

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové

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

Irena Šínová

Autoreferát disertační práce
Doktorský studijní program: Oční lékařství

Hradec Králové

2018

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Oční lékařství na Oční klinice Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Irena Šínová, Oční klinika LF UP a FN Olomouc

Školitel: Prof. MUDr. Nad' a Jirásková, PhD., Oční klinika LF UK a FN v Hradci Králové

Oponenti: Doc. MUDr. Jiří Pašta, CSc., Oční klinika 1. lékařské fakulty UK a ÚVN v Praze

Doc. MUDr. Šárka Skorkovská, CSc., Oční klinika NeoVize Brno

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR Oční lékařství dne 16. ledna 2019 v Hradci Králové od 13. hodiny.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 134).

Prof. MUDr. Nad' a Jirásková, PhD.

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací

v doktorském studijním programu Oční lékařství

Garant studijního programu

Obsah

Úvod do problematiky	6
Cíl disertační práce	7
Soubor nemocných	7
Metodika práce	8
Metoda měření automatickou retinální oxymetrií	8
Metoda provedení širokoúhlé fluorescenční angiografie a stanovení ischemického indexu	10
Statistická analýza	14
Výsledky	14
Diskuze	17
Závěr	20
Použitá literatura	21
Přehled publikační činnosti autora	24
Původní vědecké práce v impaktovaném časopise	24
Původní vědecké práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise	24
Přednášková činnost	24
Ocenění	26

Souhrn

Cíl: Zjistit, zda existuje vztah mezi ischemickým indexem a kyslíkovou saturací v retinálních cévách u pacientů s větвовou a kmenovou venózní okluzí.

Metodika: Provedli jsme prospektivní, průřezovou studii. Soubor tvořilo 43 očí 43 pacientů s retinální venózní okluzí (RVO), z nichž 23 pacientů mělo kmenovou retinální okluzi (CRVO) a 20 pacientů větвовou retinální okluzi (BRVO). U všech pacientů jsme hodnotily cévní saturaci pomocí automatické retinální oxymetrie (Oxymap Inc., Reykjavik, Iceland). Ischemický index byl určen pomocí širokoúhlé fluorescenční angiografie (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany).

Výsledky: Ve skupině očí s BRVO byla průměrná arteriální saturace (\pm SD) 100 ± 11 %, průměrná venózní saturace 52 ± 13 % a průměrná A-V diference byla 48 ± 16 %. Průměrný ischemický index (ISI) nabýval v této skupině hodnoty 0,48 (rozsah hodnot 0-1). U pacientů s BRVO jsme nenalezli žádnou statisticky signifikantní korelaci mezi ischemickým indexem a cévní saturací. Oči postižené kmenovou okluzí (CRVO) měly průměrnou arteriální saturaci 101 ± 6 %, venózní saturaci 44 ± 11 % a A-V diferenci 58 ± 10 %. Průměrný ischemický index byl v této skupině 0,54 (rozsah hodnot 0-1). U očí s CRVO byla prokázána statisticky signifikantní negativní korelace mezi ischemickým indexem a venózní saturací ($r = -0,686$; $p = 0,0003$) a statisticky signifikantní pozitivní korelace mezi ischemickým indexem a A-V diferencí ($r = 0,893$; $p < 0,0001$).

Závěr: Kyslíková saturace retinálních žil a arteriovenózní diference korelovala s ischemickým indexem u pacientů s kmenovou retinální venózní okluzí. Žádnou takovou korelaci jsme nenalezli ve skupině pacientů s okluzí větve retinální žíly.

Summary

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

Purpose: The aim of this study was to evaluate the relationship between the ischemic index and the oxygen saturation in retinal vessels in patients with retinal vein occlusion.

Methods: We performed a prospective, cross-sectional study. The cohort consisted of 43 eyes of 43 patients with retinal vein occlusions (RVO), 23 of whom had central retinal vein occlusions (CRVO) and 20 who had branch retinal vein occlusions (BRVO). We evaluated the retinal vessel saturation using an automatic retinal oximetry device (Oxymap Inc., Reykjavik, Iceland). The retinal ischemic index (ISI) was determined using ultra-wide-field fluorescein angiography (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany).

