

# **Dizertační práce**

## **Transpupilární termoterapie v léčbě choroideální neovaskularizace u věkem podmíněné makulární degenerace**

**MUDr. Jan Studnička**

**Oční klinika Univerzity Karlovy v Praze  
Lékařské fakulty v Hradci Králové  
přednosta: Prof. MUDr. Pavel Rozsival, CSc.**

**Školitel: Doc. MUDr. Dagmar Hejcmanová, CSc.  
Oční klinika Univerzity Karlovy v Praze  
Lékařské fakulty v Hradci Králové**

## **Poděkování**

Poděkování patří doc. MUDr. Dagmar Hejčmanové, CSc. za pomoc s průběhem mého postgraduálního studia a s přípravou dizertační práce a prof. MUDr. Pavlovi Rozsivalovi, CSc. za jeho cenné připomínky k této práci. Dále děkuji MUDr. Evě Rencové za její rady a znalosti, které mi předala a ing. Josefovi Kvasničkovi za jeho pomoc při statistickém zpracování výsledků nejen této práce.

## Obsah

1. Úvod.....	6
1.1 Patofyziologie.....	6
1.2 Klinický obraz.....	8
1.3 Diagnostika.....	9
1.4 Léčba.....	13
2. Cíle práce.....	17
3. Soubor pacientů a metodika.....	18
3.1 Retrospektivní studie	
3.1.1 Soubor pacientů.....	18
3.1.2 Metodika.....	19
3.2 Prospektivní studie	
3.2.1 Soubor pacientů.....	21
3.2.2 Metodika.....	23
4. Výsledky	
4.1 Výsledky retrospektivní studie.....	28
4.2 Výsledky prospektivní studie.....	39
5. Diskuse.....	60
6. Závěr.....	66
7. Literatura.....	68

## Seznam zkratek

<b>AREDS</b> .....	<b>Age-Related Diseases Study</b>
<b>Asns</b> .....	<b>asparagines synthetase</b>
<b>BM</b> .....	<b>Bruchova membrána</b>
<b>CNV</b> .....	<b>choroideální neovaskularizace</b>
<b>EPCR</b> .....	<b>endothelial cell activated protein C receptor</b>
<b>ERG</b> .....	<b>elektroretinografie</b>
<b>ETDRS</b> .....	<b>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</b>
<b>FAG</b> .....	<b>fluorescenční angiografie</b>
<b>FAZ</b> .....	<b>foveální avaskulární zóna</b>
<b>Fg1</b> .....	<b>fibrinogen-like protein</b>
<b>FV</b> .....	<b>feeder vessels</b>
<b>FVPED</b> .....	<b>fibrovascular pigment epithelial detachment</b>
<b>ICG</b> .....	<b>indocyaninová angiografie</b>
<b>IL-1<math>\beta</math></b> .....	<b>interleukin 1<math>\beta</math></b>
<b>MCP-1</b> .....	<b>monocyte chemoattractant protein-1</b>
<b>MPS</b> .....	<b>Macular photocoagulation study</b>
<b>MT-2</b> .....	<b>metallothionein-2</b>
<b>NEI-VFQ-25</b> .....	<b>National Eye Institute Visual Functioning Quotient – 25</b>
<b>NKZO</b> .....	<b>nejlépe korigovaná zraková ostrost</b>
<b>NMDMC</b> .....	<b>NAD-dependent methylenetetrahydrofolate dehydrogenase-methenyltetrahydrofolate cyclohydrolase</b>
<b>OCT</b> .....	<b>optická koherenční tomografie</b>

**PCR.....polymerase chain reaction**  
**PEDF.....pigment epithelium – derived factor**  
**PDT.....fotodynamická terapie**  
**RPE.....retinální pigmentový epitel**  
**SAPE..... serózní ablace pigmentového epitelu**  
**TAP.....Treatment of AMD with Photodynamic Therapy**  
**TSP-1.....thrombospondin-1**  
**TTT.....transpupilární termoterapie**  
**VEGF.....vascular endothelial growth factor**  
**VF – 14.....Visual Function – 14**  
**VIP.....Verteporfin In Photodynamic Therapy**  
**VPMD.....věkem podmíněná makulární degenerace**

## 1. Úvod

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je degenerativní onemocnění sítnice s maximem změn v makulární oblasti. Je nejčastější příčinou praktické slepoty starší populace ve vyspělých zemích. Její prevalence stoupá s věkem, ve věku 65-74 let se vyskytuje v 10 %, u osob starších 75 let až v 25 % populace. Manifestuje se zpravidla nejprve jednostranně, druhé oko je postiženo po pěti letech trvání onemocnění u 50 % pacientů, po deseti letech u každého nemocného (10, 30, 66). Přibližně 90 % pacientů onemocní pomalu se rozvíjející „suchou“ atrofickou formou VPMD a asi v 10 % případů se vyvine rychle progredující „vlhká“ forma s neovaskulární choroideální membránou (CNV) (10, 30, 66), která je v 80 – 90 % příčinou praktické slepoty při VPMD (66). Prevalence neovaskulární formy VPMD je podle americké epidemiologické studie 0,88 %, nizozemské 0,72 % a australské 1,2 % (46).

### 1.1 Patofyziologie:

Primární změny při vzniku VPMD se týkají Bruchovy membrány (BM), retinálního pigmentového epitelu (RPE) a choriokapilaris. Nedokonalá degradace při fagocytóze na membráně fotoreceptorů způsobí ukládání metabolitů na úrovni RPE. Dysfunkce RPE vede k ukládání metabolitů do bazální membrány a tvorbě drúz se ztluštěním BM. Degenerace RPE působí úbytek fotoreceptorů v makule (1, 7, 10, 12, 68). Friedmanova teorie přikládá význam ukládání tukových deposit do skléry a Bruchovy membrány, z čehož plyne sklerální ztuhnutí, poškození choroideální perfuze a nepříznivé ovlivnění transportní funkce RPE při metabolismu. Poškození RPE zabrání transportu metabolitů a transportního materiálu z fotoreceptorů a dochází k akumulaci debris a drúz (16, 17, 18). Změny v BM mají za následek tvorbu trhlin, kterými prorůstají novotvořené cévy z choriokapilaris šířící se pod RPE nebo pronikající RPE

pod neuroretinu. Růst CNV je spojený se zvýšenou produkcí angiogenních růstových faktorů v RPE a zevní nukleární vrstvě sítnice. Zvýšená produkce VEGF (vascular endothelial growth factor) je pozorována při hypoxii sítnice. Při ní se také snižuje produkce PEDF (pigment epithelium – derived factor), který produkují Müllerovy buňky. Tento faktor má neurotrofický, neuroprotektivní a anti-angiogenní vliv. VEGF hraje roli v modulaci permeability cévní stěny retinálních cév, vaskulogenezi a vaskulární proliferaci. Přesná patogeneze neovaskulární membrány však není zcela objasněna. Obraz typu CNV závisí také na charakteru léze Bruchovy membrány. Výživné cévy mohou být lokalizovány v centru nebo na okraji neovaskulárního komplexu. Proliferace cév však může být nepravidelná, z více zdrojů a různého vzhladu. Prorůstání neovaskulárních cév stimuluje fibroplastickou reakci tkáně s vývojem fibrovaskulární jizvy. Podle charakteru proliferací se vytváří klinický obraz léze s různými projevy exsudace, ablace RPE a neuroretiny, subretinální a intraretinální hemoragie až maligní formy hemoragického odchlípení sítnice a krvácení do sklivcového prostoru či konečného stadia fibrovaskulární jizvy (1, 7, 35, 68).

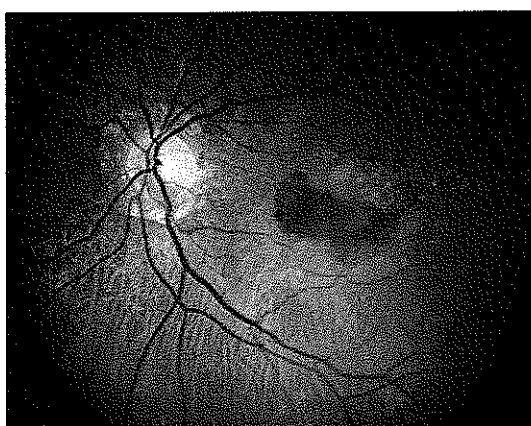
Pro určení stadia věkem podmíněné makulární degenerace existuje několik klasifikačních systémů. Ve Framingham Eye Study a v Beaver Dam Eye Study byl použit Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System. V současné době je nejvíce rozšířený The Age-Related Eye Disease Study Grading ze stejnojmenné studie. Podle tohoto systému je VPMD rozdělena na čtyři stadia. Ve stadiu 1 je pro nález na sítnici typická přítomnost pouze malých neextenzivních drúz. Ve stadiu 2 jsou malé extenzivní drúzy, středně velké drúzy nebo abnormality v RPE alespoň v jednom oku. Pro stadium 3 jsou typické velké drúzy nebo extenzivní středně velké drúzy či geografická atrofie RPE nepostihující centrum. Ve stadiu 4 se vyskytuje geografická atrofie RPE v centru, ablace RPE, známky přítomnosti CNV nebo jizvy po laserové

fotokoagulaci choroideální neovaskularizace. Toto stadium se označuje jako pokročilá VPMD. Do tohoto stadia patří také zhoršení zrakové ostrosti pod 20/32 na oku s nepokročilou VPMD a přítomností velkých drúz v makule.

Podle vztahu CNV k RPE Gass rozlišil dva základní typy CNV. Typ I je lokalizován pod RPE a vyskytuje se hlavně u VPMD. Typ II, při kterém prorůstají neovaskulární proliferace přes RPE, je z větší části lokalizován mezi RPE a neuroretinu a vyskytuje se u angioid streaks, myopických CNV, pozánětlivých CNV, choroideálních ruptur, při syndromu získané oční histoplasmosy a také při VPMD. Macular photocoagulation study (MPS) definovala tři typy CNV dle lokalizace. Extrafoveální CNV musí být dále než 200 mikrometrů od foveální avaskulární zóny (FAZ), juxtafoveální CNV má hranici ve vzdálenosti od 1 do 199 mikrometrů od centra FAZ a subfoveální CNV je uložena pod centrem FAZ (27).

