaha tato fakta smysluplně vysvětlit. Částečně se spekuluje o podílu způsobu života, stravovacích návycích, pohybové aktivitě.

2.3. Monografie

V roce 2007 byla v rámci tzv. Preventivního programu věkem podmíněné makulární degenerace, který byl součástí úsilí České vitreoretinální společnosti o informování oftalmologů o VPMD, vydána kniha s názvem „Věkem podmíněná makulární degenerace“. Na vytvoření knihy jsem se podílel spolu s kolegy dr. Ernestem a dr. Fišerem. Jednalo se o první ucelené sdělení tohoto typu o VPMD pro odbornou oftalmologickou veřejnost. Kniha byla vydána v dostatečném nákladu a byla bezplatně za přispění sponzorů a České vitreoretinální společnosti a České oftalmologické společnosti distribuována všem očním lékařům. Kniha shrnuje základní informace o VPMD, které by měl oftalmolog mít v paměti, aby správně a včas rozpoznal, že je pacient tímto závažným onemocněním postižen.

Významnou součástí mé činnosti bylo vydání monografie s názvem „Věkem podmíněná makulární degenerace“. Myslím, že velmi výstižně monografii hodnotí anotace nakladatelství Grada, které publikaci vydalo v roce 2008. Uvádí se v ní: Tato kniha je první ucelenou

publikací věnovanou věkem podmíněné makulární degeneraci. Autorský kolektiv tvoří přední čeští specialisté zabývající se diagnostikou a léčbou onemocnění sítnice pod vedením MUDr. Petra Koláře Ph.D. Souhrnné dílo podobného charakteru nebylo doposud v české odborné literatuře publikováno. Cílem autorů je přiblížit problematiku věkem podmíněné makulární degenerace, která je nejčastější příčinou ztráty zraku ve vyspělém světě. Dílo bylo koncipováno jako odborná učebnice pro širokou oftalmologickou veřejnost, studenty lékařských fakult a lékařskou veřejnost zabývající se léčbou pacientů vyššího věku. Kniha obsahuje bohatou obrazovou dokumentaci, která je v diagnostice a terapii retinálních onemocnění zcela zásadní. Pro co největší přehlednost se základní data uvádějí v přehledných tabulkách a grafech a odborná úroveň je zajištěna rozsáhlými odkazy na světovou odbornou literaturu, která se vztahuje k danému tématu.

Kniha vznikla ve spolupráci s předními českými odborníky na problematiku věkem podmíněné makulární degenerace. To je zárukou její vysoké odborné úrovně. To, že byla nakladatelstvím Grada navržena na Cenu Josefa Hlávky, podtrhuje její důležitost a vysokou odbornou kvalitu.

2.4. Přednášky

Přednesl jsem mnoho odborných přednášek na nejrůznějších fórech od vysoce odborných až po fóra populárně vědecká. Za velmi důležité považuji informovat oftalmology a praktické lékaře pravidelně o novinkách v rámci tohoto závažného oftalmologického onemocnění.

2.5. Klinické studie

V rámci klinického výzkumu jsem se podílel a podílím na několika klinických studiích, které zkoumaly efekt nových léků na vlhkou formu věkem podmíněné makulární degenerace.

Aktivně jsem se zapojil do budování makulární poradny na Oční klinice LF Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice v Brně. Vychoval jsem několik spolupracovníků, kteří jsou schopni zcela samostatné práce jak na poli diagnostiky, tak terapie tohoto závažného onemocnění.

3. Matematické zpracování obrazu sítnice

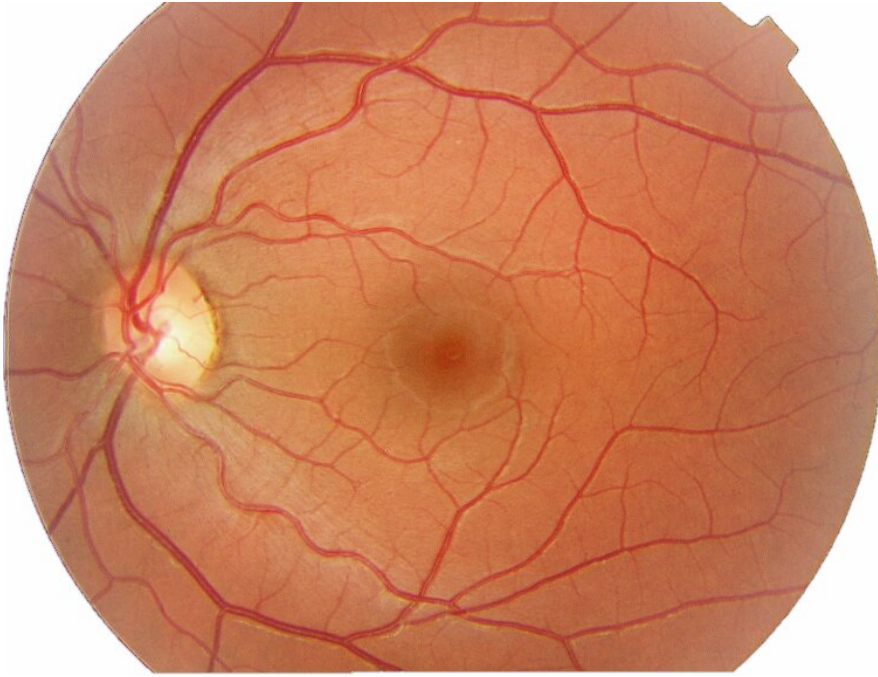
3.1. Úvod

Součástí mé vědecké činnosti byla výzkumná aktivita v oblasti matematického zpracování obrazu sítnice. Na tématu jsem pracoval v době svého doktorského studia oboru Oftalmologie na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity v Brně. Problematika byla řešena v součinnosti s Ústavem matematiky Vysokého učení technického v Brně a Ústavem patologické fyziologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně. Šlo o mezioborový projekt. Základní ideou bylo rozpracování matematického modelu cévní struktury sítnice včetně možností jeho hodnocení. Pozornost jsem věnoval zejména matematickému definování oblasti cévních zakončení. Empiricky byl stanoven předpoklad, že počet cévních zakončení sítnice je v případě fyziologického očního nálezu konstantní veličinou. V případě patologického nálezu proliferativní diabetické retinopatie jsme prokázali, že se počet cévních zakončení zvyšuje (94, 95, 150).

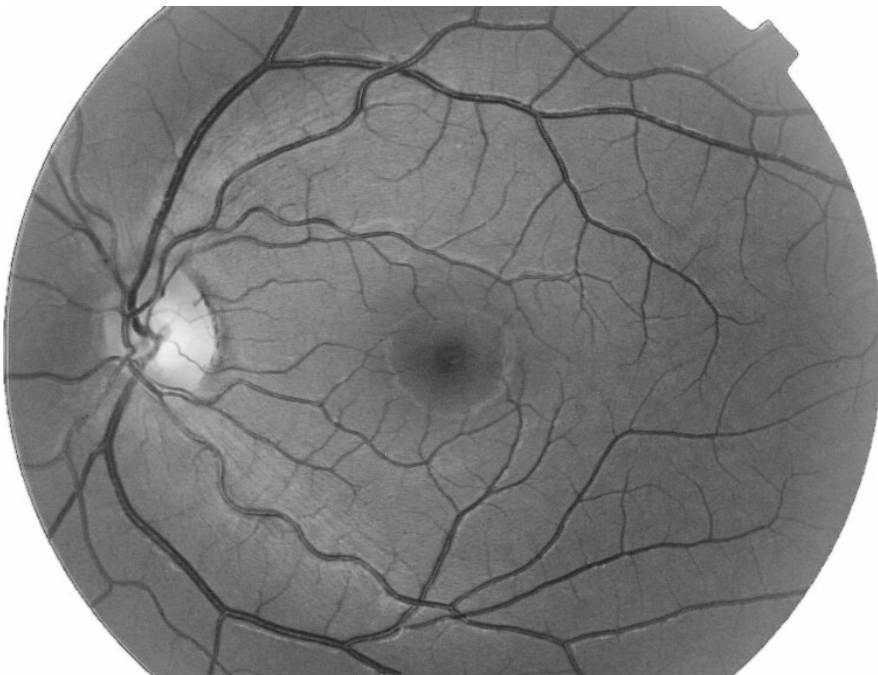
Na obr. 3.1 vidíme originální snímek, který zatím nebyl zpracován žádnou metodou. Pro snazší identifikaci cévního systému je potřeba danou strukturu zvýraznit, tedy zvýšit její kontrast. Toto nám umožňuje metoda adaptivní změny kontrastu. Aby tato metoda byla účinnější, mírně ji zmodifikujeme. Obr. 3.2 ukazuje intenzitu zelené složky barevného snímku. Tato složka nám nejlépe vypovídá, kde se nachází cévní systém, neboť rozdíl mezi červenou a oranžovou barvou je právě v obsahu zelené složky. Snímek je kontrastní a vhodný pro další zpracování.

Modifikace metody adaptivní změny kontrastu spočívá v tom, že jasovou složku neurčujeme jako vážený průměr jednotlivých složek, ale stanovíme, že jasový obraz je shodný s intenzitou zelené složky původního barevného snímku. Po aplikaci této úpravy získáváme obr. 3.3. Na tomto snímku je velmi dobře vidět cévní systém, a to nám umožňuje jeho snadnější identifikaci.

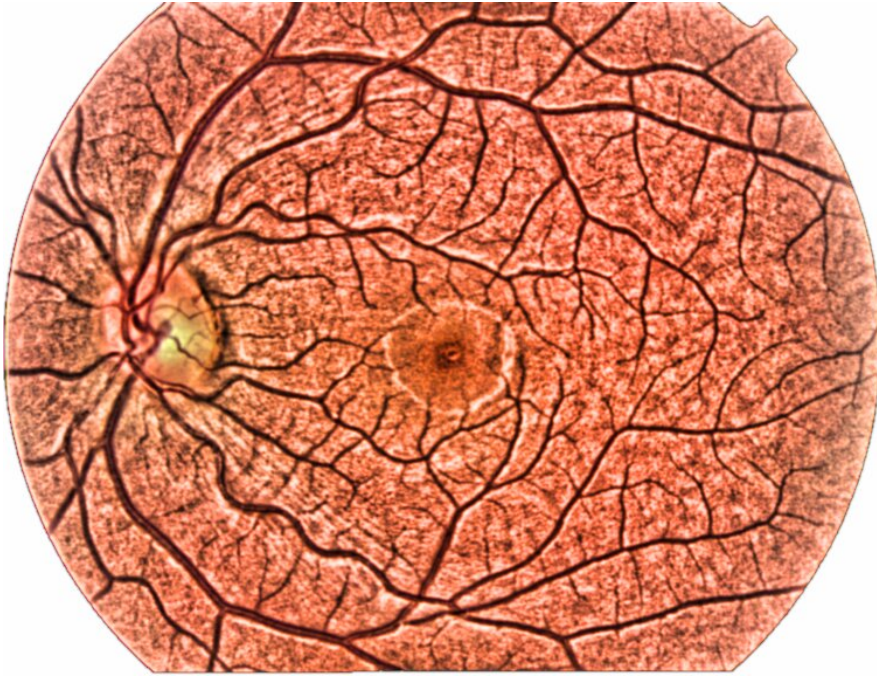
Nyní se může přistoupit k segmentaci obrazu, tedy vlastní identifikaci cévního systému. Nejdříve je vhodné zvolit jednotlivé atributy pixelů. Těmito jsou: jas, intenzita jednotlivých barevných složek a hlavně barva pixelu. Na obr. 3.4 je vidět identifikovaný cévní systém znázorněný modrou barvou.



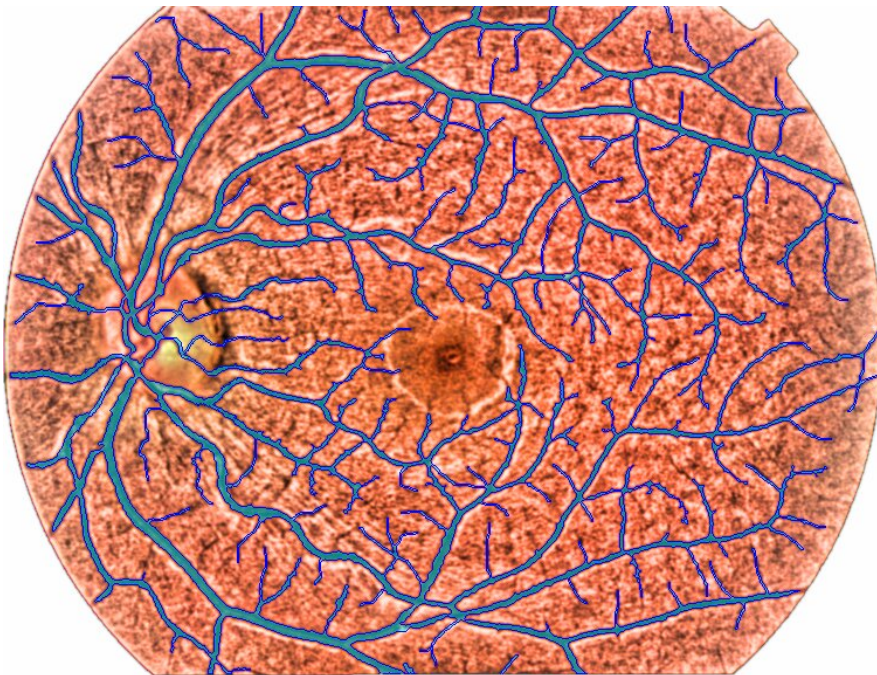
Obr. 3.1. Originální retinální snímek (150)



Obr. 3.2. Zelená složka retinálního snímku (150)



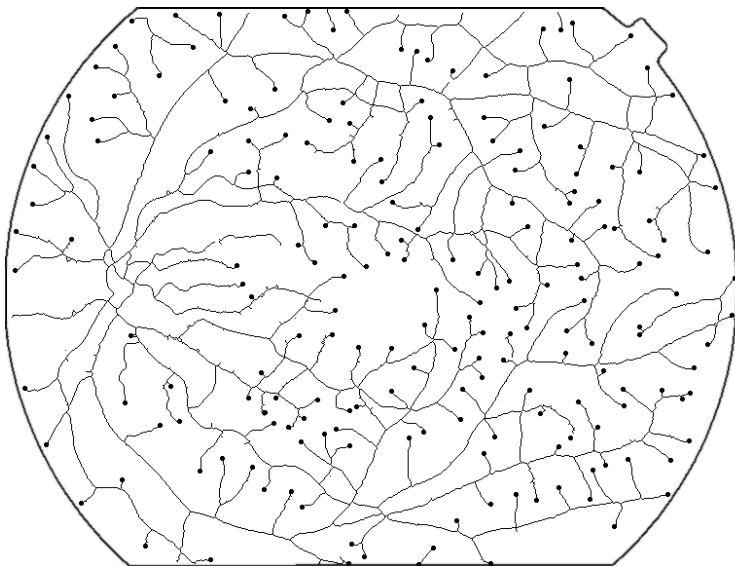
Obr. 3.3. Zvýrazněný cévní systém (150)



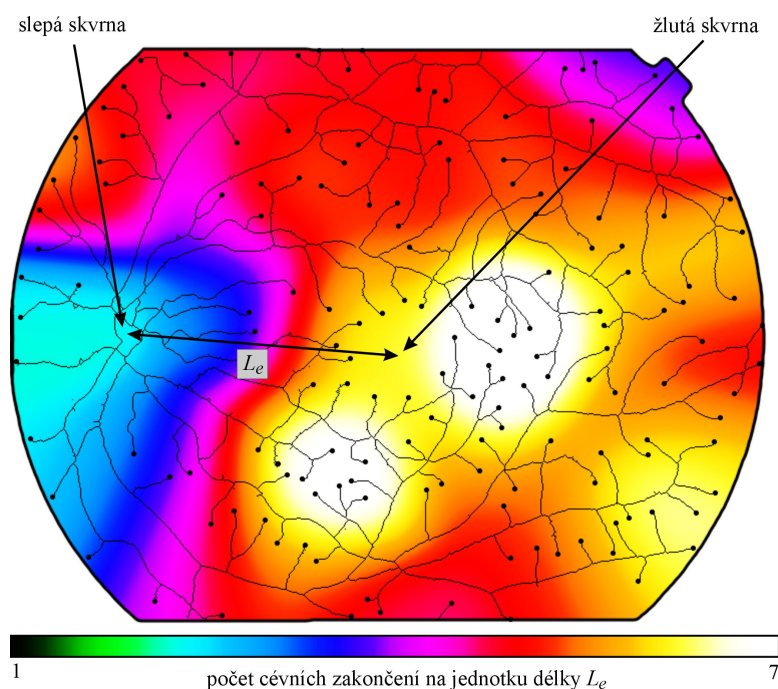
Obr. 3.4. Identifikace cévního systému (150)

Obr. 3.5 představuje jednopixelovou křivku Γ , která reprezentuje cévní systém. Černými body jsou označena cévní zakončení. Nyní můžeme určit počet cévních zakončení. Pokud se ale pozorně podíváme, tak zakončení při hranici snímku jsou způsobena umělým přerušením cévního systému na okraji snímku. Z důvodu, že všechny cévy pokračují ve skutečnosti dále, můžeme tuto záležitost zanedbat a počítat všechna identifikovaná zakončení.

Obr. 3.6 představuje barevné grafické znázornění hustoty cévních zakončení na sítnici. To nám napoví, ve kterých místech je největší počet cévních zakončení a kde nejmenší. U zdravého jedince je nejnižší hustota v oblasti kolem zrakového nervu a nejvyšší v oblasti makuly. Toto zjištění je logické. Kolem papily zrakového nervu většina cévních kmenů probíhá bez zakončení, a proto je zde počet zakončení nízký. Naopak v oblasti makuly je patrně mnoho drobných cévních kmenů, které končí. Počet zakončení je zde proto nejvyšší.



Obr. 3.5. Křivka Γ a identifikovaná cévní zakončení (150)



Obr. 3.6. Hustota cévních zakončení (150)

3.2. Komentář k publikacím

Výsledky výzkumu byly prezentovány na zahraničních i domácích odborných konferencích a byly taktéž publikovány v impaktovaném zahraničním časopise (European Journal of Ophthalmology) a v domácích recenzovaných odborných časopisech (Česká a slovenská oftalmologie).

Jednalo se o tyto odborné publikace:

Metodika matematického zpracování obrazu sítnice byla publikována v článku „**Význam matematického zpracování obrazu sítnice u diabetické retinopatie**“ (příloha 10), který vyšel v časopise Česká a slovenská oftalmologie. V tomto sdělení byly rovněž prezentovány také první výsledky. Bylo zjištěno, že počet cévních zakončení v očích s fyziologickým nálezem je konstantní veličinou. Jedná se o průlomové zjištění, které do té doby nebylo nikde publikováno. Vyzdvihl bych proto novátorský přínos tohoto výzkumu v oblasti matematického zpracování obrazu sítnice.

Výzkum v této oblasti dále probíhal a naše rozšířené výsledky jsme publikovali v časopise European Journal of Ophthalmology v článku s názvem „**Utilization of mathematical processing of retinal images with use of adaptive contrast control (ACC) method to**

detect quantity of vascular endings“ (příloha 11). Byla znovu potvrzena již předchozím výzkumem zjištěná skutečnost, že počet cévních zakončení v očích s fyziologickým očním nálezem je konstantní veličinou, a že PDR výrazně zvyšuje počet cévních zakončení.

3.3. Projekt „Optimalizace diagnostiky diabetické retinopatie“

Grantový projekt „Optimalizace diagnostiky diabetické retinopatie“

(převzato se svolením Prof. Vlkové ze závěrečné zprávy grantového projektu Optimalizace diagnostiky diabetické retinopatie)

Hlavním řešitel celého projektu byla Prof. MUDr. Eva Vlková, CSc. Já jsem byl spoluřešitelem projektu a měl jsem na starosti provedení oftalmologické části projektu.

Grantový projekt měl následující cíl: „Projekt má za cíl optimalizovat celý diagnostický proces včetně stanovení prognózy u každého pacienta postiženého diabetickou retinopatií za použití metodiky matematického zpracování obrazu sítnice pomocí počítače a genetické analýzy“.

Byly získány snímky očního pozadí pacientů s diabetickou retinopatií a ty byly podrobeny analýze za pomoci systému ACC (Adaptive Contrast Control) (150). Dále byl zpracován vzorek krve za účelem zjištění genetického polymorfizmu u následujících genů: TGF-betaNco1, TGF-beta a RAGE.

Do projektu zařazeno celkem 245 pacientů s diagnózou diabetes mellitus. Z tohoto počtu bylo 60 pacientů s diabetem 1. typu a 185 pacientů s diabetem 2. typu. Průměrný věk pacientů byl $61,45 \pm 13,87$ roku. U diabetiků 1. typu byl průměrný věk 48,58 a u diabetiků 2. typu 65,63 roku.

Průměrná délka trvání onemocnění byla u diabetiků 1. typu 24,4 roku a u diabetiků 2. typu 16,28 roku.

Diabetická retinopatie byla v průběhu tříletého sledování diagnostikována u 218 pacientů (89 %) Proliferativní retinopatie byla prokázána u 35 % pacientů souboru. Bez diabetické retinopatie bylo 27 pacientů (11 %). 149 pacientů (60 %) bylo během sledování léčeno laserovou fotokoagulací, 58 pacientů (24 %) podstoupilo pars plana vitrektomii pro pokročilé komplikace diabetické retinopatie. Bez léčby diabetické retinopatie bylo během doby sledování 38 pacientů (16 %).

Více pacientů nebylo možno do projektu zařadit vzhledem k opožděnému uvolnění finančních prostředků v roce 2003. U později zařazených by nebylo dodrženo plánované sledovací období.

Dvěma nezávislými statistickými postupy jsme došli k závěru, že menšinová alela (G) polymorfizmu 2184A/G v RAGE genu představuje spolu s dobou trvání diabetu a pohlavím pacienta rizikový faktor rozvoje diabetické retinopatie.

Námi zjištěné rozdíly v alelických frekvencích 2184A/G RAGE jsou v souladu s dříve publikovanými výsledky studie genetické variability RAGE u diabetické nefropatie, kde tentýž SNP představoval rizikový faktor rozvoje diabetické nefropatie jako takové a rovněž rizikový faktor časnosti jejího nástupu (Kaňková et al., *Nephrol Dial Transpl* 2005).

Efekt studovaných variant v LTA a TGF- β genu naznačovaný dřívějšími studii (Kaňková et al., *Ophthalmologica* 2001, Beránek et al., *Am J Med Genet* 2002) se nepodařilo prokázat.

4. Diabetická retinopatie

4.1. Úvod

Diabetická retinopatie je mikroangiopatií, tj. postižením sítnice na vaskulárním podkladě u pacientů s diabetes mellitus. Je shodná s mikrovaskulárními abnormalitami, které postihují jiné orgány diabetiků (4, 96, 116, 124, 143).

4.1.1. Historie diabetické retinopatie

Diabetes mellitus byl popsán již ve starověku, ale diabetická retinopatie mohla být popsána až po objevení Helmholtzova zrcátka v roce 1851 (143). Pro nevysvětlitelnou ztrátu zraku u diabetiků byly do objevu Helmholtzova zrcátka používány nejrůznější termíny jako např. „černý zákal“ (143).

První nález retinopatie postihující diabetiky podal v roce 1851 Jäger. V roce 1855 popisuje Desmaress nález u pacienta postiženého diabetem a nazývá ji retinitis diabetica. Další popis DR přináší v roce 1858 von Gräfe. Histologické studie zaměřené na sítnicové změny u diabetiků přišly v roce 1877, kdy Mackenzie a Nettleship popisují histologicky mikroaneurysmata jako prvotní příznak DR. Tento převratný objev ale upadl v důsledku nedostatku zájmu o DR v zapomnění. DR tehdy totiž před objevem inzulínu postihovala fakticky pouze diabetiky 2. typu, u nichž nemívá tak nepříznivý průběh. Diabetici 1. typu se před objevením inzulínu v důsledku časného úmrtí vzniku pozdních komplikací ani nedožili. Mikroaneurysmata byla znovu objevena v roce 1943 Ballantynem a Löwensteinem (37).