Results: Mean arterial saturation (\pm SD) was 100 ± 11 %, mean vein saturation was 52 ± 13 % and mean A-V difference was 48 ± 16 % in eyes with BRVO. The average ISI in the same group was 0.48 (range 0-1). There was no statistically significant correlation between the retinal ischemic index and retinal saturation in the BRVO group. The affected eye in the CRVO group had a mean arterial saturation of 101 ± 6 %, vein saturation of 44 ± 11 % and A-V difference of 58 ± 10 %. The average ISI in the CRVO group was 0.54 (range 0-1). A statistically significant negative correlation between ISI and vein saturation was found in the CRVO group ($r = -0,686$; $p = 0,0003$). A significant positive correlation between ISI and the A-V difference was found in the CRVO group ($r = 0,893$; $p < 0,0001$).

Conclusions: Oxygen saturation in the retinal vein and the arteriovenous difference correlated with the ischemic index in CRVO patients. No correlation was found for BRVO patients.

Úvod do problematiky

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 (Ho et al. 2016). Retinální venózní okluze způsobuje snížení průtoku krve do postižené oblasti sítnice, což může vést k hypoxii (Williamson et al. 2009, Yoneya et al. 2002). Hypoxie následně způsobuje zvýšení syntézy vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF), jehož následkem dochází k rozvoji makulárního edému a retinálních neovaskularizací (Pe'er et al. 1998).

V posledních letech jsme svědky velkého rozvoje nových zobrazovacích metod, které mají výrazný vliv na diagnostiku a léčbu onemocnění sítnice. Jednou z takových je širokoúhlá fluorescenční angiografie (UWFA), která umožňuje zobrazení zadního segmentu oka v rozsahu až 200° v jednom snímku. Konvenční fluorescenční angiografie umožňuje zobrazení zadního segmentu v rozsahu pouze 30-55°. Identifikace nonperfuzních zón v periferních oblastech sítnice, usnadněná širokoúhlými zobrazovacími systémy, je důležitá v diagnostice a léčbě pacientů s retinálními vaskulárními chorobami, kam patří i retinální venózní okluze (Singer et al. 2014, Prasad et al. 2010). Oči, které jsou postiženy většími plochami sítnicové nonperfuze mají větší pravděpodobnost rozvoje makulárního edému a neovaskularizací (Singer et al. 2014, Tsui et al. 2011).

Dalším inovativním přístrojem, který umožňuje neinvazivní měření kyslíkové saturace sítnicových cév, je automatická retinální oxymetrie (Hardarson et al. 2006). Automatická retinální oxymetrie je spektrofotometrická metoda, založena na principu, kde barva krve závisí na nasycení hemoglobinu kyslíkem. Pro stanovení míry nasycení hemoglobinu kyslíkem byla použita metoda porovnání obrazů získaných ve dvou vlnových délkách (Beach et al. 1999). V normativní studii Geirsdottiret al. (2012) prokázala, že průměrná hodnota (\pm SD) kyslíkové saturace u zdravých jedinců byla 92,2 % \pm 3,7 % v arteriích a 55,6 % \pm 6,3 % ve vénách. V nedávných studiích měření retinální oxymetrie u pacientů s CRVO ukázala významný pokles v hodnotách venózní saturace (Hardarson a Stefansson 2010; Traustason et al. 2014; Eliasdottir et al. 2015). U pacientů postižených větвовou okluzí retinální žíly (BRVO) byly hodnoty kyslíkové saturace variabilní (Hardarson a Stefansson 2012a).

Cíl disertační práce

Studie si kladla za cíl zjistit, zda existuje vztah mezi hodnotou ischemického indexu a saturací kyslíku v retinálních cévách u pacientů s kmenovou a větвовou 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. 1.

Tabulka č. 1: Shrnutí 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 deklarací. 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 širokoúhlu fluorescenční angiografií (UWFA).