### 1.2 Klinický obraz:

V klinickém obrazu se přítomnost CNV projevuje hemoragickou ablací neuroretiny a nebo RPE, intraretinální či subretinální exsudací, subretinálním prstencem pigmentového epitelu kolem CNV a serózní ablací neuroretiny a RPE. Pro okultní CNV je typická přítomnost hemoragie nebo exsudace kolem hranice ablace RPE.



Obr. č. 1: Klasická CNV



Obr. č. 2 : Okultní CNV



Příčina uvedených změn není zcela objasněna, zřejmě pro multifaktoriální charakter onemocnění. Rizikovým faktorem pro výskyt onemocnění je věk, pohlaví (podle Beaver Dam Eye Study jsou ženy postiženy rozvojem neovaskulární membrány u VPMD dvakrát častěji než muži), dále genetické předpoklady, rasa (bílá populace má častěji výrazné zhoršení zraku z výskytu neovaskulární membrány u VPMD než jedinci tmavé pleti či Hispánské populace), kardiovaskulární onemocnění, kouření, hypermetropie, modrá barva duhovky, UV záření a dieta s nadbytkem živočišných tuků (66). V některých rodinách s vyšším výskytem onemocnění VPMD byla zjištěna mutace genu ABCR, která se vyskytuje u pacientů se Stargardtovou chorobou (4). Jedním ze závěrů studie AREDS (Age-Related Diseases Study) je statisticky signifikantně zvýšená mortalita u pacientů s VPMD. Se zvýšením mortality souvisí vyšší výskyt kardiovaskulárních onemocnění. Podle Beaver Dam Eye Study mají osoby konzumující zvýšené množství cholesterolu 60 % zvýšení rizika vzniku VPMD.

Onemocnění se projevuje příznaky postižení centrální krajiny sítnice. Přesto, že se jedná pouze o změny na 5 % z celkové plochy sítnice, pokles centrální zrakové ostrosti má za následek obtížné rozlišování tváří, nemožnost řízení motorového vozidla, sledování televize či nemožnost vykonávat činnosti vyžadující rozlišování detailu (psaní, čtení, ruční práce...). V případě vlhké formy se přidávají metamorfopsie, pokřivení linií až centrální skotomy. Zvyšuje se citlivost k oslnění, snižuje se kontrastní citlivost a schopnost rozlišení barev. U většiny pacientů zůstává periferní vidění zachováno i v konečných fázích onemocnění, takže nezpůsobí úplnou slepotu.

### 1.3 Diagnostika:

Mezi vyšetřovací metody používané k diagnostice věkem podmíněné makulární degenerace patří fluorescenční angiografie (FAG) a optická koherenční tomografie

(OCT). Fluorescenční angiografie využívá jevu fluorescence. Na začátku vyšetření je žlutočervené barvivo fluoresceinum natrium aplikováno intravenózně v dávce 10 ml. Během několika sekund je barvivo krví dopraveno do cévního systému cévnatky a sítnice. Zde jsou elektrony molekul fluoresceinu excitovány modrým světlem. Vzbuzený stav molekuly je nestabilní a při přechodu na základní hladinu je vyzářen foton ve žlutozelené části spektra. Žlutozelené světlo prochází bariérovým filtrem a dopadá na záznamový materiál. Barvivo je metabolizováno játry a ledvinami a během 24-36 hodin je vyloučeno močí. Fluorescein způsobí v organismu žlutavý nádech sliznic, kůže a sklér. Vyšetřované osoby jsou více fotosenzitivní a mají žlutooranžově zbarvenou moč. Intravenózně podaný fluorescein se asi z 80 % váže na bílkoviny krevní plazmy, převážně albumin. Fluorescein, který se neváže, difunduje díky své nízké molekulární hmotnosti stěnami choriokapilaris, ale neprochází přes neporušenou bariéru endoteliálních buněk sítnicových kapilár a spojení buněk retinálního pigmentového epitelu. Průnik fluoresceinu přes tyto bariéry, vnitřní hematoretinální a vnější hematoretinální bariéru, je výsledkem patologického procesu. Abnormální angiografické nálezy se manifestují hyperfluorescencí, hypofluorescencí nebo blokádu fluorescence.

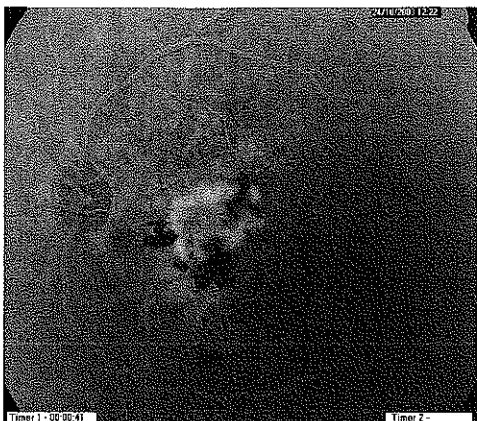
FAG u vlhké formy VPMD vykazuje širokou škálu obrazů. Užívá se v diagnostice choroideální neovaskularizace, pro určení její velikosti a dokumentaci změn v různých časových obdobích. V zásadě umožňuje rozlišit formu klasickou a okultní a upřesnit diagnózu serózní ablace pigmentového epitelu (SAPE). Na základě FAG lze rozlišit i smíšené formy, které obsahují určité procento formy druhé. V současné době se rozlišují podle angiografického nálezu následující skupiny:

1. Převážně klasická forma, obsahující více jak 50 % formy klasické.
2. Minimálně klasická, která obsahuje méně jak 50 % složky klasické

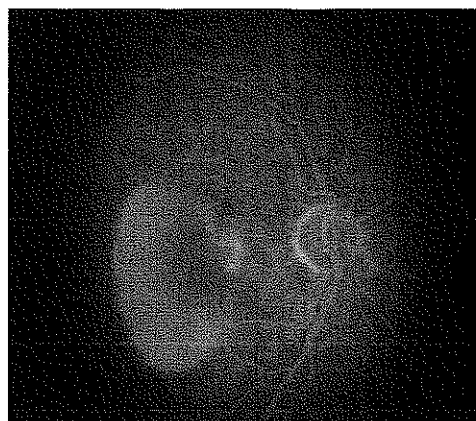
3. Okultní forma, bez účasti klasické složky

4. Klasická forma

Podle FAG je klasická CNV charakterizovaná jasnou, dobře ohraničenou oblastí hyperfluorescence v časně arteriální fázi. Významné je prosakování kontrastní látky v pozdních venózních fázích, kdy kontrastní látka pronikne do subretinálního prostoru a posléze překrývá hranice původní hyperfluorescence. Jedním z důležitých znaků je znázornění neovaskulárních cév v časně arteriální fázi angiogramu. Je však obvyklé, že v části membrána jeví znaky klasické formy, v ostatních pak znaky okultní, tedy méně ohraničené a nepravidelné fluorescence pocházející z hlubších vrstev cévnatky (obr. č. 3). Okultní CNV není jasně homogenní skupinou a její projevy jsou variabilnější. Podle angiografického obrazu se rozděluje na 2 typy. První typ je spojený s přítomností fibrovaskulární membrány pod odchlípeným retinálním pigmentovým epitelem (fibrovascular pigment epithelial detachment - FVPED). Je typický nepravidelnou elevací RPE, tečkovanou a skvrnitou hyperfluorescencí. V pozdní fázi přetrvává dlouho fluorescence fibrovaskulárního ložiska, částečně blokováná nad ložiskem ležícím RPE. Druhý typ je ve spojení se serózní ablací pigmentového epitelu (SAPE) a je charakterizován difusním prosakováním serózní tekutiny z neurčeného zdroje, CNV není jasně patrná. Častým obrazem je skvrnitá hyperfluorescence s pozdním průnikem fluoresceinu nad původní fluorescencí (tzv. pooling) (obr. č. 4). Konečným stádiem vlhké formy VPMD je fibrovaskulární subretinální jizva. Fibrózní část CNV se v pozdních fázích znázorňuje hyperfluorescencí, ale barvivo prosakuje pouze v místech aktivní proliferace.



Obr. č. 3: FAG klasické CNV



Obr. č. 4: FAG okultní CNV se serózní ablací  
RPE

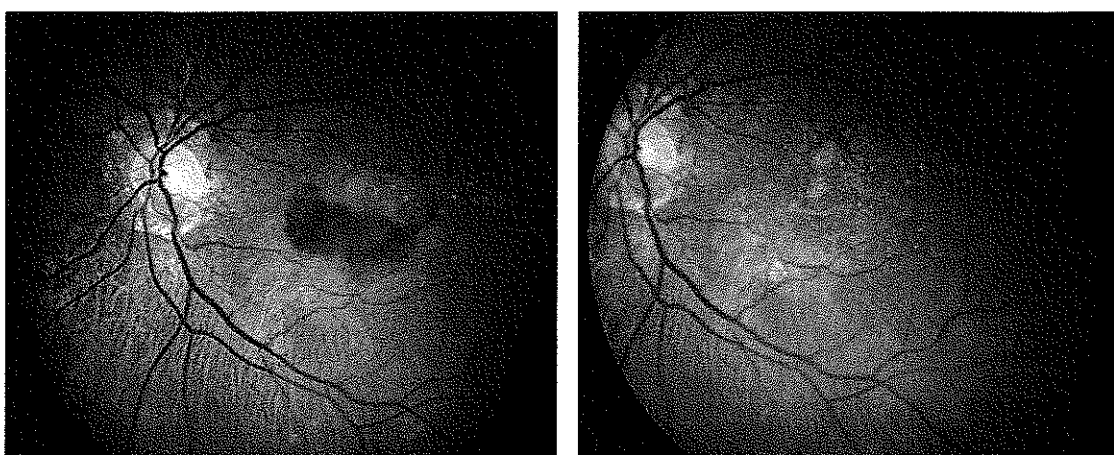
V další diagnostice přítomnosti a charakteru CNV je vhodná OCT, která poskytuje detailní informaci o vrstvách sítnice, retinálního pigmentového epitelu a vrchní vrstvě cévnatky. Tato neinvazivní nekontaktní zobrazovací metoda pracuje na principu odlišné reflektivity retinálních a subretinálních tkání s rozlišením až 8 mikrometrů, které poskytuje přístroj OCT 3 Stratus. Principem vyšetření je zpracování odraženého záření od cílové tkáně. Toto záření vydává superluminiscentní dioda, jehož vlnová délka je 820 nm a spadá do infračerveného spektra světla. Záření je rozděleno do dvou paprsků, jeden směřuje k cílové tkáni, druhý k pohybujícímu se referenčnímu zrcadlu. Odražené záření je zpracováno interferometrem, který měří fázový posun mezi jednotlivými svazky paprsků. Optická reflektivita jednotlivých struktur tkáně je počítačově zpracována s přiřazením falešné barevné škály, kdy tkáň s vyšší reflektivitou má barvu červenou až bílou a tkáň s nižší reflektivitou má barvu modrou až černou. Choroideální neovaskularizace je charakterizována vysokou reflektivitou, která se zobrazuje jako nepravidelné ztlustění vrstvy tkáně, kterou většinou nelze jednoznačně odlišit od RPE. Při přítomnosti serózní tekutiny ve vrstvě neuroretiny je snižená její

reflektivita se zvětšenou tloušťkou a vymizením foveální deprese. Při přítomnosti klasické CNV lze většinou definovat hranice membrány, která vykazuje rovnoměrnou tloušťku. Někdy je přítomné oddělení od RPE vrstvou hyporeflektivity. Okulní CNV bývá nepřesně ohraničená a vyjádřená nepravidelnou tloušťkou zvýšené reflektivity, která splývá s RPE. Při ablaci RPE zjišťujeme zvýšenou, různě intenzivní reflektivitu okulní CNV pod elevovaným RPE (69).