Od konce 2. světové války datujeme novodobou historii DR. Rok 1945 znamená výrazný průlom v oblasti terapie DR. Zásahu na tom měl prof. Gerd Meyer-Schwickerath, který sestrojil první světelný fotokoagulátor, s nímž provedl první fotokoagulaci sítnice (143).

V roce 1950 Ashton publikuje svůj převratný objev existence vasogenních faktorů, které vedou k progresi neléčené DR (8).

V roce 1960 bylo referováno o využití laserové fotokoagulace k omezení vaskulárních komplikací DR Meyer-Schwickerathem (107). Navzdory tomu ještě v roce 1967 Duke-Elder míní ve své učebnici oftalmologie, že „oční komplikace diabetu nelze preventivně léčit a že jsou relativně neléčitelné“ (37).

Výrazným průlomem v terapii DR bylo zavedení pars plana vitrektomie (PPV). PPV byla představena v roce 1970 Machemerem, jako metoda k odstranění neresorbujícího se hemoftalmu u diabetiků (153, 154).

Byly zahájeny rozsáhlé studie s cílem ověřit efektivitu těchto terapeutických postupů v zachování užitečné zrakové ostrosti diabetiků. Jako první byla zahájena Diabetic Retinopathy Study (1976) (154), která ukázala, že riziko těžké ztráty zraku u pacientů s proliferativní DR může být redukováno o 60 % při provedení panretinální laserové fotokoagulace. Další studie v polovině 80. let nazvaná Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) prokázala, že fokální laserová koagulace makuly zásadně redukuje riziko ztráty zrakové ostrosti u pacientů s diabetickým makulárním edémem (38).

Ve stejném období probíhala i další studie Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS), která prokázala, že diabetici 1. typu s těžkými sklivcovými hemoragiemi profitují z časné provedené pars plana vitrektomie proti odložené chirurgické intervenci (154).

4.1.2. Rozdělení diabetické retinopatie a makulopatie

Klasifikace DR se v průběhu historie značně měnila. S narůstajícími znalostmi o patofyziologii DR se klasifikační schémata postupně upravovala a zpřesňovala. V posledních desetiletích můžeme sledovat intenzivní snahu o sjednocení klasifikace DR zejména mezi Evropou a Amerikou, což bylo dáno rozsáhlými americkými studiemi, které se zabývaly epidemiologií a účinností jednotlivých typů terapie DR.

Ve světě nejpoužívanější schéma dělení DR vychází z Airlie House klasifikace, která byla vypracována v roce 1969 v USA (33). Toto schéma je tvořeno dvěma základními stupni DR a to neproliferativní a proliferativní DR. Každý ze stupňů DR může být ještě doprovázen diabetickou makulopatií. Airlie House klasifikace je doposud nejčastěji používanou pro svou jednoduchost a snadnou použitelnost v běžné klinické praxi.

Existuje mnoho schémat pro dělení diabetické retinopatie. V minulosti bylo používáno rozdělení DR do 3 stupňů: prostá, preproliferativní, proliferativní DR (80, 95). Toto rozdělení je možné nalézt i ve starších učebnicích. Přehled tohoto dělení DR je uveden v následující tabulce (tab.1). Do konce 90. let minulého století bylo toto rozdělení používáno taktéž v našich oftalmologických kruzích (95).

| Diabetická retinopatie | |
|-------------------------------|--|
| 1. prostá | retinopathia diabetica simplex |
| 2. preproliferativní | retinopathia diabetica praeproliferans |
| 3. proliferativní | retinopathia diabetica proliferans |

Tab.1. Původní dělení DR

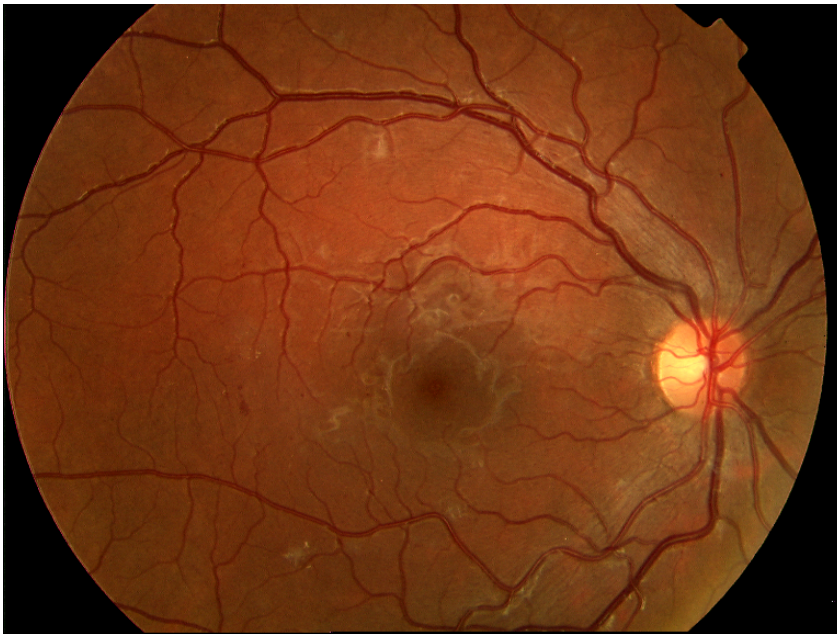
Na druhém setkání zástupců České vitreoretinální společnosti se zástupci České diabetologické společnosti 14. 6. 2001 v Praze došlo k připomínkování standardů klasifikace DR. Na tomto setkání byly dořešeny sporné otázky klasifikace DR a bylo navrženo rozdělení odpovídající ve své podstatě Airlie House klasifikaci (33). DR byla rozdělena na neproliferativní a proliferativní. Neproliferativní DR byla v této klasifikaci rozdělena na počínající, středně pokročilou a pokročilou NPDR a proliferativní DR na počínající, středně pokročilou a vysoce rizikovou PDR. Každý ze stupňů DR může být přitom provázen diabetickou makulopatií (95). Přehledné rozdělení je uvedeno v tabulce 2.

| Neproliferativní DR | Proliferativní DR |
|-----------------------------|-----------------------------|
| 1. počínající | 1. počínající |
| 2. středně pokročilá | 2. středně pokročilá |
| 3. pokročilá | 3. vysoce riziková |

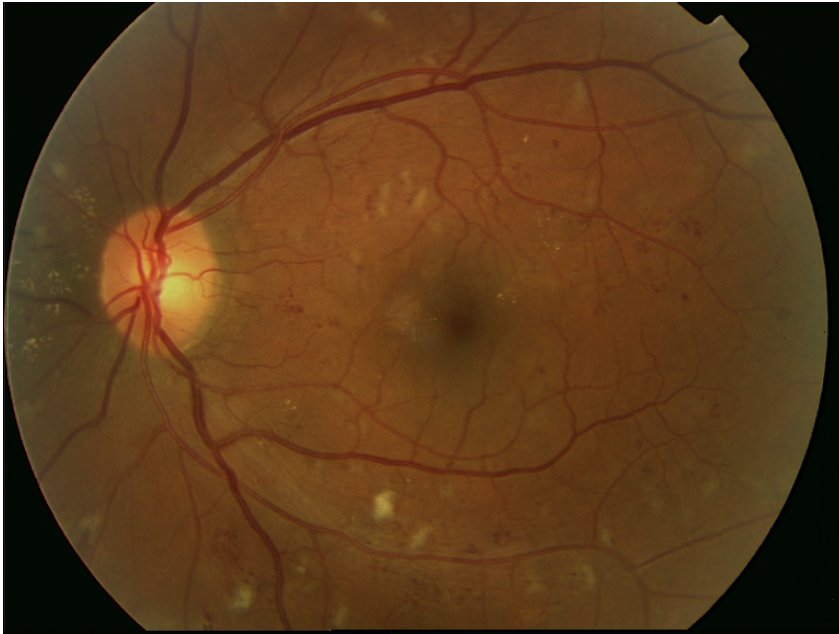
Tab.2. Aktuálně používaná klasifikace DR

Na obr. 4.1 vidíme počínající neproliferativní diabetickou retinopatii. Ta je charakterizována drobnými mikroaneurysmaty, retinálními hemoragiemi a drobnými tvrdými exsudáty. Obr. 4.2 představuje středně pokročilou neproliferativní diabetickou retinopatii. Ta je charakteristická kromě změn, které můžeme diagnostikovat u počínající NPDR, většími

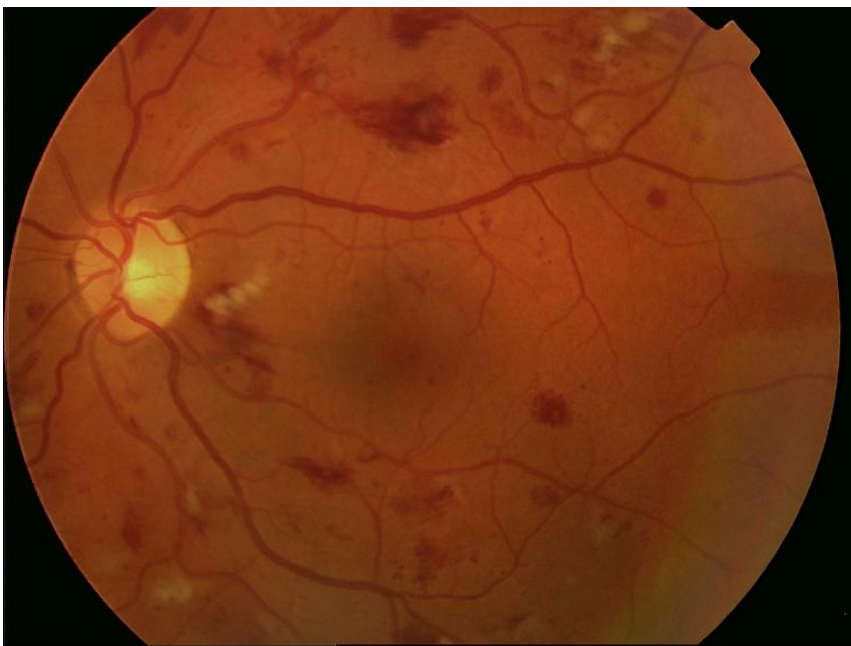
retinálními hemoragiemi, tvrdými (intraretinální depozita lipidů) a měkkými exsudáty (infarkty ve vrstvě nervových vláken). Na obr. 4.3 je nález pacienta s pokročilou neproliferativní diabetickou retinopatií. Od předchozích stupňů se nález odlišuje výskytem velkých retinálních hemoragií, měkkých exsudátů a velkými zónami non perfúze. U pokročilé NPDR je již indikováno zahájení laserové fotokoagulace. Obr. 4.4 zachycuje nález pacienta s počínající proliferativní diabetickou retinopatií. Neovaskularizace zde začíná růst v oblasti horní temporální cévní arkády. Obr. 4.5 zachycuje nález pacienta se středně pokročilou proliferativní retinopatií. Na disku zrakového nervu je patrna neovaskularizace. Jedná se o nález, u něhož je vysoké riziko nitroočního krvácení. Obr. 4.6 zachycuje nález vysoce rizikové proliferativní diabetické retinopatie. Jsou patrné neovaskularizace na disku zrakového nervu, dále preretinální hemoragie a sklivcové hemoragie. Tento nález vyžaduje operační řešení cestou pars plana vitrektomie. Pokud by nález nebyl léčen, povede s vysokou pravděpodobností k trakčnímu odchlípení sítnice a sekundárnímu neovaskulárnímu glaukomu.



Obr. 4.1. Počínající neproliferativní diabetická retinopatie



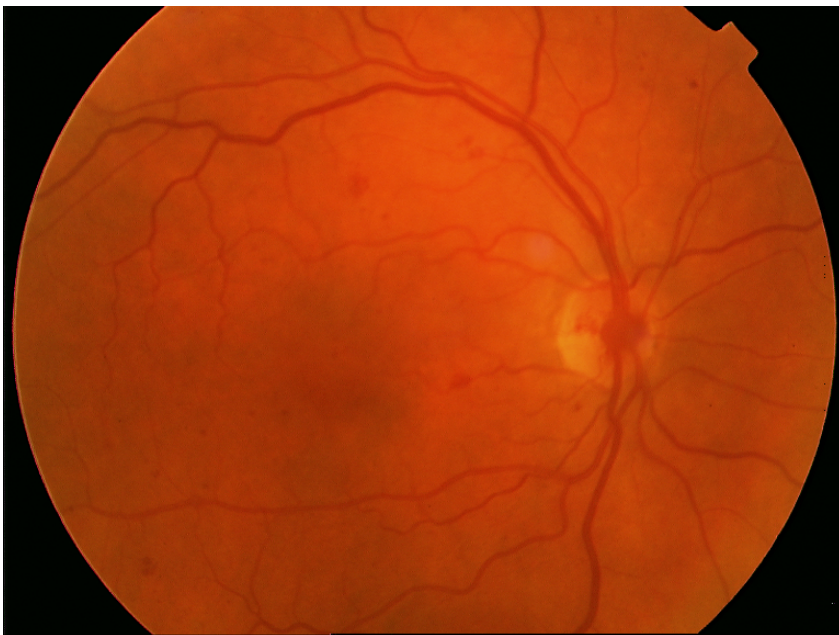
Obr. 4.2. Středně pokročilá neproliferativní diabetická retinopatie



Obr. 4.3. Pokročilá neproliferativní diabetická retinopatie



Obr. 4.4. Počínající proliferativní diabetická retinopatie. Neovaskularizace začíná u horní temporální arkády.



Obr. 4.5. Středně pokročilá proliferativní diabetická retinopatie. Na disku zrakového nervu je neovaskularizace.



Obr. 4.6. Vysoce riziková proliferativní diabetická retinopatie. Neovaskularizace na disku, preretinální hemoragie a sklivcová hemoragie.

V rámci studie ETDRS byla v 80. letech minulého století navržena velmi podrobná klasifikace, která je rozdělena na 16 stupňů. Stupeň 10 znamená absenci DR a stupeň 90 znamená konečné stádium DR (amauróza, flíza bulbu) (38). Tato klasifikace nepronikla díky své komplexnosti a složitosti do běžné klinické praxe a používá se pouze pro účely velkých klinických studií zabývajících se studiem DR, kde je požadováno velmi podrobné hodnocení stupně závažnosti nálezu.

Samostatnou kapitolu v klasifikaci DR představuje diabetická makulopatie (DMA), která může doprovázet DR v jakémkoliv stádiu (38, 143). DMA rozdělujeme podle nejrůznějších kritérií. Nejpoužívanější je schéma, při kterém se makulopatie rozděluje na 4 typy: fokální edém, difuzní edém, ischemickou makulopatii a smíšený typ, jak je uvedeno v následující tabulce (tab. 3).

| Diabetická makulopatie |
|----------------------------------|
| 1. fokální edém |
| 2. difúzní edém |
| 3. ischemická makulopatie |
| 4. smíšený typ |

Tab.3. Rozdělení DMA

Obr. 4.7 zachycuje fokální diabetický makulární edém v nasálním horním kvadrantu makuly. Oblast edému je ohraničena tvrdými exsudáty. Ty typicky vznikají na rozhraní edematózní a fyziologické sítnice a velmi dobře ohraničují oblast edematózní sítnice, která má být ošetřena laserovou fotokoagulací. Na obr. 4.8 je pacient s difúzním diabetickým makulárním edémem. Celá plocha makuly je výrazně edematózní, jsou patrné retinální hemoragie, prosakující mikroanurysmata a tvrdé exsudáty. Pacient doposud nebyl ošetřen laserovou fotokoagulací. Při takto pokročilém nálezů je indikována mřížková fotokoagulace makuly. Ke zvážení je i kombinace s intravitreální aplikací anti-VEGF látek, což umožní cílenější a šetrnější laserové ošetření. Obr. 4.9 zobrazuje ischemický makulární edém. Větší část makuly je postižena ischemií při kapilární non perfúzi. Ischemické ložisko je zevně ohraničeno tvrdými exsudáty, uvnitř ložiska jsou patrné hemoragie v hlubokých vrstvách sítnice. Velmi podrobně se studiem jednotlivých typů DMA zabývala studie ETDRS, která hodnotila především efekt fokální laserové terapie (38). Výsledky této studie zcela jasně prokázaly pozitivní efekt fokální laserové koagulace na stabilizaci ZO. V rámci této studie bylo do klinické praxe zavedeno používání termínu klinicky signifikantní makulární edém (KSME) (38, 143). Ten je definován jako retinální ztlustění v centru makuly nebo ve vzdálenosti do 500 μm od centra, nebo tvrdé exsudáty v centru makuly nebo ve vzdálenosti do 500 μm od něj pokud je přítomno retinální ztlustění v přilehlé oblasti, nebo retinální ztlustění o průměru 1 PD, které se dotýká oblasti o průměru 100 μm od centra makuly. Jeho výskyt je velmi úzce spojen

s poklesem centrální ZO. Terapeutické snahy jsou proto směřovány k co nejčasnější laserové terapii počínajících forem KSME (143).



Obr. 4.7. Fokální diabetický makulární edém



Obr. 4.8. Difúzní diabetický makulární edém



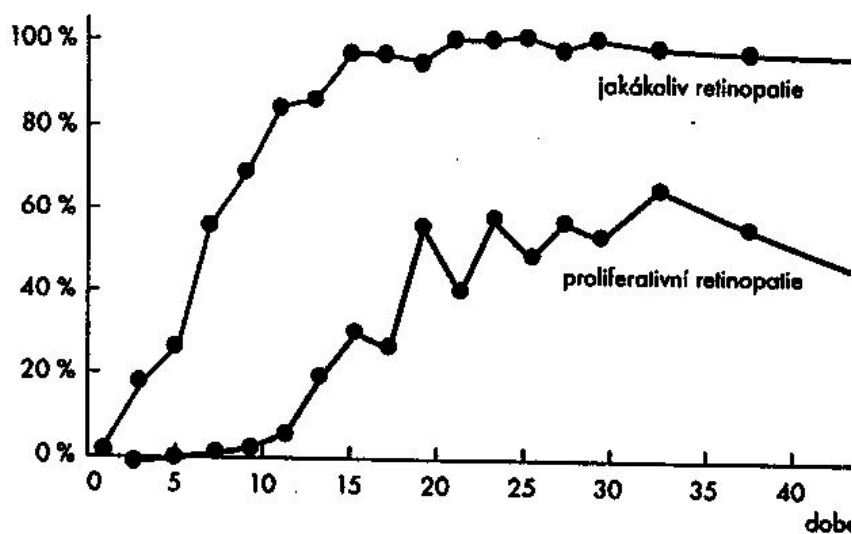
Obr. 4.9. Ischemický diabetický makulární edém

4.1.3. Epidemiologie diabetické retinopatie

DR zůstává nejčastější příčinou ztráty zraku ve vyspělých zemích v populaci mezi 20. a 65. rokem věku. U pacientů starších 65 let představuje poté nejčastější příčinu ztráty zraku věkem podmíněná makulární degenerace. U diabetiků 1. typu je riziko ztráty zraku nejvyšší mezi 30 – 40. rokem věku, u diabetiků 2. typu poté po 60. roce věku (graf 4.1).

Z toho plyne, že DR představuje závažný sociálně ekonomický problém (89, 90, 116, 130, 143).

Ve Spojených státech amerických postihuje DM 16 miliónů lidí, ale pouze asi u poloviny z nich bylo onemocnění diagnostikováno. Stejně tak ve Velké Británii jsou si svého onemocnění diabetem vědoma asi 2 % populace. Diabetická retinopatie v jakémkoliv stupni je poté přítomna u 2,5 % populace v USA a téměř každý diabetický pacient, u kterého onemocnění trvá dále než 20 let, je postižen diabetickou retinopatií. Přibližně 25 % pacientů s DR v USA má velmi závažný a zrak ohrožující stupeň DR (4, 89, 90, 143).



Graf 4.1. Výskyt jakékoliv formy DR a proliferativní DR v závislosti na délce trvání onemocnění (143).

Wisconsinská epidemiologická studie (Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy – WESDR) představuje pravděpodobně největší a nejdelší studii zabývající se studiem prevalence, incidence a rizikových faktorů ve vztahu k DR. V počáteční fázi studie bylo vyšetřeno 2366 pacientů. Prevalence DR byla 71 % u diabetiků 1. typu a 39 % u diabetiků 2. typu. Těžký stupeň DR jako PDR a KSME byly zaznamenány u 23 % diabetiků 1. typu a 14 % diabetiků 2. typu. Prevalence se zvyšovala s délkou trvání diabetu, přičemž za 20 let od stanovení diagnózy diabetu byl určitým stupněm retinopatie postižen téměř každý diabetik a téměř polovina z nich byla postižena PDR (89, 90).

Studie EURODIAB, která sledovala 3250 pacientů s DM 1. typu na 31 pracovištích v Evropě uvádí na počátku 90. let minulého století nižší čísla v prevalenci DR: 36 % pro NPDR a 10 % pro PDR (120).

Výskyt DR je vzácný v prvních 5 letech trvání DM 1. typu. Těžký stupeň DR se ale může vyskytnout velmi vzácně i u prepubertálních pacientů, kteří jsou extrémně špatně metabolicky kompenzováni (82). PDR je velmi vzácná prvních 10 let od stanovení diagnózy diabetu 1. typu (98). DM 2. typu bývá ve většině diagnostikován 4 – 7 let po svém vzniku. A proto má 7 – 38 % pacientů v době stanovení diagnózy DM 2. typu určitý stupeň DR (62). Nejčastější příčinou ztráty zraku u těchto pacientů je KSME (91).

Těžkou ztrátu zraku v důsledku DR lze očekávat u 86 % diabetiků 1. typu, ale pouze u 33 % diabetiků 2. typu (89, 90). DR je zodpovědná v USA ročně za 5000 nově registrovaných oslepnutí (3). I když lze ve Spojených státech ročně očekávat u 250 000 diabetiků těžkou ztrátu zraku (163), neměla 1/3 z nich oftalmologické vyšetření v mydriáze v předchozích dvou letech. Přestože lze zabránit těžkému poklesu zrakové ostrosti pokud je DR diagnostikována ještě před vznikem prvních symptomů, je 1 z 5 (20 %) pacientů doporučen k odbornému vyšetření pozdě (17). Nízká úroveň vzdělání a nízký socioekonomický status jsou jak v Evropě (70), tak ve Spojených státech (89, 90) velmi těsně spojeny s PDR a těžkou ztrátou zrakových funkcí.

4.1.4. Patofyziologie diabetické retinopatie

DM představuje skupinu nehomogenních onemocnění, jejichž společným znakem je hyperglykemie a glykosurie. A právě hyperglykemie je s vysokou pravděpodobností tím společným faktorem, který vede ke vzniku DR (143).

Podkladem očních komplikací diabetu je postižení sítnicových cév, a to v první řadě kapilár. Histologicky nalézáme úbytek endoteliálních buněk, zánik pericytů a ukládání glykoproteinů v bazální membráně kapilár. Dále postupně dochází vlivem ztlušťování bazální membrány kapilár k jejich obliteraci a snížení perfúze, což vyvolává hypoxii sítnice. Hypoxie poté spouští produkci vasoproliferativních faktorů, které jsou iniciátory procesu neovaskularizace (80, 95, 143).

