

**UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

DISERTAČNÍ PRÁCE

Irena Šínová

2018

Doktorský studijní program
Oční lékařství

**Mapování změn kyslíkové saturace v sítnicových cévách
v závislosti na rozsahu periferní ischemie u pacientů
s okluzí sítnicové žíly**

**Mapping of changes in oxygen saturation in retinal vessels
related to the extent of peripheral nonperfusion in patients
with retinal vein occlusion**

MUDr. Irena Šínová

Školitel: Prof. MUDr. Nad'a Jirásková, PhD.

Hradec Králové, 2018

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové, 2018

podpis autora

Poděkování

Děkuji své školitelce, přednostce katedry oftalmologie Univerzity Karlovy v Praze, Lékařské fakulty v Hradci Králové prof. MUDr. Nadě Jiráskové, Ph.D. za její vstřícný přístup při vedení mé práce, za cenné rady a připomínky.

Děkuji přednostovi Oční kliniky LF UP a FN Olomouc prof. MUDr. Jiřímu Řehákovi, CSc. a primářce MUDr. Kláře Marešové, Ph.D. za jejich podporu.

Děkuji svým kolegům z trombozové poradny Oční kliniky FN Olomouc za spolupráci při společné péči o naše pacienty a za cenné podněty.

Děkuji Mgr. Kateřině Langové, Ph.D. za pomoc při statistickém zpracování dat.

Děkuji své dceři Taťance a svému manželovi Martinovi za jejich veškerou podporu.

MUDr. Irena Šínová

Obsah

Úvod do problematiky	8
Retinální venózní okluze	8
Epidemiologie.....	12
Systémové rizikové faktory	12
Patofyziologie.....	15
Patofyziologie větvové retinální venózní okluze.....	15
Patofyziologie centrální retinální venózní okluze	17
Klinický obraz okluze sítnicové vény a přirozený průběh	18
Diagnostika retinální venózní okluze – fluorescenční angiografie.....	22
Základní principy.....	22
Fluorescenční angiografie u BRVO.....	23
Fluorescenční angiografie u CRVO.....	27
Fluorescenční angiografie u hemiokluze	30
Kapilární nonperfuze	31
Širokoúhlá fluorescenční angiografie (UWFA).....	32
Kvalitativní hodnocení ischemie u RVO pomocí UWFA	35
Automatická retinální oxymetrie	37
RVO a automatická retinální oxymetrie – přehled studií	40
Cíle disertační práce	43
Soubor nemocných	44
Metodika práce	45
Metoda měření automatickou retinální oxymetrií	45
Metoda provedení širokoúhlé fluorescenční angiografie a stanovení ischemického indexu.....	49
Statistická analýza	53
Výsledky.....	54
Diskuze	58
Závěr.....	61

Seznam použitých zkratk

al. – ostatní (z latinského alii)

aSatO₂ – arteriální saturace kyslíku

A-V – arteriovenózní

BMI – body mass index

BRVO – okluze větve sítnicové žíly (branch retinal vein occlusion)

BVOS – Branch Vein Occlusion Study

CRVO – kmenová okluze sítnicové žíly (central retinal vein occlusion)

CVOS – Central Vein Occlusion Study

č. - číslo

DA – plocha disku (disc area)

EMB – medicína založená na důkazech (evidence based medicine)

ETDRS – název studie (odvozeno z Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

FA – fluorescenční angiografie

HRVO – hemiokluze sítnicové žíly (hemi-retinal vein occlusion)

ICG – angiografie indocyaninovou zelení

I – intenzita světla

ISI – ischemický index

Log – logaritmus

NVA – neovaskularizace komorového úhlu (neovascularization of the angle)

NVD – neovaskularizace disku (neovascularization of the disc)

NVE – neovaskularizace kdekoliv na sítnici (neovascularization elsewhere)

NVI – neovaskularizace duhovky (rubeóza)

Obr. – obrázek

OD – optická hustota (optic density)

ODR – poměr optických hustot (optic density ratio)

p – pravděpodobnost

PRN – léčebný režim dle potřeby (pro re nata)

PRP – panretinální laserová fotokoagulace

RVO – okluze sítnicové žíly (retinal vein occlusion)

SV – sítnicová vena

Tzv. – tak zvaně

UWFA – širokoúhlá fluorescenční angiografie (ultra-wide field fluorescein angiography)

VEGF – cévní endotelový růstový faktor (vascular endothelial growth factor)

vSatO₂ – venózní saturace kyslíku

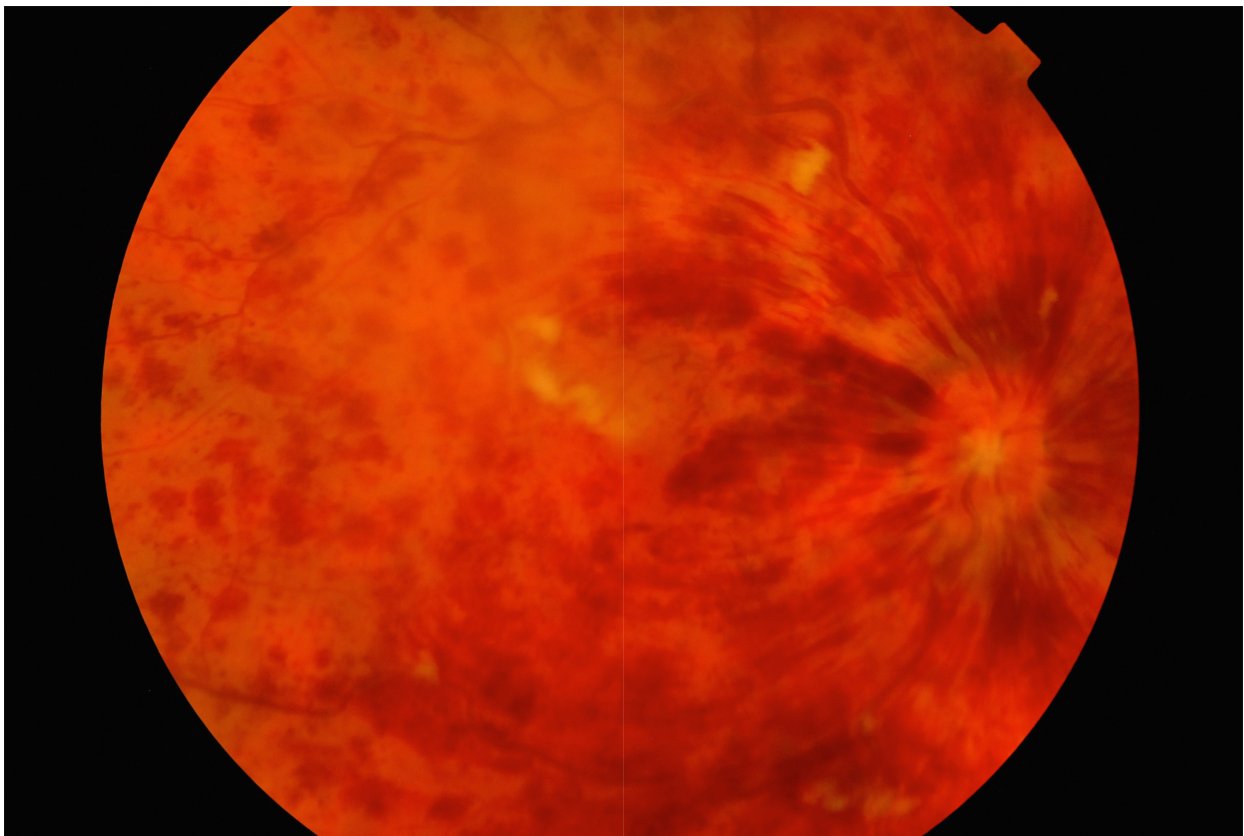
ZN – zrakový nerv

ZO – zraková ostrost

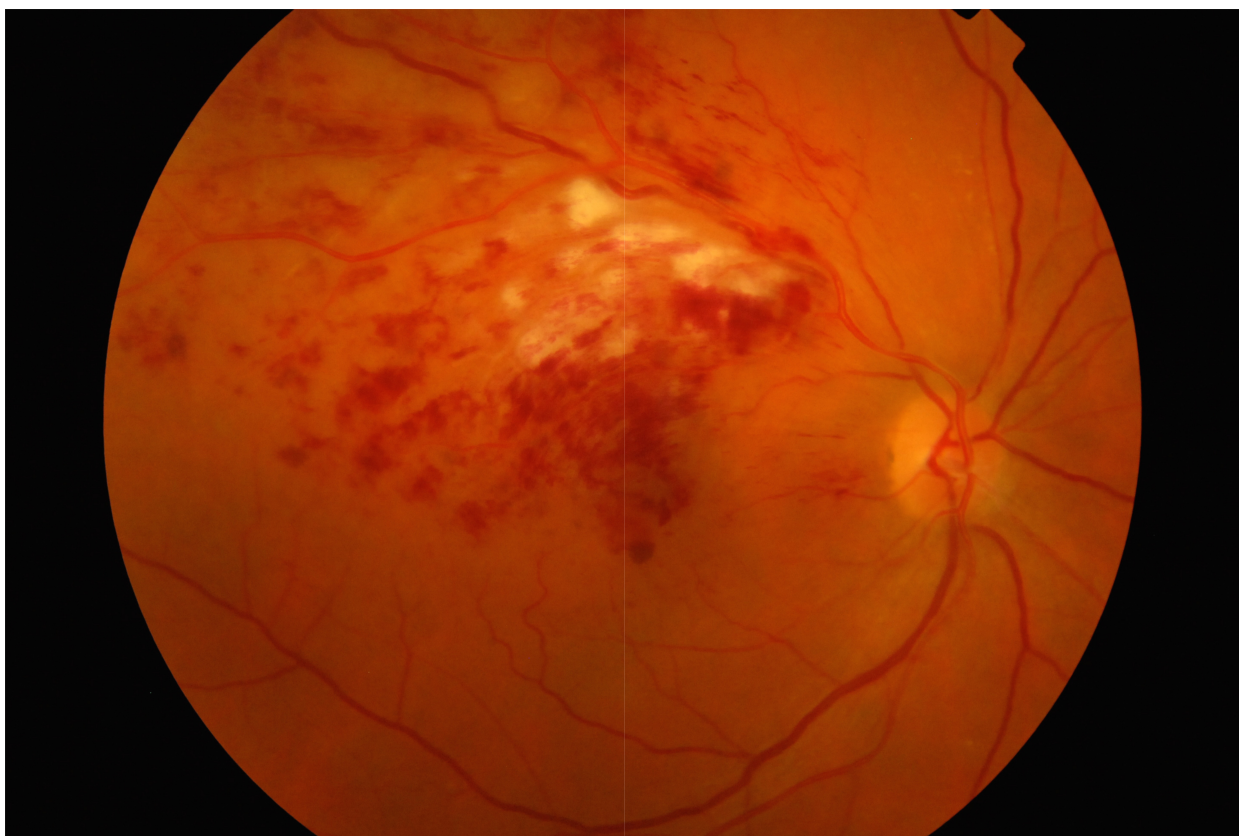
Úvod do problematiky

Retinální venózní okluze

Venózní uzávěr představuje vážnou alteraci sítnicové cirkulace, která má často za následek těžké ireparabilní změny v sítnici spojené s trvalým poklesem zrakové ostrosti. Okluze retinální žíly je druhým nejčastějším retinálním vaskulárním onemocněním po diabetické retinopatii. Podle anatomické lokalizace místa cévního uzávěru rozlišujeme dvě hlavní formy: 1. kmenovou okluzi sítnicové vény (CRVO) (obrázek č. 1) a 2. okluzi větve sítnicové žíly (BRVO) (obrázek č. 2), která je častější. Podle toho, která venózní větev je postižena, rozlišujeme makulární BRVO (obrázek č. 3) a BRVO hlavní větve. Samostatnou klinickou jednotkou je hemiokluze (obrázek č. 4), při které je postižena jedna polovina sítnice (horní nebo dolní). Problematice hemiokluze se podrobně věnoval Hayreh a definuje ji jako speciální formu CRVO (Hayreh 2005).



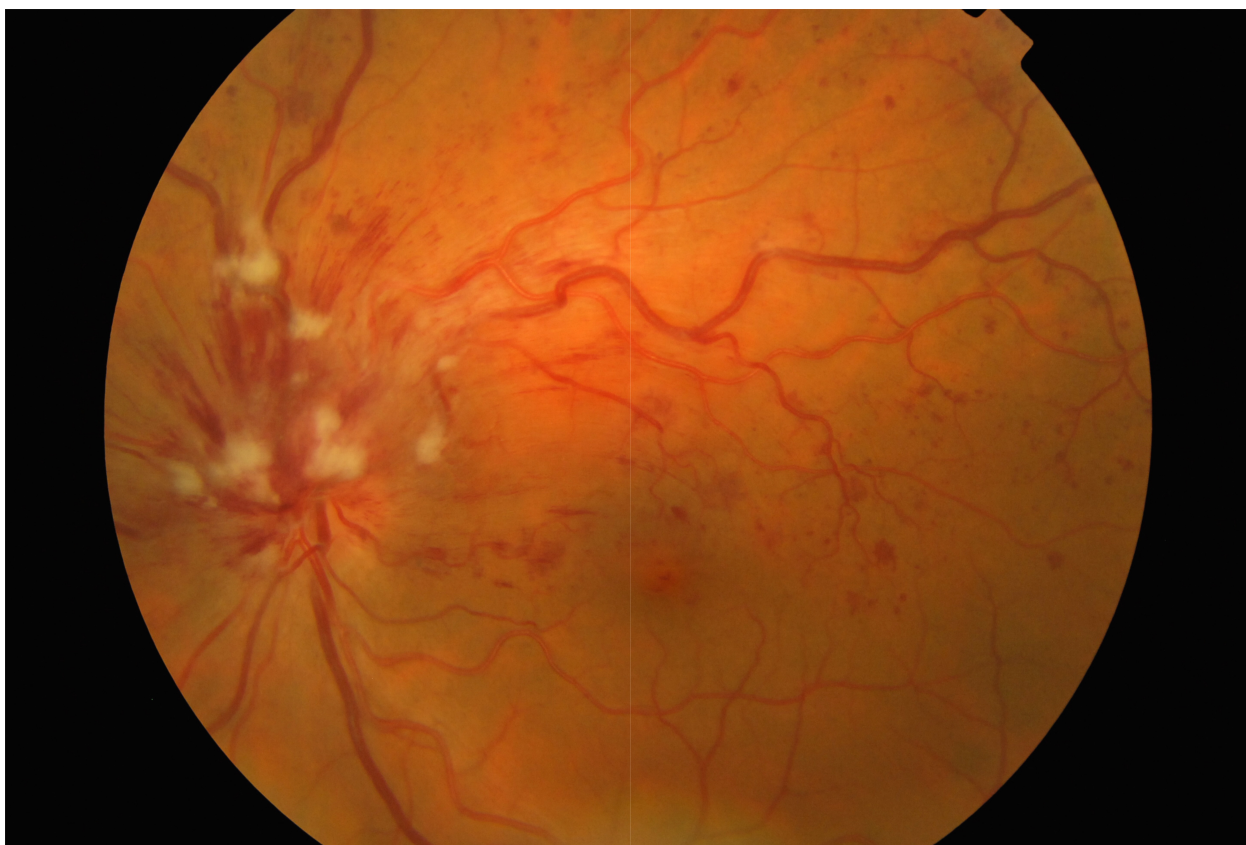
Obrázek č. 1: Fotografie fundu pravého oka zachycující ischemickou CRVO. V obraze dominují četné intraretinální, plaménkové hemorhagie, v povodí horní temporální arkády je vidět několik měkkých exudátů.



Obrázek č. 2: Fotografie fundu pravého oka zobrazuje postižení velké větve horního temporálního kvadrantu venózním uzávěrem, jsou patrné intraretinální hemorhagie a vatovitá ložiska. V oblasti arteriovenózního křížení je zřejmé místo venózního uzávěru. Ve foveolární oblasti stojí za povšimnutí intraretinální cysta s krevní náplní vytvářející typickou hladinku.



Obrázek č. 3: Fotografie fundu zobrazuje BRVO s postižením makulární větve horní temporální arkády levého oka.



Obrázek č. 4: Oftalmoskopický obraz hemiokluze, kdy je postižena celá horní polovina sítnice. Je patrná dilatace a tortuozita venózního systému v postiženém povodí, edém terče zrakového nervu, v jehož okolí vidíme měkké exudáty. Ve střední periferii jsou difuzní intraretinální hemorhagie.

Epidemiologie

Populační studie prokázaly, že se prevalence větвовé venózní okluze (BRVO) pohybuje v rozmezí od 0,6 % do 1,1 % a prevalence centrální venózní okluze (CRVO) v rozmezí od 0,1 % do 0,4 % (Klein et al. 2000). Prevalence tohoto onemocnění je relativně uniformní napříč zeměmi s lehce vyššími hodnotami u dospělých v Japonsku (2,1 %) a Austrálii (1,6 %), mírně nižší je prevalence u dospělých v Evropě (0,8 %) a Singapuru (0,7 %). Odhaduje se, že na světě je retinální venózní okluzí postiženo 16,4 milionu dospělých lidí (z toho 13,9 milionu větovou a 2,5 milionu centrální venózní okluzí) (Rogers et al. 2010a).

Prevalence retinální venózní okluze (RVO) je velmi podobná u mužů i u žen. Prevalence RVO má napříč etnickými skupinami stejné hodnoty pro CRVO, ale různé v případě BRVO. Incidence je nejvyšší u hispánců (5,98/1000), dále u asiátů 4,98/1000, nižší u černochů 3,53/1000 a nejnižší 2,82/1000 u bělochů (Rogers et al. 2010a, Laouri et al. 2011). Incidence opakované RVO se odhaduje přibližně na 6,3 % ročně a riziko postižení druhého oka BRVO nebo CRVO na 0,9 % za rok (The Central Vein Occlusion Study Group 1997).

Systémové rizikové faktory

Patogeneze RVO je multifaktoriální. Důležitou roli hrají systémové rizikové faktory stejné jako u kardiovaskulárních onemocnění. Řada studií prokázala vztah RVO s věkem, hypertenzí, diabetem mellitem, dyslipidemií, kouřením, onemocněním štítné žlázy, hyperhomocysteinémií (příčiny přehledně shrnuje tabulka č. 1) a zvýšeným BMI. (Rath et al. 1992, Hayreh et al. 2001, Cheung et al. 2008, O'Mahoney et al. 2008). K dalším rizikovým faktorům patří pozitivní anamnéza pro infarkt myokardu (osobní i rodinná) nebo mozkové cévní příhody a hyperviskózní stavy (např. u leukémie, mnohočetného myelomu nebo polycytémia vera). Některé menší studie poukázaly na význam dalších rizikových faktorů, jako jsou: užívání kontraceptiv (Kirwan et al. 1997, Güven et al. 1999), migrenózní bolesti hlavy (Tilleul 2011), dehydratace po extrémních sportovních výkonech nebo vysokoproteinová dieta (Labriola 2009, Jampol 1981, Francis 2003), prolongovaný Valsalvův manévr (např. při hloubkovém potápění nebo hraní na dechové nástroje) (Merle et al. 1997, Sbeity a Mansour 2004) a léčba interferonem beta (Rachitskaya et al. 2012). Z lokálních

faktorů je diskutována role oční hypertenze a glaukomu (Yau et al. 2008). Přehled rizikových faktorů pro okluzi sítnicové vény jsou uvedeny v tabulce č. 2.

Tabulka č. 1: Přehled příčin hyperhomocysteinémie (převzato z Řehák a Řehák 2011).

Příčiny hyperhomocysteinémie	
Genetická porucha enzymu	Methylentetrahydrofolát reduktáza
	Cystathionin β -syntáza
	Methionin synteta
Nutriční faktory	Nadměrný příjem methioninu
	Deficit kyseliny listové
	Deficit vitamínu B ₆ nebo B ₁₂
Demografické faktory	Bílá rasa, věk, mužské pohlaví
Celková onemocnění	Diabetes mellitus, postižení ledvin, hypothyreóza, psoriáza
Abúzus drog	Alkohol, kouření, kofein
Indukovaná léky	Metotrexát, cyclosporin A, antikonvulziva

Tabulka č. 2: Přehled rizikových faktorů pro okluzi sítnicové vény (BMI-body mass index) (převzato z Řehák a Řehák 2011).