#### 1.4 Léčba:

Jedna ze současných možností léčby choroideální neovaskularizace vlhké formy VPMD je transpupilární termoterapie (TTT), která byla prvně použita Reichelem v r. 1999 (51). Z dalších indikací této metody je přítomnost choroideální neovaskularizace u myopické degenerace, idiopatické CNV, očního histoplasmosis syndromu a angioid streaks. Transpupilární termoterapie se také používá v léčbě očních nádorů, především maligního melanomu cévnatky a v léčbě měkkých drúz u VPMD (23, 47). Princip léčby spočívá v selektivním působení na choroideální membránu s absorpcí energie melaninem buněk RPE a melanocyty cévnatky bez poškození fotoreceptorů (49). Tento způsob léčby se využívá u juxtafoveální nebo subfoveální okulní či klasické CNV (24, 25, 26, 43, 44, 49, 51). Cílem léčby je kontrolovaný postupný vzestup teploty v místě léze až o 10 °C tak, aby nevznikly klinické změny na sítnici v průběhu vlastního ošetření. Teplota dosažená v sítnici nesmí překročit bod, kdy dochází ke koagulaci tkáni. Teplota ve tkáni ošetřované laserem byla experimentálně zjišťována pomocí teplotní dosimetrie, subretinálního nebo episklerálního mikroteplotního čidla nebo s použitím termosensitivních liposomů obsahujících karboxyfluorescein. Poslední z uvedených metod spočívá v intravenózní aplikaci dvou typů termosensitivních liposomů. Po vazbě v neovaskulární membráně uvolňují fluorescein při teplotě 40 °C,

respektivě 46 °C, který po excitaci světlem o vlnové délce 490 nm uvolňuje záření. To je detekováno a zobrazeno na monitoru (41). Teplota v ošetřované tkáni je závislá na míře pigmentace, což bylo dokázáno při měření ultratenkým teplotním čidlem. U pigmentované sítnice pokusných krys byla teplota pětkrát větší nežli na sítnici krys albinů. Přítomnost subretinální hemoragie zvýšila teplotu 1,5 krát (22). Selektivní účinek TTT je dosažen emisí infračerveného světla o vlnové délce 810 nm diodovým laserem (11, 31, 36, 40, 49, 58). Energie, která působí na CNV, je stanovena z velikosti léze a vychází ze zjištění, že na 1 mm průměru léze je nutná energie 248 mW při době působení 60 sekund (32, 36). Mechanismus účinku se vysvětluje poškozením endotelu cév neovaskulární membrány, který je způsoben přenosem tepla z melanocytů cévnatky a buněk RPE. Poškození endoteliálních buněk má za následek zahájení trombogenního stavu, tedy fyziologické kaskády zahrnující agregaci destiček, uvolnění vazoaktivních molekul, adhezi leukocytů, proliferaci buněk RPE, zvýšení vaskulární permeability, uzavření neovaskulární membrány formovaným trombem, okluzi neovaskularizace a její inaktivaci (32, 36, 58). Klinické změny u exsudativní formy VPMD po léčbě ukazuje obrázek č. 5 a, b.



Obr. 5 a, b: Exsudativní forma VPMD před a 6 měsíců po TTT

Při experimentu na krysách po působení TTT bylo zjištěno při analýze pomocí PCR (polymerase chain reaction) 8 genů, které jsou po TTT odpovědné za změny v angiogeneze a koagulaci. Tyto geny jsou EPCR (endothelial cell activated protein C receptor), IL-1 $\beta$  (interleukin 1 $\beta$ ), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), TSP-1 (thrombospondin-1), Fg1 (fibrinogen-like protein), Asns (asparagines synthetase), MT-2 (metallothionein-2) a NMDMC (NAD-dependent methylenetetrahydrofolate dehydrogenase-methenyltetrahydrofolate cyclohydrolase) (67). Změny v choroideální membráně po TTT jsou dokumentovány pomocí FAG. Piracchio a kol. (49) za jednu hodinu po laseru pozoroval hyperfluorescenci, která korespondovala s laserovanou plochou, týden po laseru zjistil homogenní choroideální hypofluorescenci bez prosakování. Po čtyřech týdnech FAG ukazovala skvrnitou fluorescenci v místě laserové stopy bez známek prosakování fluoresceinu. Na OCT byl týden po zákroku patrný ústup tekutiny ze subretinálního prostoru.

Výsledná použitá energie je závislá nejen na velikosti, uložení a charakteru léze, typu onemocnění, při kterém se choroideální neovaskularizace vyskytuje, ale i na stupni zkalení optických medií, přítomnosti implantované nitrooční čočky, stupni pigmentace sítnice a na rozsahu serózní ablace RPE (22, 25, 26, 40).

Kontraindikací zákroku je geografická atrofie RPE, CNV ve stadiu vazivové disciformní jizvy a rozsáhlá subretinální hemoragie. (49, 51). Znamky úspěšné léčby jsou zlepšení nebo stabilizace nejlépe korigované zrakové ostrosti (NKZO), s odstupem 2-4 měsíců po léčbě, resorpce intraretinální a nebo subretinální tekutiny, přiložení neuroretiny, remodelace makuly a vytvoření foveální deprese, sledované biomikroskopicky, zároveň s objektivizací pomocí OCT a redukce prosakování tekutiny z CNV.

Léčbu je možné opakovat, pokud nejsou patrné známky přiložení neuroretiny a nebo RPE, vstřebání intraretinální a nebo subretinální tekutiny, při menší než 50 % redukci prosakování tekutiny z CNV a při pokračujícím poklesu zrakové ostrosti. Za komplikace léčby považujeme centrální skotom, který je většinou dočasný a je spojený se vznikem edému v místě léze při zvýšené cévní permeabilitě. Trvalý centrální skotom, spojený s poklesem zrakové ostrosti vzniká při předávkování léčby a vzniku atrofie RPE v místě zásahu laserem. Asi v 2,2 % případů se popisuje vznik okluze retinální arterie po laserovém zákroku. Tato komplikace se vyskytuje v důsledku předchozí léčby onemocnění sítnice argonovým laserem (43, 44, 49). Další komplikací je vznik subretinální a nebo intraretinální hemoragie a ruptura retinálního pigmentového epitelu (60).



## 2. Cíle práce

Práce je rozdělena na retrospektivní a prospektivní studii.

Cíle retrospektivní studie:

- Zjistit účinnost transpupilární termoterapie na stabilizaci zrakové ostrosti u pacientů s juxtafoveální a subfoveální choroideální neovaskularizací při věkem podmíněné makulární degeneraci.
- Prokázat redukci prosakování z choroideální neovaskularizace po léčbě.
- Dokumentovat zmenšení edému sítnice v makule a přiložení neuroretiny a nebo RPE po léčbě

Po vyhodnocení výsledků retrospektivní části práce jsme stanovili následující cíle prospektivní části práce.

Cíle prospektivní studie:

- Prokázat po léčbě zachování NKZO – ztráta menší než 3 řádky ( 15 písmen ) na ETDRS tabuli ve srovnání se zrakovou ostroší na začátku studie.
- Prokázat zlepšení klinického nálezu spojené s inaktivací CNV po léčbě pomocí FAG a OCT.
- Stanovit průměrný počet celkových aplikací laserového záření nutných ke stabilizaci nálezu na sítnici studovaného oka
- Zjistit rozdíl v úspěšnosti léčby u okultní CNV a klasické CNV
- Zjistit vliv transpupilární termoterapie na elektrickou aktivitu fotoreceptorů zhodnocením elektroretinografie
- Zjistit vliv onemocnění a léčby na kvalitu života

### 3. Soubor pacientů a metodika

#### 3.1 Retrospektivní studie

##### 3.1.1 Soubor pacientů:

První část práce zaujímá retrospektivní studie zahrnující 52 očí 46 pacientů, léčených a sledovaných na Oční klinice FN v Hradci Králové v období od 3.3.2003 do 29.3.2007. Průměrný věk 21 mužů a 25 žen byl 75,5 let (věkové rozmezí 58 – 89 let). Sledovací dobu dokumentuje tabulka č. 1

Tab. č. 1 Sledovací doba očí

Sledovací doba	3 měsíce	6 měsíců	9 měsíců	12 měsíců	18 měsíců	2,5 roku	3 roky	3,5 roku
Počet očí	2	3	4	4	5	18	12	4

Průměrná sledovací doba byla 25,6 měsíce. Všichni pacienti měli příznaky zhoršeného vidění, metamorfopsie a klinické známky přítomnosti CNV vedoucí k VPMD s nebo bez ablace RPE prokazatelné na FAG a OCT. Vstupní nejlépe korigovaná zraková ostrost (NKZO) se pohybovala v rozmezí 0,002 – 0,667. Pacientům byla vyšetřena zraková ostrost na Snellenových optotypech a přepočítána na desetinná čísla, která jsou vhodnější pro statistické zpracování.