Dlouhodobá hyperglykemie způsobuje větší, či menší poruchu mikrocirkulace. Dochází ke zvýšení rigidity erytrocytů, zvýšení cévní viskozity, snížení přenosu kyslíku erytrocyty. Vlivem hyper- i hypoglykemie dochází ke zvýšení průtoku krve kapilárním řečištěm. Zde můžeme nalézt příčinu hemoftalmů u PDR vznikajících v období fyzického odpočinku během nočního spánku. Vlivem hyperglykemie taktéž trpí buňky pigmentového epitelu sítnice a dochází ke zhroucení zevní hematoretinální bariéry (143).

Svůj podíl má i nízká intraokulární tenze, která vede ke zvýšení perfúzního tlaku, zvýšení exsudace, která postihuje nepříznivě stěnu kapilár a otvírá prostor k tvorbě mikroaneurysmat. Vlivem zániku pericytů se snižuje schopnost kapilárního řečiště aktivně reagovat na změny průtoku krve a dilatují kapiláry (80, 143).

Vlivem zvýšené schopnosti agregace trombocytů u diabetiků dále dochází ke kapilárním okluzím. Poškození endoteliálních buněk celý proces navíc katalyzuje změněnou fibrinolytickou a antitrombotickou aktivitou. Díky kapilárním okluzím vznikají zóny kapilární nonperfúze (80, 143).

Celý bludný kruh se na tomto místě uzavírá a vzniklá hypoxie stimuluje produkci vasogenních mediátorů a spouští proces neovaskularizace. Nejedná se o proces specifický pro DR. Můžeme jej najít i u jiných retinálních patologií (cévní okluze, vaskulitidy). Základním patofyziologickým mechanismem je tkáňová hypoxie, která stimuluje proliferaci a migraci endotelových buněk. Následuje kanalizace s utvořením cévního lumina. Takto vytvořené cévní kličky ale již nemají charakter klasických retinálních kapilár. Mezi jejich endoteliálními buňkami jsou četné fenestrace. To vede k výrazné extravazaci, která stimuluje aktivaci fibroblastů a spouští poté proces proliferace (80, 143).

4.1.5. Základní cíle ve vztahu k prevenci a stabilizaci diabetické retinopatie

Tato opatření byla diskutována v rámci 2. setkání zástupců České vitreoretinální společnosti se zástupci České diabetologické společnosti 14. 6. 2001 v Praze. Základní léčebné cíle byly stanoveny takto:

1. Lačná glykemie $\leq 6,5$ mmol/l
2. Glykemie za hodinu po jídle ≤ 9 mmol/l
3. HbA1c $\leq 7,5\%$
4. Celkový cholesterol v séru ≤ 5 mmol/l
5. Triacylglyceroly v séru ≤ 2 mmol/l
6. Krevní tlak $\leq 130/85$

Je iluzorní domnívat se, že tato přísná kritéria kompenzace splňuje většina diabetiků. Podle posledních údajů z velkých klinických studií těmito kritériím ve smyslu dlouhodobé kompenzace vyhovuje pouze malá část diabetiků. Nicméně ani přísné dodržování režimu diabetika v intencích uvedených výše nezaručuje ochranu před vznikem pozdních komplikací diabetu. Neméně významnou roli hraje genetická výbava pacienta. Příznivá genetická výbava

pacienta (výskyt protektivních alel jednotlivých genů) vede ke zmenšení rizika vzniku pozdních komplikací i při ne zcela dobré kompenzaci diabetu. A naopak výskyt rizikových alel určitých genů vede i při dobré metabolické kompenzaci k neovlivnitelné progresi onemocnění.

Dalším velmi důležitým článkem v prevenci DR jsou pravidelná oftalmologická vyšetření. Každý diabetik, který ještě není postižen DR, by měl podstoupit oftalmologické vyšetření 1x ročně. U diabetiků postižených počínající NPDR by měl být interval mezi oftalmologickými vyšetřeními 6 měsíců. U pokročilejších forem onemocnění se interval pravidelných kontrol zkracuje na 1 až 3 měsíce. Diabetiky je ale třeba upozornit na to, že onemocnění se vyvíjí plíživě a nepozorovaně a pouze pravidelná oftalmologická vyšetření jej mohou včas odhalit (33, 37, 38, 80, 95).

4.1.6. Terapie diabetické retinopatie

Terapie DR spočívá především v dokonalé prevenci. Základním terapeutickým cílem je co nejtěsnější kompenzace diabetu nejlépe na základě intenzifikovaného režimu, nebo použití inzulínové pumpy. Intenzifikovaný režim u diabetiků 1. typu stabilizuje onemocnění daleko lépe a prokazatelně oddaluje dobu vzniku pozdních komplikací (28, 46, 84). Tato skutečnost byla zcela nezpochybnitelně prokázána velkými klinickými studiemi (84, 89, 90, 153, 154).

Nedílnou součástí terapie DR je dobrá kompenzace arteriální hypertenze, která je vedle hyperglykemie hlavním rizikovým faktorem progresu DR (120). Ne všechny sledovací studie potvrdily pozitivní efekt „těsné“ kompenzace hypertenze na zpomalení progresu DR. Nicméně studie UKPDS (158), která se zabývala studiem 1148 diabetiků 2. typu prokázala, že „těsná“ kompenzace hypertenze redukuje morbiditu a mortalitu a snižuje riziko vzniku pozdních komplikací diabetu včetně diabetické retinopatie. Pacienti byli léčeni buď beta-blokátorem nebo ACE inhibítorem. Obě skupiny preparátů vykazaly statisticky významnou a srovnatelnou schopnost kompenzace hypertenze. Riziko zhoršení DR bylo redukováno o 24 % během 6-ti let a 34 % během 9-ti let. Předpokládaným patofyziologickým mechanismem, kterým ovlivňuje hypertenze cévní systém sítnice u DR, je dilatací indukované uvolnění VEGF z cévní stěny společně s poruchou autoregulace při zvýšeném cévním průtoku (158).

Terapie počínajících forem DR vasoprotektivy je diskutována. Probíhaly velké klinické studie s cílem ověření jejich účinku (calcium dobesilát, ACE inhibitory). První výsledky studie CALDIRET, zabývající se sledováním účinku podávání calcium dobesilátu u počínajících forem DR, které byly publikovány na kongresu European Association for Study of Diabetic Eye Complication Study Group (EASDEC) v Mnichově v květnu 2004, neprokázaly statisticky významný rozdíl mezi pacienty užívajícími účinnou látku a placebo. Statisticky významný rozdíl byl nalezen pouze u obézních diabetiček 2. typu.

V roce 1953 byla popsána regrese PDR po postpartuální nekróze adenohipofýzy (121). Stav byl nazván jako Simmondsův-Sheehanův syndrom. Od té doby se vrhla pozornost vědců na výzkum podílu hypofyzárních hormonů na progresi DR. Byla objevena existence ILGF (insulin like growth factor) a jeho vazba k somatotropnímu hormonu.

Ve stadiu klinických zkoušek byli také antagonisté vasoproliferativních faktorů (somatostatin a jeho analoga). Studie byla po 5 letech ukončena. Neprokázala příznivý efekt somatostatinu na zastavení progresu DR.

Zlatým standardem v terapii DR však již po mnoho let zůstává laserová terapie. Efekt laserové fotokoagulace byl potvrzen již v roce 1976 při zveřejnění výsledků Diabetic Retinopathy Study (154). Laserová fotokoagulace přeměňuje hypoxické oblasti sítnice na chorioretinální jizvy a zlepšuje tím oběhové poměry ve zbylých okřscích. Tím dochází k omezení produkce vazoaktivních faktorů v sítnici a k potlačení neovaskularizací.

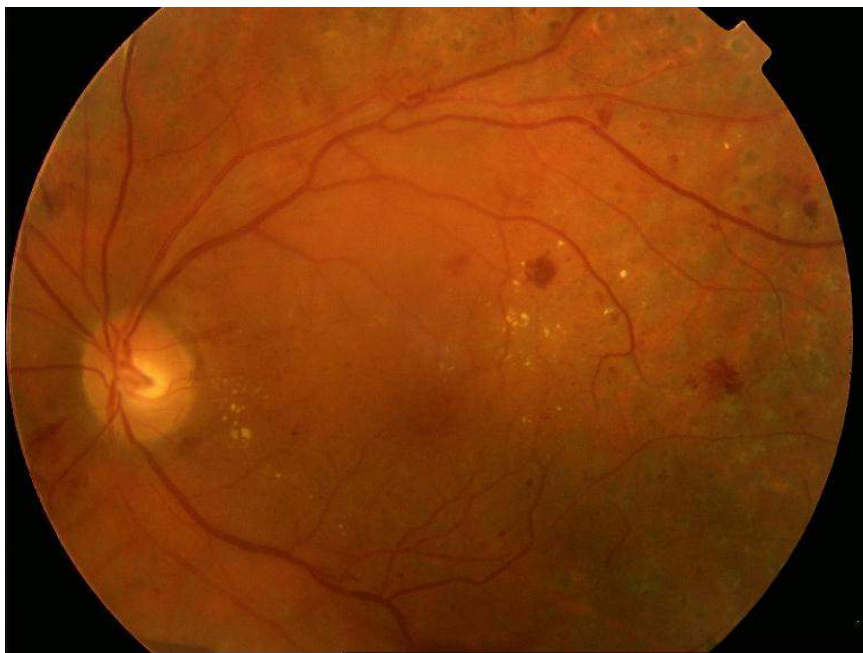
Makula se ošetřuje buď fokální laserovou fotokoagulací (obr. 4.10) nebo mřížkovou fotokoagulací (obr. 4.11). Fokální laserovou fotokoagulací ošetřujeme přímo místa fokálního průsaku. Mřížkovou fotokoagulací ošetřujeme difúzní diabetický makulární edém. Foveolární avaskulární zóna musí být laseru ušetřena. Pokud by se zde provedla laserová fotokoagulace, vedlo by to k okamžitému poklesu zrakové ostrosti. Panretinální fotokoagulací se ošetřují ischemie mimo makulární oblast (obr. 4.12). Panretinální fotokoagulace se provádí v několika sezeních. Celkový počet aplikovaných bodů se pohybuje kolem 2000. Pokud se ošetřuje PDR, ložiska se doplňují do doby, kdy začnou regredovat neovaskularizace.



Obr. 4.10. Fokální laserová fotokoagulace při fokálním diabetickém edému makuly



Obr. 4.11. Mřížková fotokoagulace makuly při difúzním diabetickém edému makuly



Obr. 4.12. Panretinální laserová fotokoagulace

4.2. Komentář k publikacím

Publikace zabývající se diabetickou retinopatií vznikly ve spolupráci s Ústavem patologické fyziologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity. Hlavní spolupracovníkem byl RNDr. Michal Beránek, Ph.D. Patří mu tímto můj dík.

Výzkum, který jsme v během naší spolupráce uskutečnili, vedl k vytipování genů, jejichž polymorfismy jsou rizikové vzhledem ke vzniku a progresi diabetické retinopatie. Tyto výsledky byly publikovány v impaktovaných zahraničních časopisech a byly i citovány.

Prvním genem, který byl podrobně studován, byl gen kódující von Willebrandův faktor (vWf). Výsledky byly publikovány v článku s názvem „**Polymorphisms in the von Willebrand Factor Gene Are Not Associated with Proliferative Retinopathy in Non-Insulin-Dependent Diabetes mellitus**” v impaktovaném časopise **Ophthalmic Research (příloha 12)**. Výsledky byly velmi zajímavé a kontroverzní k datům publikovaným v pracích, které se tématem zabývaly v době před publikací našich výsledků. Původní předpoklad na základě publikovaných údajů byl, že existuje úzká vazba mezi hladinou vWf a rizikem vzniku PDR. Do souboru bylo zařazeno 371 subjektů. 245 pacientů mělo diagnostikován NIDDM, z toho 73 pacientů mělo PDR. 126 pacientů sloužilo jako kontrolní skupina. Nemělo

diagnostikován diabetes. Na souboru se proti předpokladu prokázalo, že vWf není spojen se zvýšením rizika vzniku PDR. Vyšší hladina vWf je naopak spojena s vyšším rizikem vzniku NIDDM (příloha 12). Práce byla citována Uhlmannem v práci „Genetics of diabetic retinopathy“ v časopise *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* a dále v práci Ahmada „Impact of 789Ala/Ala genotype on quantitative type of von Willebrand disease“ v časopise *Annals of Hematology*.

Dalším genem sledovaným u PDR byl gen kódující tissue inhibitor of metalloproteinase 3 (TIMP-3). TIMP-3 je zodpovědná za spuštění procesu neovaskularizace a byla tedy právem považována za rizikový faktor vzniku PDR. V práci s názvem „**Three novel polymorphisms in the promoter region of the TIMP-3 gene are not associated with proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus**“ (příloha 13) publikované v časopise *Current Eye Research* byly sledovány 3 polymorfismy (-899T/A, -915A/G a -1296T/C). Soubor tvořilo 371 subjektů, z toho bylo 271 diabetiků 2. typu. PDR mělo 113 pacientů. Zjištěné výsledky neprokázaly statisticky významný rozdíl mezi diabetickou a nediabetickou částí souboru. Polymorfismy -899T/A, -915A/G a -1296T/C pro gen TIMP-3 nejsou spojeny se zvýšením rizika vzniku PDR (příloha 13). Práce byla citována Uhlmannem v práci „Genetics of diabetic retinopathy“ v časopise *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*.

Další gen s předpokládaným rizikem vzniku PDR je gen pro basic fibroblast growth factor. Práce s názvem „**Genetic variation and plasma level of the basic fibroblast growth factor in proliferative diabetic retinopathy**“ byla publikována v časopise *Diabetes Research and Clinical Practice* (příloha 14). Do souboru bylo zahrnuto 488 subjektů. DR mělo 304 subjektů a z toho 175 mělo PDR. Kontrolní soubor bez diagnózy DM tvořilo 184 subjektů. Byla nalezena spojitost mezi polymorfismem 754C/G bFGF a PDR. Vyšší hladina bFGF znamená vyšší riziko vzniku PDR. Výsledky jsou velmi zajímavé a byly citovány v práci Jianga „Recent progress in the investigation of cytokine and diabetes retinopathy“ v časopise *Chinese Ophthalmic Research*, dále v práci Kariže „Polymorphisms in the promoter region of the basic fibroblast growth factor gene are not associated with myocardial infarction in a slovene population with type 2 diabetes“ v časopise *Journal of International Medical Research* a v práci Kanga „Association between genetic polymorphisms in fibroblast growth factor (FGF)1 and FGF2 and risk of endometriosis and adenomyosis in Chinese women“ v časopise *Human Reproduction*.

Další studovanou skupinou genů byly geny pro gelatinase A (matrix metalloproteinase-2) a gelatinase B (matrix metalloproteinase-9). Tyto enzymy jsou zodpovědné za degradaci mezibuněčné matrix a jsou tímto zapojeny do procesu angiogeneze. Výsledky byly publikovány v práci „**Genetic variations and plasma levels of gelatinase A (matrix metalloproteinase-2) and gelatinase B (matrix metalloproteinase-9) in proliferative diabetic retinopathy**“ v časopise *Molecular vision*. Do souboru bylo zařazeno 490 subjektů. 304 subjektů mělo DM, z toho 129 PDR. 186 subjektů nemělo diagnostikován DM (**příloha 15**). Výsledky prokázaly spojitost mezi koncentrací MMP-2 a výskytem PDR. Výsledky byly 5x citovány v impaktovaných časopisech. Pustovrh citoval naše výsledky v práci „MMP/TIMP balance is modulated in vitro by 15dPGJ2 in fetuses and placentas from diabetic rats“ v časopise *European Journal of Clinical Investigation*, dále Hua v práci „Polymorphisms of MMP-2 gene are associated with systolic heart failure prognosis“ v časopise *Clinica Chimica Acta* a Hua v práci „Polymorphisms of MMP-2 gene are associated with systolic heart failure risk in han chinese“ v časopise *American Journal of the Medical Sciences*. Dále potom Qazi v práci „Mediators of ocular angiogenesis“ v časopise *Journal of Genetics* a Zarbock v práci “Analysis of MMP2 promoter polymorphisms in patients with pseudoxanthoma elasticum” v časopise *Clinica Chimica Acta*.

5. Makulární díra

5.1. Charakteristika, epidemiologie, patogeneze, klinický obraz, terapie

Makulární díra se může vyskytovat buď jako idiopatická nebo může vzniknout jako následek očního traumatu a nebo se vyskytnout v očích postižených patologickou myopií. Pacient, který je postižen tímto onemocněním, si stěžuje na pokles centrální zrakové ostrosti doprovázený velmi obtěžujícími deformacemi obrazu (metamorfopsiemi) (42).

Idiopatická makulární díra (IMD) je poměrně častým makulárním onemocněním, které postihuje starší pacienty. Onemocnění je známo již řadu let. V 70. a 80. letech minulého století probíhala řada studií, jejichž cílem bylo sjednotit klasifikaci onemocnění a stanovit charakteristické klinické rysy (99).

Zájem o onemocnění dramaticky vzrostl v 90. letech minulého století, kdy Kelly a Wendel publikovali své práce o chirurgické terapii IMD cestou pars plana vitrektomie (PPV) s použitím tamponády expanzivním plynem (81). Vlastní operační zákrok však sám o sobě nezajistí zhojení IMD. Klíčovou roli v pooperačním období hraje polohování hlavy obličejem dolů (tzv. pronační postavení hlavy), kdy tlak bubliny intraokulárně aplikovaného expanzivního plynu na makulární oblast zajistí zhojení fenestrace. S použitím tohoto terapeutického postupu je možné dosáhnout operačního úspěchu u více než 90 % pacientů.

Jako operační úspěch je hodnocen stav, kdy dojde k uzavření fenestrace a vytvoření foveolární deprese, dále stav, kdy sice nedojde k uzavření fenestrace, ale oploští se její okraje. U většiny pacientů dochází po úspěšné operaci ke statisticky významnému zlepšení centrální zrakové ostrosti a vymizení velmi obtěžujících metamorfopsií, což většina pacientů hodnotí velmi pozitivně.

5.1.1. Epidemiologie

Studií, které by přinášely informace o prevalenci onemocnění není mnoho. The Beaver Dam Eye Study sledovala 4926 pacientů po dobu 10-ti let. Prevalence IMD v tomto souboru byla 0,3 % a kolísala od hodnoty 0 % v populaci mezi 43. – 54. rokem věku a 0,8 % v populaci starší 75 let. Australská Blue Mountains Eye Study a The Baltimore Eye Study prokazovaly ještě vyšší prevalenci IMD (99).

Onemocnění se většinou vyskytuje unilaterálně, bilaterální výskyt je vzácný. Riziko vzniku onemocnění ve druhém oku je důležitým faktorem pro pacienta i lékaře zejména u starých pacientů. Riziko anestezie, operační riziko, nutnost pooperačního polohování hlavy je nutno zvážit oproti zisku pro operované oko a nízkému riziku postižení druhého oka. Základním rizikovým faktorem vzniku IMD na druhém oku je výskyt foveální léze charakteru „hrozící díry“ (stádium Ia, Ib podle Gasse), kde riziko vzniku IMD stoupá na 40 – 60 %. Naopak výskyt ablace zadní sklivcové membrány snižuje riziko vzniku IMD na druhém oku pod 1 % (99).

Choroba většinou postihuje starší ženy, poměr postižených žen k mužům je 3:1. The Eye Disease Case-Control Study sledovala rizikové faktory spojené s rozvojem IMD. Ablace zadní sklivcové membrány nebyla shledána jako rizikový faktor, naproti tomu vysoká hladina fibrinogenu byla prokázána jako možný rizikový faktor (42).

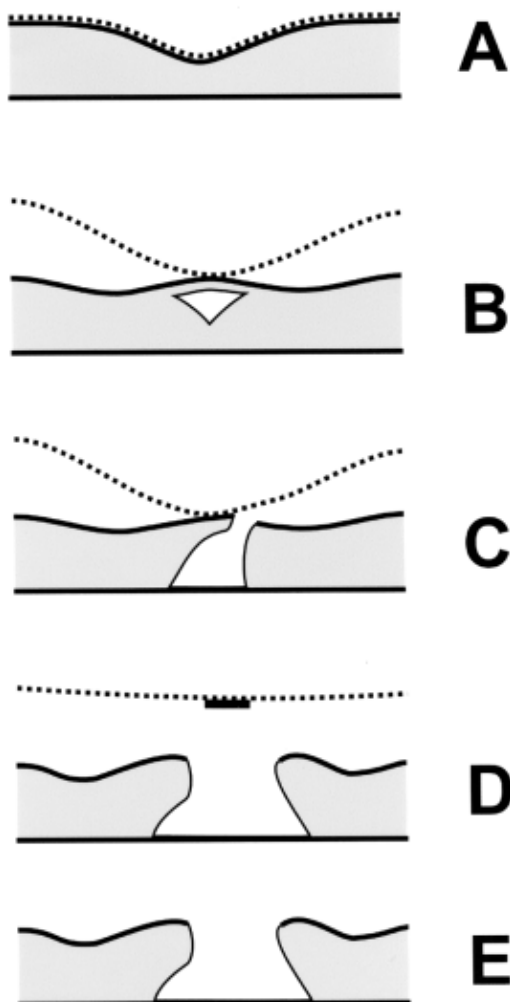
5.1.2. Patogeneze

Pohled na patogenезi IMD se v průběhu doby měnil. V 60. a 70. letech se předpokládalo, že IMD vzniká na podkladě degenerativního procesu, který je způsoben cévní nedostatečností.

V 80. a 90. letech přišel Gass s teorií, která vyzdvihovala roli tangenciální trakce prolifерujícíх Müllerových buněk ve foveální oblasti (53, 56). Význam separace zadní sklivcové membrány byl prokázán v patogenезi IMD v 90. letech minulého století. Bylo zjištěno, že v očích s kompletní separací zadní plochy sklivce je frekvence vzniku IMD velmi nízká. Klíčovou roli v Gassově teorii vzniku IMD hraje fakt, že nedochází ke ztrátě fotoreceptorů, ale dochází k dehiscenci neuroretiny ve foveální oblasti s periferním odsunem fotoreceptorů. Tato teorie vysvětluje zlepšení centrální zrakové ostrosti (CZO) po úspěšně provedené operaci IMD. Tuto teorii podporují i histologické studie, které prokázaly v operkulech získaných při operaci IMD pouze zmnožení gliálních buněk bez přítomnosti fotoreceptorů (99).

Nové světlo do patofyziologie IMD vnesla optická koherenční tomografie (OCT). Jde o vyšetřovací metodu, která je nazývána „biopsií bez operace“. Dovede vytvořit optický řez v neuroretině, a tím zobrazit anatomické poměry mezi jednotlivými vrstvami sítnice (42, 99).

Na základě výsledků OCT studií provedených u pacientů s makulární dírou byla revidována Gassova teorie vzniku IMD. Na základě výsledků OCT sledování pacientů s časnými stádii IMD bylo zjištěno, že dochází k parciální elevaci zadní plochy sklivce se zachováním úponu ve foveální oblasti. To vede k tvorbě makulární pseudocysty. Její vnitřní část je tvořena kuželem Müllerových buněk, zevní část je poté tvořena fotoreceptory (čípky). Po vytržení centrální části pseudocysty, z níž se formuje operkulum, dochází k odstředivé migraci fotoreceptorů a formaci IMD v plné tloušťce. Odstředivá trakce potom během doby způsobuje zvětšení velikosti IMD se vznikem jejího charakteristického kruhového tvaru. OCT nálezy tedy naznačují, že IMD vzniká jako následek selhání přirozeného procesu stárnutí makuly, který je spojen s vitreofoveální separací (42).