Systémová kardiovaskulární onemocnění	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertenze • Hyperlipidémie • Diabetes mellitus • Hyperhomocysteinémie • Pozitivní anamnéza infarktu myokardu a cévní mozkové příhody • Zvýšený BMI • Abnormální obvod pasu • Kouření
Hyperviskózní stavy	<ul style="list-style-type: none"> • Leukémie • Mnohočetný myelom • Polycytemia vera
Vaskulitidy	<ul style="list-style-type: none"> • Sarkoidóza • Syfilis • Lupus erytematodus • Morbus Behcet
Léky indukovaná okluze SV	<ul style="list-style-type: none"> • Orální kontraceptiva • Hormonální substituční terapie • Diuretika
Hyperkoagulační stavy	<ul style="list-style-type: none"> • Leidenská mutace • Antifosfolipidový syndrom • Deficit proteinu C a S • Deficit antitrombínu
Oční lokální faktory	<ul style="list-style-type: none"> • Glaukomová exkavace terče ZN

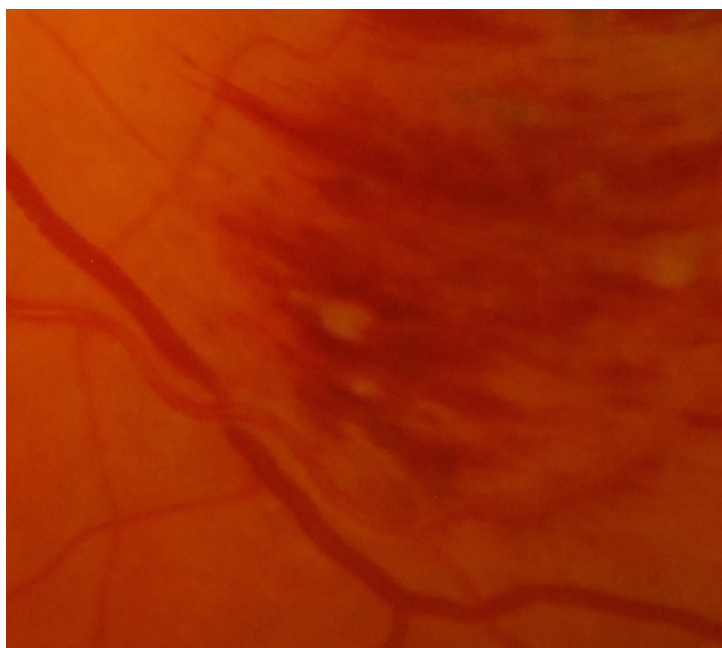
Patofyziologie

Patofyziologie okluze sítnicových vén je značně komplexní a doposud ne zcela objasněná. Stále není zodpovězena otázka, zda se patogeneze RVO liší od patogeneze venózní trombózy v jiných lokalitách (např. hluboké žilní trombózy). Vzhledem k anatomickým specifikům sítnicového řečiště jsou jisté rozdíly možné. Díky systémovým rizikovým faktorům a jen marginální roli trombofilie je diskutována podobnost s arteriálními uzávěry, jako jsou např. infarkt myokardu nebo ischemická mozková příhoda (Janssen et al. 2005). Názorové rozdíly na patogenezi sítnicových okluzí přetrvávají i přes veškerý technický pokrok vyšetřovacích metod a možností zobrazovacích technik s analýzou krevního proudění.

Patofyziologie větvové retinální venózní okluze

BRVO je způsobené sekundárně relativní blokádou retinální žíly v místě arteriovenózního křížení sklerotickou arteriolou (Obrázek č. 5). V místě křížení se arteriola a venula dělí o společnou adventiciální pochvu, která je neelastická a skrývá různý stupeň spojení cévní stěny. Deformace relativně poddajné venuly neohebnou sklerotickou arteriolou vede k fokálnímu venóznímu zúžení, zpomalení krevního průtoku, lokálnímu turbulentnímu proudění krve, které způsobuje poškození endotelových buněk, adherenci destiček, jejich agregaci, intravaskulární formaci trombu s následným rozvojem trombózy. Role této anatomické predispozice je podpořena studiemi, které se zabývaly zrcadlením četnosti arteriovenózních křížení (Weinberg et al. 1993) spolu s frekvencí BRVO v jednotlivých retinálních kvadrantech. Superotemporální kvadrant má nejvíce arteriovenózních křížení, konzistentně s tím se zde BRVO vyskytuje v 52,3 %, ve 38,5 % BRVO postihuje dolní temporální kvadrant a v 9,2 % je trombóza lokalizovaná nasálně (Klein et al. 2008).

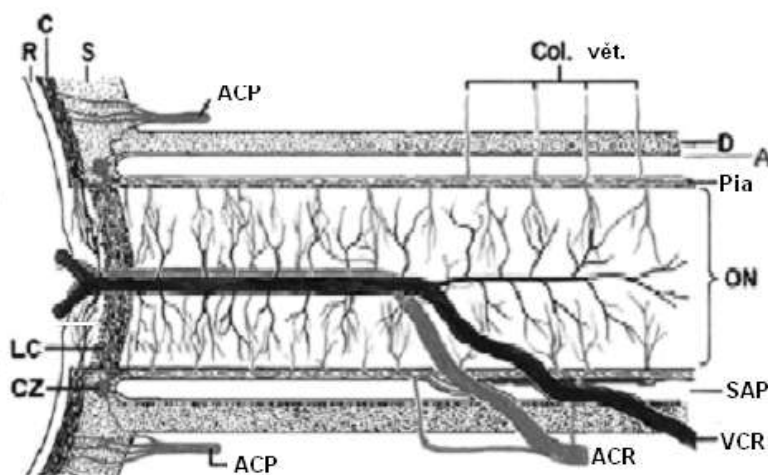
Periflebitida nebo zánět cévní stěny patří rovněž v některých případech do patogeneze BRVO. Díky nahromadění zánětlivých buněk ve venulách dochází k nekrotickým žilním stěnám a trombóze. Výskyt BRVO byl popsán ve spojení s toxoplazmózou, Ealesovou a Behçetovou chorobou, oční sarkoidózou, tuberkulózou a u systémových vaskulitid. (Wong et al. 2009, Atmaca et al. 2002, Paović et al. 2009)



Obrázek č. 5: *Detailní zobrazení útlaku vény v místě arteriovenózního křížení sklerotickou arteriolou.*

Patofyziologie centrální retinální venózní okluze

Zpomalení krevního toku se uplatňuje v patofyziologii BRVO i CRVO. U CRVO je důležité poukázat na anatomická specifika sítnicových vén. Centrální sítnicová vena se ve svém průběhu zanořuje do terče zrakového nervu a v dalším průběhu prochází v úzkém anatomickém kontaktu společně s arteria centralis retinae. Po průchodu přes lamina cribrosa sclerae pokračují obě cévy (arterie i vena) společně optickým nervem a ve variabilní vzdálenosti od lamina cribrosa se oddělují a samostatně z něj vystupují (Obrázek č. 6). Dle prací Hayreha (2005) se může místo uzávěru u CRVO nacházet jak v oblasti lamina cribrosa, tak i přední nebo za ní. Pro klinický průběh a prognózu CRVO hraje lokalizace venózního uzávěru důležitou roli. Centrální sítnicová vena má řadu přítoků z oblasti terče zrakového nervu, ale žádný z oblasti lamina cribrosa a pouze několik málo ve svém průběhu zrakovým nervem. Tyto přítoky jsou důležité, neboť za podmínek CRVO představují možnost rozvoje kolaterálního řečiště, které napomáhá odlehčit krevní cirkulaci, a zmírňují rozvoj ischemie. U nejzávažnějších stavů, kdy je venózní odtok takřka kompletně blokován může dojít v důsledku „přetlaku“ ve venózním řečišti k rozvoji sekundárního arteriálního uzávěru (Brown et al. 1993). K rozvoji závažné ischemie tedy dochází zejména u pacientů s uzávěrem centrální vény v oblasti lamina cribrosa, kde není možný rozvoj kolaterálního řečiště (Hayreh2005).



Obrázek č. 6: Schéma cévního zásobení v oblasti hlavy zrakového nervu: A – arachnoidea, C – cévnatka, LC – lamina cribrosa, ACP – arteria ciliaris posterior, CZ – circulus Zinni, ON – optický nerv, ACR – arteria centralis retinae, D – dura mater, Pia – pia mater, Col. větev – kolaterální větve arteria ophthalmica sahající do piálního plexu optického nervu, R – retina, S – scléra, SAP – subarachnoidální prostor, VCR – věna centralis retinae (převzato z Řehák a Řehák 2011).

Klinický obraz okluze sítnicové vény a přirozený průběh

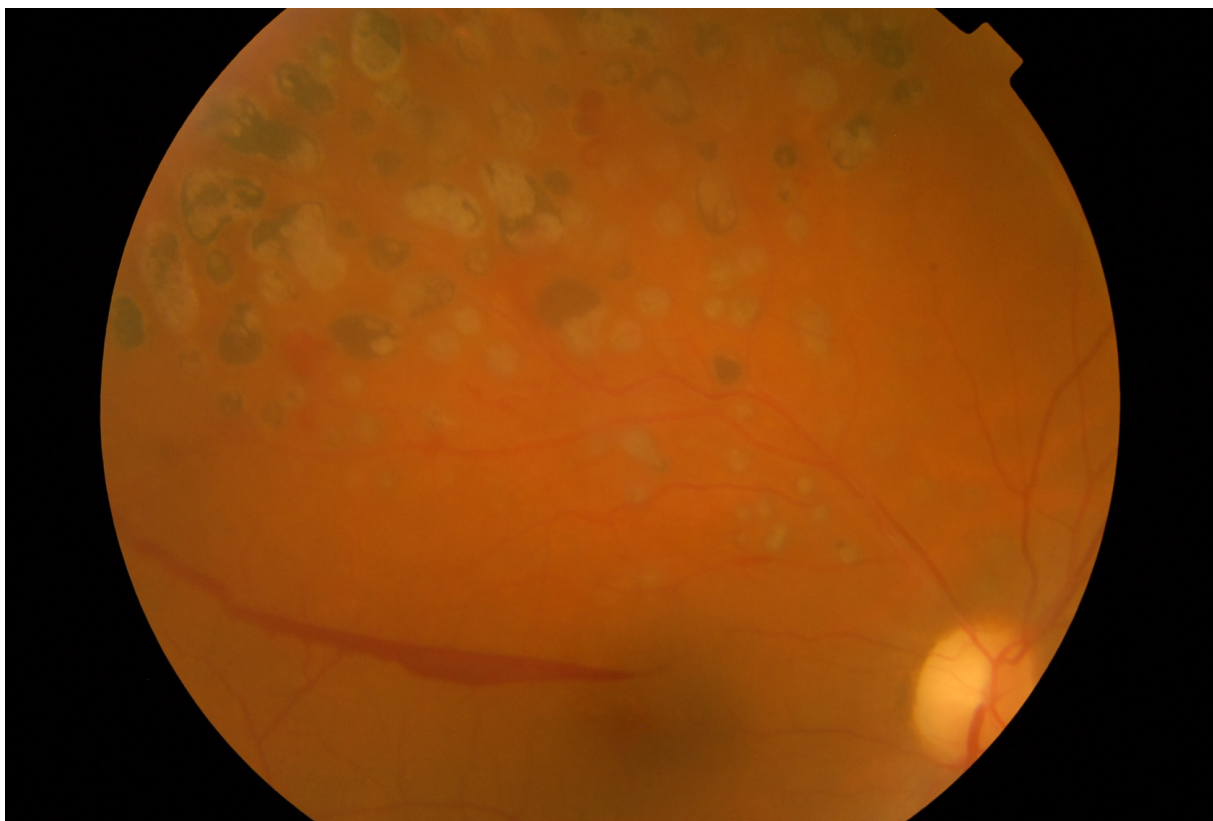
Jak zmiňují výše, RVO se dělí do tří hlavních skupin na základě lokalizace žilního uzávěru. BRVO vzniká uzávěrem jedné z distálních větví retinálního venózního systému. U CRVO je okluze lokalizována na úrovni lamina cribrosa sclerae. Zvláštním případem je hemiokluze, u které dochází k okluzi žíly, která odvádí krev z horní nebo dolní poloviny sítnice.

Pro akutní fázi okluze je typická přítomnost intraretinálních hemoragií, venózních dilatací a tortuozit, edému sítnice v oblasti okludované vény. Edém sítnice je charakterizován jako akumulace tekutiny v zevní plexiformní vrstvě a vnitřní jádrové vrstvě retiny, která často tvoří cystické prostory. Zvýšení hydrostatického tlaku za místem uzávěru vede k poškození těsných buněčných spojení (tight junctions) endotelových buněk, a tím prolomení integrity vnitřní hemoretinální bariéry. Následkem toho dochází k průsaku intravaskulární tekutiny a proteinů, které mají zvýšenou tendenci se akumulovat v makulární oblasti (Silva et al. 1995). Hypoxie způsobená RVO vede ke zvýšené produkci VEGF a interleukinu-6, které společně způsobují zhroucení hemato-retinální bariéry a zvýšení cévní permeability (Noma et al.

2006). Recentní studie popisují vytvoření bludného kruhu, při kterém je hypoxie centrálním hybatelem. Hypoxie vede ke zvýšení hladin vasopermeabilních faktorů, důsledkem čehož je zvýšení objemu extravasální tekutiny a následného zhoršení kapilární perfuze v postižené oblasti. Toto dále prohlubuje hypoxii, čímž se bludný kruh uzavírá (Campochiaro et al. 2013).

U závažných okluzí nalézáme měkké exudáty, které se oftalmoskopicky jeví jako šedobělavé chomáčkovité infiltráty ve vrstvě nervových vláken retiny (Obrázek č. 2 a 4). Jsou výsledkem akutní lokální retinální ischemie. Hemorrhagie nacházíme v podobě plaménkovitých, tečkovitých a plošných útvarů, mohou vyplňovat cystoidní prostory v sítnici a u těžkých okluzí můžeme hemorrhagie najít také preretinálně, výjimečně subretinálně. V akutní fázi okluze nám mohou rozsáhlejší sítnicové hemorrhagie zakrývat detaily sítnice a znemožňovat interpretaci angiografických nálezů. Důsledkem déletrvající insuficience kapilární mikrocirkulace je kumulace tvrdých exudátů, které vznikají transsudací plazmy do zevních vrstev sítnice. Jsou složeny z cholesterolu, mastných kyselin a lipoproteinů. S časem se rozsah i množství intraretinálních hemorrhagií sníží nebo dojde k jejich kompletnímu vstřebání. Časový odstup vstřebání hemorrhagií je variabilní a závisí na iniciálním nálezu okluze.

Pacienti s BRVO udávají náhlý, nebolestivý pokles visu nebo defekt v zorném poli. Můžeme se setkat také s asymptomatickým průběhem v důsledku uzávěru nasální větve nebo v případě distální lokalizace uzávěru. Vzácně se BRVO primárně projevuje sklivcovými zákaly vzniklými v důsledku hemoftalmu. Rogers se spolupracovníky provedli rozsáhlou analýzu článků o BRVO publikovaných do roku 2008. Zhodnotili 1608 očí, zraková ostrost se obecně bez léčby zlepšila, ale zřídka přesáhla hranici 6/12. Makulární edém se vyvinul v 5-15 % očí v prvním roce, ale ten se z 18-41 % zresorboval do jednoho roku (Rogers et al. 2010). Ve studii Branch retinal vein occlusion study se u 31-41 % pacientů s ischemickou BRVO (ischemická forma BRVO byla definována jako více než 5 ploch disků nonperfuze na FA) objevila retinální neovaskularizace či hemoftalmus (obrázek č. 7). Naproti tomu u kontrolní skupiny s neischemickou formou BRVO se retinální neovaskularizace či hemoftalmus vyvinul pouze v 11 % případů (BRVO study). S neovaskularizacemi předního segmentu (NVI/NVA) se setkáváme u BRVO poměrně vzácně, odhaduje se v 1,5-2,0 % případů, a mohou být příčinou neovaskulárního glaukomu. Při uzávěru makulární větve k tvorbě neovaskularizací předního či zadního segmentu nedochází (Hayreh et al. 1983).



Obrázek č. 7: Barevný snímek BRVO staršího data. V okludovaném povodí jsou patrné stopy po laserové fotokoagulaci, aktivní neovaskularizace a v makulární oblasti je preretinální krvácení člunkovitého tvaru.

CRVO se obvykle projevuje náhlou nebolestivou ztrátou zraku, ale v některých případech může být alterace vidění postupná. Klinická manifestace CRVO je pestrá v závislosti na závažnosti okluze a délce jejího trvání. CRVO dělíme podle perfuzního statu dle fluorescenční angiografie na ischemickou a neischemickou (toto bude dále podrobně rozebráno). Multicentrická Central vein occlusion study popsala vývoj centrální zrakové ostrosti u 728 pacientů. U 29 % pacientů byla vstupní zraková ostrost 6/12 a lepší, u 43 % pacientů byla vstupní zraková ostrost 6/18-6/60, 5/60 a horší u 28 % pacientů. Medián vstupní zrakové ostrosti byl 6/24. Většina pacientů ze vstupní zrakovou ostrostí 6/12 a lepší si tuto zrakovou ostrost udržela v průběhu sledovacího období. Pacienti z druhé skupiny (6/18-6/60) měli variabilní výsledky ZO: 21 % se zlepšilo, 41 % zůstalo v daném intervalu a 38 % se zhošilo pod úroveň 6/60. Pacienti s nejhorší vstupní zrakovou ostrostí (6/60) měli pouze 20% šanci na zlepšení visu (The Central Vein Occlusion Study Group 1997). U pacientů s CRVO můžeme nalézt neovaskularizace na duhovce a/nebo v komorovém úhlu (NVI/NVA).

S NVI/NVA se můžeme setkat častěji u pacientů CRVO než BRVO a nejčastěji vznikají v období prvních šesti měsíců (The Central Vein Occlusion Study Group 1997, Chan et al. 2011). NVI začínají typicky při okraji zornice a vrůstají do duhovky (obrázek č. 8). NVA jsou viditelné při nedilatované gonioskopii jako jemné větvičky se cévy přerůstající přes sklérální ostruhu a mohou se rozvinout bez NVI v 6-12 % u očí s ischemickou CRVO (The Central Vein Occlusion Study Group 1997) (obrázek č. 9). CVOS stanovila jako signifikantní hranici neovaskularizace předního segmentu rozsah dvou hodin NVI a/nebo NVA. Horší vstupní zraková ostrost významně korelovala s rozvojem NVI/NVA: u 5 % očí se ZO 6/12 a lepší, u 14,8 % očí 6/12-6/60 a u 30,8 % očí s ZO 6/60 a horší. Přetrvávající NVA mohou vést k sekundárnímu uzávěru komorového úhlu v důsledku formace předních synechií. Elevace nitrooční tenze je typickou známkou neovaskulárního glaukomu.



Obrázek č. 8: *Obrázek zachycuje neovaskularizaci duhovky (NVI) u pacienta s CRVO.*



***Obrázek č. 9:** Gonioskopická fotografie s neovaskularizacemi v komorovém úhlu (NVA) u pacienta s neovaskulárním glaukomem při CRVO.*

Diagnostika retinální venózní okluze – fluorescenční angiografie

Ačkoliv diagnóza RVO může být obvykle stanovena na základě klinického vyšetření, fluorescenční angiografie (FA) zadního segmentu oka je důležitým, nezbytným pomocníkem v podání prognostických informací a ve vedení léčebné strategie.