V diagnostice choroideální neovaskularizace a zjištění stadia onemocnění jsme dále použili vyšetření předního segmentu štěrbinovou lampou a zadního segmentu biomikroskopicky bezkontaktní čočkou. Provedli jsme barevnou fundusfotografii, změření plochy a průměru léze, FAG, v indikovaných případech i indocyaninovou

angiografii (ICG) a u každého pacienta OCT. Vstupní kritéria pro zahájení léčby byla přítomnost juxtafoveální nebo subfoveální choroideální neovaskularizace při věkem podmíněné makulární degeneraci, která vedla ke zhoršení centrální zrakové ostrosti. Při FAG, v ojedinělých případech při ICG, prokázání přítomnosti choroideální neovaskularizace. Na OCT přítomné ztluštění neuroretiny, elevace neuroretiny a nebo ablace RPE. Z celkového počtu 52 očí bylo 29 očí s okulní CNV – 55,8 % a 23 očí s klasickou CNV - 44,2 %. Mezi klasickou formu CNV jsme zařadili také pacienty s převážně klasickou CNV, která obsahuje více jak 50 % složky klasické a mezi okulní formu pacienty s minimálně klasickou CNV, která obsahuje méně jak 50 % složky klasické.

Kontraindikací k léčbě byla vlhká forma VPMD s přítomností rozsáhlé subretinální, intraretinální a nebo preretinální hemoragie, která zaujímala více než 25 % celkové plochy léze, vytvořená disciformní jizva a geografická atrofie retinálního pigmentového epitelu. Všichni pacienti potvrdili písemně souhlas s použitou léčebnou metodou.

### 3.1.2 Metodika:

Vyšetření NKZO bylo provedeno ze vzdálenosti 6 metrů na Snellenových optotypech a zraková ostrost byla korigována s použitím nejvíce vyhovujících dioptrií podle objektivní refrakce změřené autorefraktometrem. Vyšetření předního a zadního segmentu jsme provedli na štěrbinové lampě firmy Opton s použitím bezkontaktní čočky Volk Super VitreoFundus Lens po předchozí aplikaci mydriatik Mydrum, Neosynephrin-POS 10 %, coll. homatropini hydrobromid 2 %. Barevnou digitální fundusfotografií a FAG, event. ICG, jsme vyšetřili na digitální fundus kameře Zeiss FF 450 plus IR s využitím archivačního software Visupac. Optická koherenční tomografie

byla provedena u části pacientů na OCT 2, u většiny na OCT 3 Stratus s verzí software 4.0.4 od firmy Zeiss. Výsledky z obou přístrojů bylo možné porovnat. Pacienti byli ošetřeni diodovým laserem IRIDIS od firmy Quantel Medical emitující záření o vlnové délce 810 nm. Doba expozice byla 60 sekund, energie byla stanovena podle rozsahu léze. Základní parametr vycházel z klinicky ověřeného koeficientu užití energie 248 mW/mm. Během ošetření nesměly vzniknout klinické změny na sítnici. Rozsah stopy se pohyboval mezi 0,5 – 4 mm. Pro transmisi záření byla použita Goldmannova trojboká čočka s koeficientem zvětšení 0,93. Velikost laserové stopy a jejich počet byl zvolen s maximální snahou překrýt hranice CNV či zdroje prosakování. Energie použitá u sledovaných pacientů byla v rozsahu od 250 mW do 1,1 W. Laserové ošetření bylo provedeno průměrnou laserovou stopou 2,6 mm<sup>2</sup> a průměrnou energií 625 mW, u klasické CNV průměrnou stopou 2,5 mm<sup>2</sup> a energií 565 mW a u okultní CNV průměrnou stopou 2,7 mm<sup>2</sup> a energií 675 mW. Rozložení jednotlivých vyšetření ve sledovací době znázorňuje tabulka č. 2.

Tab. č. 2 Časový rozvrh vyšetření

Sledovací doba	Před léčbou	1 měs.	3 měs.	6 měs.	9 měs.	12 měs.	18 měs.	2,5 roku	3 roky	3,5 roku
NKZO	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Přední segment	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Biomikroskopie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fundusfotografie	X	X	X		X	X	X			
FAG	X		X			X				
OCT	X	X			X		X			

Při jednotlivých kontrolách byla sledována změna zrakové ostrosti, projevy eventuálních komplikací na předním a zadním očním segmentu, zmenšení exsudace na OCT a redukce prosakování z CNV na FAG. V případech, kdy byla zjištěna menší než 50 % redukce exsudace z CNV, nebyla patrná resorpce tekutiny a přiložení elevované neuroretiny a nebo RPE na OCT a nebo byl pokračující pokles ZO, bylo provedeno opakování léčby.

Výsledky měření v různých časových intervalech byly v jednotlivých skupinách zhodnoceny s použitím neparametrického statistického testu Wilcoxon Signed Ranks test. Srovnání výsledků měření jednotlivých vyšetření mezi skupinami s okulní a klasickou CNV bylo provedeno s použitím Kruskal – Wallisova testu. Neparametrické statistické testy byly použity pro nehomogenní rozložení výsledných měření.

### 3.2. Prospektivní studie

#### 3.2.1 Soubor pacientů

Druhou část práce tvoří prospektivní studie, kterou jsme provedli na stejném pracovišti s využitím poznatků z předchozí retrospektivní studie. Do prospektivní studie bylo k léčbě zařazeno 40 očí 39 pacientů. Průměrný věk 11 mužů a 28 žen byl 74,6 let (věkové rozmezí 52 - 88 let ). Sledovací dobu u jednotlivých pacientů znázorňuje tabulka č. 3

Tab. č. 3 sledovací doba očí

Sledovací doba	3 měsíce	6 měsíců	9 měsíců	12 měsíců	18 měsíců
Počet očí	1	5	11	15	8

Průměrná doba sledování byla 11,4 měsíce. Okultní CNV byla přítomna u 16 očí (40 %), klasická u 24 očí (60 %). Mezi klasickou formu CNV jsme zařadili také pacienty s převážně klasickou CNV a mezi okultní formu pacienty s minimálně klasickou CNV. Pacienti byli zařazeni do studie při splnění následujících vstupních kritérií. Věk pacientů nesměl být nižší 50 let, zhoršení nejlépe korigované zrakové ostrosti bylo způsobeno okultní nebo klasickou subfoveální nebo juxtafoveální choroideální neovaskularizací při věkem podmíněné makulární degeneraci. V klinickém nálezů nebyla přítomna geografická atrofie RPE, disciformní jizva nebo subretinální, intraretinální a nebo preretinální hemoragie tvořící více než 25 % plochy léze. Pacient nesměl být alergický na fluorescein a musel souhlasit s pravidelným docházením na Oční kliniku FN v Hradci Králové v průběhu probíhání studie. Na rozdíl od retrospektivní studie nebyli zařazeni do studie pacienti se zrakovou ostroší lepší než 0,5 a horší než 0,0625. Léčené oko nesmělo mít v minulé době makulu ošetřenou laserem, v posledních 6 měsících pacient nepodstoupil intravitreální aplikaci preparátu do léčeného oka, neměl klinické známky přítomnosti CNV při jiném onemocnění.

Pro srovnání jsme sledovali NKZO celkem 10 očí 10 pacientů s vlhkou formou VPMD v časovém rozmezí 9-18 měsíců, u kterých jsme neprovedli žádnou léčbu. Průměrný věk 7 žen a 3 mužů byl 72, 8 let (věkové rozmezí 65 – 81 let). Kritéria pro zařazení do kontrolní skupiny byla přítomnost juxtafoveální nebo subfoveální klasické nebo okultní choroideální neovaskularizace zhoršující zrakovou ostrost. U tří očí jsme zjistili okultní typ CNV, u sedmi očí klasický typ. Nález byl prokázán pomocí FAG a OCT.

### 3.2.2 Metodika

NKZO byla vyšetřena pomocí modifikované ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) tabule od firmy Lighthouse Low Vision Produkt, určené pro vyšetření ze vzdálenosti 1, 2 nebo 4 metrů. Vzhledem k dispozici vyšetřovací místnosti bylo provedeno vyšetření ze vzdálenosti 2 metrů. Tyto tabule umožňují vyšetření ZO nejen na celé řádky, ale také na počet přečtených písmen. Výhodou oproti Snellenovým optotypům je logaritmická progresse velikosti písmen, mezer mezi písmeny a vzdálenosti mezi řádky. V každém řádku je stejný počet písmen a výslednou zřakovou ostrost lze jednoduše konvertovat do logaritmické stupnice. Vyšetření na ETDRS tabulích umožňuje lepší srovnání výsledků se zahraničními pracemi a multicentrickými klinickými studii (13).

Pro zjištění efektu TTT na funkci fotoreceptorů byly vyšetřovací metody v prospektivní části práce rozšířeny o zábleskovou elektroretinografii. Technické vybavení pro provedení ERG zahrnovalo celoplošný stimulátor SN 0303, kontrolní stanici 2503 SN 198, Grassův zesilovač PS33 a fotostimulátor SN 21T43M (LKC Technologies, USA). Záblesková (klasická) elektroretinografie (ERG) poskytuje záznam celkového elektrického potenciálu sítnice po fotostimulaci difúzním světlem, snímáním aktivity sítnicových neuronů z povrchu rohovky. Mezinárodní společnost pro klinickou elektrofyziologii zraku (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, ISCEV) stanovila tzv. standardizovaný protokol pro zábleskovou elektroretinografii (37, 38), který má za úkol sjednotit podmínky pro snímání standardního, zábleskového ERG a umožnit tak porovnávání výsledků z jednotlivých mezinárodních laboratoří. Jádrem směrnic je jednak nutnost použití perimetrické kopule (Ganzfeld) pro celosítnicový osvit homogenním osvětlením vnitřního povrchu kopule produkovaným diodami emitujícími světlo (LED; light emitted diodes) nebo xenonovou