Obr. 5.1. Schématické znázornění stádií makulární díry. A – fyziologický nález, B – stádium 1, C – stádium 2, D – stádium 3, E – stádium 4. (99)

5.1.3. Klinický obraz a přirozený průběh onemocnění

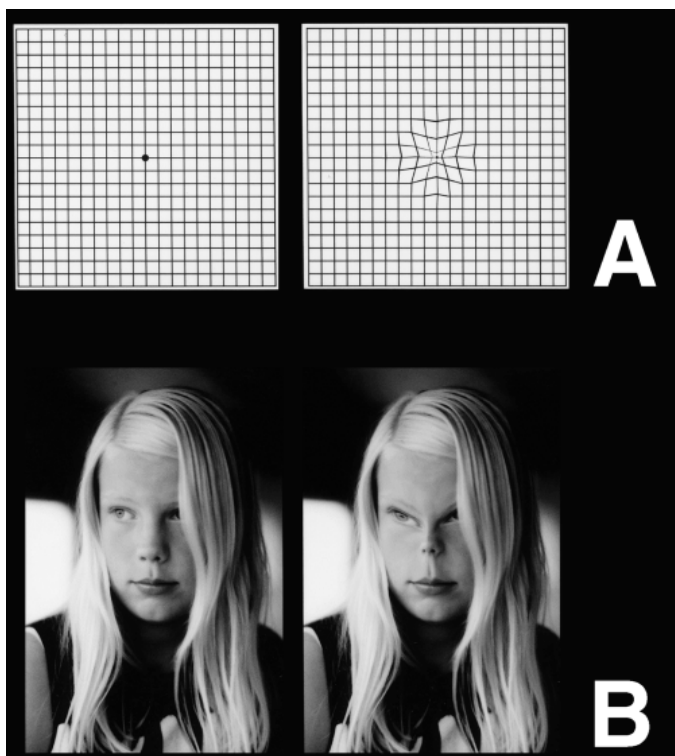
Onemocnění bylo Gasseem rozděleno na základě dlouhodobého pozorování přirozeného průběhu na 4 stádia. Jednotlivá stádia se od sebe liší jak klinickým obrazem, tak symptomatologií (53, 56). Upřesnění klasifikace do jednotlivých stádií nám umožňuje OCT vyšetření (viz obr. 5.1).

Stádium 1 je nazýváno „hrozící dírou“. Je charakterizováno vznikem foveální pseudocysty se ztrátou foveální deprese. Biomikroskopicky se projevuje žlutavým bodem v centru fovey o velikosti 100 – 150 μm (stádium 1a) nebo žlutavým prstencem (stádium 1b). Makulární pseudocysta vzniká jak již bylo uvedeno výše na podkladě trampolínovité trakce nekompletně odloučené zadní plochy sklivce. Žlutavé zbarvení vzniká na podkladě odstředivého přesunu pigmentu ve fotoreceptorech. Povrch neuroretiny je intaktní bez známek defektu. CZO nebývá výrazněji postižena, pohybuje se na úrovni 5/5 – 5/10, nebývají přítomny ani metamorfopsie (obr. 5.1 B). Můžeme tedy říci, že pacient je v tomto stádiu onemocnění asymptomatický. Onemocnění je proto zachyceno většinou až na druhém oku, přičemž první oko pacienta je postiženo pokročilejším stádiem IMD.

Stádium 2 je nazýváno časnou IMD. Vzniká na základě další tangenciální a předozadní trakce zadní plochy sklivce na makulární oblast, kde může být patrné radiální nařazení vnitřní limitující membrány (obr. 5.1 C). Defekt neuroretiny v plné tloušťce se objevuje buď centrálně nebo excentricky. CZO bývá snížena na hodnotu 5/10 – 5/20, bývají přítomny metamorfopsie (obr. 5.2). Někdy můžeme pozorovat operkulum na zadní ploše odloučeného sklivce před makulární oblastí. Velikost IMD není v tomto stádiu větší než 400 μm .

Stádium 3 je nazýváno plně vyvinutou IMD. V makulární oblasti bývá patrna kompletní ablace zadní plochy sklivce. CZO bývá snížena na hodnotu 5/15 – 5/50, bývají přítomny metamorfopsie. Na vyšetření perimetrem bývá přítomen centrální skotom. Bývá patrné operkulum na odloučené zadní ploše sklivce. Velikost IMD není v tomto stádiu větší než 400 μm (obr. 5.1 D).

Stádium 4 se liší od stádia 3 přítomností kompletní ablace zadní plochy sklivce, tj. separací zadní plochy sklivce i v oblasti zrakového nervu (obr. 5.1 E).



Obr. 5.2. Metamorfozie charakteristické pro makulární díru (99).

Přirozený průběh onemocnění IMD může být dvojího druhu. Buď onemocnění progreduje pomalu do stádia 3 – 4, nebo dochází ke spontánnímu uzavření IMD. Progrese onemocnění za stádia 1 do stádia 2 a ze stádia 2 do stádia 3 probíhá většinou několik týdnů až měsíců. Pacient přitom pozoruje postupný pokles zrakové ostrosti a progresi metamorfozí. U pacientů, u nichž je postiženo IMD pouze jedno oko, je někdy obtížné stanovit celkovou dobu trvání obtíží. Pokles CZO si pacient neuvědomuje pro normální CZO druhého oka. Symptomatologie charakteristická pro IMD je poté zpozorována při náhodném překrytí zdravého oka.

Asi 30 – 66 % IMD v prvním stádiu progreduje do stádia 2 – 4. Asi 67 % IMD progreduje do stádia 3 a 30 % do stádia 4. Všeobecné riziko progrese IMD stádia 2 do stádia 3 a 4 je 74 % (99).

Největší ochotu ke spontánnímu uzávěru má IMD v prvním stádiu, a to v 30 – 50 % případů. U těchto pacientů se zraková ostrost vrací k normálním hodnotám a metamorfozie většinou spontánně vymizí. Spontánní uzavření je však pozorováno i ve stádiu 2 a 3, ale pouze asi v 10 % případů. Ve stádiu 4 dochází ke spontánnímu uzavření IMD v méně než 5 % případů (99).

5.1.4. Vyšetření a stanovení diagnózy, diferenciální diagnostika

Velmi důležité je při stanovení diagnózy IMD vyšetření CZO. Ta je, jak již bylo uvedeno výše, ve stádiu 1 neporušena nebo minimálně snížena. V dalších stádiích onemocnění je snížena s ohledem na pokročilost onemocnění.

Velmi důležité informace nám poskytuje vyšetření Amslerovou mřížkou. U IMD pacienti pozorují centrálně lokalizované metamorfopsie (obr. 5.2), které po spontánním uzavření IMD nebo po úspěšné operaci vymizí.

Stanovení diagnózy IMD ve stádiu 1 může činit určité obtíže. Onemocnění je zaměnitelné s mnoha dalšími makulárními patologiemi (makulární dystrofie, časná stádia věkem podmíněné makulární degenerace, centrální serózní chorioretinopatie, centrální retinitida). Ke stanovení správné diagnózy nám v tomto případě, jak již bylo uvedeno v části zabývající se patogenezi, pomůže kromě biomikroskopického vyšetření v dostatečné mydriáze i OCT vyšetření. Od stádia 2, kdy je viditelný defekt kompletní neuroretiny, by stanovení diagnózy nemělo činit výraznější obtíže. Určité diagnostické rozpaky a omyly může přinést záměna IMD s lamelární dírou makuly. I zde však OCT vyšetření dokáže rozlišit obě klinické jednotky. Defekt neuroretiny totiž není u lamelární fenestrace makuly kompletní a zraková ostrost nebývá tak výrazně snížena jako u IMD. Vyšetření pomocí Watzke-Allenova testu (projekce úzkého světelného paprsku na makulární oblast) je zastaralé. Tento vyšetřovací test měl zásadní význam před érou OCT. Shrňeme-li tedy výše uvedená fakta, lze říci, že zcela zásadní diagnostickou metodou je v případě IMD OCT vyšetření.

Vyšetření pomocí fluorescenční angiografie (FA) vykazuje u IMD od stádia 2 centrálně lokalizovaný bod časně hyperfluorescence. Ani do pozdních stádií angiogramu nedochází k průsaku barviva, což je pro IMD charakteristické. Hyperfluorescence je dána tzv. window efektem defektů obnaženého RPE. Diagnostický přínos FA vyšetření není na rozdíl od jiných makulárních onemocnění u IMD příliš velký a není nutné ji rutinně provádět.

Vyšetření zorného pole (ZP) počítačovou perimetrií je u IMD velmi přínosné. Dovede stanovit stupeň postižení ZP v makulární krajině. K tomu je možné většinou použít makulárních programů, které se zaměří na testování pouze v centrální oblasti sítnice. Toto vyšetření má také význam ve zhodnocení efektu operační léčby IMD.

5.1.5. Terapie

V roce 1991 publikovali Kelly a Wendel jejich průlomovou práci (81), která zcela změnila náhled na možnosti terapie IMD. Studie, jejíž výsledky zveřejnili, si stanovila jeden základní cíl: uzavření IMD za pomoci PPV s tamponádou expanzivním plynem doplněnou striktním polohováním pacienta obličejem dolů po dobu 1 týdne. Uzavření IMD bylo definováno jako oploštění okrajů IMD s vymizením lemu subretinální tekutiny k okolí IMD. První publikace zahrnovala výsledky u 52 pacientů. Uzavření IMD bylo referováno u 73 % pacientů, zlepšení NKZO o více než 2 řádky Snellenových optotypů u 42 % pacientů. Výsledky publikované týmiž autory o 2 roky později již uváděly kompletní vymizení IMD s obnovením normální foveolární konfigurace.

Další studie zabývající se léčbou IMD si stanovila 2 základní cíle: 1. prevence progresu IMD, 2. uzavření již vyvinuté IMD. Do této multicentrické studie bylo zahrnuto 67 pacientů, kteří podstoupili PPV s odstraněním zadní sklivcové membrány. Výsledky však nenaplnily očekávané cíle (34).

Výzkum v této oblasti ale nebyl zastaven. Další studie byla provedena na 171 očích pacientů se stádiem 2 – 4 IMD (99). Jednalo se o doposud jedinou randomizovanou studii, která se zabývala porovnáním výsledků chirurgické terapie IMD v porovnání se sledováním přirozeného průběhu onemocnění. Výsledky prokázaly statisticky významný efekt chirurgické terapie IMD v zábraně progresu onemocnění do dalších stádií a stabilizace nebo zlepšení zrakové ostrosti u operovaných očí. Nejčastější komplikací v souboru operovaných očí byla katarakta. Vznik komplikované katarakty je však obecně spojen s PPV a nepředstavuje v současnosti žádný terapeutický problém. Je možno jej řešit standardně fakoemulzifikací s implantací nitrooční čočky (77).

Taktéž čeští (Karel) a slovenští (Krásnik) autoři uvádějí dlouhodobě příznivé výsledky chirurgického řešení IMD cestou PPV s plynou tamponádou (78, 97).

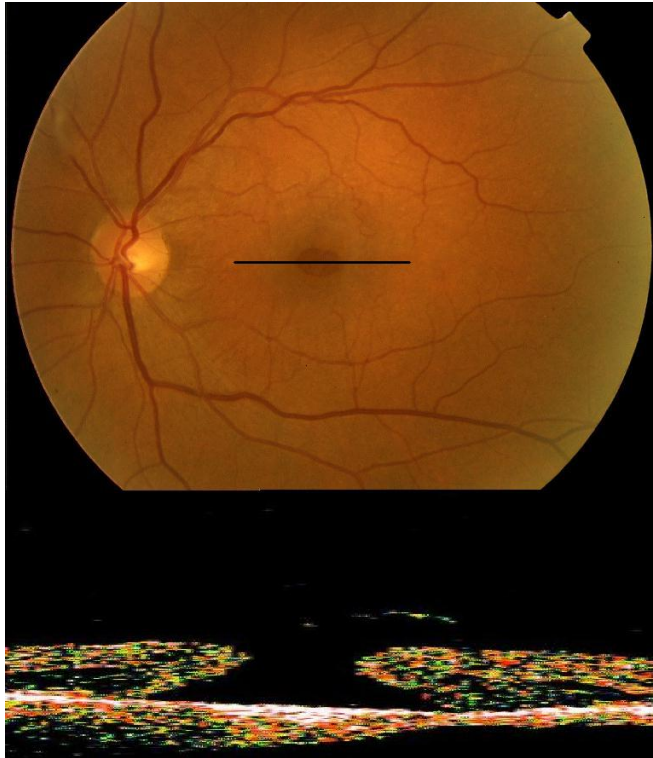
Práce, které byly publikovány koncem 90. let minulého století, obrátily pozornost na prospěšnost provedení peelingu vnitřní limitující membrány (VLM) během PPV. Tento terapeutický postup se stal rutinně používaným v souvislosti s dostupností barviv, které zvýrazní vnitřní plochu sítnice a peeling VLM je tak jednodušší. Takovými barvivy jsou indocyaninová zeleň a trypanová modř. Prvně jmenovaná je pro podezření z retinotoxicity

používána již velmi omezeně. Na popularitě proto získaly preparáty obsahující trypanovou modř, u které retinotoxicita prokázána nebyla (44, 79).

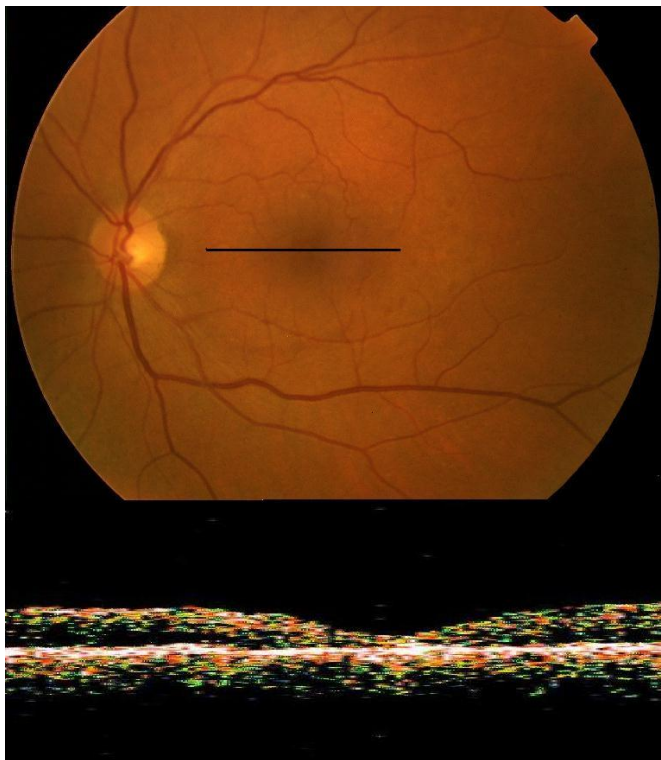
Metodou volby v léčbě idiopatické makulární díry je tedy dnes PPV s odstraněním zadní sklivcové membrány a VLM doplněná nitrooční tamponádou expanzivním plynem. S použitím tohoto terapeutického postupu je možné dosáhnout uzavření idiopatické makulární díry u více než 90 % pacientů. Více než 60 – 70 % pacientů poté profituje ze zlepšení NKZO o více než 2 řádky Snellenových optotypů. Více než 90 % pacientů poté uvádí vymizení metamorfopsií, které jsou v běžném denním životě obtěžující (79).

Chirurgické řešení IMD představuje v dnešní oftalmologii rutinní proceduru, která si pevně vydobyla své místo. Z léčby profitují nejvíce pacienti ve 2. stádiu onemocnění. U vysokého procenta z nich (více než 70 %) je možné očekávat zlepšení NKZO. Dále dochází k vymizení obtěžujících metamorfopsií. Z chirurgické léčby však profitují i pacienti ve stádiu 3 a 4, u nichž dochází ve valné většině k oploštění okrajů IMD nebo jejímu kompletnímu uzavření, což je doprovázeno taky zlepšením NKZO a vymizením metamorfopsií. Závěrem je tedy nutno poznamenat, že bychom měli naše pacienty informovat o velmi dobrých výsledcích léčby tohoto makulárního onemocnění (79).

Předoperační nález pacienta se 3. stádiem IMD je znázorněn na obr. 5.3. Pooperační nález pacienta z obr. 5.3 společně s pooperačním OCT nálezem je znázorněn na obr. 5.4.



Obr. 5.3. Nahoře biomikroskopický nález IMD 3. stupně před operací, dole korespondující OCT nález



Obr. 5.4. Pooperační nález pacienta z obr. 5.3, v horní polovině biomikroskopický nález, v dolní korespondující OCT nález

5.2. Komentář k publikacím

O významu makulární díry, její epidemiologii, etiopatogenezi, rizikových faktorech, výskytu, klinickém obrazu a terapii jsem informoval lékařskou veřejnost v publikaci s názvem „**Makulární díra – epidemiologie, klasifikace, přirozený průběh, terapie**“ v časopise *Praktický lékař (příloha 16)*. Publikace shrnovala nejdůležitější fakta, která jsou důležitá při správné diagnostice a terapii tohoto častého onemocnění sítnice.

Velmi cenné je shrnutí a publikace našich dlouhodobých terapeutických výsledků léčby makulární díry. Výsledky byly souhrnně publikovány v práci „**Dlouhodobé výsledky chirurgického řešení idiopatické makulární díry s peelingem vnitřní limitující membrány**“, které byly uveřejněny v časopise *Česká a slovenská oftalmologie (příloha 17)*. Soubor poskytuje informace o dlouhodobých výsledcích chirurgické terapie zahrnující PPV, peeling VLM a tamponádu expanzním plynem. VLM byla u všech pacientů odstraněna po předchozím nabarvení membránovou modří, která její odstranění výrazně usnadnila. Do souboru bylo zařazeno 28 pacientů, kteří byli sledováni v průměru 14 měsíců. Takto dlouhá sledovací doba nebyla v předchozích pracích publikovaných na stejné téma obvyklá. Výsledky prokázaly, že zrakovou ostrost lze zlepšit až u 77 % a stabilizovat u 20 % pacientů. Zlepšení zrakové ostrosti proti stavu před operací bylo statisticky signifikantní. U 38 % fakických očí se ve sledovacím období vyskytla komplikovaná katarakta. Jde ale o běžnou komplikaci vyskytující se v souvislosti s PPV a tamponádou expanzním plynem. Jiné komplikace se vyskytly velmi zřídka (elevace nitroočního tlaku 13 %, periferní retinální díra 3 %).

Naše výsledky jsme dále publikovali po prodloužení sledovací doby a zvětšení souboru pacientů v práci „**Results of surgical treatment of idiopathic full thickness macular hole with peeling of the internal limiting membrane**“ v časopise *The EVRS Educational Electronic Journal (příloha 18)*. Soubor zahrnoval 52 pacientů (54 očí) operovaných pro IMD. Sledovací doba byla v průměru 14 měsíců. Uzavření makulární díry, což je hlavním terapeutickým cílem, jsme dosáhli u 94 % pacientů. Zlepšení zrakové ostrosti bylo statisticky vysoce signifikantní ($p = 0,001$). Komplikace v souboru se nelišily od publikace uvedené v příloze 17, katarakta progredovala u 44 % faktických očí, přechodná elevace nitroočního tlaku se vyskytla u 19 % očí.

Peeling vnitřní limitující membrány může mít vliv i na elektrickou aktivitu sítnice v makulární oblasti. Naše další publikace „**Vliv operace idiopatické makulární díry**

s peelingem MLI a plynnou tamponádou na elektrickou funkci sítnice“ sledovala vliv operačního zákroku na ERG funkce. Byla publikována v časopise *Česká a slovenská oftalmologie* (příloha 19). Do souboru bylo zařazeno 19 pacientů. ERG vyšetření bylo provedeno před PPV, dále 1 a 3 měsíce po PPV. Po operaci je prokazatelné v měsíci 1 a 3 statisticky signifikantní zlepšení elektrické funkce sítnice v centrálních 4 stupních. Tento fakt je vysvětlitelný zhojením makulární díry s obnovou foveální kontury. Co je ale velmi alarmující je fakt, že v parafoveolární oblasti dochází ke zhoršení funkce sítnice ve smyslu prodloužení vedení nervového impulzu. Tato skutečnost doposud nebyla publikována a je velmi přínosná. Nutí k zamyšlení, jestli je u nižších stádií IMD nutno provádět peeling VLM.

6. Hereditární onemocnění sítnice

6.1. Stargardtova dystrofie (Morbus Stargardt)

Onemocnění bylo poprvé popsáno oftalmologem Karlem Stargardtem v r. 1909. Jedná se o juvenilní makulární degeneraci. Původní Stargardtova definice z r. 1913 zní: „Jde o bilaterální, pomalu progredující onemocnění postihující makulu, vyskytující se familiárně, začínající v mládí a vedoucí event. ke ztrátě centrálního vizu.“ (37).

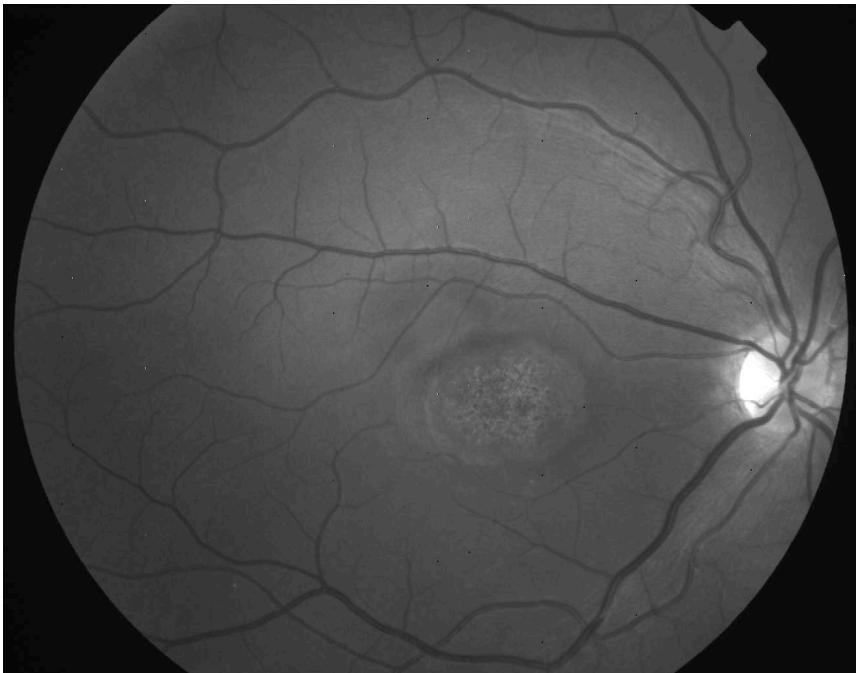
Stargardtova choroba bývá často spojována s další nozeologickou jednotkou, kterou je fundus flavimaculatus. V současné době se zdá, že jde o 2 varianty jednoho onemocnění (132). Stargardtovu chorobu diagnostikujeme při výskytu makulární dystrofie se skvrnami nebo bez nich. Jako fundus flavimaculatus je definována pouze čistá forma bez postižení makuly.

Hlavními symptomy, které pacienta k vyšetření přivedou, popsal už Stargardt v roce 1913. Jsou to především porucha zrakové ostrosti a barevného vidění, denní slepota, fotofobie (37). Z dnešního pohledu bychom doplnili ještě výskyt centrálních skotomů.