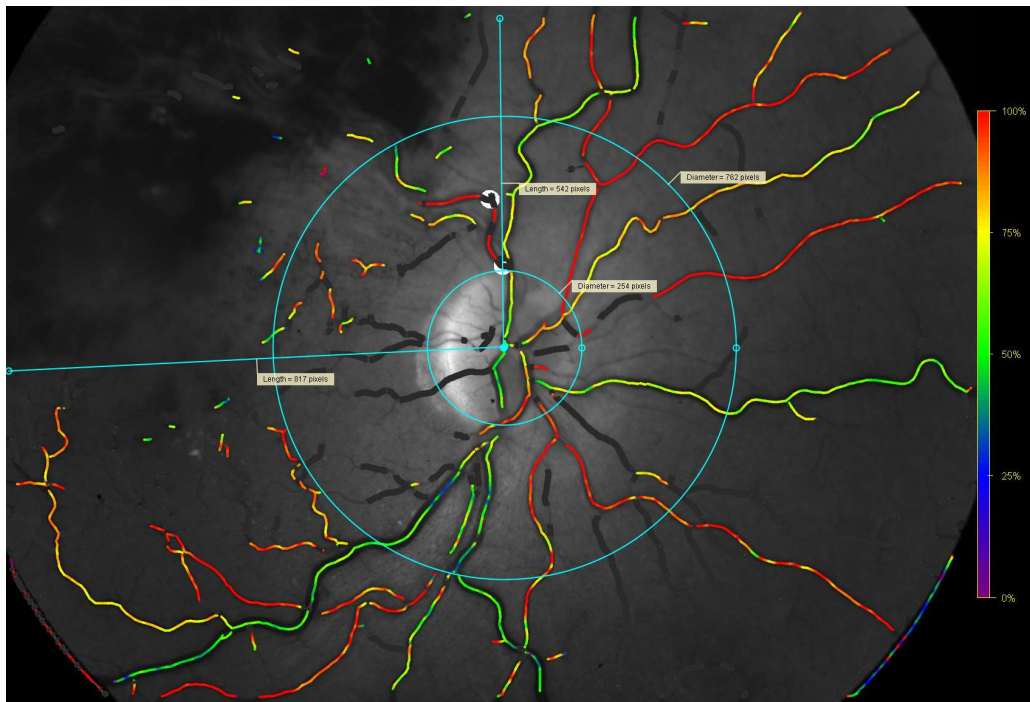
Metoda měření automatickou retinální oxymetrií

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).

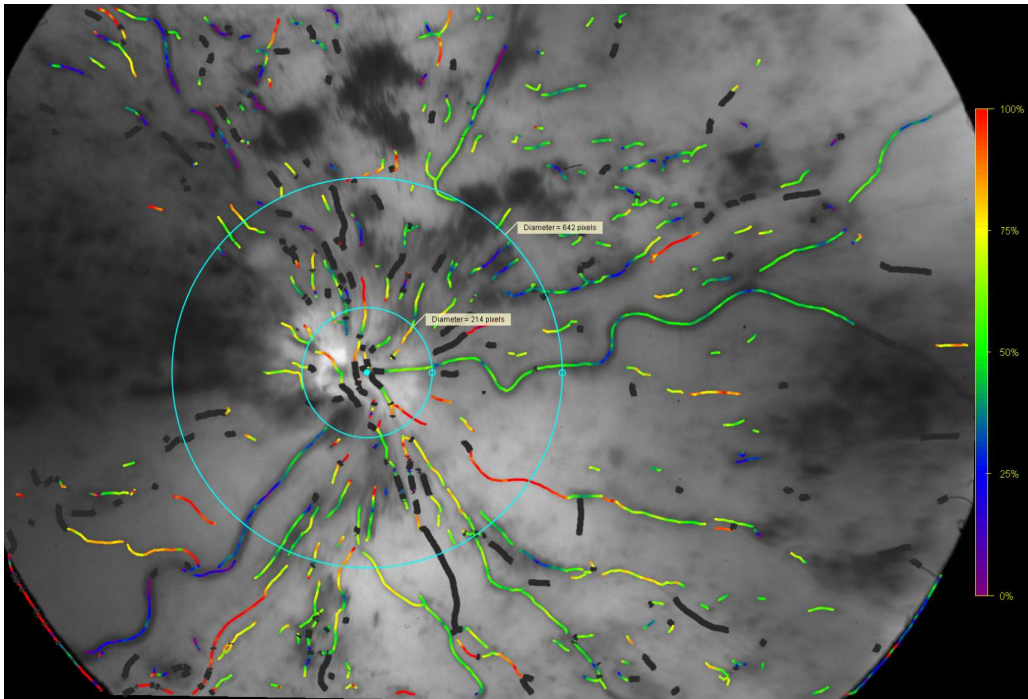
Oxymetrický software detekuje retinální cévy a definuje jednotlivé obrazové body buď jako patřící nebo nepatřící k cévě. Software určuje průměr cévy v určitém bodě počítáním počtu pixelů na průřezu cévy. Tyto hodnoty jsou potom zprůměrovány podél délky měřené cévy pro více než 100 průřezů a tím je vypočítána 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 fundu 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 měřící oblasti byly vybrány pro analýzu saturace. Stanovili jsme průměrnou saturaci ve vybraných cévních segmentech. Měřící 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 (obrázek č. 1). U pacientů s CRVO byly analyzovány segmenty cév ve všech vymezených kvadrantech (obrázek č. 2). 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 diference). Pro analýzu jsme použili software Oxymap (verze 3.1.4, Oxymap Inc., Reykjavík, Island). Analýzu provedl jediný maskovaný vyšetřující.