Základní principy

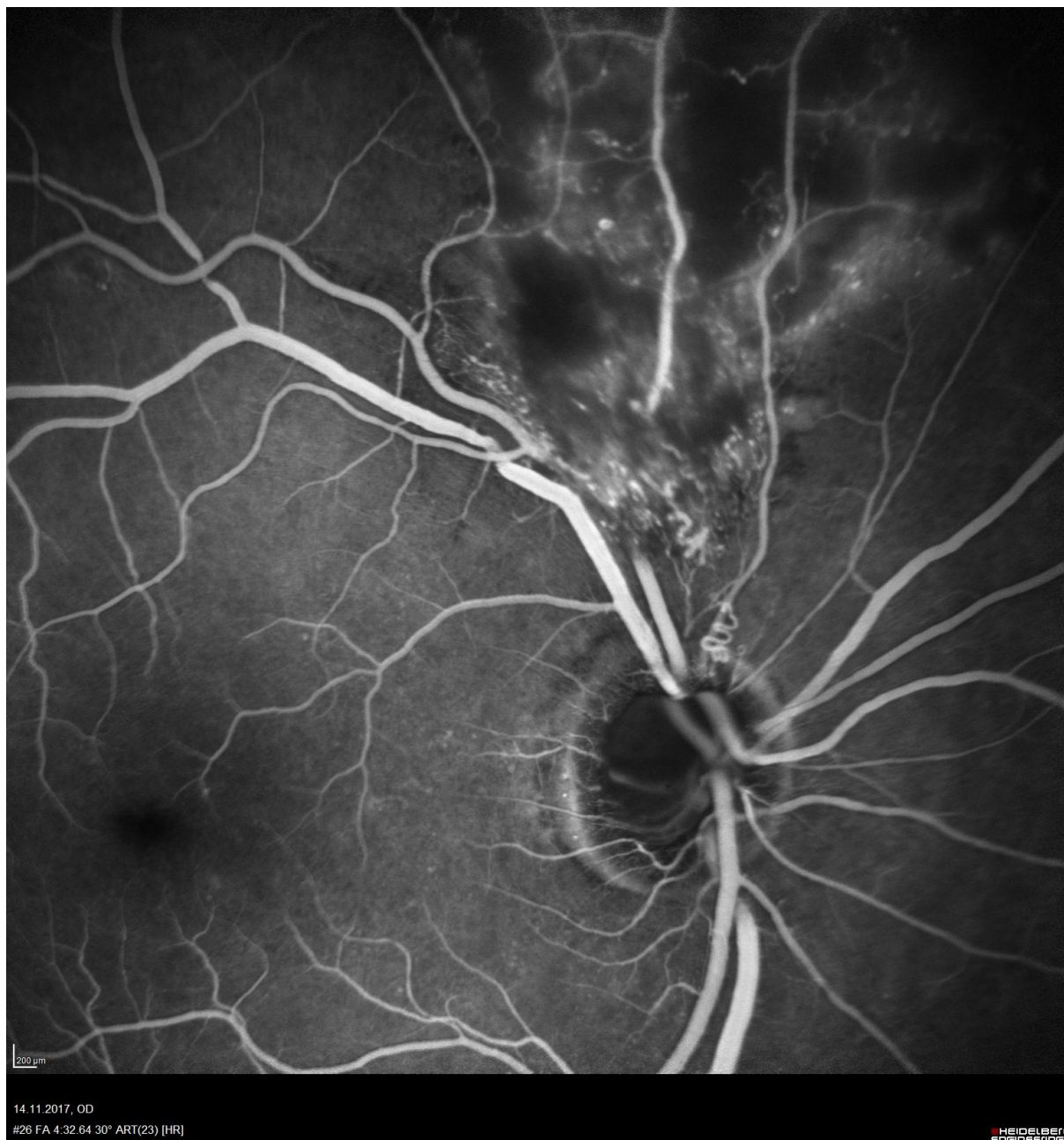
V roce 1961 Novotny a Alvis (1961) poprvé představili fluorescenční angiografii zadního segmentu oka. Modifikovali standardní sítnicovou kameru monochromatickými světelnými filtry a získali sérii fotografií sítnice po intravenózním podání fluorescenční kontrastní látky (fluoresceinu sodného). Tato technika výrazně zlepšila vizualizaci retinální vaskulatury a posouzení její strukturální integrity. Použití FA se v oftalmologii velmi rychle rozšířilo v diagnostice a studiu mnohých sítnicových onemocnění, včetně RVO. První velkou klinickou studií zkoumající RVO, kde byla FA základním vyšetřovacím nástrojem, publikovali autoři v roce 1979 (Branch Vein Occlusion Study 1979).

V průběhu FA je možno rozlišit 5 fází. V prearteriální fázi dochází k plnění choroideálního řečiště krátkými zadními ciliárními arteriemi. Pokud je přítomna arteria cilioretinalis, je plněna současně s choroideálním řečištěm. Intenzita fluorescence v této fázi je závislá na hustotě pigmentu v retinálním pigmentovém epitelu. Následuje krátká arteriální fáze, kdy dojde v krátkém časovém úseku asi 1 sekundy k naplnění arteriálního řečiště a barva se okamžitě přelévá do kapilár. Arteriovenózní fáze je charakterizována počínajícím laminárním naplněním vén při přetrvávání arteriální fluorescence. Ve venózní fázi je nejintenzivnější fluorescence přítomna v povodí sítnicových vén. V pozdní fázi přetrvává reziduální fluorescence fundu.

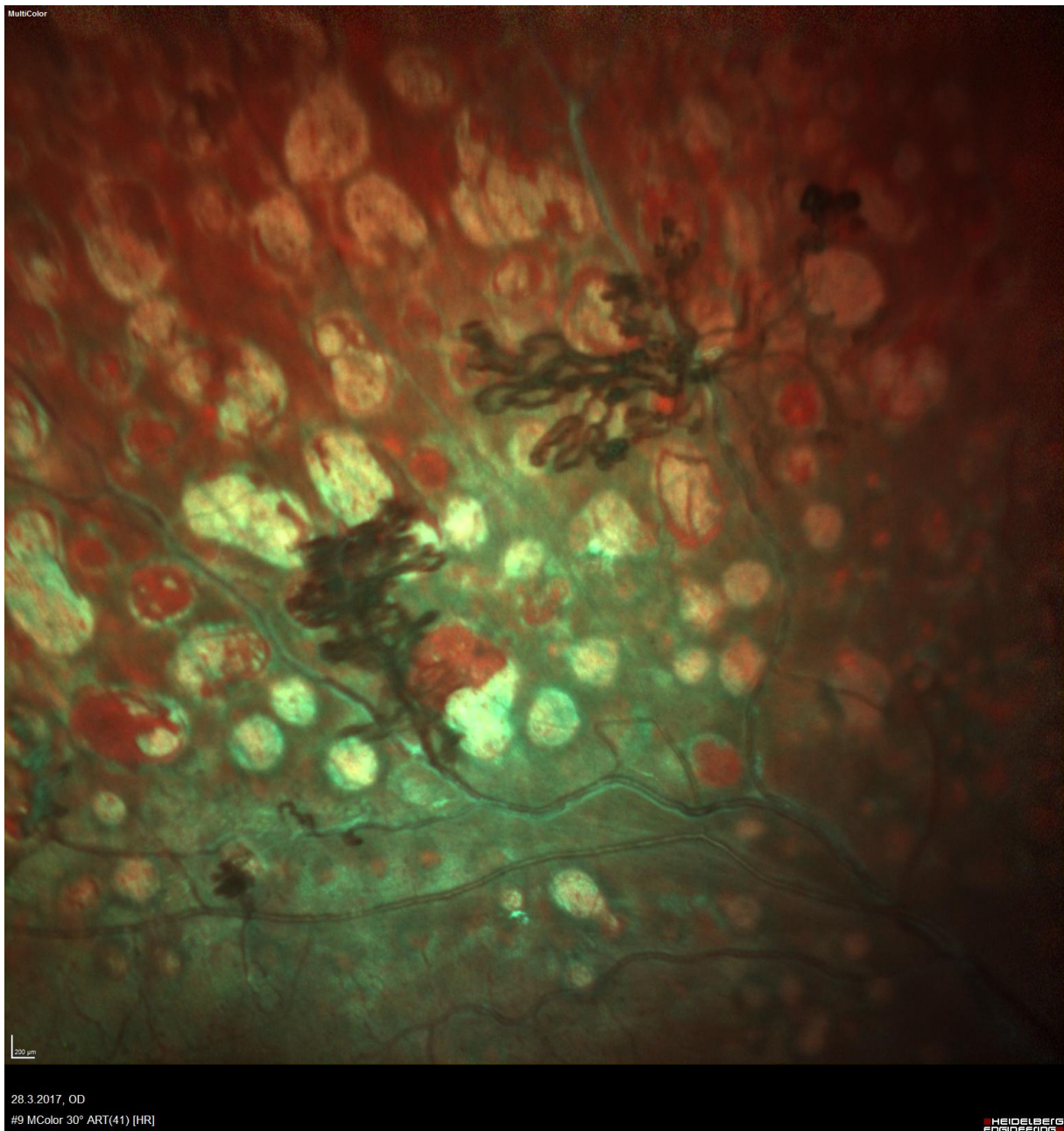
Fluorescenční angiografie u BRVO

V postiženém kvadrantu je viditelná dilatace a tortuozita postižené cévy doprovázená zúžením přivodné arterioly. V akutní fázi můžeme pozorovat různý stupeň průsaku v postiženém povodí, hemoragií a kapilární nonperfuze. S časem, při opakovaném vyšetření, se výše popsané změny na FA vyvíjejí. V oblastech přiléhajících k nonperfundovaným zónám se v kapilární síti objevují teleangiektatické změny, formují se mikroaneurysmata a intraretinální mikrovaskulární abnormality (Orth a Patz 1978, Christoffersen a Larsen 1999). Tyto intraretinální změny mohou být doprovázeny difuzním průsakem fluoresceinu (obrázek č. 10). V malém procentu případů se mohou vytvořit makroaneurysmata (větší než 100 µm) (Cousins et al. 1990) spojená s arterioulou, venulou, kapilárou nebo kolaterálou. Kolaterály (typicky veno-venózní anastomózy) jsou vidět zejména, jak přemostňují horizontální raphé v oblasti temporálně od makuly, ale mohou být lokalizovány i nasálně nebo mohou přímo přemostňovat cévní uzávěr (Parodiet al. 1997). Formace kolaterálního systému je podstatně více vyjádřená u BRVO než u CRVO. U CRVO jsou postiženy všechny větve centrální retinální žíly a z tohoto důvodu zde není výrazný tlakový gradient napomáhající formování kolaterál (Weinberg et al. 2013, Danis et al. 1995). U nálezů s výraznou ischemií může docházet k formování neovaskularizací (Rogers et al. 2010b). Neovaskularizace vypadají jako jemná cévní síť na či nad povrchem sítnice (obrázek č. 11). Je pro ně typická časná a výrazná hyperfluorescence s intenzivním průsakem barviva v pozdní fázi. Fluorescence může být blokována přítomností preretinální hemoragií či hemoftalmem (obrázek č. 12). Se zráním neovaskulárních komplexů se tyto cévy zvětšují, tvoří větší kličky a mohou fibrotizovat.

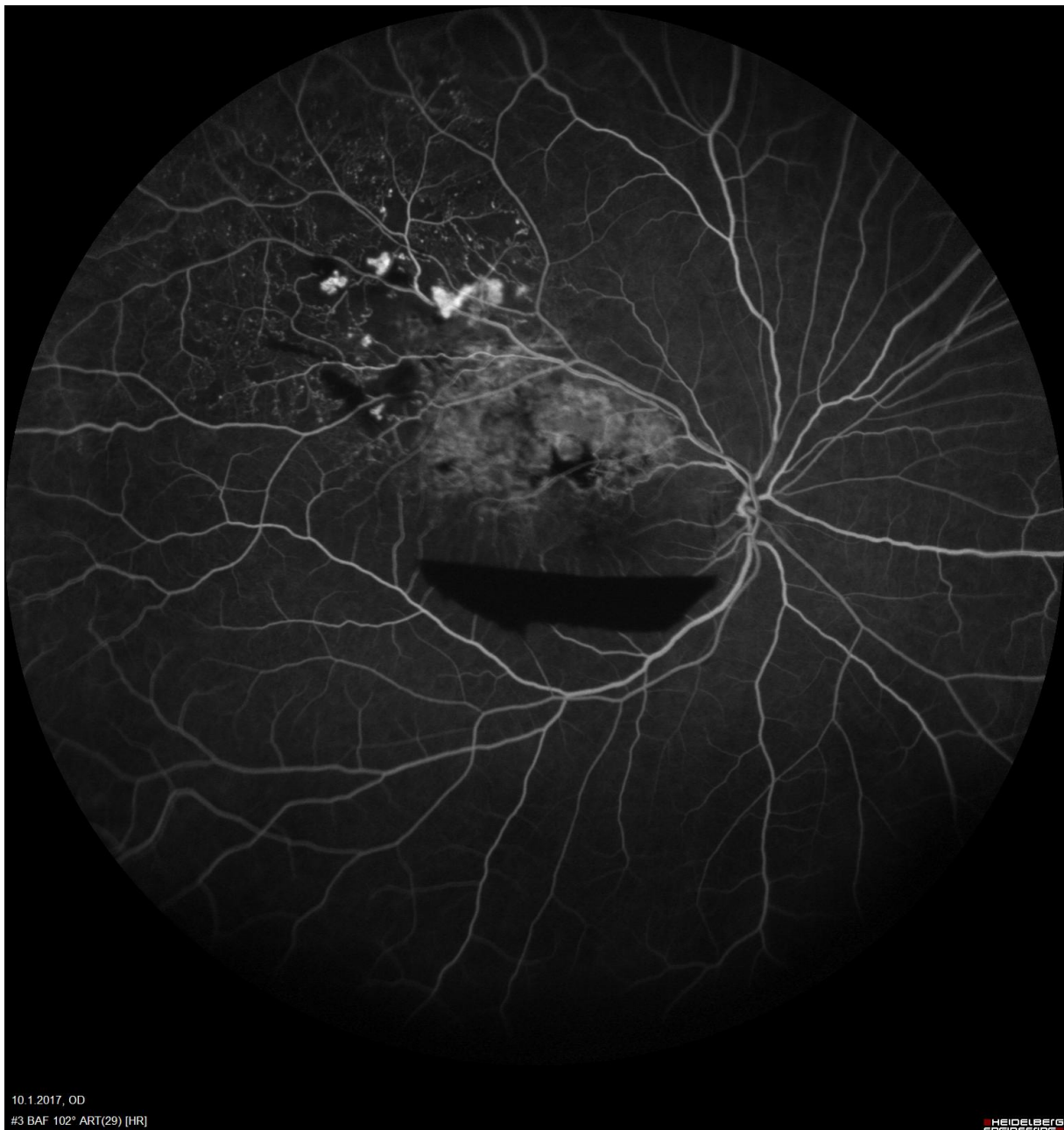
Zřídka dochází k rozvoji trakční amoce. Charakteristickým nálezem na FA je zpožděné plnění okludované žíly. BVOS definuje na základě angiografického obrazu ischemickou okluzi takovou, u které je v postiženém povodí neperfundována plocha větší než 5 ploch disku (DA).



Obrázek č. 10: Zobrazuje ischemickou BRVO s mikroaneuryzmaty a intraretinálními mikrovaskulárními abnormalitami, které lemují oblasti nonperfuze a vykazují zvýšený průsak fluoresceinu. V blízkosti uzávěru jsou patrné formující se kolaterály.



Obrázek č. 11: Detailní zobrazení trsů neovaskulárních komplexů nad sítnicí u pacienta s BRVO po provedené laserové fotokoagulaci. Obrázek byl pořízen na přístroji Heidelberg Spectralis v režimu zobrazení multicolor.



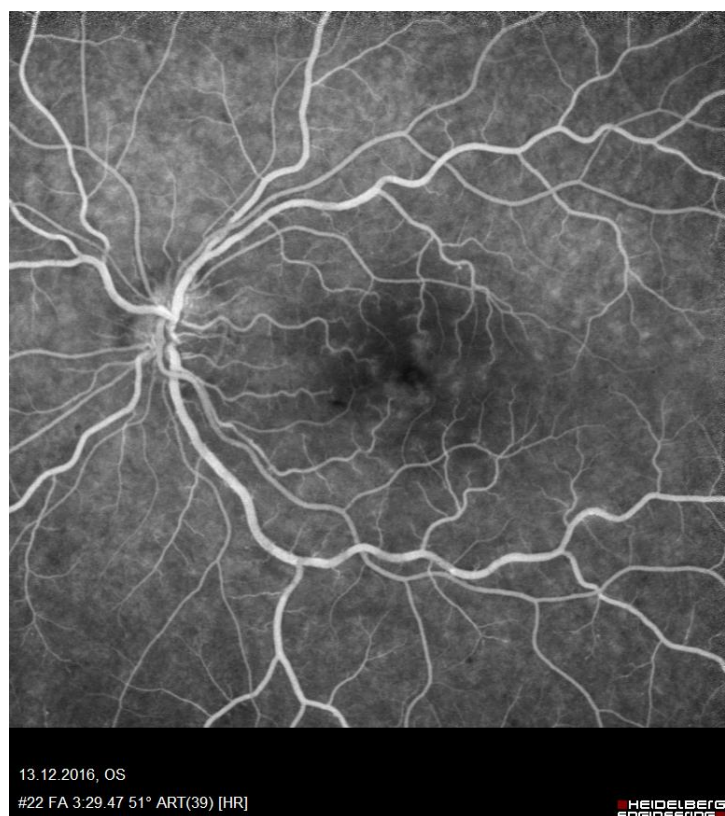
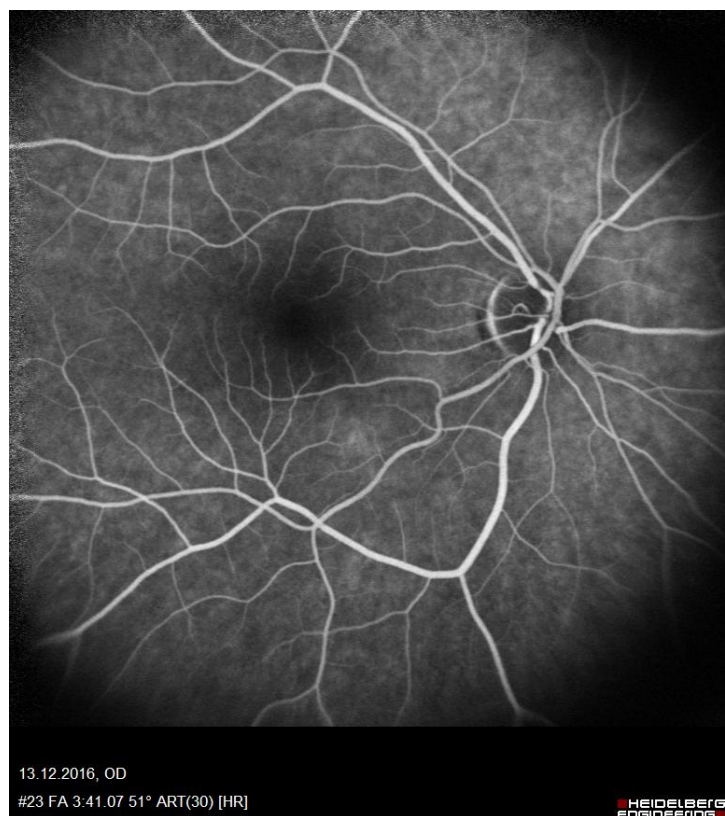
10.1.2017, OD
#3 BAF 102° ART(29) [HR]

HEIDELBERG
ENGINEERING

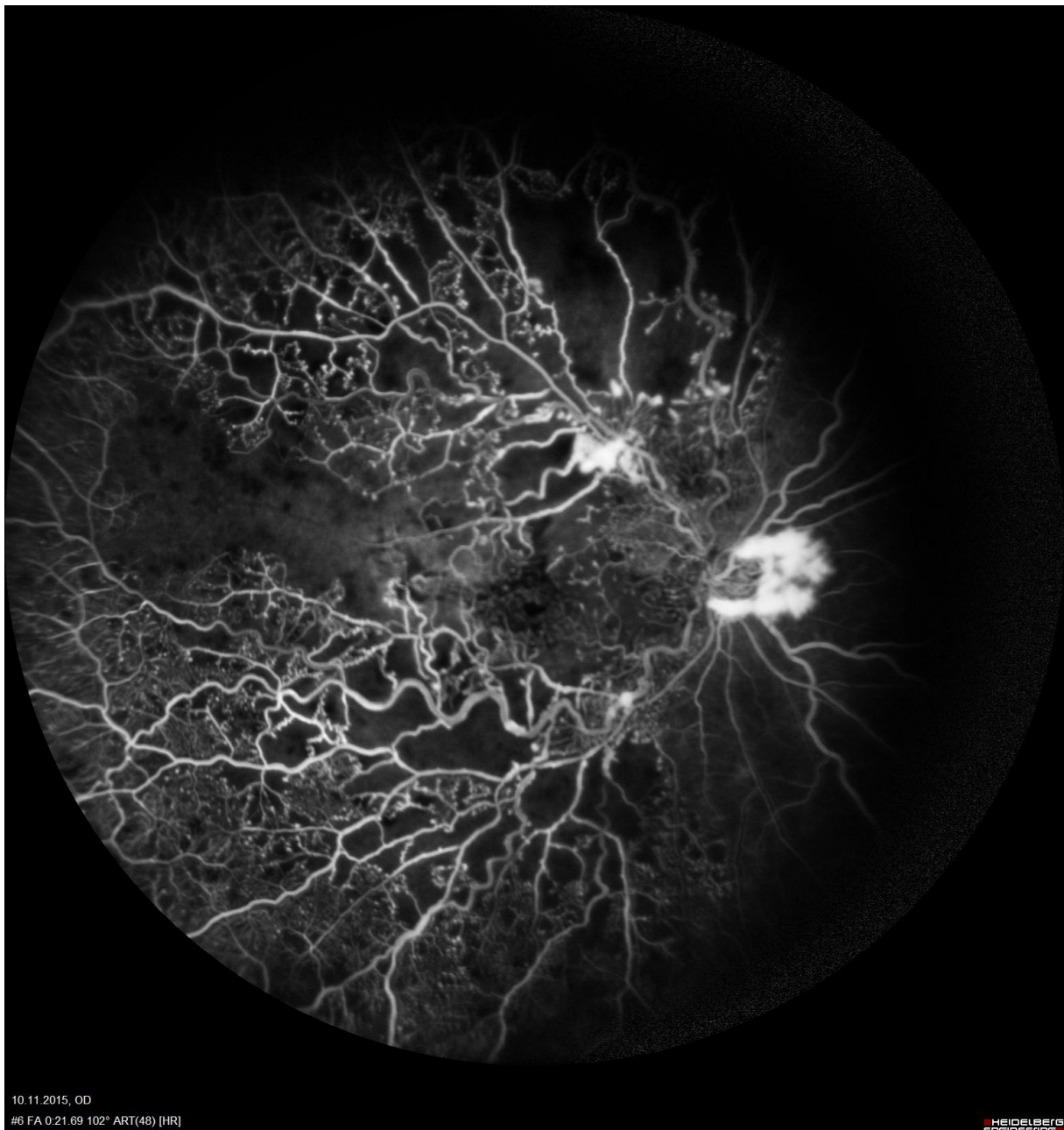
Obrázek č. 12: Fluoroangiogram zachycuje ischemickou BRVO s viditelnými aktivními neovaskularizacemi a člunkovitou preretinální hemorhagií částečně zakrývající makulární oblast.