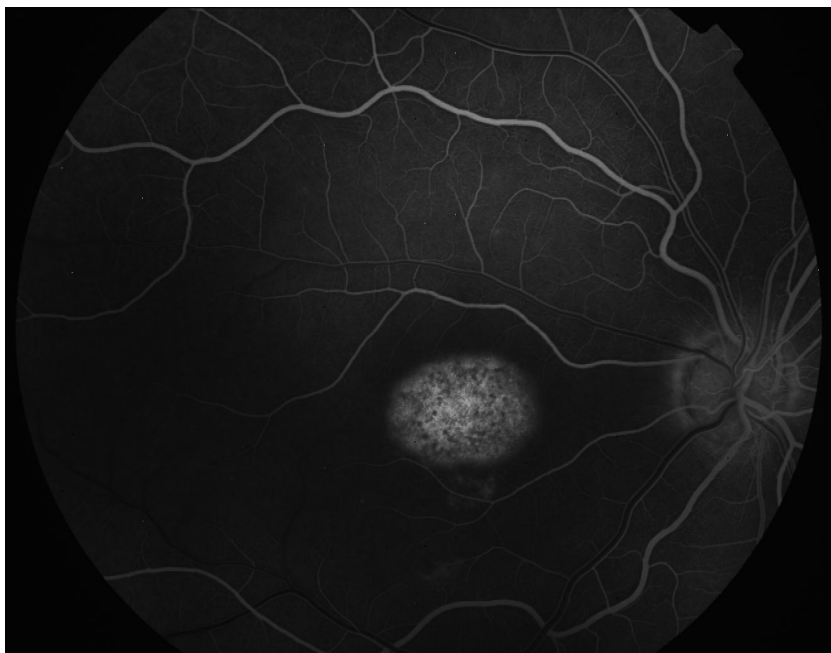
Oftalmoskopický nálezn v časných fázích je buď velmi diskrétní nebo žádný. Později dochází ke ztrátě foveolárního reflexu, makula nabývá granulovaného vzhledu, v pozdních fázích vykazuje makula vzhled „tepaného bronzu“ (obr. 6.1, 6.2). Od makuly směrem do střední periferie nacházíme obvykle žlutavé skvrny. Diferenciálně diagnosticky se tyto nenachází nikdy dále než za ekvátorem. V pozdních fázích může docházet k jejich pigmentaci. Papila zrakového nervu, retinální cévy a vzdálená periferie vykazují normální nálezn. Patofyziologický podklad tohoto onemocnění tkví velmi pravděpodobně v destrukci buněk retinálního pigmentového epitelu (RPE), torza jader těchto buněk jsou zachována pouze v okolí Bruchovy membrány. Na tyto změny navazuje poté sekundárně destrukce fotoreceptorů z abnormality buněk RPE. Nálezn na fluorescenční angiografii vykazuje v makule hyperfluorescenci již od časně fáze. Tato hyperfluorescence koresponduje se změnami na úrovni RPE (obr. 6.3).



Obr. 6.1. Stargardtova choroba. Nález v makule má charakter tepaného bronzu

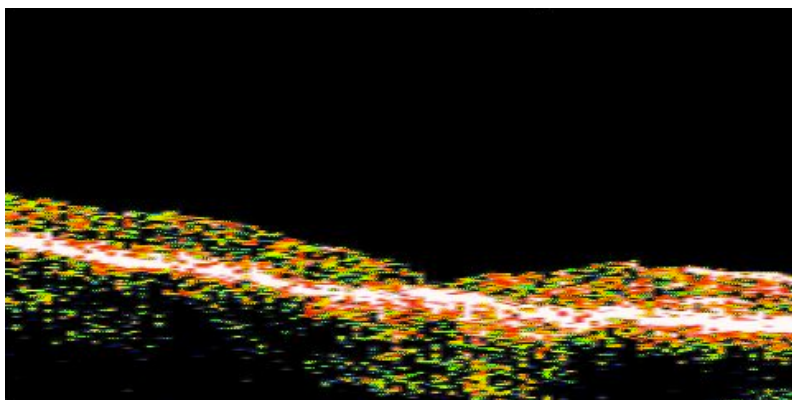


Obr. 6.2. Stargardtova choroba. V makule v bezčerveném světle vyniká charakter změn v oblasti RPE



Obr. 6.3. Stargardtova choroba. Hyperfluorescence v makule již od časně fáze koresponduje s atrofií RPE

OCT nález u Stargardtové choroby je velmi typický. V centru makuly je patrna atrofie neuroretiny korespondující s atrofií RPE, která sekundárně způsobuje hyperreflektivitu v oblasti cévnatky (obr. 6.2)



Obr. 6.4. Stargardtova choroba. V OCT nálezu koresponduje centrální atrofie neuroretiny s hyperreflektivitou v oblasti chorioidey

Histologické studie u Stargardtové choroby byly vypracovány dle dostupné literatury (132) pouze dvě (Blodi a Klien, Krill). Blodi popisuje vymizení fotoreceptorů z makuly při degeneraci buněk RPE. Klien a Krill popisují nahromadění patologické substance ve vnitřní polovině buněk RPE.

Už Stargardt poukazuje na to, že onemocnění se vyskytuje familiárně (37). Mnozí autoři ve shodě uvádějí, že dědičnost je asi v 90 % autosomálně recesivní, ve zbylých případech jde o autosomálně dominantní přenos nebo náhodnou mutaci (37).

Diferenciální diagnóza

Stargardtova choroba je jednou z forem juvenilní makulární degenerace. Ostatní příčiny juvenilní makulární degenerace musíme proto vyloučit. Jsou to: fundus flavimaculatus, viteliformní dystrofie, juvenilní retinoschíza vázaná na X-chromozom, Spielmeyer-Vogtova choroba, familiární dominantní drúzy (132).

Obvyklé nálezy subjektivních a objektivních vyšetřovacích metod jsou následující:

Zraková ostrost postupně klesá, ustaluje se v rozmezí 5/50 až počítáním prstů. Zorné pole vykazuje sníženou senzitivitu ve střední periferii a relativní nebo absolutní centrální skotomy. Barevné vidění vykazuje získanou lehkou červenozelelou dyschromatopsii, v pozdních stádiích až získanou achromatopsii. Adaptace na tmou je obvykle normální nebo lehce subnormální, velké poruchy nenalzáme nikdy. Na ERG pozorujeme ve většině případů normální nález, může se vyskytnout pouze delší latence v dosažení maxima vlny B. U pokročilých nálezů jsou diskrétně sníženy amplitudy. Nikdy se nevyskytne nevýbavné ERG. EOG vykazuje obvykle lehce subnormální nález, je indikátorem velikosti postižení RPE.

6.2. Viteliformní dystrofie

Viteliformní dystrofie makuly byla poprvé popsána v roce 1905 oftalmologem Bestem (14) a je proto nazývána taktéž Bestovou chorobou.

U onemocnění byla prokázána autosomálně dominantní dědičnost s variabilní penetrancí a expresivitou (12, 162). Pomocí genové analýzy byl identifikován v rodokmenech ze Švédska a Iowy gen pro Bestovu chorobu na chromozomu 11q13 (49, 113, 152). Snaha o nalezení společného genetického původu pro typické a atypické formy onemocnění nebyla úspěšná (166).

Velmi charakteristická je pro onemocnění redukce odpovědi v elektrookulogramu (EOG) jak u postižených pacientů, tak u přenašečů (12, 32).

Onemocnění se většinou projeví u typických forem již v prvních dekádách života. Postižen je primárně retinální pigmentový epitel makuly. Průběh onemocnění není stacionární a je možné jej rozdělit do 5 stádií (54):

1. previteliformní stádium – je charakterizováno fyziologickým vzhledem sítnice v makule a předchází viteliformní stádium.
2. viteliformní stádium – je typické okrouhlým, ostře ohraničeným žlutavým ložiskem ve vrstvě pigmentového epitelu sítnice (RPE), které má charakter vaječného žloutku. Velikost ložiska kolísá mezi 1 – 2 PD (obr. 6.4). Na OCT je charakteristická změna (prominence) na úrovni RPE (obr. 6.5).
3. stádium pseudohypopya – vznikla v důsledku uvolnění žlutavého materiálu z buněk RPE do subretinálního prostoru, v horních částech ložiska se mohou objevit přesuny pigmentu.
4. stádium sraženého žloutku - v tomto stádiu se v makule objevují nepravidelná žlutavá subretinální depozita, která budí dojem sraženého žloutku. Zraková ostrost lehce klesá.
5. atrofické stádium – jde o konečné stádium, které vzniká po resorpci žlutavého materiálu v makule, toto stádium může být komplikováno chorioideální neovaskulární membránou v kombinaci se subretinální hemoragií, která vyústí v tvorbu disciformní jizvy (161, 166).

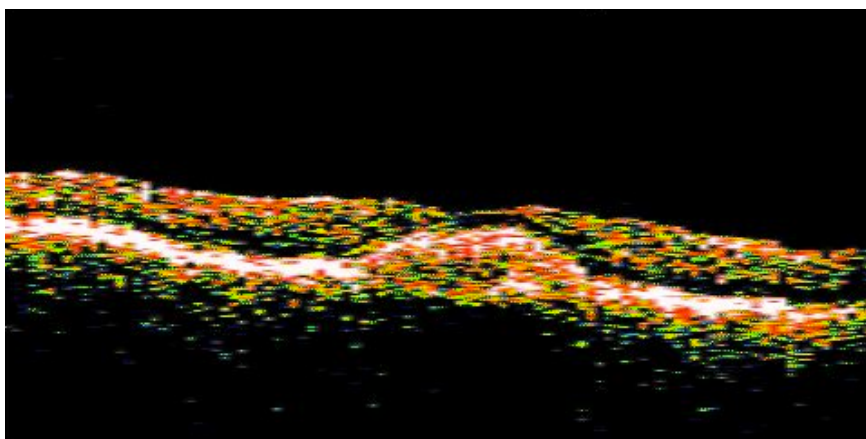
Adultní forma Bestovy choroby se projevuje v pozdějším věku, většinou v období třetího a čtvrtého decenia. Ložiska mají stejný charakter, tj. jsou uložena na úrovni RPE. Mohou být solitární nebo mnohočetná a mohou se dokonce vyskytovat i mimo makulu (18, 26).

Ke stanovení diagnózy Bestovy choroby je však z diferenciálně diagnostického hlediska potřeba vyloučit ostatní makulární dystrofie jako jsou Stargardtova choroba, viteliformní léze bez známek Bestovy choroby, pattern dystrofie, cone dystrofie, centrální areolární chorioretinální dystrofie, North California dystrofie, familiární dominantní drúzy a na X-chromosom vázaná retinoschíza (54).

Prognosticky se jedná o onemocnění, které vede k výraznému poklesu centrální zrakové ostrosti. Pacienti v atrofickém stádiu mají zrakovou ostrost v rozmezí 5/50 a počítáním prstů. Z hlediska profesního zařazení je tedy nutné rodiče a samotného pacienta upozornit, že je nutné počítat s omezením zrakové ostrosti v budoucím životě a vybrat s ohledem na tuto skutečnost odpovídající povolání. Atrofické stádium může být taky komplikováno vznikem chorioideální neovaskulární membrány (CNV).



Obr. 6.4. Bestova choroba. Viteliformní stádium



Obr. 6.5. OCT nález viteliformního stádia

6.3. Terapie makulárních dystrofií

Terapeutické možnosti u makulárních dystrofií jsou velmi omezené. V současné době není k dispozici kauzální terapie. Jde primárně o genetická onemocnění. Budoucnost terapie tkví tedy v genové terapii stejně tak jako u ostatních geneticky podmíněných onemocnění.

Velmi důležitý je příjem stravy bohatou na karotenoidy (hlavně lutein) a nenasycené mastné kyseliny. Doporučuje se trvalé užívání potravinových doplňků s luteinem a zeaxantinem.

V případě výskytu CNV u atrofického stádia je nutná včasná terapie, aby nedošlo ke ztrátě zbytkového vidění. Pacienti jsou indikováni k fotodynamické terapii s Visudynelem nebo k intravitreální aplikaci anti-VEGF látek.

6.4. Komentář k publikacím

Publikace s názvem „**Fluorescenční angiografie u Stargardtovy choroby**“ byla publikována v časopise *Česká a slovenská oftalmologie (příloha 20)*. Publikace měla za cíl upozornit na toto vzácné vrozené onemocnění sítnice, které bylo popsáno Karlem Stargardtem v roce 1909. V kazuistickém sdělení je prezentováno onemocnění u mladé pacientky včetně obrazové dokumentace. Je zmíněna prognóza, která není povzbudivá. Stargardtova choroba vede k poklesu centrální zrakové ostrosti. V pozdějším věku dochází k poklesu až na úroveň praktické slepoty. Jsou zmíněny základy diferenciální diagnostiky. Diferenciálně diagnosticky je nutné vyloučit další makulární onemocnění. Kazuistika byla prezentována na Angiografických dnech v Litomyšli v roce 1999.

Velmi vzácnou je i další klinická jednotka, která byla formou 3 kazuistik pod názvem „**Adultní forma Bestovy viteliformní dystrofie makuly – kazuistiky**“, publikována v časopise *Česká a slovenská oftalmologie (příloha 21)*. Onemocnění je velmi podobné jiným makulárním patologiím, proto je důsledná diferenciálně diagnostická rozvaha velmi důležitá. V publikaci byli prezentováni 3 pacienti s nálezem této dystrofie. U 2 pacientů byl nález oboustranný, u jednoho jednostranný. Byla provedena FA i vyšetření OCT, které je pro stanovení diagnózy velmi přínosné. Na OCT vyšetření je patrná akumulace patologického obsahu na úrovni RPE. Jedná se s největší pravděpodobností o lipofuscin. Publikace upozornila odbornou veřejnost na toto vzácné onemocnění.

7. Radiální neurotomie optického nervu u sítnicové venózní okluze

7.1. Úvod

Radiální neurotomie zřakového nervu představovala v době před anti-VEGF terapií šanci pro prognosticky velmi nepříznivé ischemické kmenové venózní okluze. Většina těchto očí by skončila amaurózou v důsledku komplikací (sekundární neovaskulární glaukom). Výsledky publikované v odborné literatuře nás povzbudily k použití metodiky u našich pacientů a vlastnímu sledování.

7.2. Radiální neurotomie optického nervu

V roce 2001 byla Opremcakem publikována práce o chirurgické terapii prognosticky nepříznivých ischemických centrálních venózních okluzí metodou radiální neurotomie optiku (RNO) (115). RNO byla zpočátku přijímána se skepsí a rozpaky, ale během doby si na odborném fóru vydobyla své místo a získala si ve své době zastánce (93, 115, 138, 148).

Nervová vlákna a tepenné zásobení prochází v oblasti výstupu z očního bulbu velmi úzkým sklerálním kanálem. Tato oblast má charakter síta s pevnou vazivovou kostrou a funguje podle Opremcaka jako kompartment, který zabraňuje druhotné dilataci centrální sítnicové žíly při rozvoji centrální venózní okluze. Radiální incize sklerálního okraje zřakový nerv uvolňuje ze sevření a dekomprese centrální sítnicové vény poté umožňuje snazší uvolnění trombu doprovázené rekanalizací centrální žíly a zlepšuje a urychluje tím krevní průtok (93, 115, 138, 148).

Alterace krevního toku ve zřakovém nervu jsou velmi obtížně vyšetřitelné. Spaide a kol. uvádějí, že pouze samotná fluorescenční angiografie nepřináší dostatek informací o krevním zásobení hlavy zřakového nervu a doporučují její kombinaci s indocyaninovou angiografií (93, 148).

Základním patofyziologickým mechanismem, kterým RNO funguje není pouze uvolnění výše uvedeného kompartmentu, ale i umožnění vzniku kolaterálního chorioretinálního oběhu. Zde spatřují výše jmenovaní autoři kardinální význam RNO (93, 148).

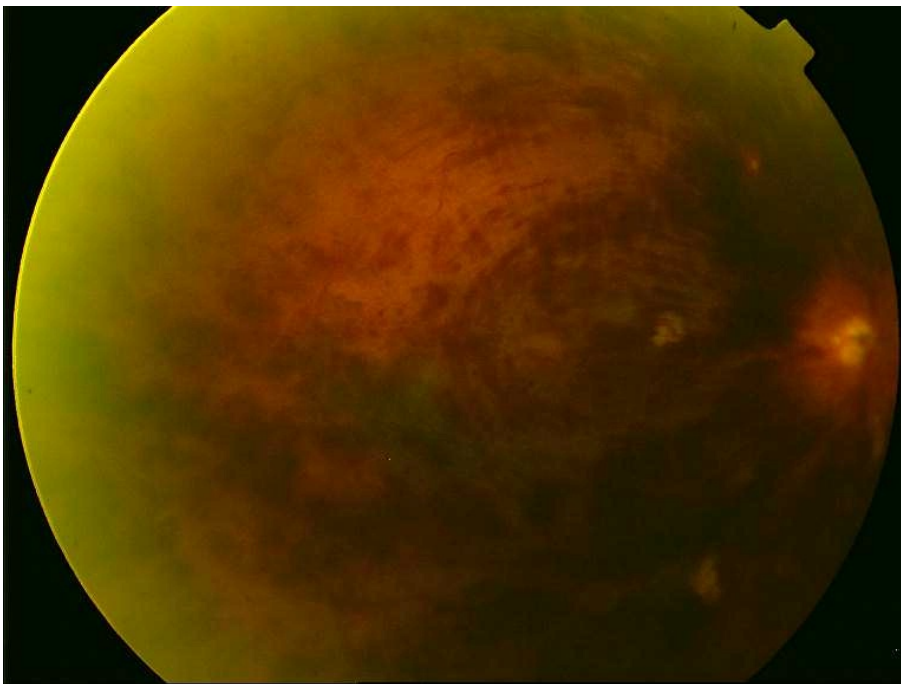
Arevalo publikoval v roce 2008 výsledky panamerické studie zabývající se efektivitou RNO u centrální venózní okluze (7). Jednalo se o retrospektivní, nekontrolovanou multicentrickou studii zahrnující 7 center v 6 zemích. Do studie bylo zahrnuto 73 pacientů. Průměrná zřaková

ostrost byla na začátku sledování na úrovni 5/200 (rozmezí 20/80 – světlocit se správnou světelnou projekcí. Průměrná doba trvání okluze před RNO byla 5,4 měsíce pro skupinu ischemické okluze (n = 53) a 4,2 měsíce pro neischemickou okluzi (n = 20). 14 pacientů (19 %) mělo před zařazením do studie neovaskularizaci na duhovce (rubeózu) nebo neovaskulární glaukom. 39 pacientů (53 %) mělo při zařazení do studie relativní aferentní pupilární defekt, který je považován za prognosticky nepříznivý znak. V ischemické skupině došlo ke zlepšení zrakové ostrosti u 32 %, ke stabilizaci u 32 % a ke zhoršení u 36 % očí. V neischemické skupině došlo ke zlepšení u 50 %, ke stabilizaci u 35 % a ke zhoršení u 15 % očí. Ke komplikacím došlo u 71 % zařazených pacientů. Hlavními komplikacemi byly perzistující makulární edém (20,5 %), vývoj katarakty (23,2 %), sklivcové krvácení (20,5 %), neovaskulární glaukom (9,5 %), neovaskularizace na duhovce (6,8 %), odchlípení sítnice (4,1 %). Dále se vždy 1x vyskytla perforace centrální sítnicové arterie, ftíza bulbu, chorioideální neovaskularizace, atrofie optického nervu. Třicet jedna očí (42 %) podstoupilo doplňkové procedury, které následovaly po RNO. Byly to panretinální laserová fotokoagulace, operace katarakty, mřížková fotokoagulace makuly, pars plana vitrektomie, implantace Ahmedovy chlopně. Autoři uzavírají sdělením, že v ischemické skupině došlo ke zlepšení zrakové ostrosti u 32 % pacientů, v neischemické skupině u 50 % pacientů. Tyto výsledky ale neprokazují benefit proti přirozenému průběhu onemocnění. Dále konstatují, že RNO může být velmi nebezpečná pro oči se šikmým diskem nebo oči se zrakovým nervem postiženým glaukomem, a dále pro oči, u kterých není nasálně dostatek prostoru pro provedení RNO z důvodu blízkosti velkých cévních kmenů (7).

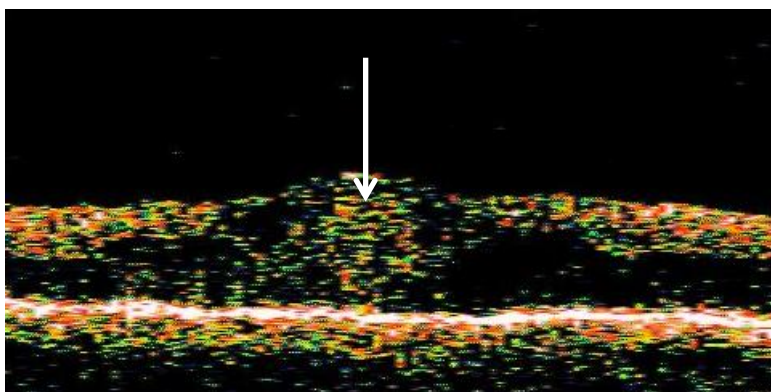
7.3. Komentář k publikacím

V roce 2005 jsem jako první v české odborné literatuře publikoval v časopise *Česká a slovenská oftalmologie* práci s názvem **Radiální neurotomie optiku u kmenové okluze vena centralis retinae (kazuistiky) (příloha 22)**. Jednalo se o kazuistické sdělení dvou pacientů s prognosticky velmi nepříznivou ischemickou formou centrální venózní okluze s velmi nízkou předoperační zrakovou ostroší, u kterých byla provedena RNO cestou pars plana vitrektomie (PPV) (93). RNO byla provedena v nasálním okraji terče mezi nasálními retinálními cévními arkádami speciálně designovaným nožem (Spaide CRVO knife) ve shodě s metodikou popsanou Opremcakem (115). Operace byla doplněna peelingem epiretinálních membrán a vnitřní limitující membrány po předchozím obarvení trypanovou modří (membrane blue – DORC). Obě oči byly vzhledem k nekomplikovanému průběhu operace ponechány bez vnitřní tamponády (93).

Prvním pacientem byl 61-letý muž, léčený hypertonií, udávající asi 2 měsíce trvající výrazný pokles zrakové ostrosti pravého oka. Osobní anamnéza byla kromě esenciální arteriální hypertenze bezvýznamná. V oční anamnéze dominovala pouze lehká hypermetropie. Při iniciálním vyšetření na našem pracovišti byla zraková ostrost pravého oka 1/50, levého oka 5/5. Nitrooční tlak byl v normě. Na fundu pravého oka byla patrna ischemická CVO s množstvím splývajících retinálních hemoragií, výrazným retinálním edémem a ojedinělými měkkými vatovitými exsudáty. Předoperační nálezní pravého oka dokumentuje obr. 7.1. OCT nález z makuly pravého oka dokumentoval vysoký edém neuroretiny (800 μm) s mnohočetnými intraretinálními hemoragiemi, jak dokumentuje obr. 7.2. Na fluorescenční angiografii autoři prokazovali rozsáhlé zóny non-perfúze zasahující téměř celou plochu fundu s výrazným průsakem barviva v pozdních fázích. Na fundu levého oka byl fyziologický nález vyjma hypertenzního postižení cév s výrazně pozitivními fenomény křížení a aterosklerotickými změnami ve stěně tepen (93).



Obr. 7.1. Předoperační nález pacienta s centrální venózní okluzí. Retina je difuzně pokryta hemoragiemi

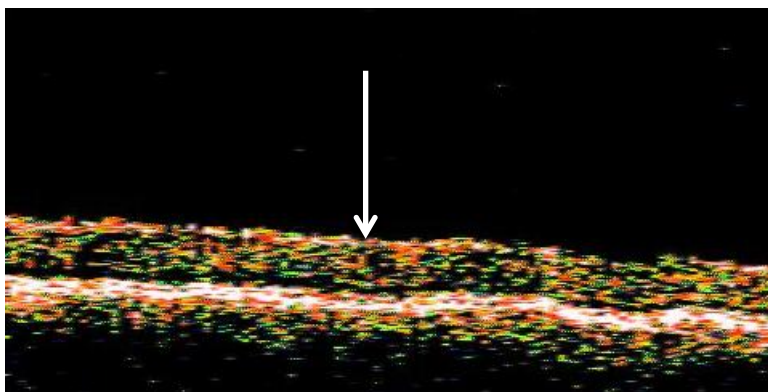


Obr. 7.2. Předoperační OCT nález pacienta s centrální venózní okluzí – v makule je vysoký edém neuroretiny

Pacient podstoupil na pravém oku nekomplikovanou RNO za pomoci Spaideho nože při nasálním okraji disku doplněnou peelingem vnitřní limitující membrány. Již v prvních pooperačních dnech byl pozorován ústup retinálního edému a hemoragií v makule. Za 6 měsíců byla hodnota zrakové ostrosti pravého oka 3/50, retina byla pouze s ojedinělými hemoragiemi, makula bez edému a retina kompletně přiložena. Pooperační nález pravého oka 6 měsíců po RNO dokumentuje obr. 7.3. Pacient subjektivně velmi kladně hodnotil zlepšení zrakové ostrosti na léčeném oku. Nitrooční tlak byl korigován pomocí lokálně aplikovaného B-blokátoru. Makulární tloušťka na OCT vyšetření byla 300 μm , jak je vidět na obr. 7.4. FA již neprokazovala zóny non-perfúze a nebyl již patrný průsak barviva stěnami retinálních cév.