Obrázek č. 1: Fotografie pravého oka postiženého BRVO s přidanou barevnou analýzou kyslíkové saturace. Dvěma soustřednými kružnicemi je vyznačena měřící oblast. Druhá kružnice má třikrát větší průměr než průměr kružnice optického disku.

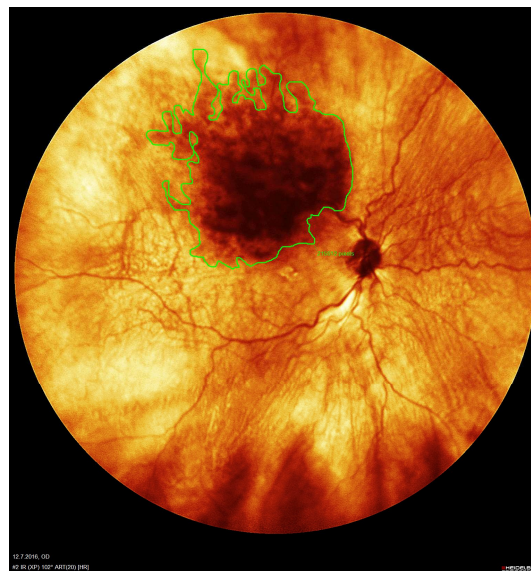
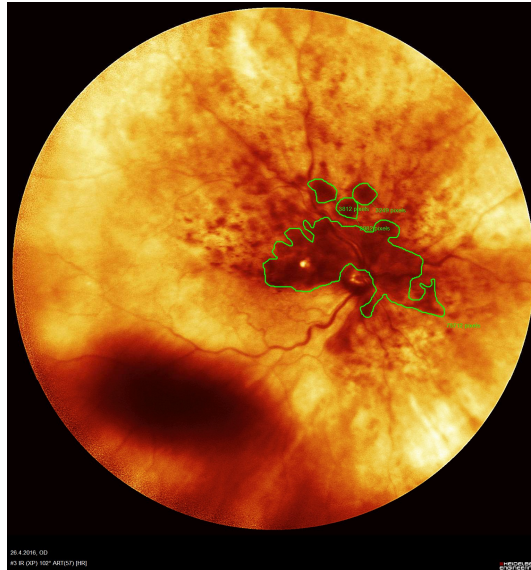


Obrázek č. 2: Fotografie pravého oka postiženého CRVO s přidanou barevnou analýzou kyslíkové saturace. Dvěma soustřednými kružnicemi je vyznačena měřící oblast. Druhá kružnice má třikrát větší průměr než průměr kružnice optického disku.