výbojkou a jednak definice tzv. standardního záblesku (SZ), kterým má být krátkodobý světelný stimulus trvající maximálně 5 ms, tedy kratší než integrační čas obou typů fotoreceptorů. Intenzita SZ (v jasové energii na metr čtverečný) na vnitřním povrchu kopule se má pohybovat v rozmezí 1,5 až 3,0 cd s m<sup>-2</sup>. Elektroretinogramy jsou zesíleny, registrovány a vyhodnocovány počítačem, v průběhu vyšetření prezentovány na obrazovce a poté vytištěny. Protokolem je stanoveno pět standardních odpovědí snímaných pro účely klinické praxe (37, 38). Registrace začíná za skotopických podmínek na oku adaptovaném na tmu snímáním tyčinkové odpovědi, získané použitím SZ zeslabeného asi 300x předsunutím neutrálního filtru o hodnotě 2,5 log jednotek před xenonovou výbojkou s minimálním interstimulačním intervalem mezi záblesky 2 s. Následují maximální tyčinkovo-čipková odpověď a oscilační potenciály (OP) při použití SZ a s interstimulačním intervalem 10 a 15 s. Vyšetření pokračuje za fotopických podmínek na oku adaptovaném na světlo snímáním čipkové odpovědi a odpovědi na rychle se opakující stimuly (tzv. flikr) s frekvencí 30 Hz (30 záblesků za sekundu), které jsou postupně vygenerovány také s použitím SZ. Interstimulační interval pro čipkovou odpověď je přinejmenším 0,5 s. Flikr s frekvencí 30 Hz je čistou čipkovou odpovědí, neboť tyčinky nejsou schopny reagovat na tak vysokou frekvenci stimulů. Vyšetření pacienta začíná jeho adaptací na tmu trvající nejméně 20 minut, která je nutná pro dosažení relativně stabilních fyziologických podmínek a maximálních skotopických odpovědí. Zornice jsou současně arteficiálně maximálně dilatovány k zabránění jejich konstriktce při záblescích a k zajištění dopadu maximálního množství světla na sítnici. Poté jsou ve tmě při osvětlení červeným světlem aplikovány elektrody. Existuje několik typů aktivních elektrod, snímajících elektrickou aktivitu sítnice z povrchu oka. Nejčastěji používanými jsou Dawsonovy-Trickovy-Litzkowovy (DTL) vláknové pokovené elektrody umístěné v dolním fornixu nebo rohovkové elektrody typu



kontaktních čoček (Burianovy-Allenovy). Lokální anestezie je nutná pouze pro elektrody typu kontaktních čoček. Kožní pozlacené referenční elektrody jsou umístěny na spánku odpovídajícího oka a zemnicí elektrody na ušním lalůčku nebo na čele po důkladném odmaštění kůže abrazivní pastou a aplikaci vodivé pasty ke snížení jejího odporu. Při přechodu k fotopické části vyšetření jsou pacienti adaptováni na osvětlení o jasů nejméně 17 až 34 cd m<sup>-2</sup> po dobu nejméně 10 minut, což je nezbytné pro potlačení aktivity tyčinek a získání stabilních a reprodukovatelných čípkových odpovědí. Při vyšetření je obvykle přítomen fixační bod, není ale podmínkou. Záblesková elektroretinografie před laserovým zákrokem byla provedena u 16 pacientů, z toho u 9 s klasickou CNV a u 7 s okultní CNV. Kontrolní vyšetření bylo uskutečněno u 15 pacientů v průměrné době 10 měsíců (rozmezí 6 – 15 měsíců). Jeden pacient se na kontrolní vyšetření nedostavil.

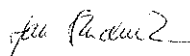
Ve skupině sedmnácti pacientů jsme dotazníkovou metodou zjišťovali subjektivní vnímání změn po léčbě. Hodnocení kvality zrakových funkcí bylo provedeno pomocí upraveného dotazníku, který vychází z dotazníku VF 16. Pacientům byl dán dotazník k vyplnění před léčbou a v průměru za 12 měsíců po léčbě. Dotázaní odpovídali celkem na osm otázek, ve kterých hodnotili možnosti vykonávat běžné každodenní činnosti (obr. 6).

Vážená paní, vážený pane,  
dovoluji Vám požádat o vyplnění dotazníku, týkajícího se hodnocení subjektivního výsledku transpupilární termoterapie při léčbě věkem podmíněné makulární degenerace.  
Dotazník zahrnuje 8 otázek zabývajících se možností vykonávat běžné každodenní činnosti před výkonem a rok po provedení výkonu.  
Hodnocení je jednoduché – v prvním sloupci zaškrtněte číslici od 0...4 dle možnosti vykonávat danou aktivitu před transpupilární termoterapií, ve druhém sloupci opět zaškrtněte číslici dle možnosti vykonávat tutéž aktivitu po provedení laserového zákroku.  
Pokud nemůžete danou činnost vykonávat z jiného důvodu, než jsou oční obtíže, proškrtněte řádek a pokud lze, poznamenejte stručně důvod.

Stupeň 0 : nemožnost činnost vykonávat  
Stupeň 1: velké omezení ve výkonu činnosti  
Stupeň 2: střední obtíže při vykonávání činnosti  
Stupeň 3: mírné omezení ve výkonu činnosti  
Stupeň 4: bez omezení ve vykonávání činnosti

Jméno		před transpupilární termoterapií	rok po transpupilární termoterapií
Příjmení			
1. otázka	možnost žít samostatně - orientace v domácnosti	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
2. otázka	možnost uvařit si	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
3. otázka	možnost vykonávat ruční práce, kutilství - zahrada, dílna	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
4. otázka	možnost čtení novin a knih	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
5. otázka	sledování televize	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
6. otázka	rozeznávání lidí v okolí	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
7. otázka	rozeznávání schodů, okraje chodníku	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
8. otázka	možnost řízení auta	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	vyplnění dotazníku	samostatně	s pomocí

Děkujeme za vyplnění dotazníku. MUDr. Jan Studnička



Obr. č. 6 Dotazník subjektivního hodnocení pooperačního stavu

Otázka číslo 8 nebyla zahrnuta do konečného hodnocení, protože většina dotázaných neřídila motorové vozidlo již před vznikem obtíží souvisejících se sledovaným onemocněním.

Ostatní vyšetření se shodovala s metodami použitými v retrospektivní části práce. Pacienti byli ošetřeni stejným způsobem jako v první části práce. Časové schéma předoperačního a pooperačních vyšetření ukazuje tab. č. 4

Tab. č. 4 Časový harmonogram vyšetření

Sledovací doba	1 měsíc	3 měsíce	6 měsíců	9 měsíců	12 měsíců	18 měsíců
NKZO	X	X	X	X	X	X

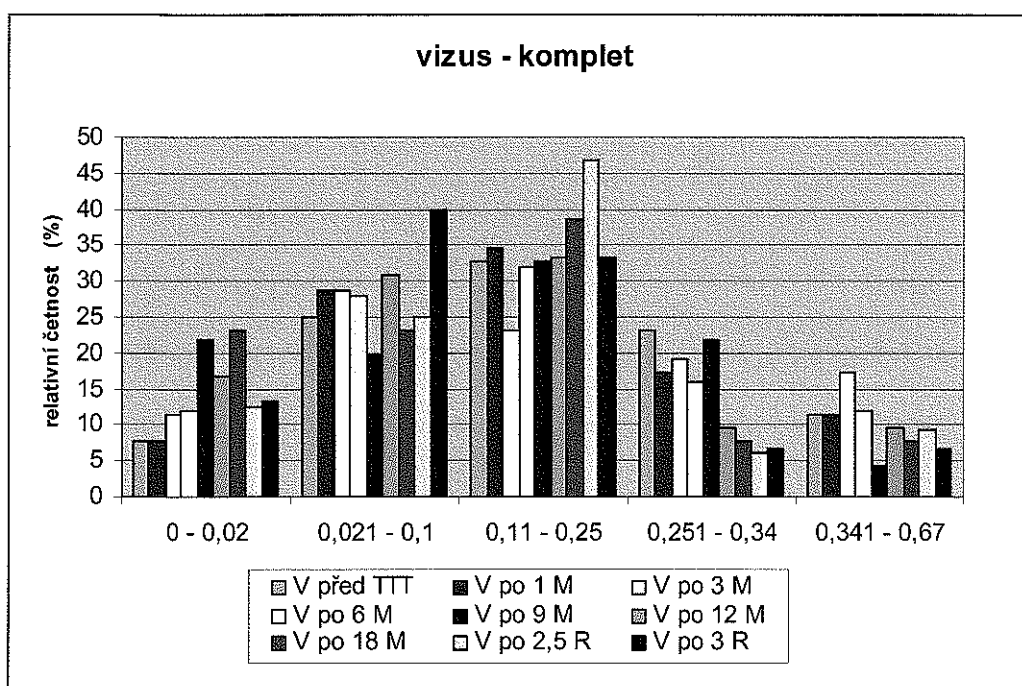
Přední segment	X	X	X	X	X	X
Biomikroskopie	X	X	X	X	X	X
Fundusfotografie	X	X	X	X	X	X
FAG		X			X	
OCT	X			X		X

Stejně jako v první skupině byla transpupilární termoterapie opakována u pacientů, kdy byla zjištěna menší než 50 % redukce exsudace z CNV, nebyla patrná dostatečná resorpce tekutiny a přiložení elevované neuroretiny a nebo RPE na OCT a byl pokračující pokles NKZO v době minimálně 12 týdnů po provedeném laserovém ošetření. Léčba nebyla opakována pokud NKZO poklesla pod hodnotu 20/500, makulární léze se přeměnila v disciformní jizvu, vyskytly se nežádoucí účinky léčby, které si vyžádaly její ukončení nebo se pacient rozhodl v léčbě nepokračovat. Ke zjištění statistické významnosti a srovnání parametrů v jednotlivých časových periodách byl použit Wilcoxon Signed Ranks test, pro porovnání výsledků podskupin souborů mezi sebou byl použit Kruskal – Wallisův test. Ve statistickém rozboru byla výsledná zraková ostrost z ETDRS tabulí přepočtena pro snazší zpracování a porovnání na desetinná čísla.

## 4. Výsledky

### 4.1. Výsledky retrospektivní studie

V retrospektivní studii byl hodnocen výsledek nejlépe korigované zrakové ostrosti, FAG a OCT u 52 očí 46 pacientů léčených TTT a v jednotlivých podskupinách podle typu choroideální neovaskularizace. Graf č. 1 znázorňuje zrakovou ostrost u všech pacientů před léčbou a v určených časových obdobích po léčbě.