Obr. 7.3. Pooperační nález téhož pacienta po provedení RON. Šipka znázorňuje místo provedení RON u nasálního okraje optického nervu



Obr. 7.4. Pooperační OCT nález téhož pacienta. Edém neuroretiny v makulární oblasti vymizel

Druhou pacientkou byla 65-letá žena, léčená hypertonička, udávající pokles zrakové ostrosti levého oka v délce trvání asi 6 měsíců. V osobní anamnéze byl kromě esenciální arteriální hypertenze zjištěn i diabetes mellitus 2. typu kompenzovaný pouze dietou. Oční anamnéza byla kromě lehké hypermetropie bezvýznamná.

Při iniciálním vyšetření na našem pracovišti byla zraková ostrost pravého oka 5/5, levého oka 1/50. Nitrooční tlak byl v normě. Na fundu levého oka byla patrna ischemická centrální venózní okluze s množstvím splývajících retinálních hemoragií, výrazným retinálním edémem a ojedinělými měkkými vatovitými exsudáty. OCT nález makuly levého oka dokumentoval vysoký edém neuroretiny (650 μm) s mnohočetnými intraretinálními hemoragiemi. Na FA jsme prokazovali rozsáhlé zóny non-perfúze zasahující oblast přesahující svou velikostí daleko 5 PD s výrazným průsakem barviva v pozdních fázích. Na fundu pravého oka byl fyziologický nález, vyjma hypertenzního postižení cév.

Pacientka podstoupila na levém oku nekomplikovanou RNO za pomoci Spaideho nože s peelingem EM a VLM. Již v průběhu prvního pooperačního týdne byl pozorován ústup retinálního edému a hemoragií v makule. Za 6 měsíců byla hodnota NKZO levého oka 5/30, na retině byly přítomny pouze málo četné retinální hemoragie a makula byla prostá edému. Pacientka subjektivně velmi kladně hodnotila zlepšení NKZO a vymizení rušivých skotomů v zorném poli. NT byl v normě. Makulární tloušťka na OCT vyšetření byla 240 μm . FA již

neprokazovala zóny non-perfúze a byl patrný zbytkový průsak barviva stěnami retinálních cév.

Publikace byla citována v práci Shahsuvaryan M., L. **A contemporary approach to macular edema treatment in retinal vein occlusion** v prestižním impaktovaném časopise *Vascular Disease Prevention*, 2008, 5 (1), p. 64-71.

O problematice RON jsem také několikrát přednášel na odborných sympóziích. V době před zavedením anti-VEGF terapie se jednalo o možnost léčby jinak prognosticky velmi nepříznivého onemocnění.

8. Operační terapie onemocnění sítnice

8.1. Leberova miliární aneurysmata

Onemocnění je zařazováno spolu s idiopatickými juxtapapilárními retinálními teleangiektaziemi a Coatsovou chorobou do skupiny retinálních teleangiektazií (80).

V roce 1908 Coats popisuje poprvé sítnicové onemocnění s masivní exudací (30). V roce 1912 Coats onemocnění charakterizuje jako retinitis exudativa externa (29). Podle dalších autorů onemocnění postihuje převážně jedince mladého věku a častěji chlapce, vyskytuje se většinou unilaterálně a často bez familiárních nebo hereditárních vztahů (25, 106). Stejný typ Coatsovy choroby, který se vyskytuje u mladých pacientů, byl popsán i u pacientů pokročilého věku (37).

V roce 1912 Leber vyčleňuje z Coatsovy choroby samostatnou klinickou jednotku, kterou nazývá retinální miliární aneurysmata (100). Onemocnění charakterizuje jako většinou jednostranné, pouze vzácně oboustranné (24) nebo familiární či hereditární (126). Aneurysmata jsou nejčastěji lokalizována v jednom retinálním okrsku, převážně temporálně ve střední až vzdálené periférii (114). Mají kulovitý tvar, jsou červené barvy. Obvykle jsou v průměru 4x širší než je cévní průměr (24) a jsou obklopena edematózní sítnicí, která vzniká jako následek prosakování aneurysmat.

Od Coatsovy choroby se onemocnění odlišuje výrazně nižší exudací a co do možnosti ztráty zrakových funkcí daleko benignějším průběhem, dále tím, že je detekováno pro svůj dlouhodobý asymptomatický průběh v pozdějším věku (136). V literatuře jsou ale popisovány případy, kdy po dlouhých letech trvání typických symptomů Leberových miliárních aneurysmat dojde k jejich transformaci do klasické Coatsovy choroby (65, 109, 157).

Onemocnění je někdy lokalizováno do extrémní retinální periferie a je diagnostikovatelné pouze při použití sklerální indentace. Typická aneurysmata jsou poté nalézána v blízkosti pars plana a jsou obkružována žlutošedými depozity. Tento nálezn může imitovat periferní uveitidu (139). Aneurysmata mohou být doprovázena vaskulární dilatací a trombotizací, retrovitreálními hemoragiemi a makulárními změnami, zejména hvězdicovou figurou tvrdých exudátů (5). Po provedení úspěšného terapeutického zásahu tato figura tvrdých exudátů z makuly většinou vymizí. Někdy se v oblasti makuly nachází dilatace kapilární sítě a arteriovenózní shuntů (36).

Každé aneurysma se objevuje obecně jako výchlípka na stěně arterioly nebo venuly. Co do velikosti jsou aneurysmata větší než ta, která se vyskytují u diabetické retinopatie (109). Pokud se aneurysma zhojí spontánně, často zanechávají pigmentovanou jizvu (2, 109). Výsledkem vaskulární obstrukce bývá v některých případech tvorba neovaskularizací. Tyto progredují pomalu a jsou nejlépe prokazatelné fluorescenční angiografií (5). Na angiogramu jsou patrna aneurysmata prosakující v pozdní fázi. Některá z aneurysmat jsou trombotizována a v arteriovenózní fázi angiogramu je v jejich blízkosti patrna jemná síť retinálních a preretinálních neovaskularizací, které vykazují průsak barviva v pozdní fázi angiogramu (2, 5). Tato jemná síť neovaskularizací většinou ještě nebývá viditelná při biomikroskopii.

Někteří z autorů předpokládají, že onemocnění má kongenitální původ (105). Podle jiných autorů lze onemocnění pokládat za fakomatózu (114). Onemocnění většinou progreduje skrytě po mnoho let (105).

K potvrzení diagnózy Leberových miliárních aneurysmat je nutné vyloučit jiná retinální onemocnění s kapilárními abnormalitami (především diabetickou retinopatii). Dále musí být vyloučeny příznaky systémového onemocnění a změny krevních proteinů, či lipidů (160). Přesto někteří autoři referují o souvislosti onemocnění se systémovými onemocněními (51, 109).

Léčba spočívá ve fotokoagulaci aneurysmat, která způsobují exudaci (36, 105, 160). Laserová ložiska by neměla být příliš intenzivní, aby nedošlo k destrukci Bruchovy membrány, což vede ke stimulaci subretinální chorioideální fibrotizace (50). Kryoterapie je indikována tehdy, pokud jsou aneurysmata lokalizována ve vzdálené periférii sítnice a nejsou proto dosažitelná k ošetření laserem. Byly referovány i případy spontánního zhojení (109, 114) a v některých případech i výskyt non-rhegmatogenního odchlípení sítnice (105, 109).

8.2. Jamka terče zrakového nervu

Jamka terče zrakového nervu je kongenitální anomálií, která se vyskytuje s četností 1/11 000 pacientů (76). Má charakteristický vzhled, její barva je většinou žluto-bílá, šedá, nebo černá. Defekt optického disku má většinou průměr od 0,25 do 0,40 pupilárního diametru (PD). Jamka bývá obvykle lokalizována při okraji zrakového nervu, a to ve více než polovině případů temporálně, v 1/3 případů bývá jamka lokalizována centrálně v místě exkavace

zrakového nervu (ZN). V těchto případech nebývá jamka asociována s výskytem makulopatie (124).

Pro tuto abnormalitu jsou typické změny RPE při okraji disku v místech sousedících s jamkou. Vyskytují se až v 95 % případů (22). Onemocnění se většinou nachází unilaterálně. U 10-15% případů se může objevit bilaterálně. V těchto případech se často jedná o autosomálně dominantně dědičnou abnormalitu (52, 132, 140). Optický disk je na postižené straně v 85 % větší než disk zdravého oka. U 5 % postižených očí se vyskytuje více než jedna jamka. Často bývá asociována s výskytem cilioretinální arterie. Povrch jamky může být pokryt membránou šedé barvy v jejímž povrchu se může nacházet několik drobných fenestrací. Většina autorů se shoduje na faktu nepřítomnosti ablace zadní sklivcové membrány u těchto pacientů (16, 52, 58). V některých případech bývají pozorovány kondenzované sklivcové pruhy vycházející z oblasti jamky do oblasti sklivcové báze (124).

Makulopatie při kongenitální jamce terče zrakového nervu je popisována již v r. 1930 Calhounem (27). Vyskytuje se u více než 40 % očí, u nichž je disk postižen jamkou terče zrakového nervu (21, 22, 23). Můžeme tedy říci, že postižení makulopatií je u jamky terče poměrně časté.

Makulopatie se typicky vyskytuje u očí s jamkou lokalizovanou temporálně a má podle OCT obrazu většinou charakter retinoschízy. Nicméně byly popsány případy při nichž byla jamka terče zrakového nervu asociována s amocií (101). V některých případech bývají pozorovány subretinální precipitáty, které lézi na první dojem mohou dávat charakter solidnosti. Prvotní diagnóza může být proto stanovena mylně (57).

Na rozdíl od pacientů s klasickou periferní retinoschízou nedochází u pacientů s makulopatií při jamce terče ke kompletní ztrátě funkce tolik typické pro periferní retinoschízu. Tento fakt nemá anatomicky a patofyziologicky uspokojivé vysvětlení (52). Pokud trvá makulopatie delší dobu, bývají popisovány změny ve vrstvě RPE charakteru depigmentace (16, 52). Subretinální tekutina se velmi zřídka rozšiřuje za oblast zadního pólu (16, 52). Cystické změny v kombinaci se ztenčením sítnice v makulární oblasti jsou pozorovány asi u 2/3 pacientů. Makulopatie u jamky terče zrakového nervu může být asociována i s výskytem makulární díry, která se vyvíjí asi u 25 % pacientů (6, 142, 156). Na rozdíl od většiny lamelárních makulárních děr, u kterých je pozorován defekt vnitřních retinálních vrstev, makulární díry asociované s jamkou terče postihují zevní retinální vrstvy se zachovanou intaktní vnitřní limitující membránou (101).

Průměrný věk výskytu makulopatie se pohybuje kolem 30 let (20 – 40 let) (22). Popisován je však i výskyt v dětském věku v průběhu první dekády života (22).

Provedená histologická vyšetření prokazují, že je jamka terče tvořena herniací dysplastické retinální tkáně do hloubky terče přes lamina cribrosa až do subarachnoideálního prostoru (52). Patogeneze makulopatie se zdá být vysvětlitelná prouděním tekutiny z oblasti jamky do subretinálního prostoru. Fakt, že do subretinální tekutiny neproniká fluorescein v průběhu fluorescenční angiografie (FA), potvrzuje její cerebrospinální (57, 123) nebo sklivcový původ (52). Cerebrospinální původ subretinální tekutiny byl opakovaně potvrzen cisternografickými kontrastními vyšetřeními mozku, při kterých došlo k přesunu kontrastní látky i do subretinálního prostoru (74, 132). Přímá komunikace mezi sklivcovým a subretinálním prostorem byla prokázána pouze u experimentálních psů (54). U člověka tato komunikace nikdy prokázána nebyla (75).

Diagnostika

Diagnóza jamky terče s případnou makulopatií může být stanovena již na základě charakteristického klinického obrazu zahrnujícího typický nález na terči zřetelného nervu a v makule.

Pomocným vyšetřením, které informuje o anatomických poměrech v dané oblasti, je OCT. Zde prokazujeme různě hluboký defekt terče na podkladě formované jamky a makulopatii charakteru retinoschízy navazující na temporální okraj terče.

Důležitou roli hraje perimetrické vyšetření, které prokazuje zvětšení velikosti slepé skvrny s relativními centrálními skotomy.

Terapie

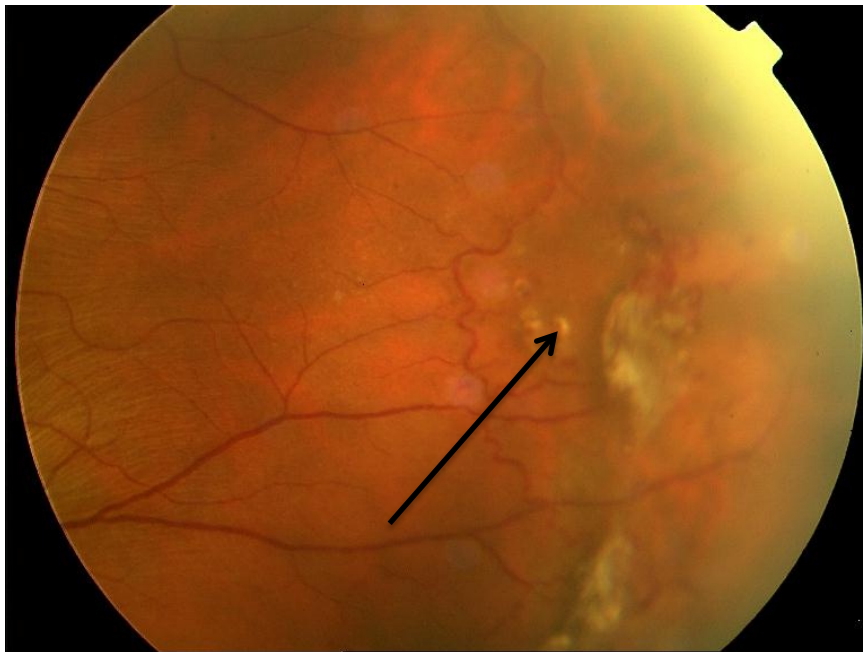
Jednou z možných metod léčby makulopatie při jamce terče je laserová koagulace místa komunikace při temporálním okraji disku. Laserová terapie je v této indikaci úspěšná u 50 % případů. Někteří autoři referují o latenci až několika měsíců mezi laserovou terapií a přiložením oblasti retinoschízy (6, 19). Recidiva se ovšem může opět objevit za několik týdnů až měsíců (135). U očí, u nichž selhala laserová terapie, je referována možnost použití PPV s tamponádou expanzivním plynem (135, 141). Některé práce považují za metodu první volby PPV s odstraněním zadní sklivcové membrány a tamponádou expanzivním plynem (52, 101, 135, 141). Žádná z výše uvedených metod nemá ovšem podle citovaných publikací

favorizující efekt. Na základě dat získaných sledováním přirozeného vývoje tohoto onemocnění doporučuje Gass sledovat makulu alespoň 1 měsíc od doby vzniku makulopatie. Pokud nedojde ke spontánnímu přiložení, doporučuje provést fotokoagulaci při okraji zrakového nervu. Pokud není odezva po 6 – 8 týdnech, je třeba provést opakovanou fotokoagulaci a teprve po jejím selhání indikovat tamponádu expanzivním plynem doplněnou PPV (52).

8.3. Komentář k publikacím

Leberova miliární aneurysmata

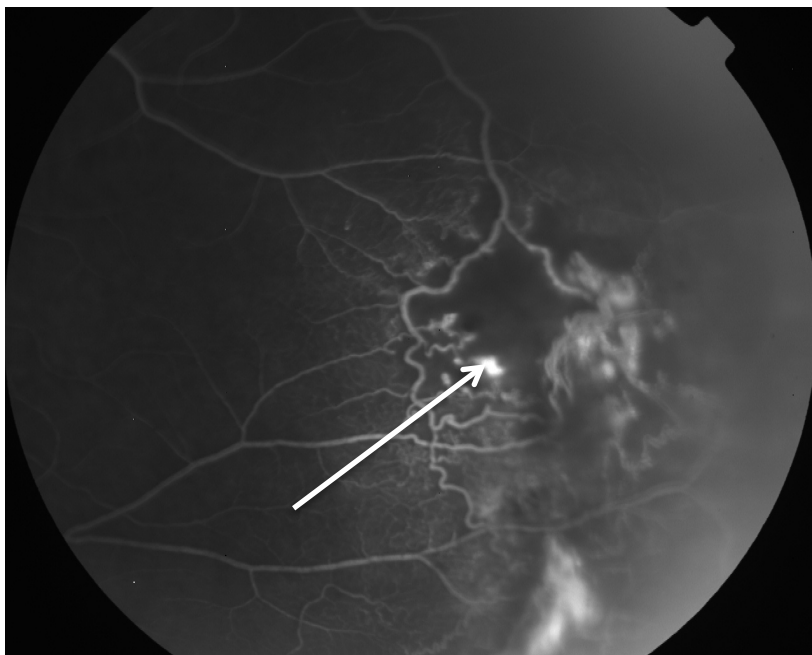
Publikace „Leberova miliární aneurysmata (kazuistika)“ shrnuje efekt chirurgické terapie tohoto onemocnění (příloha 23). Byla publikována v časopise *Česká a slovenská oftalmologie*. U našeho pacienta bylo onemocnění sledováno po dobu 7 let. Zpočátku byl stav stacionární a onemocnění bylo uzavřeno jako venózní okluze v temporální periférii sítnice. ale po pečlivém zhodnocení FA je už v této době patrné několik aneurysmat s vaskulárními shunty typickými pro Leberova miliární aneurysmata (obr. 8.1, 8.2, 8.3).



Obr. 8.1. Leberova miliární aneurysmata v temporální periférii sítnice

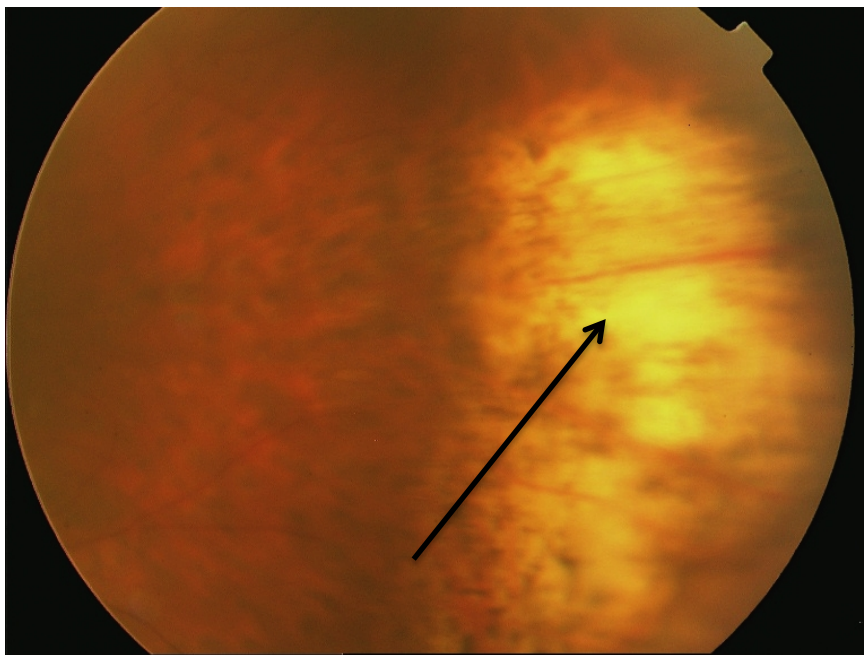


Obr. 8.2. Fluorescenční angiogram téhož pacienta. V horní polovině makuly jsou ložiska po fokální laserové fotokoagulaci pro parciální venózní okluzi.



Ob. 8.3. Fluorescenční angiogram téhož pacienta. V temporální periferii se zobrazují Leberova miliární aneurysmata se zónami retinální nonperfúze

Ještě než byl pacient ošetřen laserovou fotokoagulací, došlo ke sklivcovému krvácení (hemoftalmu). Stav byl řešen operačně pomocí PPV. Byl odstraněn sklivec s krevními koaguly a oblast aneurysmat byla ošetřena peroperačně laserovou fotokoagulací (obr. 8.4). PPV je tedy metodou volby k léčbě sklivcového krvácení v podobných případech.



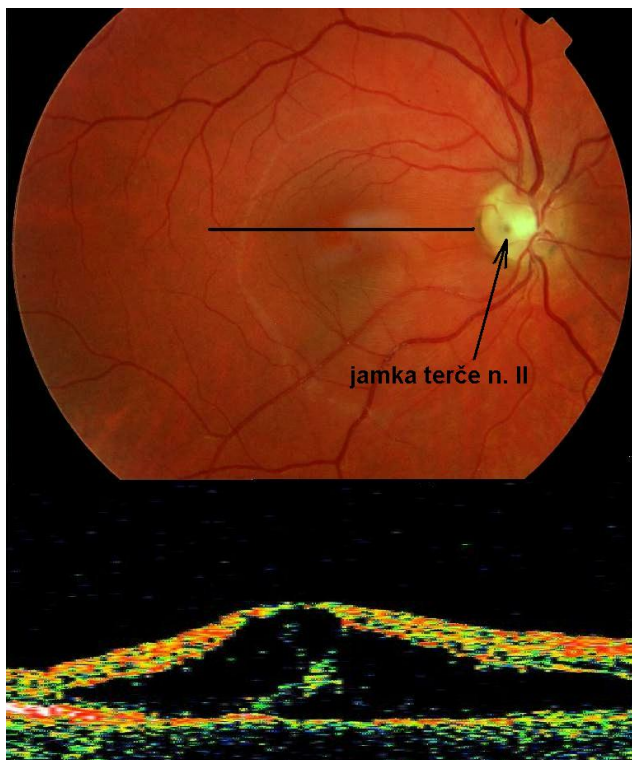
Obr. 8.4. Pooperační nález téhož pacienta. V oblasti, kde byla Leberova miliární aneurysmata, vidíme ložiska po laserové fotokoagulaci, původní aneurysmata regredovala.

Publikace „Leberova miliární aneurysmata (kazuistika)“ byla 2x citována v zahraničních časopisech. Querques naši práci cituje v článku „**Leber miliary aneurysms and multiple sclerosis**“ v roce 2009 v *European Journal of Ophthalmology*. Entezari cituje naši publikaci v článku „**Resolution of macular edema in Coats' disease with intravitreal bevacizumab**“ v roce 2010 v *Indian Journal of Ophthalmology*. Citace svědčí o významu naší publikace pro světovou oftalmologii.