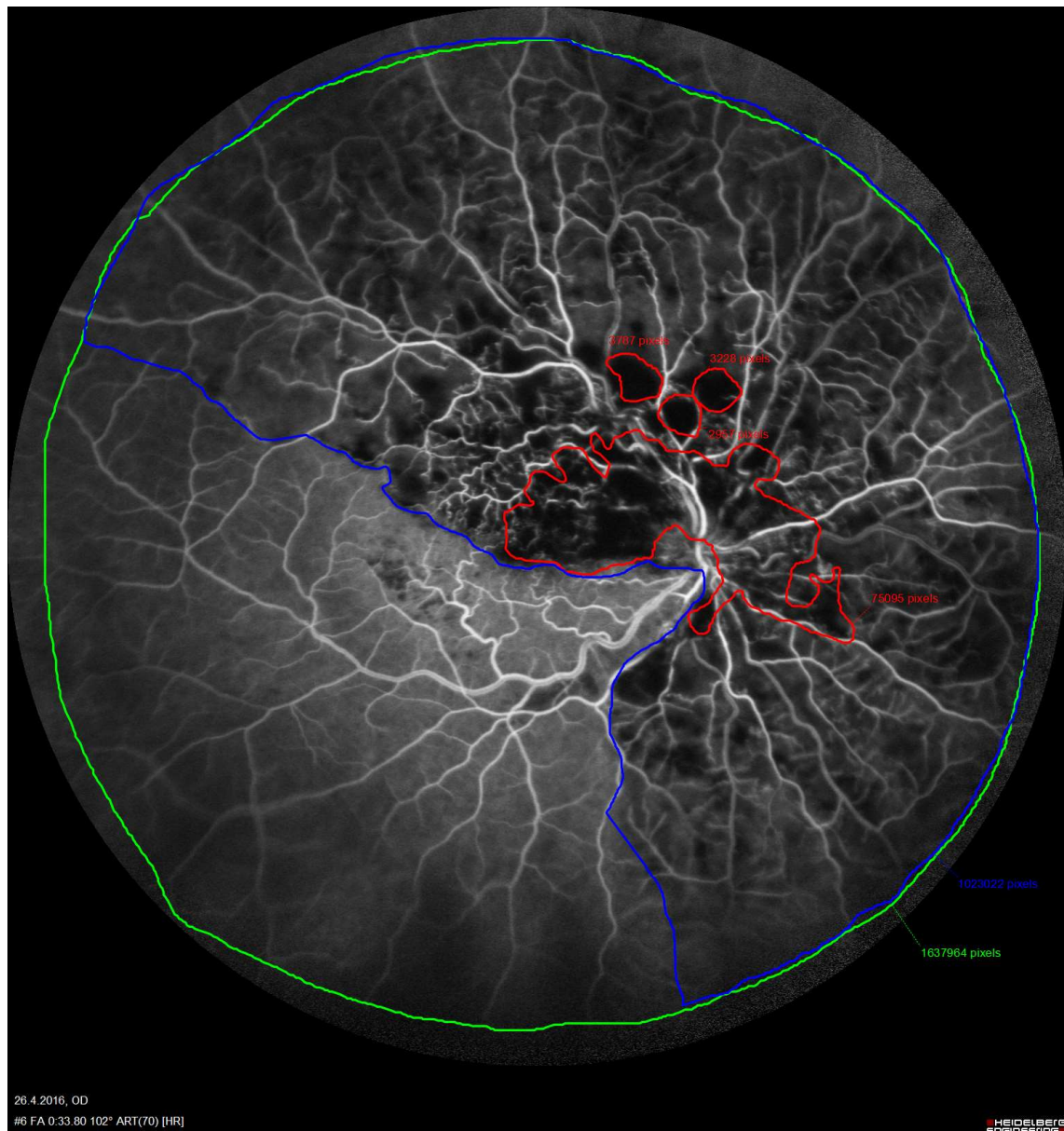
Metoda provedení širokoúhlé fluorescenční angiografie a stanovení ischemického indexu

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. 3). Oblast kapilární nonperfuze pozorovaná v arteriovenózní fázi UWFA byla ohraničena pomocí funkce měření plochy a dělena celkovou plochou RVO v pixelech (obrázky č. 4 a 5). Pokud byla oblast intraretinálního krvácení ohraničena perfundovanou a neperfundovanou sítnicí, byla tato plocha krvácení ohraničena a dělena dvěma, aby nebyla celková neperfundovaná plocha podhodnocena.