Fluorescenční angiografie u CRVO

Postižení centrálního venózního odtoku vede k prodloužení cirkulačního času. Tento znak je ještě výraznější u pacientů s ischemickou formou CRVO. Na snímcích FA vidíme blokádu fluorescence, která koresponduje s hemorhagii pozorovanými na barevné fotografii. U ischemické CRVO rozsáhlé konfluentní hemorhagie mohou blokovat téměř celý zadní pól a znemožnit přesné zhodnocení. Extravazace tekutiny se projevuje jako průsak barviva ze sítnicových cév očního pozadí. Tento průsak může vést k akumulaci tekutiny v sítnici (retinální nebo makulární edém) a v subretinálním prostoru (serózní odchlípení sítnice). Na FA se makulární edém vykresluje postupnou silící fluorescencí v makulární oblasti. V čase kumulace barviva může vést k vytvoření obrazu cystoidního makulárního edému s ostře ohraničeným petaloidní vzorem (Johnson 2009, Brar et al. 2010) (obrázek č. 13). Poškození cévní stěny, ke kterému dochází v akutní fázi CRVO, se projevuje jejím přechodným obarvením. Tento nález je velmi výrazný u pacientů s ischemickou formou CRVO (Gass 1997) (obrázek č. 14). Průnikem krve a extravazální tekutiny do extracelulárního prostoru sítnice dochází ke snížení kapilární perfuze. Na FA jsou oblasti kapilární nonperfuze zobrazeny jako dobře ohraničené plochy hypofluorescence s rozdílným stupněm šedi v porovnání s oblastmi intaktní kapilární sítě (Rabb et al. 1978, Clarkson 1994, Blodi et al.). V čase se akutní změny vyvíjejí a to jak k lepšímu, tak k horšímu. Následkem zhoršeného odtoku krve z oka se mohou vytvářet kolaterály na optickém disku, které zajišťují spojení s choroideální vaskulaturou. Tyto cévy mají sklon být velké a tortuózní, ale na rozdíl od patologických neovaskularizací u nich nepozorujeme intenzivní průsak fluoresceinu. U více než 50 % očí s neischemickou CRVO nepozorujeme rozvoj kolaterál, což by mohlo být ve shodě s lokalizací okluze za lamina cribrosa sclerae a rozvojem kolaterál v hlubších strukturách optického nervu (Heyreh 2011). U ischemické CRVO rozsáhlé oblasti kapilární nonperfuze vedou k rozvoji rubeózy duhovky, v porovnání s relativně nízkým procentem výskytu neovaskularizací sítnice (Central Vein Occlusion Study Group 1997).



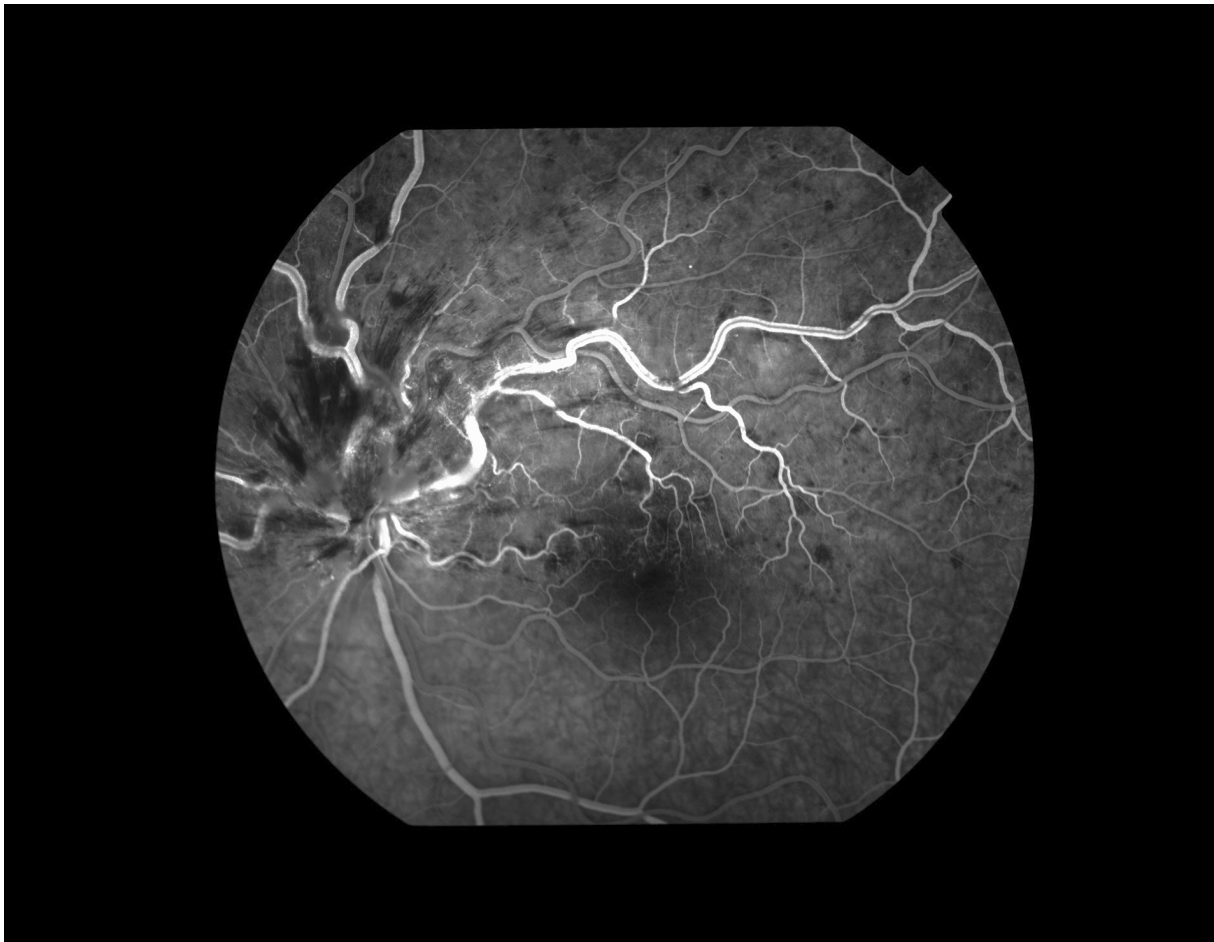
Obrázek č. 13: Porovnání obrázků fluorescenční angiografie pravého a levého oka. Pravé oko je nepostížené. Vlevo je viditelná tortuozita a dilatace venózního systému. Kumulace barviva vytváří obraz cystoidního makulárního edému s ostře ohraničeným petaloidní vzorem.



Obrázek č. 14: Fluoroangiografický obraz velmi těžké, ischemické CRVO s neovaskularizacemi disku (NVD) a podél arkád (NVE). V obraze dominuje trvající obarvení poškozené cévní stěny na pozadí neperfundované sítnice. Jde o poměrně neobvyklý nález.

Fluorescenční angiografie u hemiokluze

Hemiokluze má angiograficky podobný obraz jako BRVO, ale v tomto případě je postižena buď celá dolní nebo celá horní polovina sítnice, na rozdíl od kvadrantového či sektorového postižení (obrázek č. 15). Odlišení od BRVO je však důležité pro odlišnost neovaskulárních komplikací (Heyreh 2005). U těžších forem hemiokluzí je střední riziko rozvoje rubeózy duhovky v porovnání s BRVO a CRVO, ale vyšší riziko neovaskularizací disku v porovnání s oběma formami RVO. Zajímavé je, že v nálezech vidíme rozvoj intraretinálních kolaretál i kolaterál na terči zrakového nervu.



Obrázek č. 15: Fluoroangiogram levého oka s neischemickou hemiokluzí horní poloviny sítnice, kde je patrná dilatace a tortuozita venózního systému, peripapilární hemorhagie blokující fluorescenci.

Kapilární nonperfuze

Kvantitativní analýza angiografických parametrů hraje od 70. let klíčovou roli v diagnostice a léčbě RVO. Rozsah kapilární nonperfuze posouzený pomocí FA se stal základním kamenem v určení podtypu nemoci.

Ve studii Branch Vein Occlusion study byla položena hlavní otázka, zda bude laserová fotokoagulace prospěšná v prevenci rozvoje neovaskularizací a hemoftalmu u pacientů s BRVO (Branch Vein Occlusion Study Group 1986). Nálezy s plochou kapilární nonperfuze větší než 5 DA byly označeny jako ischemické, zatímco ostatní jako neischemické. V ischemické skupině, která byla ošetřena laserem se neovaskularizace objevily v 19 %, ve 31 % u kontrolní skupiny bez laserového ošetření. Na základě těchto poznatků BVOS vydala doporučení o provádění FA po dostatečném vstřebání hemoragií, které umožní dobře posoudit perfuzi postiženého povodí, a o pečlivé monitoraci pacientů s plochou nonperfuze větší než 5 DA.

Ve studii Central Vein Occlusion Study bylo hlavním úkolem zjistit, zda časná panretinální fotokoagulace může zabránit vzniku NVI u očí s ischemickou CRVO (The Central Vein Occlusion Study Group 1995). V této studii byla jako ischemická CRVO klasifikována okluze s rozsahem neperfundovaných zón větší než 10 DA na zadním pólu a ve střední periférii. Ve studii byly fluoroangiografické nálezy hodnoceny pomocí 5-polové mozaiky umožňující přibližně zobrazení sítnice v rozsahu 75 stupňů (Clarkson 1994). Tento rozsah nonperfuze byl určen jako kritický na základě výsledků několika předchozích menších studií (Laatikainen a Kohner 1976, May et al. 1979, Magargal et al. 1981). Zajímavé je, že tyto studie používaly rozdílnou metodu kvantifikace kapilární nonperfuze a měření bylo omezeno pouze na zadní pól (30-50 stupňů). Proto není překvapení, že v samotné CVOS oči s nonperfuzí menší než 30 DA byly identifikovány jako nízkorizikové pro vznik NVI. Oči s oblastmi nonperfuze větší než 75 DA (z 210 možných) byly pro vznik NVI rizikové. I přes tato zjištění byl rozsah nonperfuze 10 DA (mající pouze 52% senzitivitu a 81% specificitu) stanoven jako pevná hranice pro klasifikaci ischemické CRVO ((Hayreh2005, Spaide 2011). V Central Vein Occlusion Study znemožňovala přítomnost výrazných intraretinálních hemoragií posoudit stav perfuze při vstupu do studie a tyto oči byly klasifikovány jako nezařaditelné, což způsobilo celé spektrum bias a nadhodnocení senzitivity a specificity této hranice (Clarkson 1994). Pro tento fakt svědčí i výsledky dalších velkých monocentrických studií, ve kterých až v 60 % nebylo možné zhodnotit stav perfuze na začátku studie (Hayreh et al.

1990). Tyto důkazy jasně upozorňují na slabiny hranice 10 DA jako zlatého standardu v klasifikaci CRVO. Z klinických zkušeností vyplývá, že přítomnost relativního aferentního pupilárního defektu je jedinou přesnou funkční prognostickou informací pro pacienty (Hayreh et al. 1990, Servais et al. 1986).

Od roku 2000 další důležité velké studie přinesly zásadní poznání navazující na BVOS a CVOS. Ačkoliv tyto studie byly zaměřeny na výzkum nových léčiv, prováděné posouzení kapilární nonperfuze vneslo další otázky. Ve studiích BRAVO a CRUISE byla kapilární nonperfuze hodnocena pomocí modifikace metody vyvinuté pro hodnocení nonperfuze diabetického makulárního edému v ETDSR studii. Při tomto měření bylo hodnocení nonperfuze omezeno nejvíce na makulární krajinu, než na zadní pól a střední periferii narozdíl od předchozích studií BVOS a CVOS. Tento rozdíl v metodice posuzování rozsahu nonperfuze může být lehce přehlédnut. Pokud se však podíváme na výsledky studie CRUISE pouze 6 očí z 392 (1,8 %) mělo rozsah nonperfuze větší než 5 DA při vstupu do studie a pouze 2 oči (0,6 %) mělo rozsah nonperfuze větší než 10 DA (Campochiaro et al. 2013). Ačkoliv vstupní kritéria těchto studií byla rozdílná, ve studii CVOS mělo 181 očí rozsah nonperfuze větší než 10 DA při vstupu do studie!

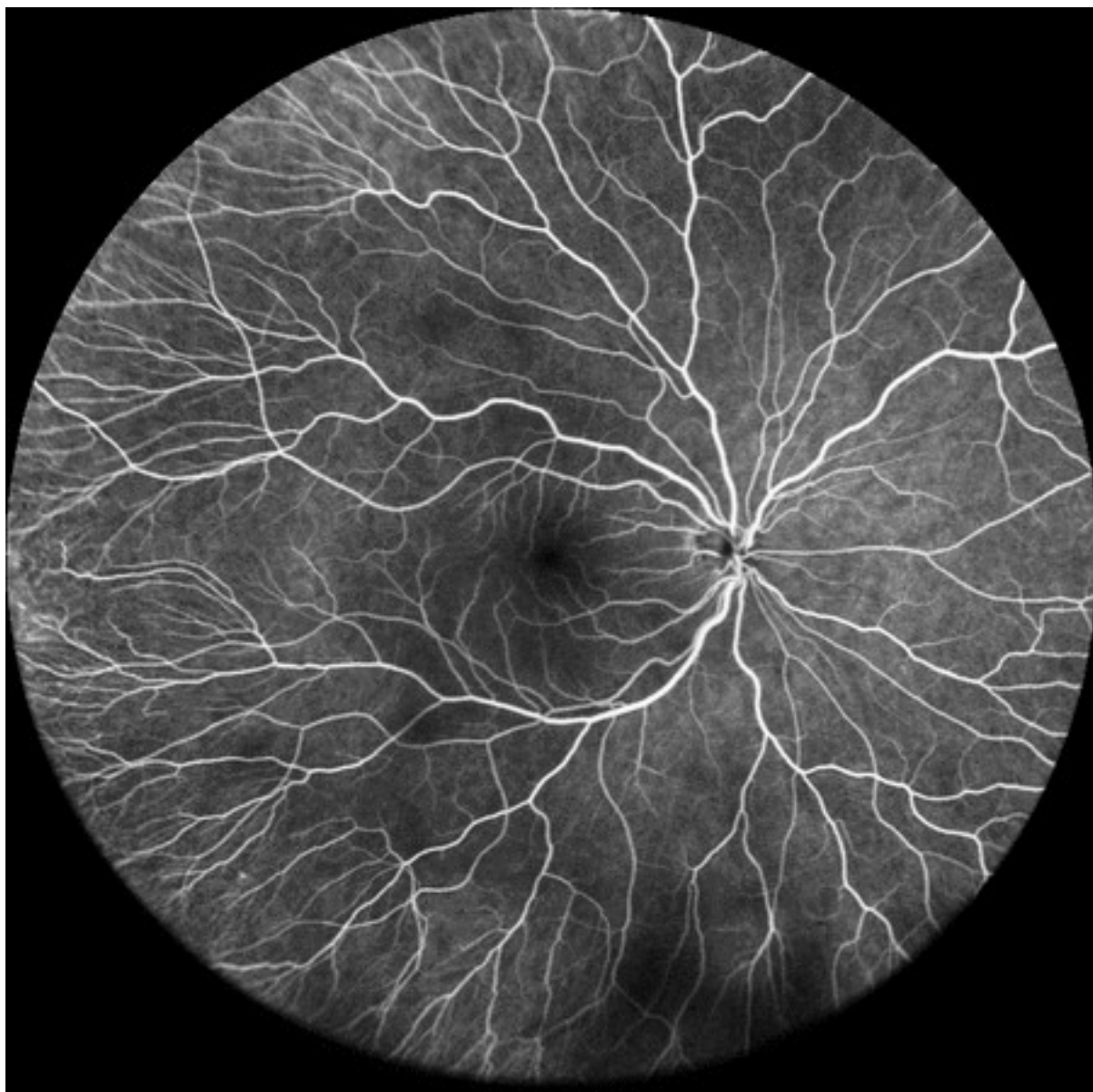
Z EMB je zřejmé, že pohled na kapilární nonperfuzi a její hodnocení je velmi variabilní v jednotlivých studiích, tím je srovnávání jejich výsledků limitované. Velký příslib do budoucna představuje širokoúhlá fluorescenční angiografie, která by mohla přinést jednotný protokol pro hodnocení kapilární nonperfuze.

Širokoúhlá fluorescenční angiografie (UWFA)

Konvenční FA typicky zobrazuje fundus v rozsahu 30-50 stupňů, což představuje asi 5-15 % sítnicového povrchu. Ačkoli představuje optimální zobrazení zadního pólu, velké oblasti periferní sítnice nejsou zachyceny ani při použití 7 – pólóvé mozaiky. V posledních letech byla tato nevýhoda překonána vyvinutím bezkontaktních širokoúhlých zobrazovacích systémů jako je 200 Tx system firmy Optos. Další systém přinesla firma Heidelberg Engineering. Modul SPECTRALIS® Ultra-Widefield zachycuje extrémně široký zorný úhel v jednom snímku (Obrázek č. 16). Nabízí rovnoměrně osvětlené snímky s vysokým kontrastem i na periférii. Modul je kompatibilní se skenovací laserovou angiografií

SPECTRALIS, včetně fluoresceinu a ICG angiografie, které lze získat jak jednotlivě, tak současně. Tento systém umožňuje provedení obrázků v rozsahu přibližně 135 stupňů i bez nutnosti arteficiální mydriázy, což představuje přibližně 80% povrchu sítnice. Navíc při dobré spolupráci pacienta a široké navozené mydriáze je možné zobrazení sítnice až k ora serrata. Zobrazení „ora-to-ora“ nelze zachytit jedním obrázkem.