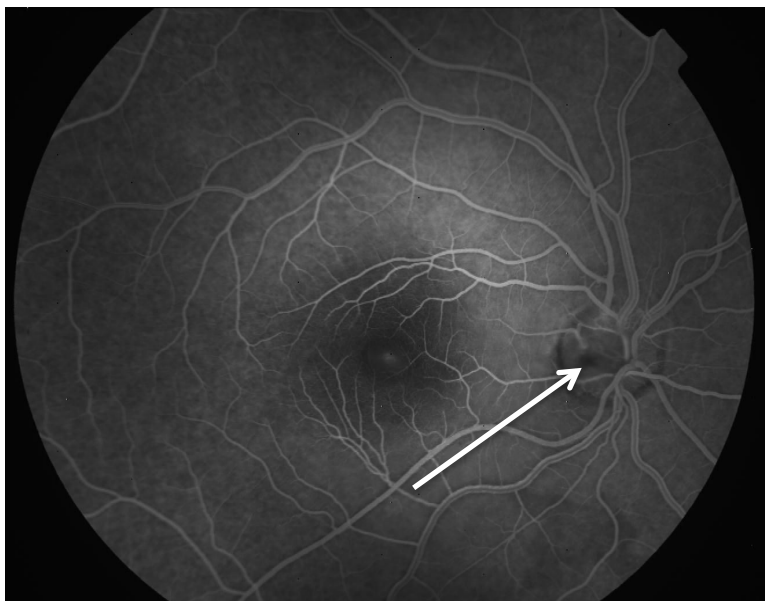
Jamka terče zrakového nervu

Naše zkušenosti s léčbou jamky terče zrakového nervu jsme shrnuli v publikaci „Makulopatie při jamce terče zrakového nervu – kazuistika“, která byla publikována v časopise *Česká a slovenská oftalmologie* (příloha 24). Na kazuistice jsme demonstrovali léčbu makulopatie při jamce terče u 29 letého pacienta. Pacient pozoroval 1 měsíc trvající pokles zrakové ostrosti pravého oka. OCT vyšetření prokázalo retinoschízu v makulární oblasti (obr. 8.5). Nález na fluorescenční angiografii ukazuje obr. 8.6.

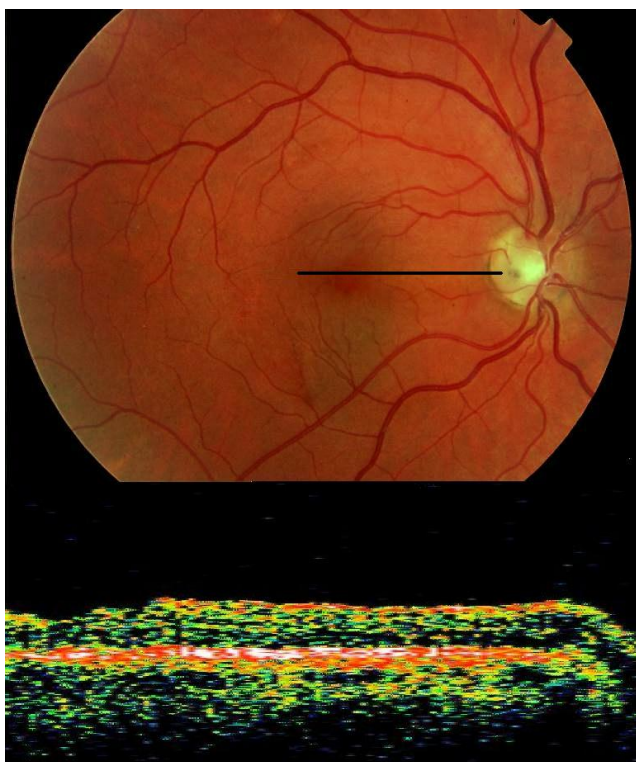
Pacient podstoupil PPV s odstraněním zadní plochy sklivce a tamponádou expanzním plynem. Polohoval 2 týdny obličej dolů (pronační postavení hlavy). Kontrolní OCT vyšetření po 3 týdnech prokázalo, že makulopatie už není patrna, retina makuly zachovávala fyziologickou konfiguraci (obr. 8.7). PPV s tamponádou expanzním plynem je metodou volby v terapii makulopatie při jamce terče zrakového nervu.



Obr. 8.5. Makulopatie při jamce terče ZN. V horní polovině biomikroskopický nálezní, šipka naznačuje jamku terče a v dolní polovině OCT nálezní makulární retinoschízy navazující na jamku terče



Obr. 8.6. Jamka terče ZN. Ve fluoroangiografickém obrazu se jamka terče ZN se zobrazuje jako hypofluorescentní bod při temporálním okraji ZN



Obr. 8.7. Makulopatie při jamce terče ZN. V horní polovině je biomikroskopický pooperační nález, v dolní polovině pooperační OCT nález. Makula má fyziologickou konfiguraci, retinoschíza vymizela.

Publikace „Makulopatie při jamce terče zrakového nervu – kazuistika“ byla citována Krásnikem v článku „**Chirurgická liečba makulopatie pri jamke terča zrakového nervu**“ v časopise *Česká a slovenská oftalmologie*. V souladu s naším tvrzením Krásnik uvádí, že se PPV s plynou tamponádou je metodou volby při léčbě makulopatie při jamce terče ZN.

9. Výhled (budoucnost dané problematiky v oboru)

V posledních 20 letech je oftalmologie progresivně se vyvíjející oblastí medicíny. Nové technologie přinesly jak nové možnosti v diagnostických postupech, tak nové terapeutické metody.

Diagnostika a terapie vlhké formy VPMD prodělaly významný posun v posledních 20 letech. Na konci 60. let minulého století bylo Gasseem onemocnění přesně definováno. Do poloviny 80. let minulého století ale nebyly k dispozici žádné léčebné možnosti. Studie MPS potvrdila prospěšnost laserové fotokoagulace klasických membrán, ale stále přetrvávala terapeutická skepse a bezmoc. Koncem 90. let minulého století se objevila převratná terapie pro vlhkou formu VPMD, PDT s Visudyne. Tato metoda znamenala pro pacienty s vlhkou formou VPMD naději na záchranu před slepotou. PDT s Visudyne dovede onemocnění stabilizovat až u 70 % pacientů. Velkým posunem v terapii vlhké formy VPMD bylo zavedení antagonistů VEGF do rutinní klinické praxe. Při léčbě anti-VEGF přípravky lze dosáhnout stabilizace až u 95 % pacientů s vlhkou formou VPMD. Výhled do budoucna je možné vidět v objevu dalších terapeutických možností pro vlhkou, ale zejména pro suchou formu VPMD. Velmi důležitý je genetický výzkum ve smyslu vytipování genů, které činí jejich nositele rizikovějšími pro rozvoj VPMD.

Velmi dobrým příkladem vývoje nových diagnostických metod může být OCT vyšetření, které bylo zpřístupněno širokému použití koncem 90. let minulého století. S jeho pomocí dovedeme přesně diagnostikovat taková onemocnění sítnice, která se v minulosti rozlišovala velmi obtížně.

Vitreoretinální chirurgie zaznamenala od doby svého vzniku výrazný posun. Od 70. let minulého století, kdy byly provedeny první operace cestou PPV, došlo k výraznému posunu k mikroincizním technikám, které dovolují tyto zákroky provádět ambulantně. Do budoucna obor spěje k dalšímu posunu v miniinvazivitě. Vyvíjí se stále šetrnější instrumentárium. Původní průměr 18G, který byl použit u prvních instrumentů později zeštíhlal na 20G. Posléze došlo k dalšímu na 25G, což umožnilo provádět operace bezstehovou technikou. Nástroje 25G jsou ale příliš ohebné, proto vzniklo instrumentárium 23G, které kombinuje výhody bezstehové techniky a pevnosti. Poslední vývoj směřuje k instrumentáriu 27G a k provádění zákroků pouze ambulantně v topické anestezii.

10. Aktivity v oblasti pedagogické, vědecko-výzkumné

10.1. Pedagogická činnost

Od roku 2003 jsem zaměstnancem Masarykovy univerzity v Brně. Pracuji jako odborný asistent Oční kliniky LF MU v Brně-Bohunicích. Od roku 2003 se pravidelně věnuji výuce studentů všeobecného lékařství, pediatrického směru a stomatology LF MU v Brně. V rámci výuky se věnuji zejména oblasti diagnostiky a terapie onemocnění zadního očního segmentu. Jedná se především o onemocnění sítnice, cévnatky a sklivce. Výuka má charakter interaktivní prezentace, ve které společně se studenty aktivně diskutujeme prezentovanou problematiku. Základním cílem je, aby si student z přednášky odnesl ucelený pohled na oftalmologii.

Velmi velkou pozornost a úsilí věnuji také činnosti v rámci dalšího mezioborového vzdělávání lékařů a sester. Spolupracuji už několik let se Svazem praktických lékařů. Hlavní význam této činnosti spočívá v postgraduálním vzdělávání praktických lékařů. Praktický lékař je totiž tzv. lékařem prvního kontaktu a vzdělanost v základních medicínských oborech je pro něj zcela zásadní. Onemocnění sítnice postihují v současnosti velkou část naší populace a ucelená aktuální informovanost praktických lékařů a těchto onemocněních je velmi důležitá. Jenom s pomocí praktického lékaře může být závažné onemocnění sítnice včas rozpoznáno a účelně léčeno. Pouze léčba onemocnění sítnice v časnějších stádiích může pacientům navrátit část již ztracené zrakové ostrosti. Na odborných konferencích pravidelně přednáším o problematice onemocnění sítnice i pro oftalmology. Tato sdělení jsou součástí jejich postgraduálního vzdělání v této problematice. Publikoval jsem i v časopise Sestra s cílem přinést nejnovější poznatky z oftalmologie sestrám a SZP. Problematiku oftalmologie přibližuji i farmaceutům na jejich konferencích. Tato činnost má pro jejich odbornost zásadní význam, protože oftalmologie se v posledním desetiletí v této oblasti výrazně rozvinula. Vznikly nové indikační skupiny léčiv a informovanost farmaceutů v praxi je velmi potřebná.

10.2. Výzkumná činnost

Součástí mé vědecké práce je také vědecko-výzkumná činnost. V letech 2003 – 2005 jsem pracoval jako vědecký vývojový pracovník LF MU v Brně. V tomto období jsem byl spoluřešitelem grantového projektu Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví ČR

s názvem **“Optimalizace diagnostiky a terapie diabetické retinopatie”**. Řešení projektu bylo rozvrženo do 3 let. Jeho základním cílem, který se podařilo naplnit, bylo nalezení optimálních diagnosticko-terapeutických algoritmů u diabetické retinopatie. Diabetická retinopatie je totiž druhou nejčastější příčinou slepoty ve vyspělých zemích. Jsou postiženi především pacienti v produktivním věku, což představuje významný socioekonomický problém. Tato otázka je pro každý stát je velmi závažná, protože péče o slepé pacienty je vysoce finančně náročná. Byly identifikovány kandidátní geny, při jejichž výskytu je vysoké riziko vzniku a progresu diabetické retinopatie. Výsledky projektu byly publikovány jak v zahraničních impaktovaných časopisech, tak v domácích recenzovaných odborných časopisech. Tvrzení, že výsledky projektu jsou velmi důležité, bylo prokázáno citacemi výsledků naší práce v impaktovaných zahraničních, ale i domácích odborných časopisech.

Činnost v oblasti klinického výzkumu (klinické studie k hodnocení účinku humánních léčiv) je další složkou mé vědecké práce s přímou aplikací jejích výsledků do klinické praxe. Jedná se o účast v mezinárodních klinických studiích, které hodnotily humánní léčiva u diabetické retinopatie, věkem podmíněné makulární degenerace, makulárního trakčního syndromu a makulární díry.

V letech 1999 – 2004 jsem byl hlavním řešitelem mezinárodní klinické studie, která zkoumala efektivitu Sandostatínu LAR na diabetickou retinopatii. Naše centrum zařadilo 10 subjektů. Výsledky naší práce byly velmi příznivě hodnoceny, což bylo potvrzeno na několika mezinárodních konferencích.

V letech 2002 – 2007 jsem byl spoluřešitelem mezinárodní klinické studie DIRECT (The Diabetic Retinopathy Cardesartan Trial). Jednalo se o velmi významný mezinárodní projekt, do kterého bylo zařazeno 5200 subjektů. Projekt probíhal v 309 klinických centrech ve 30 zemích. Tento projekt byl mezioborový. Podíleli se na něm jak oftalmologové, tak diabetologové. Studie měla za cíl zhodnotit na takto velkém souboru pacientů možnost oddálení vzniku nebo stabilizaci počínajících stádií diabetické retinopatie terapií cardesartanem. Do projektu byli zahrnuti jak diabetici prvního, tak druhého typu. Při provádění studie jsem spolupracoval s Doc. MUDr. Dobroslavem Hájkem, CSc. z Ústavu patofyziologie LM MU a FN Brno a s MUDr. Yvonou Pospíšilovou z téhož pracoviště.

V letech 2006 – 2007 jsem byl hlavním řešitelem mezinárodní klinické studie EXCITE, která hodnotila efektivitu Lucentisu u vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. jednalo se o mezinárodní projekt, který hodnotil efektivitu měsíčně aplikovaného Lucentisu

v dávce 0,3 mg, proti aplikaci 0,3 a 0,5 mg Lucentisu podanému v jednoměsíčním intervalu v
iniciálních 3 dávkách následovaném aplikací v rozmezí 3 měsíců. Do projektu bylo zařazeno
celkem 354 pacientů. Naše centrum zařadilo 9 pacientů.

11. Osvětové projekty pro odbornou veřejnost a popularizace vědecko-odborné problematiky pro laickou veřejnost

Oftalmologie je oborem, který je laické veřejnosti poměrně neznámý. Jeho popularizace je proto velmi důležitá. Má aktivita v tomto směru zahrnuje publikace o základních oftalmogických onemocněních (katarakta – šedý zákal, glaukom – zelený zákal, věkem podmíněná makulární degenerace – stařecké změny sítnice) v populárních periodických dostupných pro širokou laickou veřejnost. Popularizaci oftalmologie jsem se věnoval i v relacích v rozhlase na nejposlouchanějších celoplošných rozhlasových stanicích (Český rozhlas 1 – Radiožurnál, Rádio Impuls). Zúčastnil jsem se také několika tiskových konferencí s novináři, kde jsem jim přiblížil závažnost problematiky jednotlivých očních onemocnění.

12. Literatura

1. Age-Related Eye Disease Study Research Group: The AREDS Study Group. A randomised, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta-carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no.8. (2001) *Arch Ophthalmol*. 2001, 119, p. 1417-1436.
2. ALLEZZANDRINI, A. A. L'angiomatose miliaire retinienne de Leber et la retinite de Coats. *Ann Oculist*, 1969, 202, p. 33-37.
3. American Diabetes Association. Position statement Screening for diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 1997, 20, (Suppl 1), p. S28-S30.
4. ANDĚL, M. *Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu*. Praha: Galén, 2001.
5. ANDRE, J. M., VALRES, G., PERDRIEL, G. Retinite miliaire de Leber. Aspect fluorographique. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 1971, 71, p. 25-28.
6. ANNESLEY, W., BROWN, G., BOLLING, J., et al. Treatment of retinal detachment with congenital optic pit by krypton laser photocoagulation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1987, 225, p. 311-314.
7. AREVALO, J. F., GARCIA, R. A., WU, L., et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: Results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Retina*, 2008, 28, p. 1044-1052.
8. ASHTON, N. Injection of retinal vascular system in the enucleated eye in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmology*, 1950, 34, p. 38-41.
9. AVERY, R. L., PIERAMICI, D. J., RABENA, M. D., et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006, 113, p. 363-372.
10. AVERY, R. L. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina*. 2006, 26, p. 252-254.
11. BAKRI, S. J., KITZMANN, A. S. Retinal pigment epithelial tear after intravitreal ranibizumab. *Am J Ophthalmol*. 2007, 143, p. 505-507.
12. BARD, L. A., CROSS, H. E. Genetic counseling of families with Best macular dystrophy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1975, 79, p. OP865-OP873.
13. BERGINK, G. J., HOYONG, C. B., VAN DER MAAZEN, R. W. M., et al. A randomized controlled trial on the efficacy of radiation therapy in the control of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: radiation versus observation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998, 236, p. 321-325.

14. BEST, F. Über eine hereditäre Maculaaffektion, Beitrag zur Vererbungslehre. *Z Augenheilkd*, 1905, 13, p. 199-212.
15. BIRD, A. C. Treatment of senile disciform macular degeneration by fotocoagulation. *Br J Ophthalmol*. 1974, 58, p. 367-376.
16. BONETT, M. Serous macular detachment associated with optic nerve pits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1991, 229, p. 526-532.
17. BRECNER, R. J., COWLE, C. C., HOWIE, L. J., HERMAN, W. H., WILL, J. C. Ophthalmic examination among adults with diagnosed diabetes mellitus. *Jama*, 1993, 270, p. 1714-1718.
18. BRECHER, R., BIRD, A. C. Adult vitelliform macular dystrophy. *Eye*, 1990, 4, s. 210-215.
19. BROCKHURST, R. J. Optic pits and posterior retinal detachment. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1975, 73, p. 264-291.
20. BROWN, D. M., KAISER, P. K., MICHELS, M., et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006, 355, p. 1432-44.
21. BROWN, G. C., TASMAN, W. S. *Congenital anomalies of the optic disc*. New York: Grune & Stratton, 1983.
22. BROWN, G. C., SCHIELD, J. A., GOLDBERG, R. E. Congenital pits of the optic nerve head. II. Clinical studies in humans. *Ophthalmology*, 1980, 87, p. 51-65.
23. BROWN, G. C., SCHIELD, J. A., PATTY, B. E., GOLDBERG, R. E. Congenital pit of the optic nerve head. I. Experimental studies in collie dogs. *Arch Ophthalmol*, 1979, 97, p. 1341-1344.
24. BRUNELLE, J. C., DUVAL, R. Les angiopathies de Leber et de Coats. Reflexions à propos d'un ca d'angiomatose miliare. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 1971, 71, p. 834-840.
25. BURCH, J. V., LEVEILLE, A. S., MORSE, P. H. Ichthyosis hystrix (epidermal naevus syndrome) and Coats' disease. *Am J Ophthalmology*, 1980, 89, p. 25-30.
26. BURGESS, D. B., OLK, R. J., UNIAT, L. M. Macular disease resembling adult foveomacular vitelliform dystrophy in older adults. *Ophthalmology*, 1987, 94, s. 362-366.
27. CALHOUN, F. P. Bilateral coloboma of the optic nerve associated with holes in the disk and a cyst of the optic sheath. *Arch Ophthalmol*, 1930, 3, p. 71-79.
28. CLARK, C. M., LEE, D. A. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995, 332, p. 1210-1217.

29. COATS, G. Über retinitis exudativa (Retinitis haemorrhagica externa). *Arch Ophthalmol*, 1912, 81, p. 275-327.
30. COATS, G. Forms of retinal disease with massive exudation. *R London Ophthalmic Hospital Rep*, 1908, 17, p. 440-525.
31. CRAFOORD, S., GENG, L., SEREGARD, et al. Experimental transplantation of autologous iris pigment epithelial cells to the subretinal space. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001, 79, p. 509-514.
32. CROSS, H. E., BARD, L. Electro-oculography in Best's macular dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 1974, 77, s. 46-50.
33. DAVIS, M. D., NORTON, E. W. D., MEYERS, F. L. The Airlie House classification of diabetic retinopathy. In Goldbeg, M. F., Fine. F. L. *Symposium on the treatment of diabetic retinopathy*, Washington DC: PSH Pub No 1890, 1969.
34. DE BUSTROS, S. The Vitrectomy for Prevention of Macular Hole Study Group. Vitrectomy for the prevention of macular holes: results of a randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 1994, 101, p. 1055-1060.
35. DRUCKMUELLER, M., STARHA, P. ACC image structure and object analyser 4.0. *SOFO*, Brno 2000.
36. DUFOUR, D., FRANCOIS, P., CORBEL, M., et al. La microangiopathie de Leber. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 1972, 72, p. 277-279.
37. DUKE-ELDER, S. *System of ophthalmology, Volume X- Diseases of the retina*. St. Louis: Mosby Company, 1967.
38. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmology*, 1985, 103, p. 1796-1806.
39. ECKARDT, C., ECKARDT, U., CONRAD, H. Macular rotation without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 1999, 237, p. 313-325.
40. Eye Disease Case-Control Study Group: Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1993, 111, p. 104-109.
41. Eye Disease Case-Control Study Group: Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1992, 110, p. 104-109.
42. EZRA, E. Idiopathic full thickness macular hole: natural history and pathogenesis. *Br J Ophthalmol*, 2001, 85, p. 102-108.
43. FEENEY-BURNS, L., ELLERSIECK, M. R. Age-related changes in the ultrastructure of Bruch's membrane. *Am. J. Ophthalmol*. 1985, 100, p. 686.

44. FERON, E. J., VECKENEER, M., PARYS VAN GINDERDEUREN, R. Trypan blue staining of epiretinal membranes in proliferative vitreoretinopathy. *Arch. Ophthalmol.*, 2002, 120, p141-144.
45. FERRARA, N., D'AMICO, L., SHAMS, N., et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006, 26, p. 859-870.
46. FERRIS, F. L., DAVIS, M. D., AIELLO, L. M. Treatment of diabetic retinopathy. *N Engl J Med*, 1999, 334, p. 667-678.
47. FLOWER, R. W., HOCHHEIMER, B. F. Clinical infrared absorption angiography of the chorioid. *Am J Ophthalmol*. 1972, 458-459.
48. FOLKMAN, J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971, 285, p. 1182-6.
49. FORSMAN, K., GRAFF, C., NORDSTROM, S., et al. The gene for Best's macular dystrophy is located at 11q13 in Swedish family. *Clin Genet*, 1992, 42, s. 156-159.
50. GALINOS, S. O., MC MEEL, J. W., TREMPER, C. L., et al. Chorioretinal anastomoses after laser photocoagulation. *Am J Ophthalmol*, 1976, 82, p. 241-245.
51. GARTNER, J, DRAF, W. Leber's military aneurysm associated with teleangiectasia of the nasal mucosa. *Am J Ophthalmol*, 1975, 79, p. 56-58.
52. GASS, J. D. M. *Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment. 4th edition*. St. Louis: CV Mosby, 1997, 1061 s.
53. GASS, J. D. M. *Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment*. St. Louis: CV Mosby, 1987.
54. GASS, J. D. M. *Stereoscopic atlas of macular diseases, diagnosis and treatment*, ed. 2. St. Louis the CV: Mosby Company, 1977.
55. GASS, J. D. M. Photocoagulation of macular lesions. *T. Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1971, 75, p. 580-608.
56. GASS, J. D. M. *Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment*. St. Louis: CV Mosby, 1970.
57. GASS, J. D. M: Serous detachment of the macula secondary to congenital pit of the optic nerve head. *Am J Ophthalmol*, 1969, 67, p. 821-841.
58. GORDON, R., CHATFIELD, R. K. Pits in the optic disc associated with macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 1969, 53, p. 481-489.