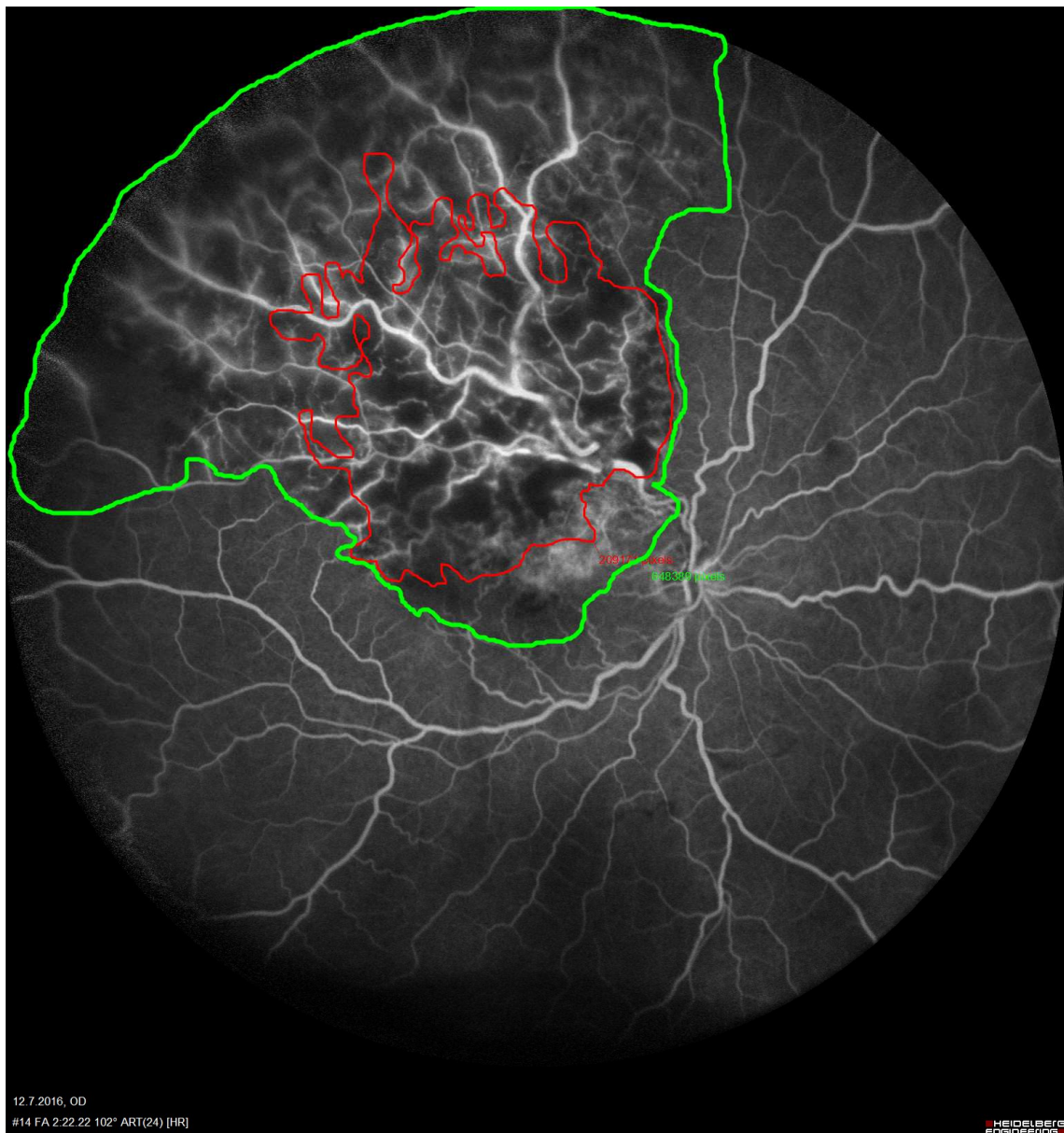


Obrázek č. 3: Pseudobarevné fotografie fundu (nahore CRVO, dole BRVO) s vyznačením hemoragie (zelená čára).



Obrázek č. 4: Širokouhľá fluorescenční angiografie u CRVO (stejný případ jako na obrázku č. 3). Hemoragie ohraničeny červenou čarou, nonperfundovaná sítnice je ohraničena modře, oblast celé RVO zeleně.

Ischemický index je v tomto případě 0,6.



Obrázek č. 5: Širokouhlá fluorescenční angiografie u BRVO (stejný případ jako na obrázku č. 3). Hemoragie ohraničeny červenou čarou, nonperfundovaná sítnice ohraničena modře, oblast celé RVO zeleně.

Ischemický index je v tomto případě 1,0.