Přes zmiňované výhody širokoúhlých zobrazení přináší kvantitativní analýza určité výzvy (Witmer a Kiss 2013). Pro příklad: zobrazení sférického fundu vytváří značné zkreslení v periférii, pokud je zobrazen na plochém povrchu. V této tzv. azimutální projekci zvýšená vzdálenost od středu obrázku vede k většímu zkreslení tvaru a velikosti struktury v periférii. U ideálního zobrazení by tyto proporce zůstaly stejné. Nebezpečím těchto zkreslení u širokoúhlého zobrazení je, že malý rozdíl v postavení oka může vést ke značnému zkreslení mezi dvěma obrázky (Spaide 2011). Širokoúhlé zobrazení sítnice má velký potenciál u chorob s periferními neovaskularizacemi sítnice, periferní retinální vaskulitidou či vrozenými cévními anomáliemi. Od zavedení širokoúhlých zobrazovacích systémů se u BRVO a CRVO zkoumá možný vztah mezi periferní ischemií, vznikem neovaskularizací a makulárním edémem.



***Obrázek č. 16:** Fyzilogický snímek pořízený širokoúhlou fluorescenční angiografií rovnoměrně osvětlený s vysokým kontrastem i na periferii.*

Kvalitativní hodnocení ischemie u RVO pomocí UWFA

V roce 2010 Prasad et al. (2010) publikovali práci o použití širokoúhlé angiografie u pacientů s BRVO a HRVO. Jednalo se o retrospektivní hodnocení souboru pacientů, z nichž mnozí byli dříve léčeni direktní laserovou fotokoagulací. Provedená UWFA odhalila velké, neošetřené oblasti periferní nonperfuze sítnice. Byl nalezen signifikantní vztah mezi přítomností neošetřených nonperfuzních zón a makulárním edémem, 86 % případů mělo nonperfuzní zóny preekvatoriálně. Autoři také poukázali na to, že nonperfuze periferně od ekvátoru má minimálně dvakrát větší plochu, než nonperfuze zadního pólu (Prasad et al. 2010). Mnohé předchozí práce prokázaly souvislost mezi intraokulární hladinou VEGF a závažností očních nálezů u CRVO (Aiello et al. 1994, Pe'er et al. 1998, Boyd et al. 2002, Tolentino et al. 1996, Noma et al. 2010). Je zřejmé, že produkce VEGF z neidentifikovaných periferních oblastí se podílí na vzniku a přetrvávání příznaků CRVO. V práci Prasada a kolektivu byl makulární edém přítomen navzdory předchozímu laserovému ošetření. Autoři předpokládali, že kombinace přímého laserového ošetření periferních nonperfuzí a konvenční terapie by mohly vést k lepšímu terapeutickému výsledku. Tento předpoklad je podpořen výsledky prací, v nichž pacienti, u kterých není pozorována nonperfuze na konvenční FA, vyžadovali opakované podávání anti-VEGF preparátů pro recidivy makulárního edému (Ferrara et al. 2007, Spaide et al. 2009).

V roce 2011 Tsui et al. (2011) publikovala studii zkoumající nálezy UWFA u CRVO. V této práci popsali semikvantitativní parametr nazvaný ischemický index (ISI). Byl definován jako poměr plochy retinální nonperfuze viditelné na snímku UWFA a plochy celého postiženého povodí. Z 69 hodnocených nálezů mělo 15 očí neovakularizace a při průměrném ISI 75 % (47-100 %). Zatímco u očí bez neovakularizací byl průměrný ISI 6 % (0-43 %). Autoři také poukázali na to, že použití UWFA umožňuje hodnotit stav perfuze přes přítomnost retinálních hemoragií a to pomocí charakteru perfuze v oblastech přiléhajících k hutným intraretinálním krvácením (Tsui et al. 2011). Autoři se při vytváření této metodiky inspirovali postupy, které využívají reading-centra pro hodnocení FA nálezů u exudativní VPMD (Barbezatto et al. 2003).

V roce 2011 Spaide (2011) popsal metodiku mozaikového zobrazení za pomoci širokoúhlé kamery (systém Optos), která umožňuje vizualizaci retiny „ora-to-ora“. V této prospektivní studii zkoumal 22 pacientů s CRVO léčených ranibizumabem. V průřezové analýze pouze 7 pacientů splňovalo kritéria CVOS pro ischemickou CRVO, avšak všichni pacienti měli

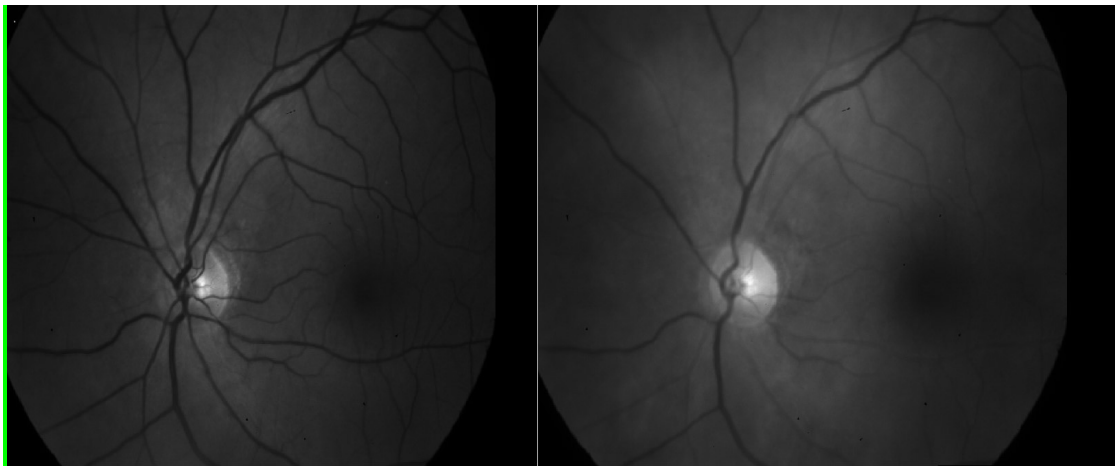
rozsáhlé oblasti periferní nonperfuze na UWFA v rozsahu 16-243 DA. Retinální cévy v hraniční zóně periferní nonperfuze vykazovaly malý nebo žádný průsak barviva a předpokládal, že na tyto cévy nepůsobí lokálně produkovaný VEGF. Naproti tomu u nonperfuzí zadního pólu, kde hraniční oblasti vykazují výrazné sáknutí barviva je lokální působení VEGF předpokládáno. Spaide také poukázal na fakt, že rozsah periferní nonperfuze nekoreloval s počtem aplikovaných intravitreálních injekcí ranibizumabu, ale koreloval s centrální zrakovou ostroší.

K testování hypotézy, že doposud neodhalené zóny periferní nonperfuze jsou motorem patologie u CRVO, Spaide provedl panretinální fotokoagulaci (PRP) periferní nonperfuze u 10 očí léčených ranibizumabem pro makulární edém (Spaide 2011). Neprokázal redukci počtu injekcí či zlepšení zrakové ostroší po provedené PRP. Ačkoli byla studie velmi malá, na základě jejích výsledků se předpokládá, že periferní nonperfundované oblasti nejsou zdrojem VEGF díky nevratnému ischemickému poškození.

Rehak s kolektivem v roce 2014 publikovali studii CoRaLa, kde se ve shodě se Spaidem nepodařil prokázat jednoznačný pozitivní efekt PRP na snížení potřeby anti-VEGF terapie a centrální zrakové ostroší (Rehak et al. 2014).

Automatická retinální oxymetrie

Nový přístup v zobrazování chorob sítnice přináší automatická retinální oxymetrie. Jde o vysoce inovativní metodu, která umožňuje neinvazivní měření cévní saturace ve velkých cévách sítnice. Duální neinvazivní retinální oxymetr T1 (Oxymap ehf. Reykjavík, Island) je složen ze dvou digitálních kamer, speciálního optického adaptéru, rozdělovače obrazu a dvou úzkých páskových filtrů. Celé zařízení je připojeno na standardní sítnicovou kameru (Topcon, TRC – 50 DX, Topcon corp. Tokio, Japan), kterou jsou získávány v jeden okamžik dva obrázky sítnice o různé vlnové délce – 570 nm (isobestická vlnová délka) a 600 nm (neisobestická vlnová délka) (obrázek č. 17).



Obrázek č. 17: Fotografie fundu pořízených ve dvou různých vlnových délkách - 570 nm (vpravo) a 600 nm (vlevo).

Speciální software (Oxymap analyzer software 2.2.1, verze 3847; Oxymap ehf.) měří světlost vybraných bodů na získaných obrázcích v obou vlnových délkách. Body měření jsou softwarem umístěny na velké cévy a sítnicové pozadí podél cév (obrázek č. 18).



Obrázek č. 18: Body měření světlosti lumen cévy (zelené) a pozadí fundu (červené).

Světelná absorbance krevní cévy je ovlivněna absorbcí (barvou) krve v cévě, zatímco barva sítnicového pozadí je relativně konstantní a není příliš ovlivněna. Tímto způsobem je možno popsat optickou denzitu (OD) krevní cévy, pro kterou platí:

$$OD = \log(I_0/I),$$

Kde $[I_0]$ je absorbance mimo cévu (na sítnicovém pozadí) a $[I]$ je absorbance krevní cévy.

Optická denzita krevní cévy je výrazně ovlivněna saturací kyslíku při zhotovení obrazu světlem o vlnové délce 600 nm (arterie jsou výrazně tmavší než vény), ale nikoliv při referenční vlnové délce 570 nm (arterie i vény mají téměř totožný vzhled), jak je vidět z předchozího obrázku č. 17.

Poměr optických denzit při vlnových délkách 600 nm a 570 nm udává tzv. “poměr optické hustoty“ (optical density ratio), ODR:

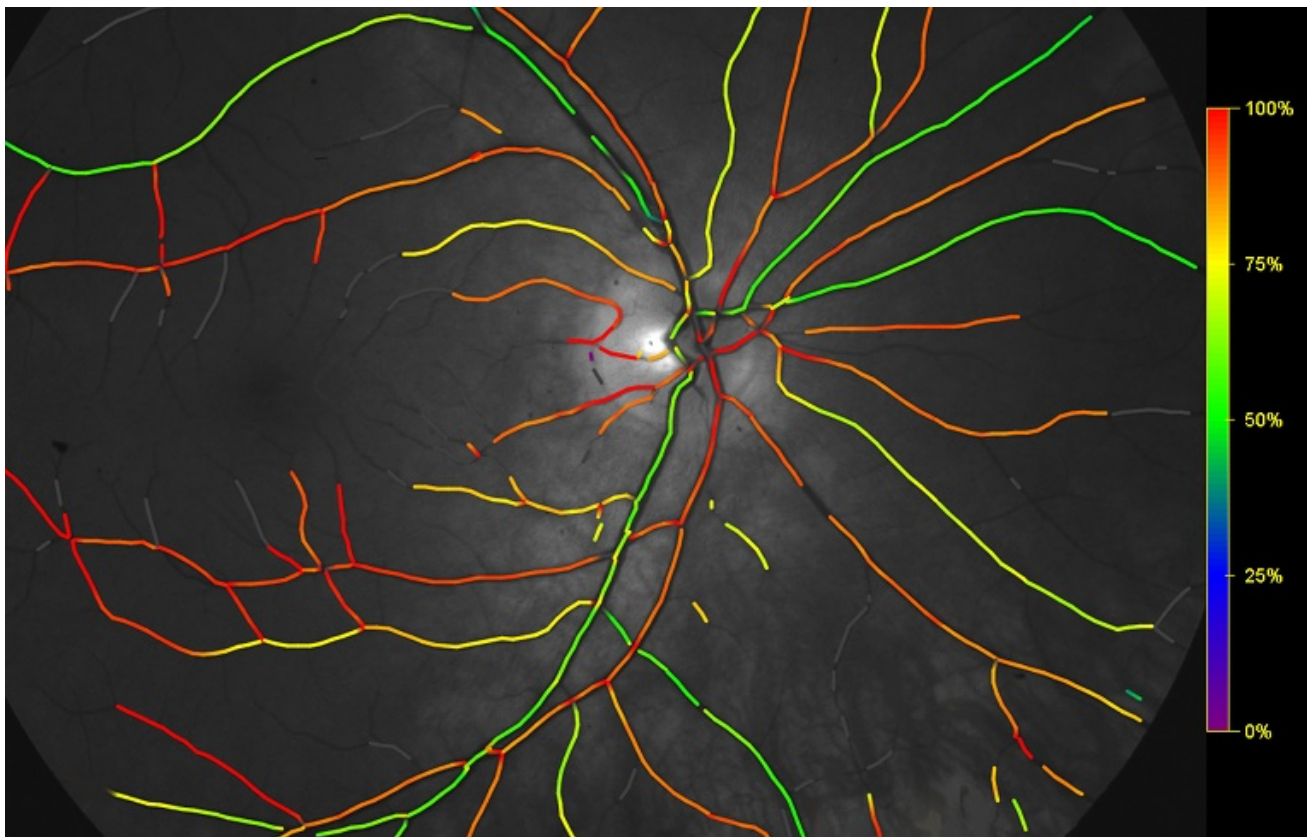
$$ODR = OD_{600}/OD_{570}$$

ODR je, jak již bylo popsáno dříve, inverzně a přibližně lineárně závislá na kyslíkové saturaci:

$$\text{Saturace } O_2 \% = a + b \times ODR,$$

kde [a] a [b] jsou konstanty.

Pro kalibraci přístroje Oxymap T1 byly použity hodnoty OD_{600} a OD_{570} získané měřením na zdravých pacientech. Tyto hodnoty byly porovnány s měřeními na již kalibrovaném přístroji, které provedli Schwitser et al. (1995). Automatický software tedy každému bodu na cévě přiřadí hodnotu saturace kyslíku, která je vyjádřena pomocí barevné škály, jak je patrné z obrázku č.19.



Obrázek č. 19: Přehledový obrázek očního pozadí se zobrazením saturace pomocí barevné škály. Červená barva představuje cévy, které obsahují krev, která se blíží 100% saturaci kyslíku (arterie) a zelené odstíny odpovídají přibližné saturaci 60 % (vény).

RVO a automatická retinální oxymetrie – přehled studií

Retinální venózní okluze je, ve většině případů, způsobena trombem lokalizovaným v centrální retinální véně. Pokud je zablokován kmen, jde o okluzi kmenovou, a pokud pouze větev, jde o okluzi větвовou. Trombus způsobí zpomalení toku krve a to buď v celé sítnici, nebo pouze v okludované oblasti v závislosti na rozsahu postižení. U kmenové okluze (CRVO) však většinou nedochází ke kompletnímu zastavení toku krve, a to i v případě úplného zablokování trombem (Hayreh 2005). To je umožněno přítomností přítoků centrální retinální žíly lokalizovaných anteriorně od místa okluze (nejčastěji v oblasti lamina cribrosa), které nahrazují kolaterální oběh (Takahashi et al. 1998). Zpomalení krevního toku na podkladě okluze centrální žíly omezuje přívod kyslíku do oblasti vnitřní sítnice a vede k hypoxii (Yoneya et al. 2002; Williamson et al. 2009). Studie prokázaly snížení rychlosti průtoku krve v sítnicových žilách pomocí Dopplerovské flowmetrie (Tranquart et al. 1998, Tranquart et al. 2000), snížení rychlosti toku krve v kapilárách za pomoci Heidelbergského sítnicového flowmetru (Arvas et al. 2002) a prodloužení doby arterio-venózní pasáže při fluorescenční a indocyaninové angiografii (Arsene et al. 2002, Paques et al. 2001, Paques et al. 2005). Snížení krevního průtoku vede k hypoxii (Hardarson & Stefansson 2010, Yoneya et al. 2002, Williamson et al. 2009) a následně k zvýšení produkce VEGF (Pe'er et al. 1998, Noma et al. 2011). Výsledkem je vazodilatace a hyperperfuze, která potencuje bludný kruh zhoršující krvácení a edém. Kromě toho, exsudace do sítnicových extracelulárních prostor, které mají omezenou kapacitu, může vést ke zvýšení intersticiálního tlaku a další snížení průtoku krve. Retinální venózní okluze je tedy další chorobou s vysokým potenciálem pro využití automatické retinální oxymetrie v klinické praxi. Doposud bylo publikováno 5 pilotních průřezových studií, které se zabývají automatickou retinální oxymetrií při RVO. Ve třech případech je předmětem studie CRVO (Hardarson & Stefansson 2010; Traustason et al. 2014; Eliasdottir et al. 2015) a ve dvou BRVO (Hardarson & Stefansson 2012a, Lin et al. 2016).

Eliasdottir et al. (2015) zkoumala kyslíkovou saturaci sítnice u 14 pacientů s diagnózou jednostranné CRVO. Ve všech případech bylo druhé oko použito jako kontrola. Popsala signifikantní snížení vSatO₂ u očí s CRVO v porovnání se skupinou kontrolních očí (31 % versus 52 %, p < 0,0001). Nepozorovala rozdíl v hodnotě aSatO₂ a rozdíl v A-V diferenci byla vyšší u očí s CRVO ve srovnání s kontrolní skupinou očí (p < 0,0001).

Traustason et al. (2014) měřil kyslíkovou saturaci sítnice u 17 pacientů s CRVO před a během

6 měsíců nepřetržité intravitreální léčby s aplikacemi preparátu ranibizumabu (Lucentis). Léčebný režim se skládal ze tří prvních měsíčních injekcí (loadovací fáze) s následným léčením v režimu podle potřeby na základě měsíčního hodnocení (režim PRN). Znovu sloužilo druhé oko pacienta jako kontrola. Před zahájením léčby byla vSatO₂ nižší u očí s CRVO ve srovnání se skupinou kontrolních očí (35 % versus 59 %, p < 0,001). Nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl v hodnotě aSatO₂ při porovnání obou skupin. HodnotavSatO₂ u postiženého oka se zvýšila po 3 a 6 měsících při léčbě ve srovnání s hodnotami před léčbou (43 % a 43,5 % oproti 35,5 %, p = 0,012 v obou případech). Nicméně hodnota vSatO₂ 6 měsíců po léčbě byla stále ještě signifikantně nižší než u zdravých očí (43,5 % a 59 %, v uvedeném pořadí). Znovu nebyl zaznamenán žádný rozdíl v hodnotách aSatO₂ po léčbě.

Hardarson & Stefansson (2010) měřili kyslíkovou saturaci sítnice u 8 pacientů s jednostranným CRVO. U každého pacienta sloužilo druhé oko jako kontrola. Zjistili nižší hodnotu vSatO₂ u očí s CRVO ve srovnání s kontrolním okem (49 % oproti 65 %, p = 0,003). Nebyl popsán žádný významný rozdíl v hodnotě aSatO₂ mezi oběma očima.

Hardarson & Stefansson (2012a) měřili také kyslíkovou saturaci sítnice u 24 pacientů s BRVO. Prováděli porovnání arteriol a venul v okludované oblasti s korespondujícími cévami ve zdravé oblasti téhož oka a zároveň v druhém oku. Zjistili výraznou variabilitu hodnot saturace (jak v arteriolách, tak ve venulách). Žádný z výsledků však nebyl statisticky významný.

Poslední prací s touto tematikou je práce Lin et al.(2016), která porovnává celkem 50 pacientů s BRVO rozdělených na skupinu s ischemickou okluzí u 26 pacientů a skupinu s neischemickou okluzí u 24 pacientů. Ve studii bylo rovněž sledováno 100 zdravých dobrovolníků, kteří sloužili jako kontrolní skupina. Výsledné hodnoty byly velmi rozptýlené a nebyl zaznamenán žádný signifikantní rozdíl v hodnotách vSatO₂ u pacientů mezi skupinou s ischemickou BRVO, neischemickou BRVO, ani kontrolní skupinou zdravých kontrol.

Výsledky měření sítnicové oxymetrie u pacientů s CRVO jsou velmi konzistentní napříč soubory z různých koutů světa. Všechny tři studie prokázaly pokles vSatO₂ u očí s CRVO (Hardarson a Stefansson 2010; Traustason et al. 2014; Eliasdottir et al. 2015). Naopak aSatO₂ nebyla změněna v žádné z těchto studií při porovnání postižených očí se zdravými kontrolami. Pokles vSatO₂ je odrazem množství kyslíku, které zbývá ve venózním systému po průchodu přes sítnicovou mikrocirkulaci. Jak spekulovala Eliasdottir et al. (2015), dá se předpokládat, že pokles nasycení kyslíkem je výsledkem snížení průtoku krve nebo zvýšení

extrakce kyslíku. Okluze má vliv na průtok krve v cévách, a tím snižuje dodávku kyslíku do tkání. Hypoxické tkáně extrahují více kyslíku ze sníženého množství krve proudícího cévou, a tím způsobují pokles úrovně saturace kyslíku v sítnicových vénách. Campochiaro et al. (2013) zjistil, že aplikace ranibizumabu snižuje progresi sítnicové kapilární non-perfuze u CRVO. Snížením kapilární non-perfuze se zvýší průtok krve sítnicí, což vede ke zvýšení vSatO₂. Tento náález je ve shodě s nálezem Traustasona et al (2014), který potvrdil zvýšení v vSatO₂ u pacientů s CRVO po terapii anti-VEGF preparáty.