Graf č. 1: Nejlépe korigovaná zraková ostrost před léčbou a po léčbě u všech pacientů

Zlepšení, stabilizaci nebo zhoršení výsledné NKZO ve sledovacích obdobích dokumentuje tab. č. 5

Tab. č. 5 Výsledná NKZO souboru pacientů ve sledovaných časových obdobích po léčbě

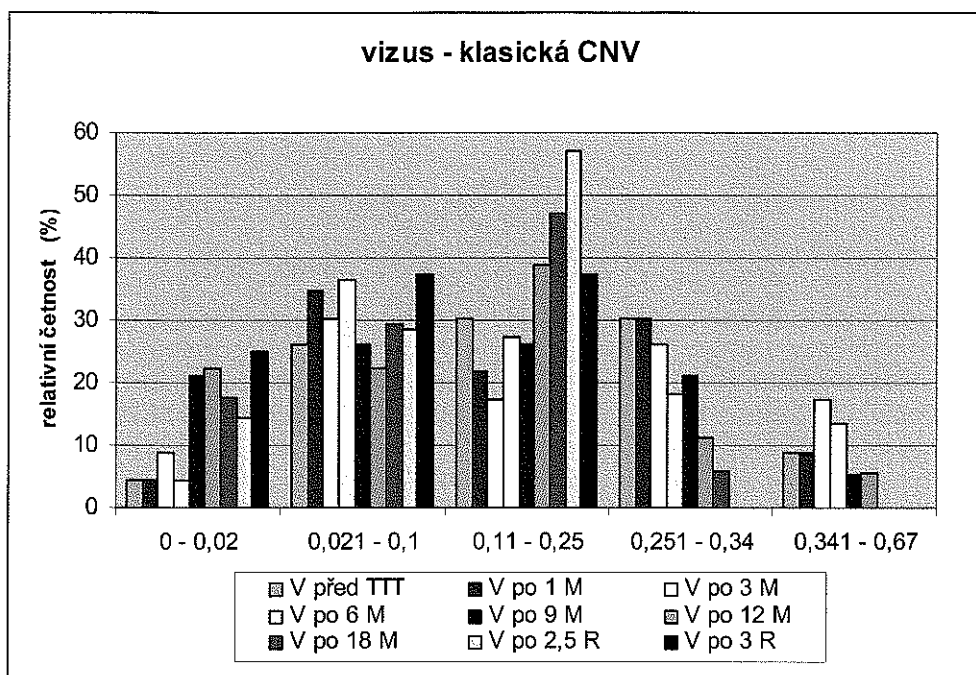
Sledovací doba	1 měsíc	6 měsíců	12 měsíců	18 měsíců	2,5 roku	3 roky
Zlepšení NKZO	2 % očí	2 % očí	2,4 % očí	2,6 % očí	3,1 % očí	6,7 % očí
Stabilizace NKZO	96 % očí	88 % očí	76,2 % očí	66,7 % očí	75 % očí	60 % očí
Zhoršení NKZO	4 % očí	10 % očí	21,4 % očí	30,7 % očí	21,9 % očí	33,3 % očí

Jako stabilizaci jsme hodnotili zrakovou ostrost stejnou nebo o dva řádky horší či lepší ve srovnání se zrakovou ostroostí před léčbou. Zhoršení znamenalo pokles zrakové ostroosti o tři a více řádků Snellenových optotypů. Výsledky NKZO v podskupině udává tab. č. 6

Tab. č. 6 Sledovací doba očí s klasickou CNV

Sledovací doba	1 měsíc	6 měsíců	12 měsíců	18 měsíců	2,5 roku	3 roky
Zlepšení NKZO	0 %	4,6 %	0 %	0 %	0 %	0 % očí
Stabilizace NKZO	100 %	86,4 %	75 %	70,6 %	87,5 %	50 % očí
Zhoršení NKZO	0 %	9 %	25 %	29,4 %	12,5 %	50 % očí

Grafické znázornění výsledků NKZO u pacientů s klasickou CNV zobrazuje graf č. 2



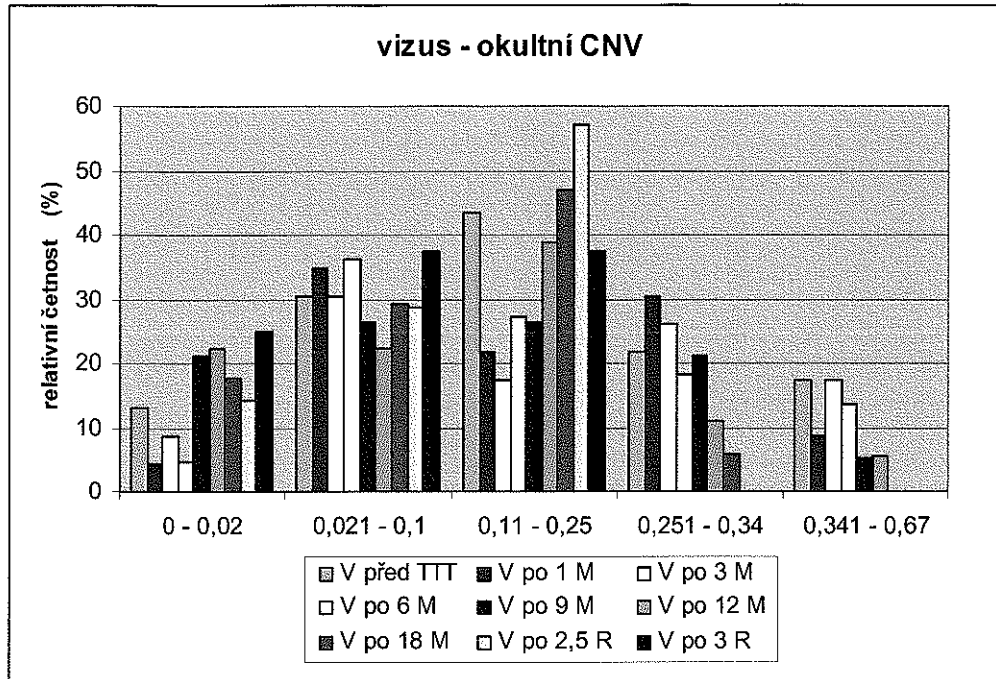
Graf č. 2: NKZO u pacientů s klasickou CNV před a po léčbě

Výsledky NKZO v podskupině dokumentuje tab. č. 7

Tab. č. 7 Výsledná NKZO u pacientů s okultní CNV

Sledovací doba	1 měsíc	6 měsíců	12 měsíců	18 měsíců	2,5 roku	3 roky
Zlepšení NKZO	3,5 %	0 %	3,9 %	4,6 %	6,3 %	11,1 % očí
Stabilizace NKZO	89,6 %	89,3 %	76,9 %	63,6 %	62,5 %	66,7 % očí
Zhoršení NKZO	6,9 %	10,7 %	19,2 %	31,8 %	31,2 %	22,2 % očí

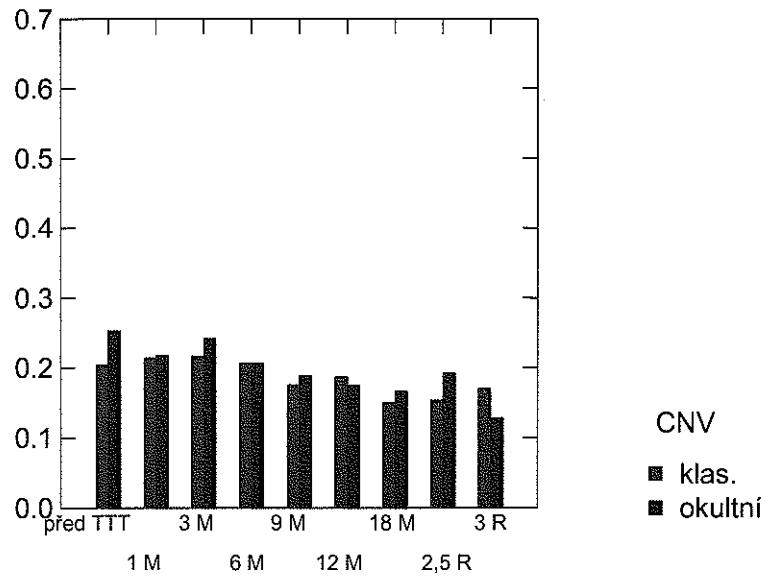
Změny zrakové ostrosti v průběhu léčby v podskupině s okultní CNV dokumentuje graf č. 3.



Graf č. 3: NKZO u pacientů s okultní CNV před a po léčbě

Výsledky nejlépe korigované zrakové ostrosti klasické a okultní CNV v čase zobrazuje graf č. 4

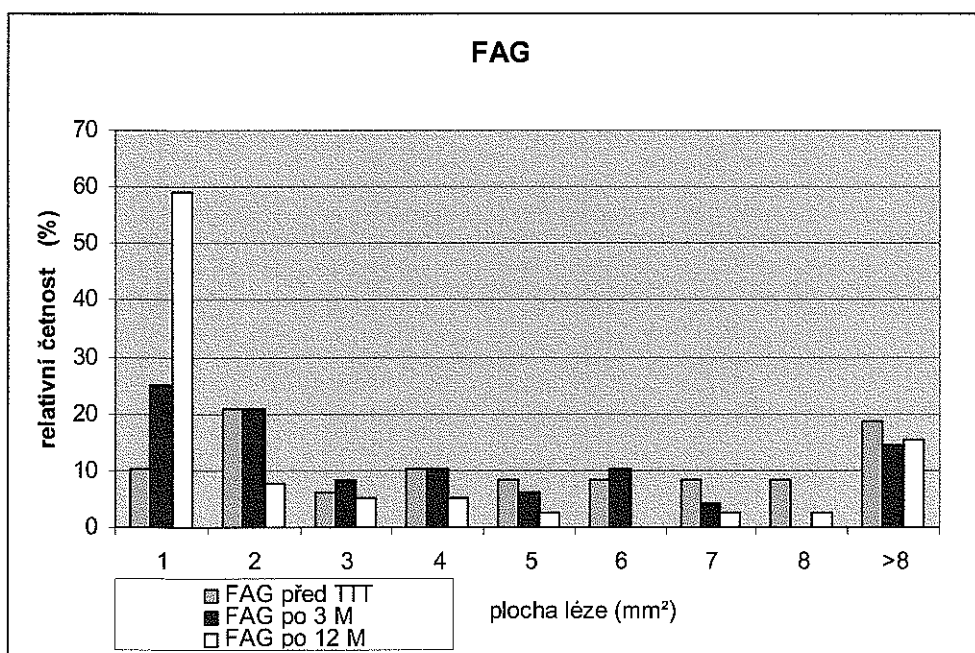
Vizus



Graf č. 4 Nejlépe korigovaná zraková ostrost pacientů s klasickou a okultní CNV

V průběhu sledování jsme pozorovali mírně se zvyšující procento zlepšení zrakové ostrosti, procento stabilizace se mírně snižovalo při zvyšování skupiny se zhoršením zrakové ostrosti. Prokázali jsme zlepšení zrakové ostrosti nebo zhoršení o méně než tři řádky u 2/3 léčených očí ve sledovací době tří let. Dosažené výsledky nebyly statisticky signifikantní.