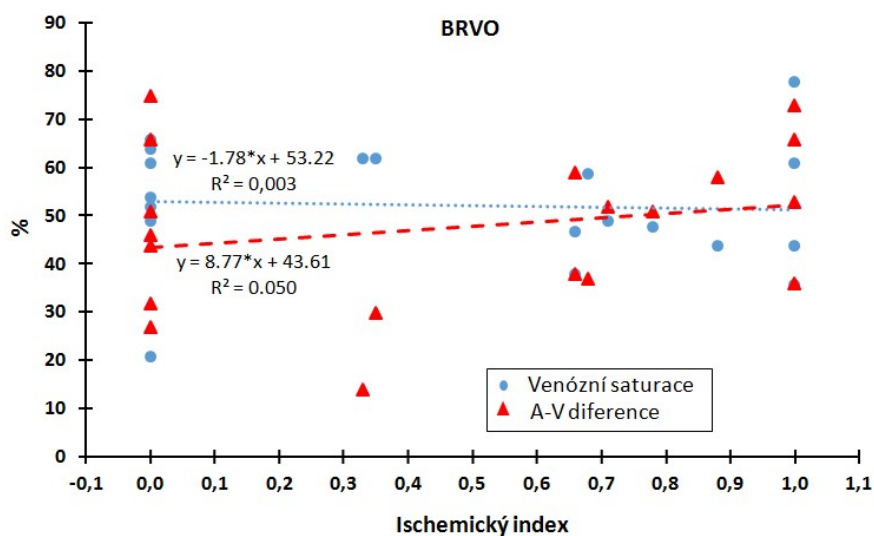
Statistická analýza

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.

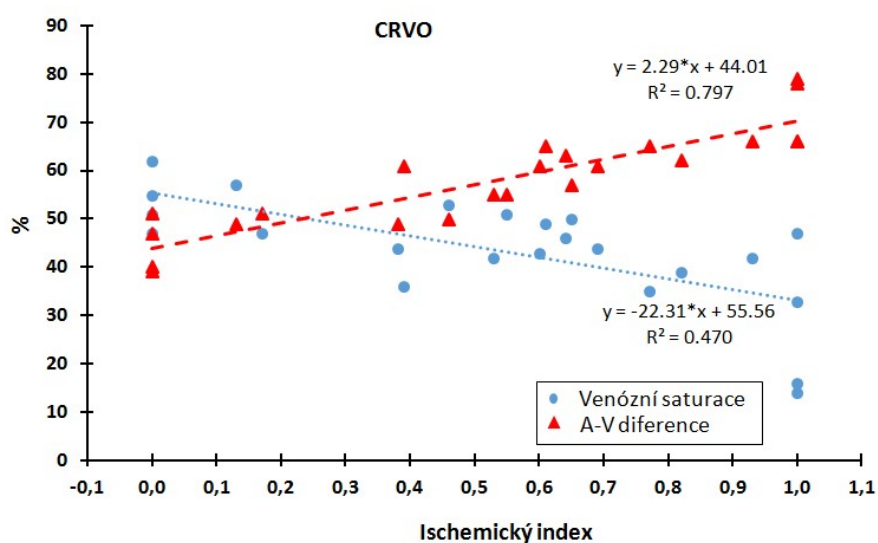
Výsledky

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 s 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. 6 a 7 jsou zobrazeny regresní analýzy s regresními vzorci a hodnotami koeficientu determinace R^2 .



Obrázek č. 6: Graf závislosti saturace a ischemického indexu ve skupině s BRVO. Modře jsou vyznačeny hodnoty venózní saturace, červeně hodnoty A-V diference.



Obrázek č. 7: Graf závislosti saturace a ischemického indexu u skupiny pacientů s CRVO. Modře jsou vyznačeny hodnoty venózní saturace, červeně hodnoty A-V diference.

Tabulka č. 2: 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 koreluje 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 věn 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 (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 (30-55°). 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 potvrdily 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 přerušení 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. Tento nález 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 nepostižené 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 ablací 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 difúze 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 diference korelují 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

Beach JM, Schwenzer KJ, Srinivas S et al. (1999): Oximetry of retinal vessels by dual-wavelength imaging: calibration and influence of pigmentation. *J Appl Physiol* 86: 748–758.

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.

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.

Geirsdottir A, Palsson O, Hardarson SH et al. (2012): Retinal vessel oxygen saturation in healthy individuals. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 5433–5442.