U pacientů s BRVO je situace poněkud odlišná a v obou studiích byly výsledky značně heterogenní a nekonzistentní (Hardarson a Stefansson 2012a, Lin et al. 2016). Pokud však přistoupíme k hlubšímu zamyšlení, nejsou úplně neočekávané. Větвовá okluze retinální žíly je stav s větší variabilitou závažnosti a různými příznaky, která závisí na rozsahu okluze. Při hodnocení BRVO je také poměrně složité standardizovat analýzu výsledku, což jistě přispívá k větší heterogenitě.

Cíle disertační práce

Studie si klade za cíl zjistit, zda existuje vztah mezi hodnotou ischemického indexu a saturací kyslíku v retinálních cévách u pacientů s kmenovou a větvovou okluzí retinální žíly.

Soubor nemocných

Do souboru bylo zařazeno 43 očí 43 pacientů s RVO, z nichž 23 pacientů mělo kmenovou retinální venózní okluzi a 20 pacientů mělo větвовou retinální venózní okluzi (ve všech případech byly postiženy hlavní větve). Ve skupině CRVO byl průměrný věk 63 ± 9 let a poměr mužů a žen 12/11. Průměrný věk ve skupině BRVO byl 68 ± 7 let, skupinu tvořilo 9 mužů a 11 žen. Všechny demografické údaje jsou uvedeny v tabulce č. 3.

Tabulka č. 3: Zhrnutí demografických dat pacientů.

Demografická data		
	BRVO	CRVO
Počet pacientů	20	23
Postižené oko (L\P)	10\10	13\10
pohlaví (M\Ž)	9\11	12\11
věk (roky)	68 ± 7	63 ± 9
Diabetes mellitus (počet pacientů)	2	3
Krevní tlak <140/90 (počet pacientů)	11	12
doba trvání symptomů	2-11 týdnů	1-11 týdnů
zkratky: L-levá, P-pravá, M-muž, Ž-žena, BRVO-větвовá okluze sítnicové žíly, CRVO- kmenová okluze sítnicové žíly		

Metodika práce

Provedli jsme prospektivní průřezovou studii, která zkoumala vztah mezi ischemickým indexem (ISI) a saturací kyslíku uvnitř retinálních cév u pacientů s RVO. Studijní protokol byl schválen Etickou komisí Fakultní nemocnice v Olomouci a byl proveden v souladu se správnou klinickou praxí a Helsinskou deklarácí. Všichni pacienti před vstupem do studie podepsali písemný informovaný souhlas.

Před vyšetřením byla navozena mydriáza 0,5% cyklopentolátem a 2,5% fenylefrinem. Ve všech případech byla nejprve provedena automatická retinální oxymetrie, a poté následovalo vyšetření širokoúhlou fluorescenční angiografií (UWFA).

Metoda měření automatickou retinální oxymetrií

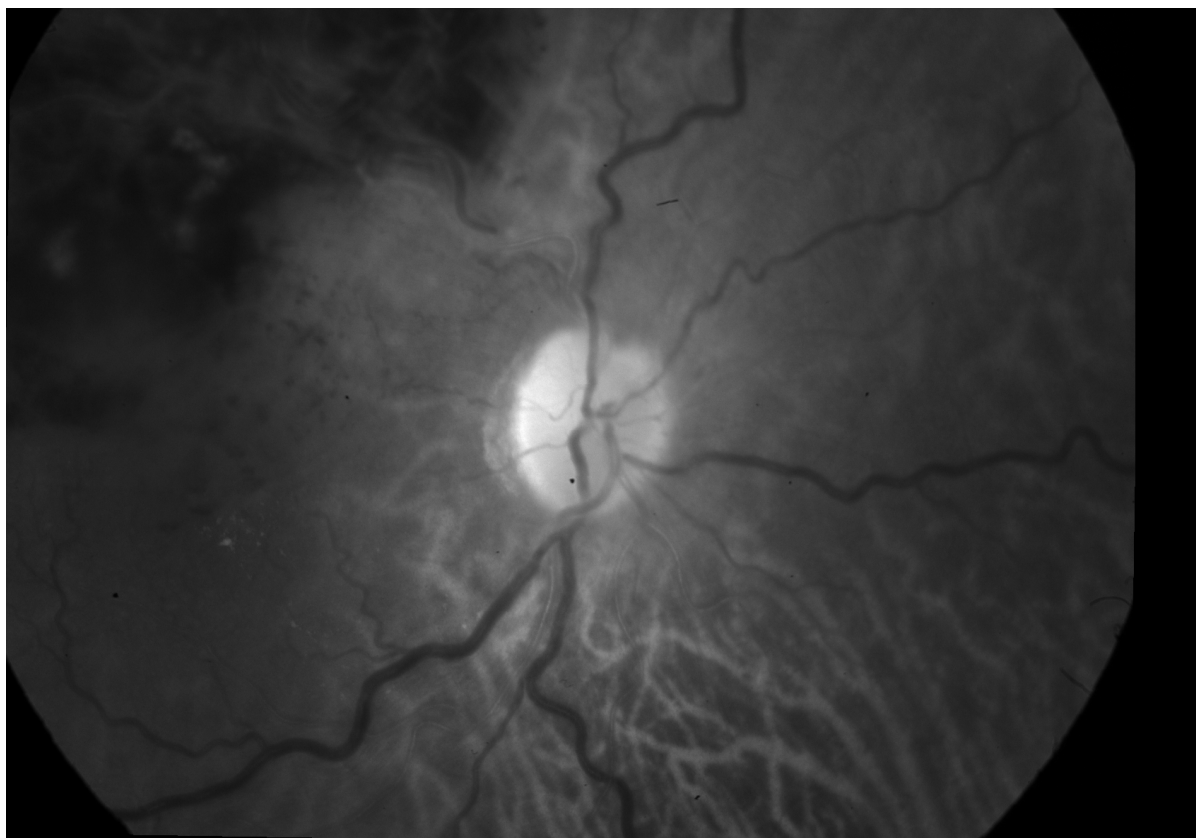
Ve studii byl použit automatický retinální oxymetr Oxymap T1 (Oxymap Inc., Reykjavík, Island). Oxymap T1 je připojen k sítnicové kameře (Topcon DX-50, Topcon Inc., Tokio, Japonsko) a měří nasycení hemoglobinu kyslíkem v retinálních cévách za použití poměru absorpce světla 600 nm a 570 nm (OD 600 / OD 570). Podrobnosti o zařízení jsou popsány v kapitole výše (viz. kapitola Automatická retinální oxymetrie).

Oxymetrický software detekuje retinální cévy a definuje jednotlivé obrazové body buď jako patřící nebo nepatřící k cévě. Software určuje průměr cévy v určitém bodě počítáním počtu pixelů na průřezu cévy. Tyto hodnoty jsou potom zprůměrovány podél délky měřené cévy pro více než 100 průřezů, a tím je vypočítána průměrná tloušťka cévy. Cévy, které měly průměr menší než 8,0 pixelů (přibližně 75 mikronů), byly z výpočtu průměrné hodnoty vyloučeny. Retinální oxymetr je kalibrován, aby získal hodnoty saturace, které jsou opakovatelné a citlivé na změny v nasycení hemoglobinu kyslíkem.

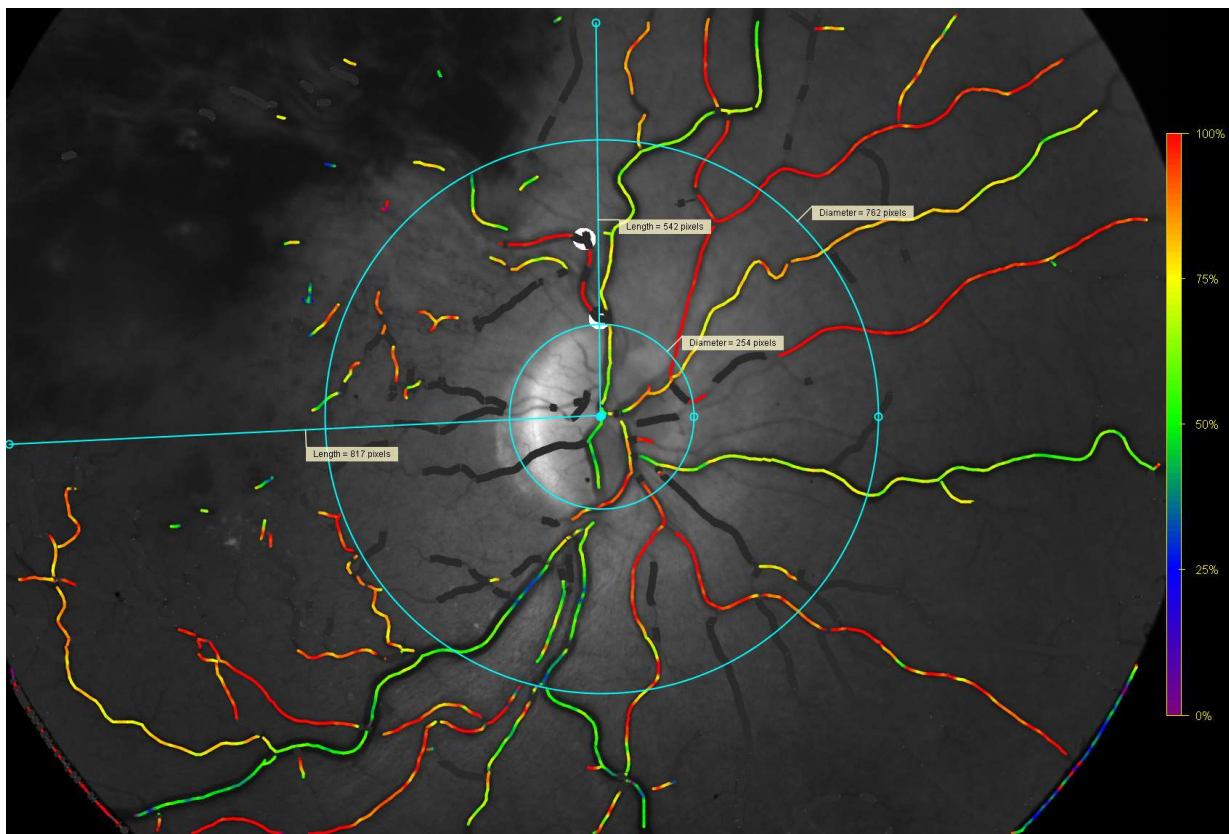
Byla použita standardizovaná technika pro všechna měření. Měření byla provedena v temné místnosti, aby se zabránilo vlivu světla (Hardarson et al. 2009). Fotografie fundy byly pořízeny v 50 ° poli a byly fokusovány na temporální okraj optického disku. Intenzita blesku byla u všech provedených fotografií nastavena na 50Ws.

Segmenty arterií a žil prvního a druhého řádu delších než 100 pixelů (přibližně 0,9 mm) ležící v takzvané měřicí oblasti byly vybrány pro analýzu saturace. Stanovili jsme průměrnou saturaci ve vybraných cévních segmentech. Měřicí oblast byla ohraničena jako oblast mezi

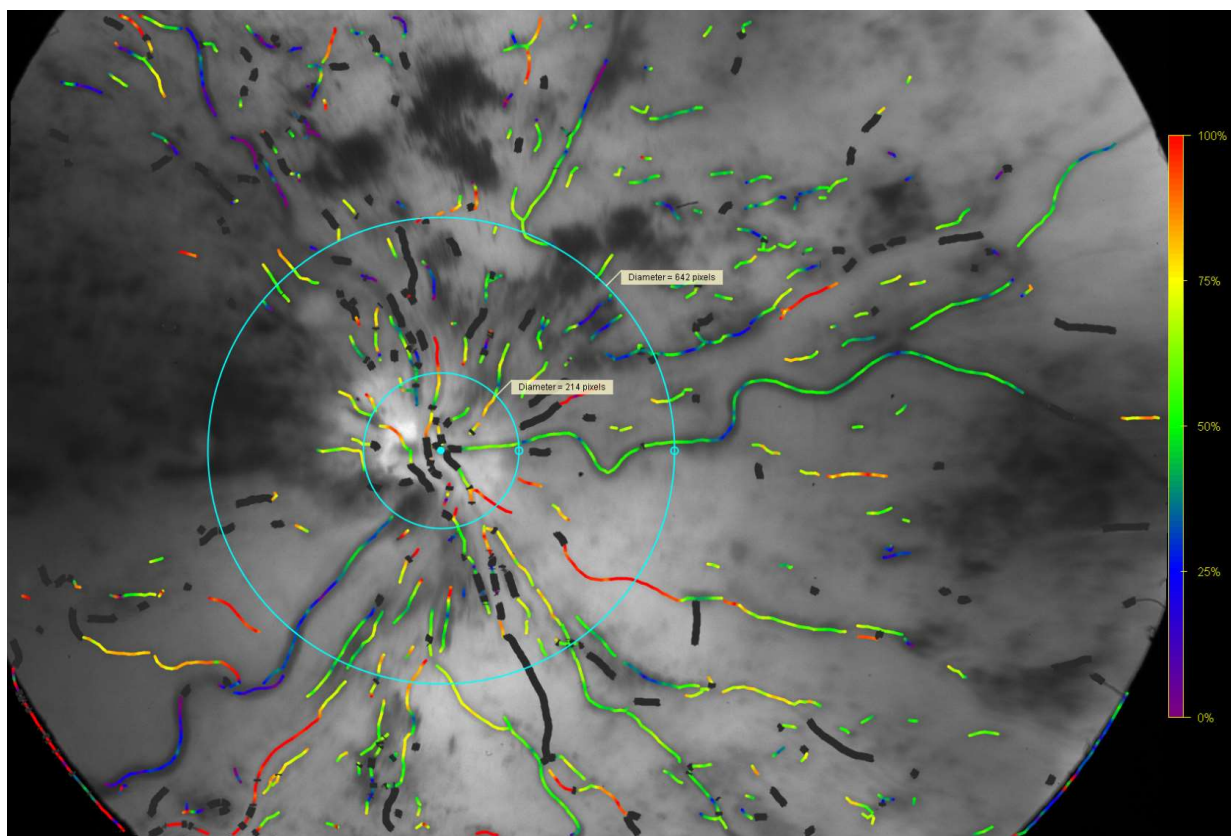
kružnicí umístěnou na okraji optického disku a druhou kružnicí, která měla třikrát větší průměr než průměr kružnice optického disku. U pacientů s BRVO se analyzovaly pouze cévy, které zásobují postižené povodí (obrázky č. 20 a 21). U pacientů s CRVO byly analyzovány segmenty cév ve všech vymezených kvadrantech (obrázek č. 22). Cévní segmenty v blízkosti krvácení byly z analýzy vyloučeny, aby se redukovaly artefakty (Hardarson a Stefansson 2010, Delori 1988). Rozdíl mezi arteriální a žilní kyslíkovou saturací byl vypočítán a je uváděn jako arteriovenózní rozdíl saturací (A-V difference). Pro analýzu jsme použili software Oxymap (verze 3.1.4, Oxymap Inc., Reykjavík, Island). Analýzu provedl jediný maskovaný vyšetřující.



***Obrázek č. 20:** Fotografie fundu pravého oka u pacienta s BRVO pořízená automatickým retinálním oxymetrem před analýzou kyslíkové saturace.*



Obrázek č. 21: Totožná fotografie s obrázkem č. 20 s přidanou barevnou analýzou kyslíkové saturace. Dvěma soustřednými kružnicemi je vyznačena měřicí oblast. Druhá kružnice má třikrát větší průměr než průměr kružnice optického disku.

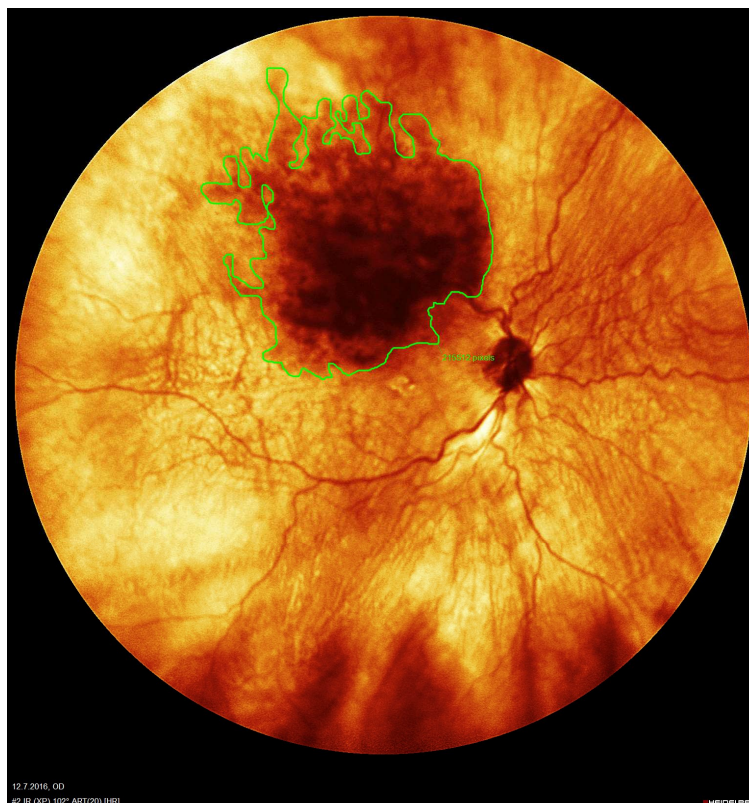
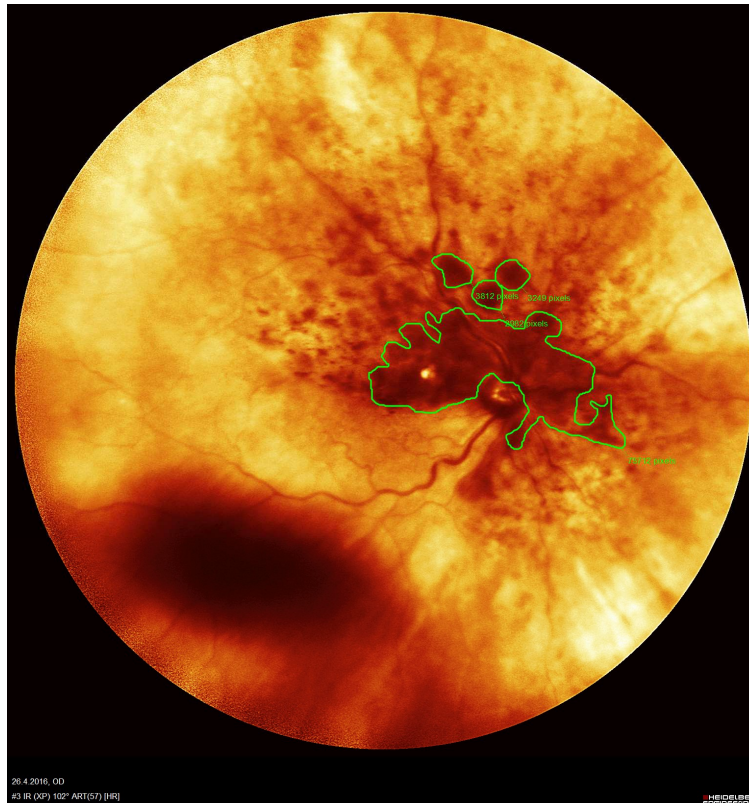


Obrázek č. 22: Fotografie pravého oka postiženého CRVO s přidanou barevnou analýzou kyslíkové saturace. Dvěma soustřednými kružnicemi je vyznačena měřicí oblast. Druhá kružnice má třikrát větší průměr než průměr kružnice optického disku.