Změny exsudace CNV prokazatelné na FAG znázorňuje graf č. 5. Před ošetřením byl medián 4,29 mm<sup>2</sup> ( Q<sub>0,25</sub> 1,56 mm<sup>2</sup> - Q<sub>0,75</sub> 7,49 mm<sup>2</sup> ), tři měsíce po ošetření 2,56 mm<sup>2</sup> ( Q<sub>0,25</sub> 1,01 mm<sup>2</sup> - Q<sub>0,75</sub> 5,16 mm<sup>2</sup> ), dvanáct měsíců po ošetření 0,59 mm<sup>2</sup> ( Q<sub>0,25</sub> 0 mm<sup>2</sup> - Q<sub>0,75</sub> 3,43 mm<sup>2</sup> ). Regrese nálezu a snížení až vymizení extravazace barviva z CNV bylo prokazatelné v 64,6 % ( p = 0,006) po třech měsících léčby a v 79,5 % ( p ≤ 0,001) po 12 měsících léčby. Zlepšení bylo statisticky významné.

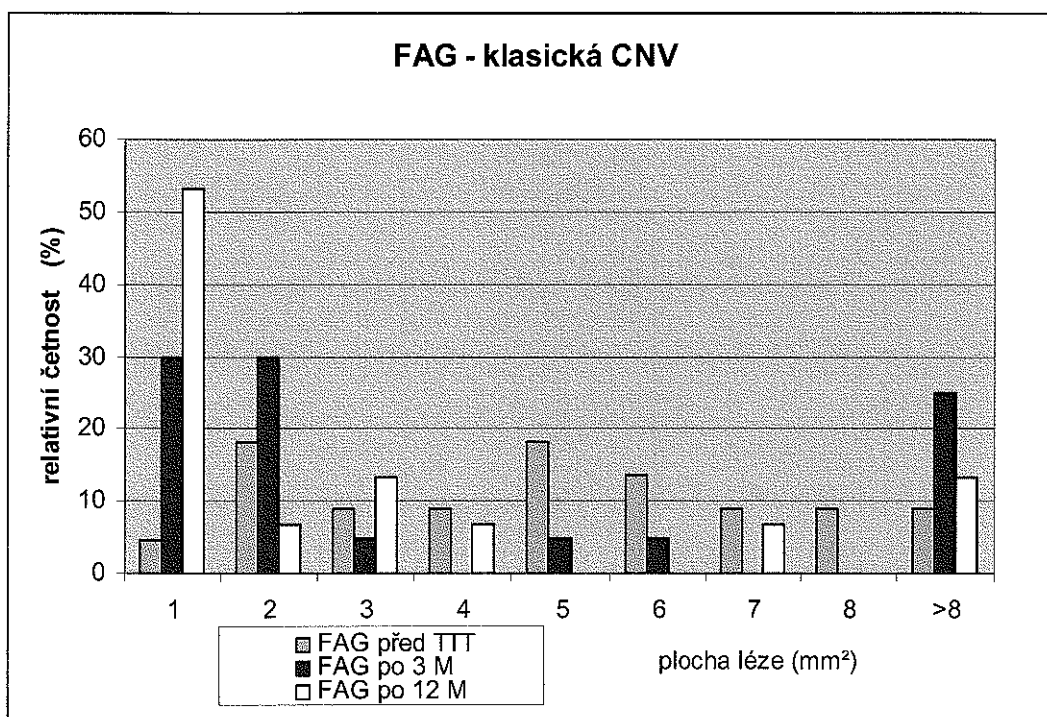


Graf č. 5: FAG před léčbou , 3 a 12 měsíců po léčbě

Exsudace prokazatelná na FAG ve skupině s klasickou CNV měla před ošetřením medián 4,34 mm<sup>2</sup> ( Q<sub>0,25</sub> 2,82 mm<sup>2</sup> - Q<sub>0,75</sub> 6,27 mm<sup>2</sup> ), tři měsíce po ošetření medián 1,48 mm<sup>2</sup> ( Q<sub>0,25</sub> 0,83 mm<sup>2</sup> - Q<sub>0,75</sub> 6,52 mm<sup>2</sup> ). Dvanáct měsíců po ošetření byl

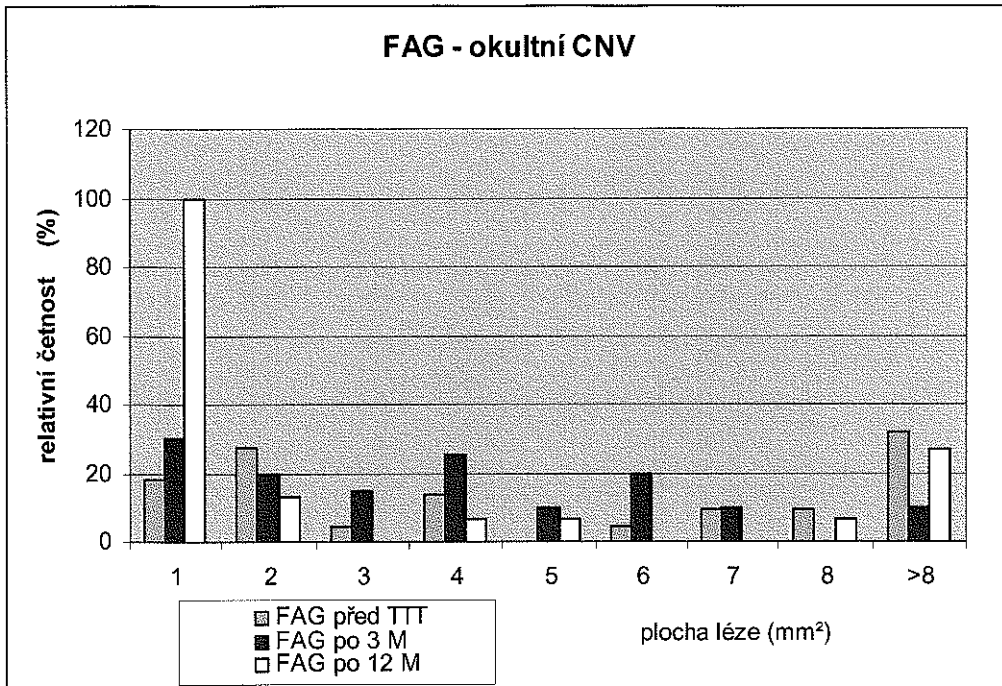


medián 0,59 mm<sup>2</sup> ( Q<sub>0,25</sub> 0 mm<sup>2</sup> - Q<sub>0,75</sub> 2,95 mm<sup>2</sup> ). Regrese nálezu a snížení až vymizení extravazace barviva z CNV bylo prokazatelné v 75 % (p = 0,179) tři měsíce po léčbě a v 73,3 % (p = 0,109) po 12 měsících léčby a nebyla statisticky významná. Změny velikosti exsudace v průběhu léčby ukazuje graf č. 6.



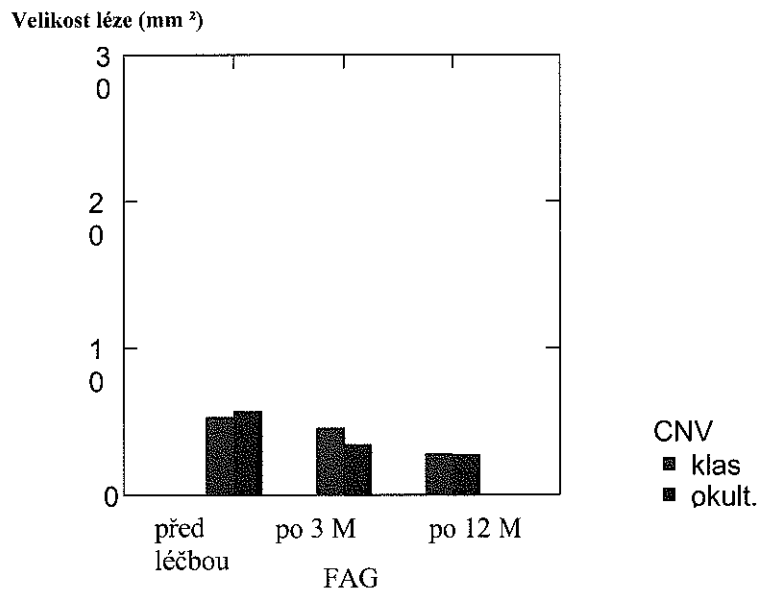
Graf č. 6: FAG u pacientů s klasickou CNV před a po léčbě

Změny velikosti exsudace prokazatelné na FAG v průběhu léčby v podskupině s okultní CNV ukazuje graf č. 7. Před ošetřením byl medián 3,86 mm<sup>2</sup> ( Q<sub>0,25</sub> 1,37 mm<sup>2</sup> - Q<sub>0,75</sub> 8,23 mm<sup>2</sup> ), tři měsíce po ošetření 3,36 mm<sup>2</sup> ( Q<sub>0,25</sub> 1,32 mm<sup>2</sup> - Q<sub>0,75</sub> 5,05 mm<sup>2</sup> ). Dvanáct měsíců po ošetření byl medián 0,4 mm<sup>2</sup> ( Q<sub>0,25</sub> 0 mm<sup>2</sup> - Q<sub>0,75</sub> 3,93 mm<sup>2</sup> ). Regrese nálezu a snížení až vymizení extravazace barviva z CNV bylo prokazatelné v 57,1 % (p = 0,021) tři měsíce po léčbě a v 83,3 % (p = 0,001) po 12 měsících léčby. Zlepšení nálezu rok po léčbě bylo statisticky významné.