59. GOURAS, P., FLOOD, M. T., KJELDBYE, H., et al. Transplantation of cultured human retinal pigment epithelium to Bruch's membrane of the owl monkey's eye. *Curr Eye Res.* 1985, 4, p. 253-265.
60. GRAGOUDAS, E. S., ADAMI, A. P., CUNNINGHAM, E. T., et al. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascular Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macula degeneration. *N Engl J Med.* 2004, 351, p. 2805-16.
61. HANDELMAN, G. J., DRATZ, E. A., REAY, C. C., et al. Carotenoids in the human macula and whole retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988, 29, 850-855.
62. HARRIS, M. I., KLEIN R., WELBORN, T. A., KNUIMAN, M. W. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care,* 1992, 15, p. 815-819.
63. HEIBA, I., M., ELSTON, R., C., KLEIN, B., E., K., KLEIN, R. Sibling Correlations and segregation analysis of age-related maculopathy: the Beaver Eye Dam Study. *Genet Epidemiol.* 1994, 11, p. 51-67.
64. HEIER J. S., ANTOSZYK A. N., PAVAN P. R., et al. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: A phase I/II multicenter controlled, multidose study. *Ophthalmology.* 2006, 113, p. 633-42.
65. HILLER, H. Morbus Coats-Miliaraneurysmenretinitis Leber. *Klin Monatsbl Augenheilkunde* ,1971, 158, p. 225-234.
66. HOLZ, F. G., PAULEIKHOFF, D. SPAIDE, R. F., BIRD, A. C. *Age-related macular degeneration.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2004.
67. HOLZ, F. G., MILLER, D. Pharmakologische Therapie der altersabhaengigen Makuladegeneration. *Ophthalmologe.* 2003, 100, p. 97-103.
68. HYMAN, J., LILIENFELD, A. M., FERRIS, F. L., et al. Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Ophthalmol.* 1983, 118, p. 213-227.
69. CHAKRAVARTHY, U., HOUSTON, R. F., ARCHER, D. B. Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: a pilot study. *Br J Ophthalmol.* 1993, 77, p. 265-273.
70. CHATURVEDI, N., STEPHENSON, J. M., FULLER, J. H., and the EURODIAB IDDM Complication Study Group. The relationship between socioeconomic status and diabetes control and complication in the EURODIAB IDDM Complication Study Group. *Diabetes Care,* 1996, p. 423-430.
71. CHO, E. Prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. *An Epidemiol* 2000, 118, p. 681-688.

72. ISHIDA, S., USUI, T., YAMASHIRO, K., et al. VEGF 164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-reduced retinal neovascularization. *J Exp Med.* 2003, 198, p. 483-489.
73. JOURNÉE-DE KORVER, J. G., OSTERHUIS, J. A., KAKEBEEKE-KEMME, H. M., et al. Transpupillary thermotherapy (TTT) by infrared irradiation of choroidal melanoma. *Doc Ophthalmol.* 1992, 82, p. 185-191.
74. KALINA, R. E., KONRAD, W. C. Intrathecal fluorescein for serous macular detachment. *Arch Ophthalmol*, 1976, 94, p. 1421.
75. KIRCHHOF, B., ARNOLD, G., KIRCHHOF, E. Zur Genese der Grubenpapille. Mikroskopische Untersuchungen bei einen Neugeborenen. *Klin Monatsbl Augeheilkd*, 1986, 188, p. 310-312.
76. KRANENBUR, E. W. Crater-like holes in the optic disc and central serous retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 1960, 64, p. 912-924.
77. KALVODOVÁ, B., KAREL, I., DOTŘELOVÁ, D., a kol. Operace katarakty u vitrektomovaných očí pro idiopatickou makulární díru. *Česká a Slovenská Oftalmologie*, 2001, 57, s. 75-79.
78. KAREL, I., KALVODOVÁ, B., DOTŘELOVÁ, D., a kol. Vitrektomie a koncentrát autologních trombocytů v léčbě idiopatických makulárních děr. *Česká a Slovenská Oftalmologie*, 1999, 55, s. 191-202.
79. KOLÁŘ, P., VLKOVÁ, E.: Dlouhodobé výsledky chirurgického řešení idiopatické makulární díry s peelingem vnitřní limitující membrány. *Česká a Slovenská oftalmologie*, 2006, 62(1), s. 34-41.
80. KANSKI, J. *Lehrbuch der klinischen Ophtalmologie*, Stuttgart, New York: Theime 1996.
81. KELLY, N. E., WENDEL, R. T. Vitreous surgery for idiopathic macular holes: results of a pilot study. *Arch Ophthalmol*, 1991, 190, p. 654- 659.
82. KERNELL, A., DEDDORSON, I., JOHANSSON, B. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with IDDM. A population-based multicentre study. *Diabetologia*, 1997, 40, p. 278-285.
83. KIRCHHOF, B. Macular translocation. Improved prognosis for age-related macular degeneration. *Ophthalmologe*. 2002, 99, p. 143.
84. KLEIN, R., KLEIN, B. E. K., MOSS, S. E., CRUICKHANKS, K., J. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy: XVII: The 14-yr incidence and

- progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*, 1998, 105, p. 1801-1815.
85. KLEIN, R., KLEIN, B. E. K., JENSON, S. C., et al. The 5- year incidence of age-related maculopathy in Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996, 37, p. 412.
 86. KLEIN, R., KLEIN, B. E. K., WANG, Q., et al. Is age-related maculopathy associated with cataracts? *Arch Ophthalmol.* 1994, 112, p. 191-196.
 87. KLEIN, R., KLEIN, B. E. K., JENSEN, S. C, MOSS, S. E. The relation of socioeconomic factors to the incidence of proliferative diabetic retinopathy and loss of vision. *Ophthalmology*, 1994, p. 68-76.
 88. KLEIN, R., KLEIN, B. E. K., LINTON, K. L. P. Prevalence of age-related maculopathy: the Beaver Eye Dam Study. *Ophthalmology*, 1992, 99, p. 933-944.
 89. KLEIN, R., KLEIN, B. E. K., MOSS, D., DAVIS, M. D., DE METS, D. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophtalmol*, 1984, 102, p. 527-532.
 90. KLEIN, R., KLEIN, B. E. K., MOSS, S. E. Prevalence of diabetes mellitus in Southern Wisconsin. *Am J Epidemiol*, 1984, 119, p. 54-61.
 91. KOHNER, E. M., PORTA, M. Diabetic retinopathy. In: Alberti, K., Krall, L. P. *The diabetes annual*, Amsterdam: Elsevier, 5th edn., 1990, p. 273-300.
 92. KOLÁŘ, P., a kol. *Věkem podmíněná makulární degenerace*. Praha: Grada, 2008.
 93. KOLÁŘ, P., VLKOVÁ, E., VYSLOUŽILOVÁ, D. Radiální neurotomie optiku u kmenové okluze vena centralis retinae (kazuistiky). *Česká a Slovenská oftalmologie*, 2005, 61, s. 321-329.
 94. KOLAR, P., STARHA, P., VLKOVA, E. Utilization of mathematical processing of retinal images with use of adaptive contrast control (ACC) method to detect quantity of vascular endings. *European Journal of Ophthalmology*, 2005, 15(6), p. 782-786.
 95. KOLÁŘ, P., ŠTARHA, P., HÁJEK, D., VLKOVÁ, E., DRUCKMÜLLER, M. Význam matematického zpracování obrazu sítnice u diabetické retinopatie. *Česká a Slovenská oftalmologie*, 2003, 3, s. 1211-9059.
 96. KORDAČ, V., a kol. *Vnitřní lékařství III*. Praha: Avicenum, 1989.
 97. KRÁSNÍK, V., STRMEŇ, P., JAVORSKÁ, L. Dlhodobé sledovanie zrakových funkcií po anatomicky úspešnej chirurgickej liečbe idiopatickej diery makuly. *Česká a Slovenská Oftalmologie*, 2001, 57, s. 80-87.

98. KROLEWSKI, A. S., WARRAM, J. H., RAND, L. I., CHRISTLIEB, A. L. Risk of proliferative diabetic retinopathy in juvenile-onset type I diabetes: a 40-yr follow-up study. *Diabetes Care*, 1986, 9, p. 443-452.
99. LA COUR, M., FRIIS, J. Macular holes: Classification, epidemiology, natural history, and treatment. *Acta Ophthalmol Scand*, 2002, 80, p. 579-587.
100. LEBER, T. Über eine durch vorkommen multipler Miliaraneurysmen charakteristische Form von retinaler Degeneration. *Gräfes Arch Optalmologie*, 1912, 81, p. 1-14.
101. LINCOFF, H., LOPEZ, R., KREISSIG, I., et al. Retinoschisis asociated with optic pits. *Arch Ophthalmol*, 1988, 106, p. 61-67.
102. LUCENTIS. Horseham, West Sussex: Novartis, 2007 (package insert).
103. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomised clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 1982, 100, p. 912-918.
104. MARSHALL, J. The aging retina: physiology and pathophysiology. *Eye*. 1987, 1, p. 287-295.
105. MC DONALD, P. R., SARIN, L., K. Treatment of intraretinal angiomas. *Am J Ophtalmol*, 1971, 71, p. 298-302.
106. MC GETTRICK, P. M., LOEFFLER, K. U. Bilateral Coats' disease in an infant (a clinical, angiografic, light and electron microscopic study). *Eye*, 1987, 1, p. 136-145.
107. MEYER-SCHICKERATH, G. *Light fotocoagulation (Drance SM translator)*. St. Louis: Mosby Year Book, 1960.
108. MITCHELL, P., SMITH, W., ATTEBO, K., et al. Prevalence of age related maculopathy in Australia: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1995, 102, p. 1450-1460.
109. MONDON, H., LECOQ, P., HAMARD, H., et al. À propos de quelques cas de maladie de Leber ou angiomatose retinienne miliaire. *Bull Soc Ophtalmol Fr*, 1971, 71, p. 22-25.
110. MOORE, D. J., HUSSAIN, A. A., MARSHALL, J. Age-related variation in the hydraulic conductivity of Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1995, 36, p. 1290-1297.
111. MORDENTI, J., CUTHBERTSON, R. A., FERARA, N., et al. Comparison of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-

- length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol.* 1999, 27, p. 536-544.
112. NICHOLS, B. E., BASCOM, L., LITT, M., et al. Refining the locus for Best vitelliform macular dystrophy and mutation analysis of the candidate gene ROM1. *Am J Hum Genet*, 1994, 54, s. 95-103.
113. NOVOTNY, H. R., ALVIS, D. L. A method of photographing fluorescenc in circulating blood in the human retina. *Circulation.* 1961, 24, p. 82-86.
114. OFFERET, H., NOU, B., MORAX, B., et al. L'angiomatose retinienne miliairede Leber. À propos d'un cas gueri spontanement. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 1974, 74, p. 1169-1174.
115. OPREMCAK, E. M., BRUCE, R. A., LOMEIO, M. D., et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: A retrospective pilot study of 11 consecutive cases. *Retina*, 2001, 21, p. 408-415.
116. ORCHARD, T. Diabetes a time for excitement and concern. *Br M Journal*, 1998, 317, p. 691-692.
117. PAULEIKHOFF, D., VAN KUIJK, F. J., BIRD, A. C. Makularpigment und altersabhaengige Makulardegeneration. *Ophthalmologe.* 2001, 98, p. 511-519.
118. PAULEIKHOFF, D., KNEBEL, C., PEUSER, M., et al. Die fluoreszenzangiographische Differenzierung der altersabhaengigen Makuladegeneration: Studie zur Haeufigkeit koagulativ behandelbarer Laesionen. *Klin Mbl Augenheilk.* 1996, 209, p. 309-314.
119. POLLACK, A., MARCOVICH, A., BUCKELMAN, A., et al. Age-related macular degeneration after extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation. *Ophthalmology.* 1996, 103, p. 1546-1554.
120. PORTA, M., SJOELIE, A. K., CHAUTURVEDI, N. Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB prospective complication study. *Diabetologia*, 2001, 44, p. 2203-2209.
121. POULSEN, J. D. Diabetes and anterior pitiutary deficiency. *Diabetes*, 1953, 2, p. 7-12.
122. PRESTA, L. G., CHECN, H., O'CONNOR, S. J. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res.* 1997, 57, 4593-4599.

123. REGENBOGEN, L., STEIN, R., LAZAR, M. Macular and juxtapapillary serous retinal detachment associated with pit of optic disc. *Ophthalmologica*, 1964, 148, p. 247-251.
124. REGILIO, C., BROWN, G., FLYNN, H. *Vitreoretinal Disease The Essentials*. New York, Stuttgart: Thieme, 1999.
125. REICHEL, E., BERROAL, A. M., KROLL, A. J., et al. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1999, 106, p. 1908-1914.
126. RENARD, G., BERNARD, J. A., POULIQUEN, Y. M., et al. Forme familiale de l'angiomatose retinienne milliaire de Leber. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 1974, 74, p. 1163-1167.
127. RICHTER, A. M., KELLY, B., CHOW, J., et al. Preliminary studies on a more effective phototoxic agent than hematoporphyrin. *J Nat Cancer Inst*. 1987, 79, p. 1327-1332.
128. ROSENFELD, P. J., BROWN, D. M., HEIER, J. S., et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006, 355, p. 1419-1431.
129. ROSENFELD, P. J., MOSHFENGI, A. A., PULIAFITO, C. A., et al. Optical coherence tomography finding after injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005, 36, p. 331-335.
130. ROSSING, K., LAURITZEN, E., JACOBSEN, P., et al. Improved visual function in IDDM patients with unchanged cumulative incidence of sight-threatening diabetic retinopathy. *Diabetes care*, 1998, 21, p. 2007-2015.
131. RYAN, S. J. *Retina*, Philadelphia: Mosby Year Book, 1994, s. 1200-1204, 1211-1214.
132. SAVELL, J., COOK, J. R. Optic nerve colobomas of autosomal dominant heredity. *Arch Ophthalmol*, 1976, 94, p. 395-400.
133. SARCS, J. P., SARCS, S. H., KILLINGWORTH, M. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye*. 1988, 2, p. 552-577.
134. SEDDON, J. M., AJANI, U. A., SPERDUTO, R. D., et al. Dietary carotenoids, vitamin A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. *Eye Disease Case-Control Study Group. Jama*. 1994, 272, p. 1413-1420.
135. SCHATZ, H., MCDONALD, H. R. Treatment of sensory retinal detachment associated with optic nerve pit or coloboma. *Ophthalmology*, 1988, 95, p. 178-186.

136. SCHEPENS, C. L., HARNETT, M. E., HIROSE, T. *Schepens' retinal detachment and allied diseases*. Butterworth-Heineman: Boston, 2000, 627-634.
137. SCHMIDT-ERFURTH, U., MILLER, J. W., SICKENBERG, M., et al. Photodynamic therapy with verteporfin for chorioideal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of retreatments in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol*. 1999, 117, p. 1177-1187.
138. SINGH, H. S., OPREMCAK, E. M., BRUCE, R. A., et al. Radial optic neurotomy for central vein occlusion. *Retina*, 2002, 22, p. 374-377.
139. SLEZAK, H. Zur Biomikroskopie der Leberschen Miliaraneurysmenretinopathie. *Bereitschaft der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 1969, 69, p. 516-522.
140. SLUSHER, M. M., WEAVER, R. G. Jr., GREVEN, C. M., et al. The spectrum of cavitory optic disc anomalies in a family. *Ophthalmology*, 1989, 96, p. 342-347.
141. SNEAD, M. P., JAMES, N., JACOBS, P. M. Vitrectomy, argon laser, and gass tamponade for serous retina detachment associated with an optic disc pit: a case report. *Br J Ophthalmol*, 1991, 75, p. 381-382.
142. SOBOL, W. M., BLODI, C. F., FOLK, J. C., WEINGEIST, T. A. Long-term visual outcome in patients with optic nerve pit and serous retinal detachment of the macula. *Ophthalmology*, 1990, 97, p. 1539-1542.
143. SOSNA, T., BOUČEK, P., FIŠER, I. *Diabetická retinopatie*. Praha: J. Cendelín, 2001.
144. SPAIDE, R. F., FISCHER, Y. L. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina*. 2006, 26, p. 275-278.
145. SPAIDE, R. F., LAUD, K., FINE, H. F., et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular oedema in central vein occlusion: a short-term study. *Retina*. 2006, 26, p. 279-284.
146. SPAIDE, R. F., LAUD, F., FINE, H. F., et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2006, 26, p. 383-390.
147. SPAIDE, R. F. New treatment for AMD. *Ophthalmology*. 2006, 113, p. 160-161.
148. SPAIDE, R. F., KLANCNIK, Jr., J. M., GROSS, N. E. Retinal choroidal collateral circulation after radial optic neurotomy correlated with the lessening of macular edema. *Retina*, 2004, 24, p. 356-359.

149. SPILSBURY, K., GARRETT, K. L., SHEN, W. Y. et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization. *Am J Pathol.* 2000, 157, p. 135-144.
150. STARHA, P., HAJEK, D., KARASKOVA, J., KOLAR, P., DRUCKMUELLER, M., VLKOVA, E., SOUCEK, P. The identification of capillary endings in proliferative retinopathy, *Cefia*, 2000.
151. STONE, E. M., NICHOLS, B. E., STREB, L. M., et al. Genetic linkage of vitelliform macular degeneration (Best's disease) to chromosome 11q13. *Nat Genet*, 1992, 1,s. 246-250.
152. TAYLOR, H. R. Visible light and risk of age-related macular degeneration. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1990, 88, p. 163-173.
153. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy: two-year results of a randomized trial. *Arch Ophthalmology*, 1985, 103, p. 1644-1652.
154. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects on phocoagulation therapy. *Am J Ophthalmology*, 1976, 81, p. 383-396.
155. The Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration (RAD) Study Group: A prospective randomized double-masked trial on radiation therapy on neovascular age-related macular degeneration (RAD study). *Ophthalmology*. 1999, 106, p. 2239-2247.
156. THEODOSSIADIS, G., P., KOUTSANDREA, C., THEODOSSIADIS, P. G. Optic nerve pit with serous macular detachment resuting in rhegmatogenous retinal detachment. *Br J Ophthalmol*, 1993, 77, 385-386.
157. THEODOSSIADIS, G. P., BAIRAKTARIS-KOURIS, E., KOURIS, T. Evolution of Leber miliary aneurysms, A clinicopathological study. *J Pediatr Ophthalmol and Strabismus*, 1979, 16, p. 364-370.
158. UKPDS group. Tight blood pressure control and risc of macrovascular et microvascular complications in type 2 diabetes, UKPDS 38, *BMJ*, 1998, 317, p. 702.
159. VINTERLING, J. R., DIELEMANS, I., HOFAMAN, A., et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1995, 102, p. 205-210.
160. WEGENER, J. K. Leber's retinal degeneration with miliary aneurysm, *Acta Ophthalmol.* 1967, 49, p. 108-114.
161. WEINGEIST, T. A., KORBIN, J. L., WATZKE, R. C. Histopathology of Best's macular dystrophy. *Arch Ophthalmol*, 1982, 100, s. 1108-1114.

162. WENDT, G. C., HEIKKILA, K. V., SUMMANEN, P. A. Detection of retinal neovascularisation using 45° and 60° photographic fields, 11th Meeting of European Association for the Study of Diabetic Eye Complication (EASDEC), Paris 2001.
163. WITKIN, S., KLEIN, R. Ophthalmic care for persons with diabetes. *Jama*, 1984, 251, p. 2534-2537.
164. WOLFE, D. R. Fluorescein angiography: basic science and engineering. *Ophthalmology*. 1986, 93, 1617-1620.
165. YODER, F. E., CROS, H. E., CHASE, G. A., et al. Linkage studies of Best's macular dystrophy. *Clin Genet*, 1988, 34, s. 26-30.
166. ZÁHLAVA, J., KAREL, I., LEŠŤÁK, J.: Bestova viteliformní dystrofie komplikovaná neovaskulární membránou a krvácením, *Čes Slov Oftalmol*, 2002, 3, s. 158-164.

13. Přílohy

Věkem podmíněná makulární degenerace

1. Kolář P. Věkem podmíněná makulární degenerace. *Časopis lékařů českých*, 2005, 144(8), s. 516-520.
2. Kolář P., Vlková E., Vižďová D. Fotodynamická terapie s preparátem Visudyne v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace – dvouleté výsledky. *Časopis lékařů českých*, 2006 145(10), s. 795-800.
3. Kolář, P. Ranibizumab. *Farmakoterapie*. 2007, 5, s. 431-434.
4. Kolář, P. Macugen v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. *Oftalmochirurgie*. 2008 (3), 2, s. 37-42.
5. Kolář P. Věkem podmíněná makulární degenerace. *Oftalmochirurgie*. 2008(3), 2, s. 9-21.
6. Kolář, P. Ranibizumab (Lucentis) – nový lék k léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. *Praktické lékařství*. 2008, 6, s. 271-274.
7. Sivaprasad S., Hykin P., Saeed A., Beatty S., Grisanti S., Staurengi G., Olea J., Campos A., Kolar P., et al. Intravitreal pegaptanib sodium for choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration: Pan-European experience. *Eye*, 2010, 24(5), p. 793-798.
8. Kolář P. Epidemiologie věkem podmíněné makulární degenerace. *Česká a Slovenská oftalmologie*, 2010, 66, 3, s. 127-130.
9. Kolář P. Ranibizumab u pacientů s vlhkou formou věkem podmíněné makulární degenerace – studie SUSTAIN. *Farmakoterapie*, 2009, 6, s.

Matematické zpracování obrazu sítnice

10. Kolář P., Štarha P., Hájek D., Vlková E., Druckmüller M. Význam matematického zpracování obrazu sítnice u diabetické retinopatie. *Česká a Slovenská oftalmologie*, 2003, 59(3), s. 160-170.
11. Kolar P., Starha P., Vlkova E. Utilization of mathematical processing of retinal images with use of adaptive contrast control (ACC) method to detect quantity of vascular endings. *European Journal of Ophthalmology*, 2005, 15(6), p. 782-786.

Diabetická retinopatie

12. Beránek M., Kaňková K., Kolář P. Polymorphism in the von Willebrand factor gene are not associated with proliferative retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmic Research*, 2002, 34(5), p. 327-330.
13. Beránek M., Kaňková K., Tschöplová S, Kolář P., Vácha J. Three novel polymorphisms in the promoter region of the TIMP-3 gene are not associated with proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Current Eye Research*, 2003, 27(2), p. 91-93.
14. Beránek, M., Kolář, P., Tschöplová, S., at al. Genetic variation and plasma level of the basic fibroblast growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008, 79(2), p. 362-367.
15. Beránek, M., Kolář, P., Tschöplová, S. Genetic variations and plasma levels of gelatinase A (matrix metalloproteinase-2) and gelatinase B (matrix metalloproteinase-9) in proliferative diabetic retinopathy. *Molecular vision*. 2008, 14, p. 1114-1121.

Idiopatická makulární díra

16. Kolář P. – Idiopatická makulární díra – epidemiologie, klasifikace, přirozený průběh, terapie. *Praktický lékař*, 2005, 85(12), s. 697-700.
17. Kolář P., Vlková E. Dlouhodobé výsledky chirurgického řešení idiopatické makulární díry s peelingem vnitřní limitující membrány. *Česká a Slovenská oftalmologie*, 2006, 62(1), s. 34-41.
18. Kolar P., Vlkova E. Results of Surgical Treatment of Idiopathic Full Thickness Macular Hole with Peeling of Internal Limiting Membrane. *EVRS Educational Electronic Journal*, 2006, 2(1), p. 37-44, last update 2006, http://www.evrs.org/memon/articles/2006_1_5/article.pdf
19. Karkanová M., Vlková E., Došková H., Kolář P. Vliv operace idiopatické makulární díry s peelingem MLI a plynou tamponádou na elektrickou funkci sítnice. *Česká a Slovenská oftalmologie*, 2010, 66, 2, s. 84-88.

Hereditární onemocnění sítnice

20. Kolář P. Fluorescenční angiografie u Stargardtovy choroby. *Česká a Slovenská oftalmologie*, 2000, 56(1), s. 60-63.
21. Kolář P., Vlková E. Adultní forma Bestovy viteliformní dystrofie makuly – kazuistiky. *Česká a Slovenská oftalmologie*, 2004, 60(4), s. 300-306.

Radiální neurotomie optického nervu u sítnicové venózní okluze

22. Kolář P., Vlková E., Vysloužilová D. Radiální neurotomie optiku u kmenové okluze vena centralis retinae (kazuistiky). *Česká a Slovenská oftalmologie*, 2005, 61(5), s. 321-329.

Operační terapie onemocnění sítnice

23. Kolář P., Vlková E. Leberova miliární aneurysmata – kazuistika. *Česká a Slovenská oftalmologie*, 2003, 59(2), s. 127-133
24. Kolář P. Makulopatie při jamce terče zrakového nervu – kazuistika. *Česká a Slovenská oftalmologie*, 2005, 61(5), s. 331-335.