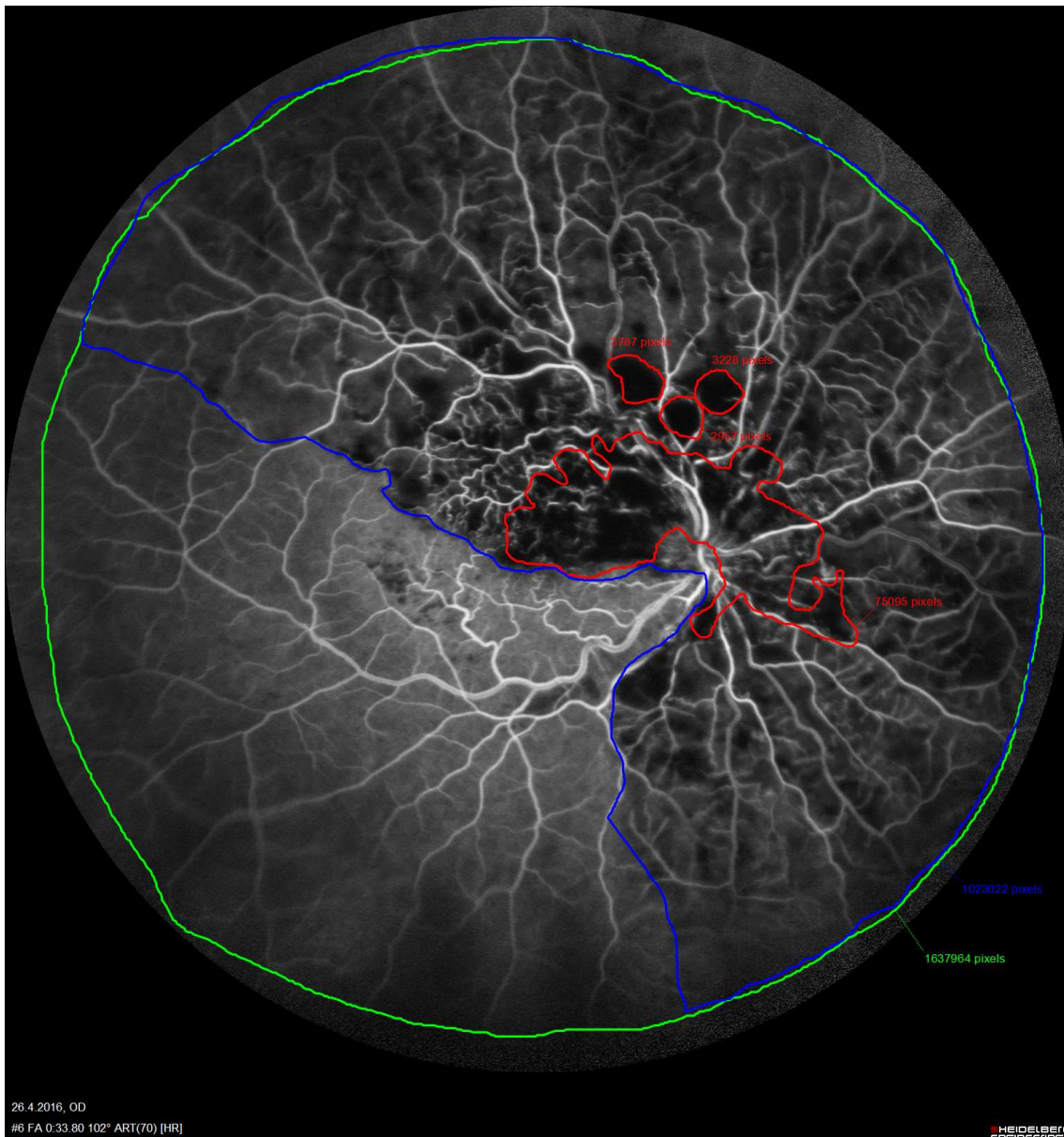
Metoda provedení širokoúhlé fluorescenční angiografie a stanovení ischemického indexu

Pro širokoúhlou angiografii jsme použili skenovací laserový oftalmoskop, který zachycuje rychlé sekvenční snímky (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Německo) pomocí bezdotykového širokoúhlého objektivu s rozsahem 120°. Všechny obrázky byly centrovány do makulární oblasti.

Ischemický index (ISI) byl stanoven podle výše popsané metodiky (Prasad et al. 2010, Tsui et al. 2011). Oblasti s průsakem fluoresceinu byly považovány za perfuzní. V nálezech, kde dominovalo velké množství intraretinálního krvácení, byla oblast nonperfuze posouzena porovnáním angiogramu s pseudobarevným snímkem infračervené fotografie a vyhodnocena okolní oblast retinální perfuze (obrázek č. 23). Oblast kapilární nonperfuze pozorovaná v arteriovenózní fázi UWFA byla ohraničena pomocí funkce měření plochy a dělena celkovou plochou RVO v pixelech (obrázky č. 24 a 25). Pokud byla oblast intraretinálního krvácení ohraničena perfundovanou a neperfundovanou sítnicí, byla tato plocha krvácení ohraničena a dělena dvěma, aby nebyla celková neperfundovaná plocha podhodnocena.

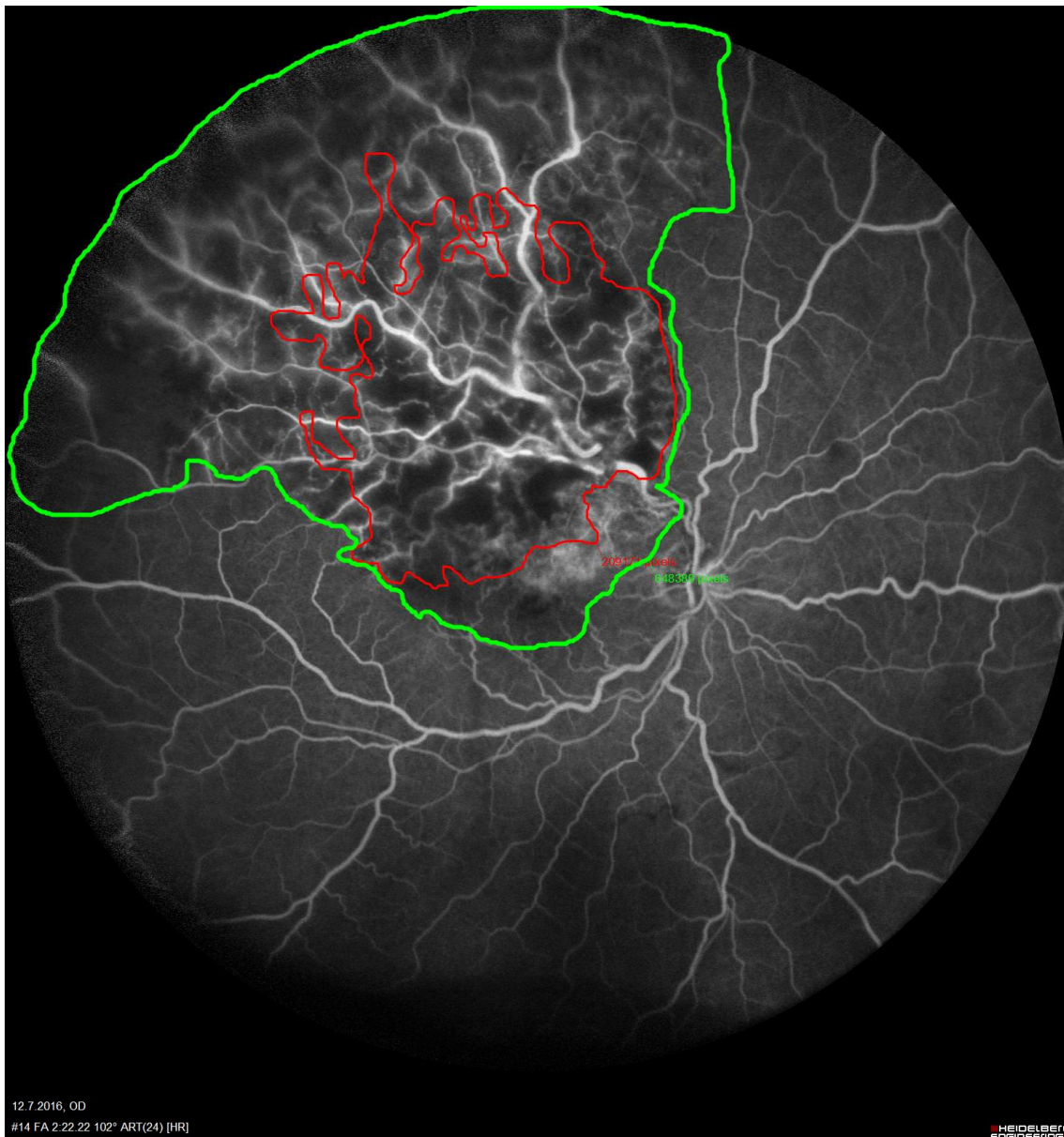


Obrázek č. 23: Pseudobarevné fotografie fundu (nahore CRVO, dole BRVO) s vyznačením hemoragie (zelená čára).



Obrázek č. 24: Širokouhrlá fluorescenční angiografie u CRVO (stejný případ jako na obrázku č. 23). Hemoragie ohraničeny červenou čarou, nonperfundovaná sítnice je ohraničena modře, oblast celé RVO zeleně.

Ischemický index je v tomto případě 0,6.



Obrázek č. 25: Širokouhlá fluorescenční angiografie u BRVO (stejný případ jako na obrázku č. 23). Hemoragie ohraničeny červenou čarou, nonperfundovaná sítnice ohraničena modře, oblast celé RVO zeleně.

Ischemický index v tomto případě je 1,0.

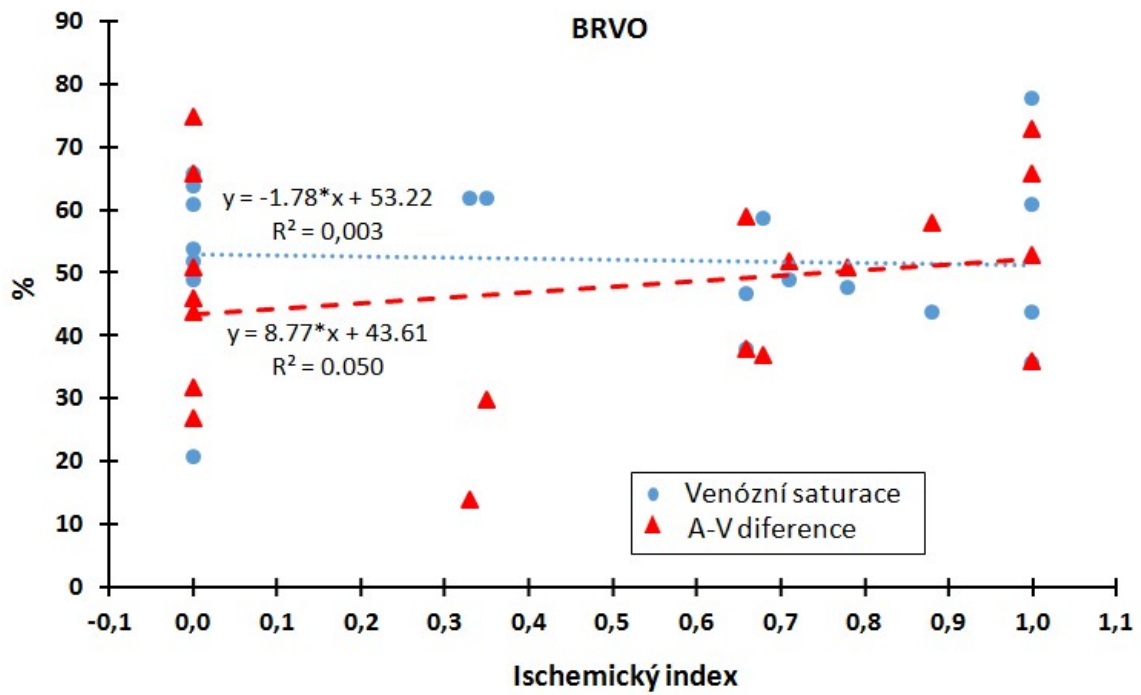
Statistická analýza

Data byla analyzována pomocí SPSS verze 18.0 (SPSS Inc., Chicago, USA). Shapirův-Wilkův test byl použit pro testování normálního rozložení dat. Data byla normálně distribuována ve všech případech. Datové sady byly porovnány párovými t-testy. Spearmanova korelační analýza byla použita k určení korelace mezi ischemickým indexem a hodnotami saturace kyslíku. V případě statisticky významných korelací byly provedeny regresní analýzy a vypočítány koeficienty determinace R^2 . Data jsou prezentována jako průměr \pm směrodatná odchylka (pokud není uvedeno jinak) a hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky signifikantní.

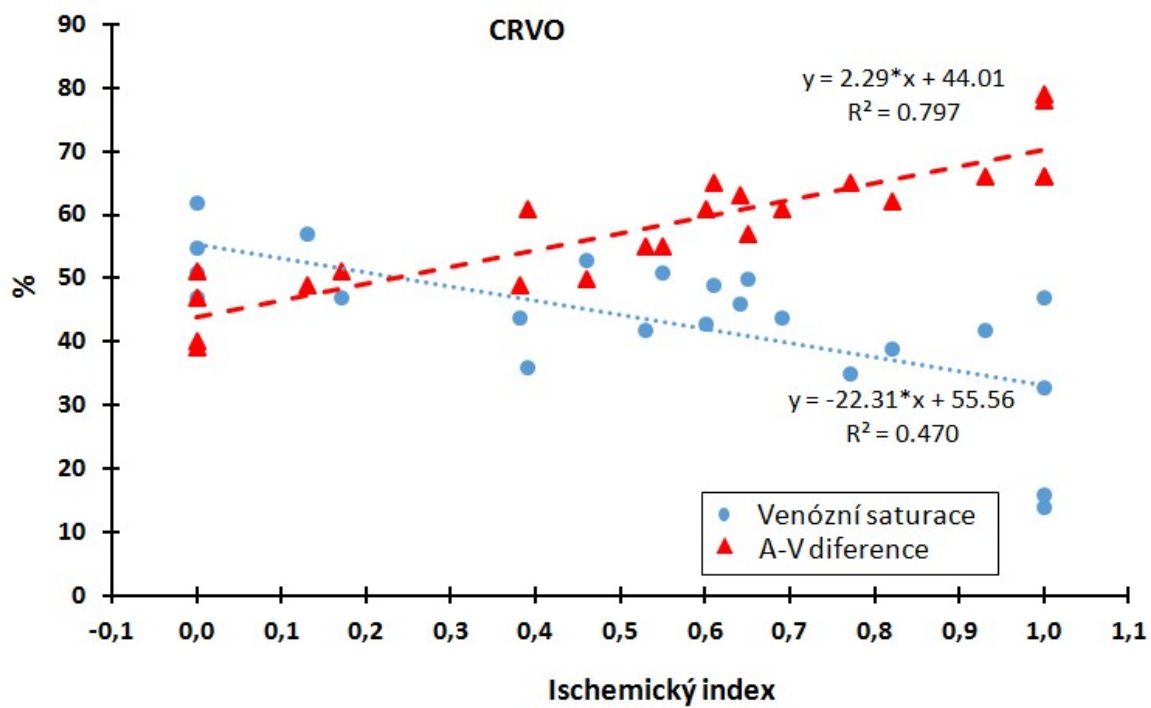
Výsledky

U očí s BRVO byla průměrná arteriální saturace $100 \pm 11 \%$, průměrná venózní saturace $52 \pm 13 \%$ a hodnota A-V difference $48 \pm 16 \%$. Všechny hodnoty jsou přehledně shrnuty v tabulce č. 4. Průměrná hodnota ISI v této skupině byla 0,48 (v rozsahu 0-1). Ve skupině pacientů s BRVO jsme nenalezli žádnou korelaci mezi ISI a venózní sítnicovou saturací. Pro arteriální saturaci byl vypočítán Pearsonův korelační koeficient $r = 0,247$ (oboustranný test $p = 0,309$), pro venózní saturaci $r = -0,057$ (oboustranný test $p = 0,815$) a pro A-V diferenci $r = 0,223$ (oboustranný test $p = 0,358$).

Ve skupině pacientů s CRVO byla průměrná arteriální saturace $101 \pm 6 \%$, žilní saturace $44 \pm 11 \%$ a A-V difference $58 \pm 10 \%$. Všechny hodnoty jsou uvedeny v tabulce č. 4. Průměrná hodnota ISI ve skupině CRVO činila 0,54 (rozmezí 0-1). Nenašli jsme žádnou korelaci mezi hodnotami ISI a arteriální saturací ve skupině CRVO (Pearsonův korelační koeficient $r = 0,026$, oboustranný test $p = 0,907$). V této skupině byla nalezena negativní korelace mezi ISI a venózní saturací (Pearsonův korelační koeficient $r = -0,686$, oboustranný test $p = 0,0003$). Dále v této skupině byla zjištěna významná pozitivní korelace mezi ISI a A-V diferencí (Pearsonův korelační koeficient $r = 0,893$; oboustranný test $p < 0,0001$). Na obrázcích č. 26 a 27 jsou zobrazeny regresní analýzy s regresními vzorci a hodnotami koeficientu determinace R^2 .



Obrázek č. 26: Graf závislosti saturace a ischemického indexu ve skupině s BRVO. Modře jsou vyznačeny hodnoty venózní saturace, červeně hodnoty A-V diference.



Obrázek č. 27: Graf závislosti saturace a ischemického indexu u skupiny pacientů s CRVO. Modře jsou vyznačeny hodnoty venózní saturace, červeně hodnoty A-V diference.

Tabulka č. 4: Výsledné hodnoty kyslíkové saturace.

Výsledky retinální oxymetrie			
BRVO			
	Postižené oko	Nepostižené oko	Hodnota p
Arteriální saturace (%)	100 ± 11	96 ± 3	.158
Venózní saturace (%)	52 ± 13	63 ± 7	.015
A-V diference (%)	48 ± 16	34 ± 7	.006
Průměr arterií (pixels)	11 ± 2	11 ± 1	.935
Průměr vén (pixels)	16 ± 2	16 ± 2	.366
CRVO			
	Postižené oko	Nepostižené oko	Hodnota p
Arteriální saturace (%)	101 ± 6	97 ± 3	.010
Venózní saturace (%)	44 ± 11	61 ± 7	<.0001
A-V diference (%)	58 ± 10	35 ± 9	<.0001
Průměr arterií (pixels)	12 ± 2	11 ± 1	.448
Průměr vén (pixels)	18 ± 2	16 ± 2	.015
zkratky: A-V-arterio-venózní, BRVO-větvová okluze sítnicové žíly, CRVO- kmenová okluze sítnicové žíly			

Diskuze

V naší studii jsme zjistili, že kyslíková venózní saturace a A-V diference korelují s ISI u pacientů s CRVO. Z našeho pohledu je tento výsledek důležitý pro potenciální budoucí využití automatické retinální oxymetrie v klinické praxi. Nalezená závislost hodnot venózní saturace a rozsahu (míry) ischemie sítnice u pacientů postižených CRVO by mohla vést ke snížení potřeby provádění fluorescenční angiografie v rutinní praxi.

V předchozích studiích bylo prokázáno, že dochází k poklesu saturace kyslíku uvnitř retinálních vén u pacientů s CRVO (Hardarson a Stefansson 2010, Traustason et al. 2014) a existuje také variabilita těchto hodnot (Eliasdottir et al. 2015). V naší studii jsme našli podobný vzorec ve změnách venózní saturace. Nejpravděpodobnější příčinou snížené žilní kyslíkové saturace u CRVO je snížení rychlosti krevního proudění v důsledku venózní okluze, které prodlužuje transientní čas. V důsledku toho dochází ke zvýšené extrakci kyslíku ischemickou sítnicí. Variabilita saturace kyslíku ve venózní krvi u pacientů s CRVO je velmi pravděpodobně způsobena interindividuálními rozdíly v závažnosti venózního uzávěru. Závažnost retinálního venózního uzávěru se liší mezi postiženými (Hayreh 2005), toto lze částečně vysvětlit různými kompenzačními, hojivými mechanismy působícími proti tomuto stavu. K těmto mechanismům patří: postupná rekanalizace trombu a tvorba kolaterálních cév, která začíná během několika dnů nebo týdnů od počátku žilního uzávěru (Green et al. 1981). Výsledky naší studie by mohly být dalším dokladem, že snížení žilní saturace a odpovídající A-V diference odráží závažnost CRVO.