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 to Ultra-Wide Field Fluorescein Angiography. *1;57(13):5278-5284.*

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, Harris A, Karlsson RA et al. (2006): Automatic retinal oximetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47: 5011–5016.

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.

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: 302–310.

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.

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.

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: 475–482.

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.

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.

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

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.

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.

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.

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.

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.

Přehled publikační činnosti autora

Původní vědecké práce v impaktovaném časopise

- Šín M., **Šínová I.**, Chrapek O., Prachařová Z., Karhanová M., Langová K., Řehák J. The effect of pars plan vitrectomy on oxygen saturation in retinal vessels - a pilot study. Acta Ophthalmol. 2014 Jun;92(4):328-31. (IF 2,844)
- Šín M, Chrapek O, Karhanová M, **Šínová I**, Špačková K, Langová K, Řehák J. The effect of pars plana vitrectomy and nuclear cataract on oxygen saturation in retinal vessels, diabetic and non-diabetic patients compared. Acta Ophthalmol. 2016 Jan;94(1): 41-7 (IF 3,157)
- Svrčinová T, Mareš J, Chrapek O, **Šínová I**, Rybariková M, Otruba P, Kaňovský P, Šín M. Changes in oxygen saturation and the retinal nerve fibre layer in patients with optic neuritis - a pilot study. Acta Ophthalmol. 2018, 96(3): e309-e314. (IF 3,324)
- **Šínová I**, Řehák J, Nekolová J, Jirasková N, Haluzová P, Řeháková T, Babková B, Hejsek L, Šín M. Correlation between ischemic index of retinal vein occlusion and oxygen saturation in retinal vessels. Am J Ophthalmol. 2018 Apr; 186: 74-80. (IF 4,795)

Původní vědecké práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

- **Šínová I**, Chrapek O, Mlčák P, Řehák J, Karhanová M, Šín M. Automatická retinální oxymetrie u pacientů s diabetickou retinopatií. Česká a Slovenská Oftalmol., 2016;72(5): 182-6

Přednášková činnost

2012

Krajský oftalmologický seminář, Olomouc 10/2012

Dysfunkce meibomských žláz – I.Šínová, P.Hrabčíková, B.Jirková

Krajský oftalmologický seminář, Olomouc, 6/2012

Automatická retinální oxymetrie – I.Šínová, B.Bábková, J.Řehák, M.Šín

2014

European STEP-meeting – Zurich 9/2014

Retinal vein occlusion cases – I.Šínová

2015

Diabetes mellitus – oční komplikace, Olomouc 10/2015

Saturace sítnicových cév kyslíkem u pacientů s diabetickou retinopatií – Šínová I., Šín M., Řehák J.

2016

XXIV. Výroční sjezd české oftalmologické společnosti, Olomouc 9/2016

Venózní okluze sítnice – interaktivní kazuistiky, I.Šínová

2017

18.Vejdovského olomoucký vědecký den, Olomouc 4/2017

Periferní ischemie u pacientů s RVO – I.Šínová, M.Šín, J.Řehák

Futurum ophthalmologicum 2017, Lázně Bělohrad, 4/2017

Infekční keratitidy u nositelů kontaktních čoček – I.Šínová, P.Hrabčíková

Krajský olomoucký oftalmologický seminář, Olomouc, 10/2017

Předněsegmentové OCT v pooperační péči lamelárních keratoplastik – I.Šínová, P.Hrabčíková

8. Zirmův olomoucký diskuzní den, Olomouc, 11/2017

Méně časté pooperační nálezy u transplantací rohovky – I.Šínová, P.Hrabčíková

2018

Futurum ophthalmologicum 2018, Pec pod Sněžkou, 4/2018

Periferní ischemie u pacientů s RVO - I.Šínová, B.Bábková, M.Šín, J.Řehák

Okresní seminář, Přerov, 6/2018

Lamelární transplantace rohovky – I.Šínová, P.Hrabčíková

Ocenění

Cena za nejlepší přednášku s vitreoretinální problematikou autora do 35 let udělena Českou vitreoretinální společností za rok 2015 a za rok 2017.

Celkem k 1.11.2018: 5x článek v recenzovaném časopise (4x s IF), 11x přednáška, 2x ocenění za nejlepší přednášku autora do 35let.