Fluorescenční angiografie stále představuje v klinické praxi zlatý standard pro hodnocení závažnosti RVO (Ho et al. 2016). U BRVO je hranice mezi ischemickou a neischemickou okluzí oblast kapilární nonperfúze větší než 5 ploch disku (DA). Ischemickou CRVO definuje plocha větší než 10 DA, jak již bylo zmíněno v předchozím textu (The Central Vein Occlusion Study Group 1997, The Branch Vein Occlusion Study Group 1984). Největší nevýhodou tohoto přístupu je to, že hodnocení vychází pouze z konvenčního zobrazení FA, která zaujímá omezený rozsah zadního pólu oka ($30^\circ - 55^\circ$). Vzniklými obrázky můžeme hodnotit pouze centrální oblast sítnice, a to i při použití strategie sedmi polí.

Zavedení širokoúhlé fluorescenční angiografie (UWFA) přineslo na výše zmíněnou klasifikaci nový pohled. V roce 2011 publikovala Tsui et al. (2011) retrospektivní studii, která se zabývala hodnocením snímků pořízených pomocí širokoúhlé fluorescenční angiografie u pacientů s CRVO. V této práci popsali semikvantitativní parametr nazvaný retinální

ischemický index (ISI). Zjistili, že velikost ISI souvisí s výskytem makulárního edému a rozvojem neovaskularizací, což následně potvrdili další autoři (Singer et al. 2014, Tsui et al. 2011).

Kvantitativní hodnocení závažnosti RVO lze také stanovit použitím automatické retinální oxymetrie. Výsledky naší studie naznačují, že závažnost CRVO může být vyjádřena buď ISI, nebo hodnotami venózní saturace měřenými pomocí automatické retinální oxymetrie. Velmi podobný vztah byl také nalezen u diabetických pacientů, kde byla popsána korelace mezi velikostí ISI a hodnotami cévní saturace (Guduru et al. 2016).

Nález korelace mezi hodnotami ISI a cévní saturací měřenou oxymetrem (venózní saturace a A-V difference) pomocí které je možné vyjádřit závažnost CRVO, je slibný pro budoucí klinické použití retinální oxymetrie. Tento přístup by mohl být ideální v hodnocení účinků léčby anti-VEGF preparáty. Pacienti s CRVO mají nejvýraznější kapilární postižení v periferních oblastech sítnice (Tsui et al. 2011). Campochiaro et al. (2013) prokázali, že RVO způsobuje ischemii, která vede k nadměrnému uvolňování VEGF, což dále přispívá ke zhoršování retinální perfuze a tím prohloubení ischemie. Jedním z předpokládaných mechanismů, kterým VEGF zhoršuje retinální ischemii je zvýšená leukostáza (Tolentino et al. 1996). Blokáda VEGF způsobí přerušování pozitivní zpětnovazební smyčky, čímž brání progresi retinální nonperfuze. Na základě těchto poznatků můžeme po terapii anti-VEGF preparáty očekávat zlepšení cirkulačních poměrů postižené sítnice.

Traustason et al. (2014) recentně popsali zvýšení venózní saturace u pacientů s CRVO, kteří podstoupili léčbu anti-VEGF preparátem bevacizumabem. Kombinace zmíněných výsledků s naším současným zjištěním o korelaci mezi parametry oxymetrie (venózní saturace a A-V difference) a ISI přináší možnost, že celkový ischemický stav sítnice by mohl být monitorován retinální oxymetrií.

Protože FA poskytuje zejména kvalitativní informace, zatímco retinální oxymetrie poskytuje pouze kvantitativní informace o hypoxii sítnice, FA zůstane nenahraditelná pro počáteční hodnocení závažnosti RVO, zvláště pokud nedojde k úplnému nahrazení laserové léčby anti-VEGF terapií. V průběhu dalšího sledování vývoje CRVO by retinální oxymetrie mohla přinést snížení potřeby provádění kontrolních FA. Monitorace celkového perfuzního stavu sítnice v průběhu léčby by mohla být zajištěna prováděním automatické retinální oxymetrie. Přesné klinické využití automatické retinální oxymetrie u CRVO však musí být v dalších klinických studiích ověřeno.

Na rozdíl od případů s CRVO jsme nenašli žádnou korelaci mezi ischemickým indexem a hodnotami cévní saturace u pacientů s BRVO. V našem souboru jsme u pacientů s BRVO naměřili v postižených oblastech významně nižší saturaci venózní krve. Tentonález je v rozporu se zjištěními Hardarsona a Stefanssona (2012) a Lin et al. (2016), kde nebyl popsán žádný signifikantní rozdíl ve venózní saturaci. Ve všech doposud publikovaných studiích byla u pacientů s BRVO popsána vysoká variabilita výsledků žilní saturace. Výsledky těchto studií potvrzují, že BRVO je velmi rozmanitá choroba s výraznější variabilitou závažnosti mezi postiženými jedinci. Dá se také předpokládat, že existuje rozdílný stupeň difuze kyslíku z nepostížené sítnice do blízkých okludovaných oblastí, a tento děj může rozdílnou měrou přispět ke změně (zvýšení) venózní saturace.

Difuze kyslíku z nepostížené do okludované oblasti byly popsány na kočičím modelu (Buerk et al. 1993) i u lidí (Schweitzer et al. 1999).

Tyto změny v kyslíkovém transportu mohou být výraznější u očí s ablaci zadní sklivcové membrány, výraznější sklivcovou liquifikací nebo po pars plana vitrektomii. Zvýšení transportu kyslíku může zmírnit hypoxii sítnice u BRVO (Stefansson et al. 1990, Holekamp et al. 2005, Quiram et al. 2007, Shui et al. 2009). Stojí za povšimnutí, že průměrný věk pacientů s BRVO byl v naší studii 68 ± 7 let, přibližně ve stejném věku dochází u lidí k ablaci zadní sklivcové membrány (Yonemoto et al. 1994). Můžeme předpokládat, že rozdílný stav ablace zadní sklivcové membrány bude spojen s odlišnou rychlostí difuze kyslíku ve sklivcové dutině. Následkem těchto rozdílů bude vyšší variabilita kyslíkové saturace a menší korelace mezi ISI a výsledky oxymetrických měření v případech BRVO. Naše studie předkládá další důkaz o tom, že je BRVO variabilnější v porovnání s CRVO při použití automatické retinální oxymetrie. To by mohlo naznačovat významné překážky pro další klinické použití automatické retinální oxymetrie u pacientů postižených BRVO. Provedení dalších studií v této oblasti bude zapotřebí k lepšímu porozumění kyslíkového metabolismu u pacientů s touto chorobou.

Závěr

V posledních letech jsme svědky rozšiřujících se možností v oblasti zobrazování sítnice. Nové technologie dovolují zobrazovat patologické změny v nejzazší periférii sítnice pomocí širokoúhlé fluorescenční angiografie (UWFA). Automatická retinální oxymetrie je spektrofotometrická metoda, která umožňuje neinvazivní měření kyslíkové saturace v sítnicových cévách. Obě zobrazovací metody jsou vysoce inovativní a jejich celosvětové rozšíření je v klinické praxi prozatím velmi omezené. Ve své práci jsem prokázala, že saturace kyslíku v retinálních žilách a A-V difference koreluje s ischemickým indexem u pacientů s CRVO. Tuto korelaci jsem neprokázala ve skupině s BRVO. Tyto výsledky jsou slibné pro budoucí použití automatické retinální oxymetrie v klinické praxi, ačkoli k hlubšímu porozumění bude třeba provést další studie.

Použitá literatura

Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. (1994): Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 331(22):1480-7.

Arsene S, Giraudeau B, Le Lez ML, et al. (2002): Follow up by colour Doppler imaging of 102 patients with retinal vein occlusion over 1 year. *Br J Ophthalmol* 86:1243–7.

Arvas S, Ocakoglu O, Ozkan S (2002): The capillary blood flow in ischaemic type central retinal vein occlusion: the effect of laser photocoagulation. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 80:490–4.

Atmaca LS, Batioglu F, Atmaca Sonmez P. (2002):A long-term follow-up of Eales disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 10(3):213-21.

Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, et al. (2003): Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: luorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment--TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol.* 2003 Sep;121(9):1253-68.

Blodi BA, Domalpally A, Scott IU, et al. (2010): Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study system for evaluation of stereoscopic color fundus photographs and fluorescein angiograms: SCORE Study Report 9. *Arch Ophthalmol.* 128(9):1140-5.

Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, et al. (2002): Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 120(12):1644-50.

Branch vein occlusion study. (1979): *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 18(10):1097.

Branch Vein Occlusion Study Group. (1986): Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol.* 104(1):34-41.

Brar M, Yuson R, Kozak I, et al.(2010): Correlation between morphologic features on spectral-domain optical coherence tomography and angiographic leakage patterns in macular edema. *Retina.* 30(3):383-9.

Brown GC, Duker JS, Lehman R, et al. (1993): Combined central retinal artery-central vein obstruction. *Int Ophthalmol.* 17(1):9-17

Buerk DG, Shonat RD, Riva CE et al. (1993): O₂ gradients and counter-current exchange in the cat vitreous humor near retinal arterioles and venules. *Microvasc Res* 45: 134–148

Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H, et al. (2013): Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 120(4):795-802.

Clarkson JG. (1994): Central Vein Occlusion Study: photographic protocol and early natural history. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 203-13; discussion 213-5.

Cousins SW, Flynn HW Jr, Clarkson JG. (1990): Macroaneurysms associated with retinal branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol.*109(5):567-70.

Danis RP, Moorthy RS, Savage J. (1995): Microhemodynamics of retinal collateral vessel formation. *Med Hypotheses.* 44(2):103-9.

Delori FC (1988): Noninvasive technique for oximetry of blood in retinal vessels. *Appl Opt* 27(6):1113–1125.

Eliasdottir TS, Bragason D, Hardarson SH, et al. (2015): Venous oxygen saturation is reduced and variable in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 253; 1653–1661.

Ferrara DC, Koizumi H, Spaide RF. (2007): Early bevacizumab treatment of centralretinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 144(6):864-71.

Francis PJ, Stanford MR, Graham EM. (2003): Dehydration is a risk factor for central

Gass JMD. (1997): Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment. 4th ed. St. Louis, MO

Green WR, Chan CC, Hutchins GM, et al. (1981): Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina* 1(1):27–55

Guduru A, Martz TG, Waters A. (2016):Oxygen Saturation of Retinal Vessels in All Stages of Diabetic Retinopathy and Correlation toUltra-Wide Field Fluorescein Angiography. 1;57(13):5278-5284.

Güven D, Sayinalp N, Kalayci D, et al. (1999):Risk factors in centralretinal vein occlusion and activated protein C resistance. *Eur J Ophthalmol.* 9(1):43-8.

Hardarson SH, Basit S, Jonsdottir TE, et al. (2009): Oxygen saturation in human retinal vessels is higher in dark than in light. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 May;50(5):2308-11.

Hardarson SH & Stefansson E (2010):Oxygen saturation in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 150: 871–875.

Hardarson SH & Stefansson E (2012a): Oxygen saturation in branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 90: 466–470.

Hayreh SS. (2005): Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res.*, 24(4):493-519.

Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, et al. (1990): Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 228(3):201-17.

Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, et al. (1983): Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*.90(5):488-506.

Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, et al. (2001): Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 131(1):61-77.

Ho M, Liu DT, Lam DS, et al. (2016): Retinal vein occlusions, from basics to the latest treatment. *Retina* 36(3):432-48.

Holekamp NM, Shui YB, Beebe DC (2005): Vitrectomy surgery increases oxygen exposure to the lens: a possible mechanism for nuclear cataract formation. *Am J Ophthalmol* 139(2):302–310.

Chan CK, Ip MS, Vanveldhuisen PC, et al. (2011): SCORE Study report #11: incidences of neovascular events in eyes with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*.118(7):1364-72.

Cheung N, Klein R, Wang JJ, et al. (2008): Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 49(10):4297-302.

Christoffersen NL, Larsen M. (1999): Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*.106(11):2054-62.

Jampol LM, Fleischman JA. (1981): Central retinal-vein occlusion five days after marathon. *N Engl J Med*. 305(13):764.

Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR, et al. (2005): Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost*. 93(6):1021-6.

Johnson MW. (2009): Etiology and treatment of macular edema. *Am J Ophthalmol*. 147(1):11-21.

Kirwan JF, Tsaloumas MD, Vinall H, et al. (1997): Sexhormone preparations and retinal vein occlusion. *Eye (Lond)*. 11 (Pt1):53-6.

Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. (2000): The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc.*, 98:133-41; discussion 141-3.

Klein R, Moss SE, Meuer SM, et al. (2008): The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*.126(4):513-8.

Laatikainen L, Kohner EM. (1976): Fluorescein angiography and its prognostic significance in central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*.60(6):411-8.

Labriola LT, Friberg TR, Hein A. (2009): Marathon runner's retinopathy. *Semin Ophthalmol*. 24(6):247-50.

Laouri M, Chen E, Looman M, et al. (2011): The burden of disease of retinal veinocclusion: review of the literature. *Eye (Lond)*., 25(8):981-8.

Lin LL, Dong YM, Zong Y, et al. (2016): Study of retinal vessel oxygen saturation in ischemic and non-ischemic branch retinal vein occlusion. *Int. J Oph.*, 9(1), 99.

Magargal LE, Brown GC, Augsburger JJ, et al. (1981): Neovascular glaucoma following central retinal vein obstruction. *Ophthalmology*. 88(11):1095-101.

May DR, Klein ML, Peyman GA, et al. (1979): Xenon arc panretinal photocoagulation for central retinal vein occlusion: a randomised prospective study. *Br J Ophthalmol*. 63(11):725-34.

Merle H, Drault JN, Gerard M, et al. (1997): [Retinal vein occlusion and deep-sea diving]. *J Fr Ophtalmol*. 1997; 20(6):456-60. in French

Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. (2011): Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Curr Eye Res* 36:256–63.

Noma H, Minamoto A, Funatsu H. et al. (2006): Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 244(3):309-15.

Novotny HR, Alvis DL. (1961): A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation.* 24:82-6.

O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. (2008): Retinal vein occlusion and traditional riskfactors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol.* 126(5):692-9.

Orth DH, Patz A. (1978): Retinal branch vein occlusion. *Surv Ophthalmol.* 22(6):357-76.

Paović J, Paović P, Vukosavljević M. (2009): Clinical and immunological features of retinal vasculitis in systemic diseases. *Vojnosanit Pregl.* 66(12):961-5.

Parodi MB, Da Pozzo S, Saviano S, et al. (1997): Branch retinal vein occlusion and macroaneurysms. *Int Ophthalmol.* 21(3):161-4.

Paques M, Baillart O, Genevois O, et al. (2005): Systolodiastolic variations of blood flow during central retinal vein occlusion: exploration by dynamic angiography. *Br J Ophthalmol.* 89:1036–42

Paques M, Garmyn V, Catier A, et al. (2001): Analysis of retinal and choroidal circulation during central retinal vein occlusion using indocyanine green videoangiography. *Arch Ophthalmol* 119:1781–7.

Pe'er J, Folberg R, Itin A, et al. (1998): Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 105:412–16.

Prasad PS, Oliver SC, Coffee RE, et al. (2010): Ultra wide-field angiographic characteristics of branch retinal and hemicentral retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 117(4): 780-4.

Quiram PA, Leverenz VR, Baker RM, et al. (2007): Microplasmin-induced posterior vitreous detachment affects vitreous oxygen levels. *Retina* 27:1090–1096.

Rabb MF, Burton TC, Schatz H et al. (1978): Fluorescein angiography of the fundus: a schematic approach to interpretation. *Surv Ophthalmol.* 22(6):387-403.

Rachitskaya AV, Lee RK, Dubovy SR, et al. (2012): Combined central retinal vein and central retinal artery occlusions and neovascular glaucoma associated with interferon treatment. *Eur J Ophthalmol.* 22(2):284-7.

Rath EZ, Frank RN, Shin DH, et al. (1992): Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study. *Ophthalmology.* 99(4):509-14.

Rehak M, Tilgner E, Franke A, et al. (2014): Early peripheral laser photocoagulation of nonperfused retina improves vision in patients with central retinal vein occlusion (Results of a proof of concept study). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 252(5):745-52.

Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. (2010a): International Eye Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology.* 117(2):313-9.

Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, et al. (2010b): Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology.* 2010 Jun;117(6):1094-1101.

Řehák J a Reháček M. (2011): Venózní okluze sítnice. 1. vydání, Grada publishing, Praha

Sbeity ZH, Mansour AM. (2004): Recurrent retinal vein occlusion after playing a wind instrument. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 242(5):428-31.

Servais GE, Thompson HS, Hayreh SS. (1986): Relative afferent pupillary defect in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 93(3):301-3.

Shui YB, Holekamp NM, Kramer BC, et al. (2009): The gel state of the vitreous and ascorbate-dependent oxygen consumption: relationship to the etiology of nuclear cataracts. *Arch Ophthalmol* 127(4):475-82.

Schweitzer D, Hammer M, Kraft J, et al. (1999): In vivo measurement of the oxygen saturation of retinal vessels in healthy volunteers. *IEEE Trans Biomed Eng* 46: 1454–1465.

Schweitzer D, Leistriz L, Hammer M, et al. (1995): Calibration- free measurement of the oxygen saturation in human retinal vessels. *Ophthalmic Technologies V. Proc SPIE* 2393: 210–218.

Silva RM, Faria de Abreu JR, Cunha-Vaz JG. (1995): Blood-retina barrier in acuteretinal branch vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 233(11):721-6.

Singer M, Tan CS, Bell D, et al. (2014): Area of peripheral retinal nonperfusion and treatment response in branch and central retinal vein occlusion. *Retina* 34:1736–42.

Spaide RF. (2011): Peripheral areas of nonperfusion in treated central retinal vein occlusion as imaged by wide-field fluorescein angiography. *Retina*. 31(5):829-37.

Spaide RF, Chang LK, Klancnik JM, et al. (2009): Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 147(2):298-306.

Stefansson E, Novack RL & Hatchell DL (1990): Vitrectomy prevents retinal hypoxia in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 284–289.

The Central Vein Occlusion Study Group. (1995): A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. *Ophthalmology*. 102(10):1434-44.

The Central Vein Occlusion Study Group. (1997): Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 115(4):486-91.

Takahashi K, Muraoka K, Kishi S, et al. (1998): Formation of retinochoroidal collaterals in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 126: 91–99.

The Branch Vein Occlusion Study Group. (1984): Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 98(3):271-282.

The Central Vein Occlusion Study Group. (1993): Baseline and Early Natural History Report The Central Vein Occlusion Study. *Arch Ophthalmol.* 111(8):1087-1095.

Tilleul J, Glacet-Bernard A, Coscas G, et al. (2011): [Underlying conditions associated with the occurrence of retinal vein occlusion]. *J Fr Ophtalmol.* 34(5):318-24. in French.

Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, et al. (1996): Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology.* 103(11):1820-8.

Tranquart F, Arsene S, Aubert-Urena AS, et al. (1998): Doppler assessment of hemodynamic changes after hemodilution in retinal vein occlusion. *J Clin Ultrasound.* 26:119–24.

Tranquart F, Arsene S, Giraudeau B, et al.(2000): Initial color Doppler findings in retinal vein occlusion. *J Clin Ultrasound* 28:28–33.

Traustason S, La Cour M & Larsen M (2014): Retinal vascular oximetry during ranibizumab treatment of central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 98; 1208–1211.

Tsui I, Kaines A, Havunjian MA, et al. (2011): Ischemic index and neovascularization in central retinal vein occlusion. *Retina.* 31(1):105-10.

Weinberg DV, Egan KM, Seddon JM. (1993):Asymmetric distribution of arteriovenous crossings in the normal retina. *Ophtalmlogy.* 100(1):31-6.

Weinberg DV, Wahle AE, Ip MS, et al. (2013):Score Study Report 12: Development of venous collaterals in the Score Study. *Retina.*33(2):287-95.

Williamson TH, Grewal J, Gupta B, et al. (2009): Measurement of PO₂ during vitrectomy for central retinal vein occlusion, a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247: 1019–1023.

Witmer MT, Kiss S. (2013): Wide-field imaging of the retina. *Surv Ophthalmol.* 58(2):143-54.

Wong R, dell'Omo R, Marino M, et al. (2009): Toxoplasma gondii: an atypical presentation of toxoplasma as optic disc swelling and hemispherical retinal vein occlusion treated with intravitreal clindamycin. *Int Ophthalmol.* 29(3):195-8.

Yau JW, Lee P, Wong TY, et al. (2008): Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J.* 38(12):904-10.

Yoneya S, Saito T, Nishiyama Y, et al. (2002): Retinal oxygen saturation levels in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 109: 1521–1526.

Yonemoto J, Ideta H, Sasaki K, et al. (1994): The age of onset of posterior vitreous detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 232(2):67-70.