Graf č. 7: FAG u pacientů s okultní CNV před a po léčbě

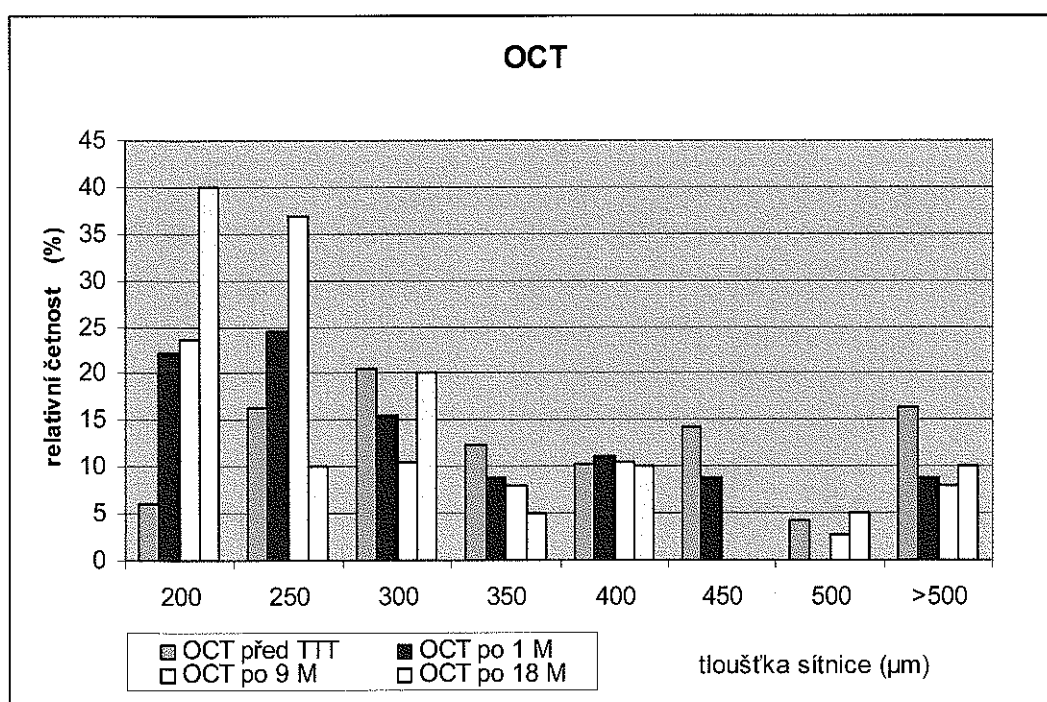
Výsledky velikosti ošetřené léze klasické a okultní CNV prokazatelné na FAG ukazuje graf. č. 8.



Graf č. 8 Úspěšnost laserového ošetření v podskupinách s okultní a klasickou CNV prokazatelná FAG

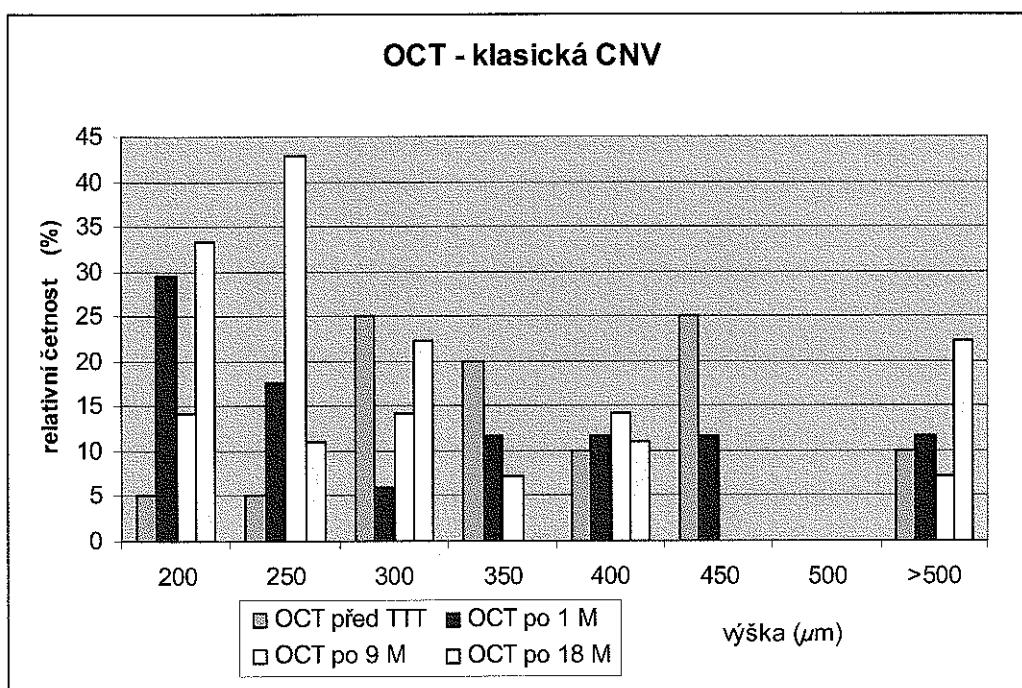
Při sledování změn po laserovém ošetření na sítnici pomocí FAG jsme prokázali postupné zmenšování prosakování z patologické léze. Zmenšení plochy choroideální neovaskularizace bylo tři měsíce ( $p = 0,021$ ) a rok po léčbě statisticky signifikantní ( $p = 0,001$ ) a to v celkovém souboru a v podskupině s okultní CNV.

Tloušťka sítnice zjištělná na OCT, kterou znázorňuje graf č. 9, měla u pacientů před ošetřením medián  $315 \mu\text{m}$  ( $Q_{0,25} 265 \mu\text{m} - Q_{0,75} 437 \mu\text{m}$ ), měsíc po operaci byl medián  $269 \mu\text{m}$  ( $Q_{0,25} 215 \mu\text{m} - Q_{0,75} 366 \mu\text{m}$ ), devět měsíců po ošetření měla tloušťka sítnice medián  $218 \mu\text{m}$  ( $Q_{0,25} 203 \mu\text{m} - Q_{0,75} 310 \mu\text{m}$ ), osmnáct měsíců po ošetření byl medián  $257 \mu\text{m}$  ( $Q_{0,25} 186 \mu\text{m} - Q_{0,75} 344 \mu\text{m}$ ). Regrese edému neuroretiny, ablace neuroretiny a nebo RPE byla prokázána na OCT v 71,1 % ( $p \leq 0,001$ ) měsíc po léčbě, v 76,3 % ( $p \leq 0,001$ ) devět měsíců po léčbě a v 79 % ( $p = 0,012$ ) 18 měsíců po léčbě. Zlepšení bylo statisticky významné.



Graf č. 9: OCT před, měsíc, 9 měsíců a 18 měsíců po léčbě

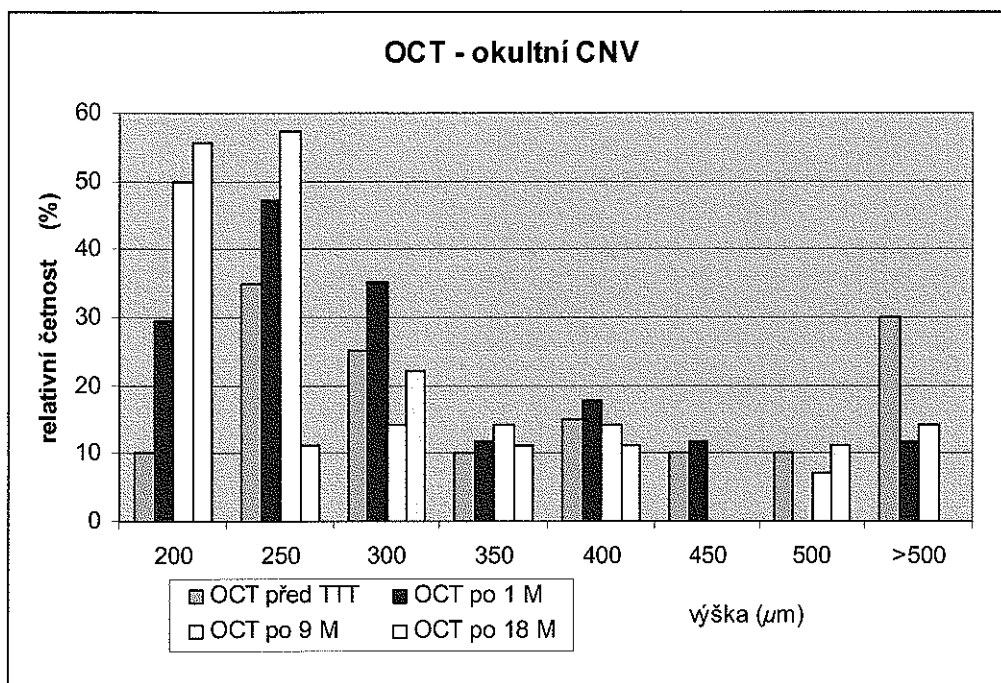
Tloušťka sítnice prokazatelná na OCT, kterou ukazuje graf č. 10, měla v podskupině s klasickou CNV medián 321  $\mu\text{m}$  ( $Q_{0,25}$  291  $\mu\text{m}$  -  $Q_{0,75}$  415  $\mu\text{m}$ ), měsíc po ošetření medián 256  $\mu\text{m}$  ( $Q_{0,25}$  200  $\mu\text{m}$  -  $Q_{0,75}$  374  $\mu\text{m}$ ). Devět měsíců po ošetření byl medián tloušťky sítnice 218  $\mu\text{m}$  ( $Q_{0,25}$  208  $\mu\text{m}$  -  $Q_{0,75}$  327  $\mu\text{m}$ ), osmnáct měsíců po ošetření měla tloušťka sítnice medián 285  $\mu\text{m}$  ( $Q_{0,25}$  200  $\mu\text{m}$  -  $Q_{0,75}$  354  $\mu\text{m}$ ). Regrese edému neuroretiny, ablace neuroretiny a nebo RPE byla prokázána na OCT v 70,6 % ( $p = 0,005$ ) měsíc po léčbě, v 68,8 % ( $p = 0,075$ ) devět měsíců po léčbě a v 66,7 % ( $p = 0,208$ ) osmnáct měsíců po léčbě. Zlepšení po prvním měsíci bylo statisticky významné.



Graf č. 10: OCT u pacientů s klasickou CNV před a po léčbě

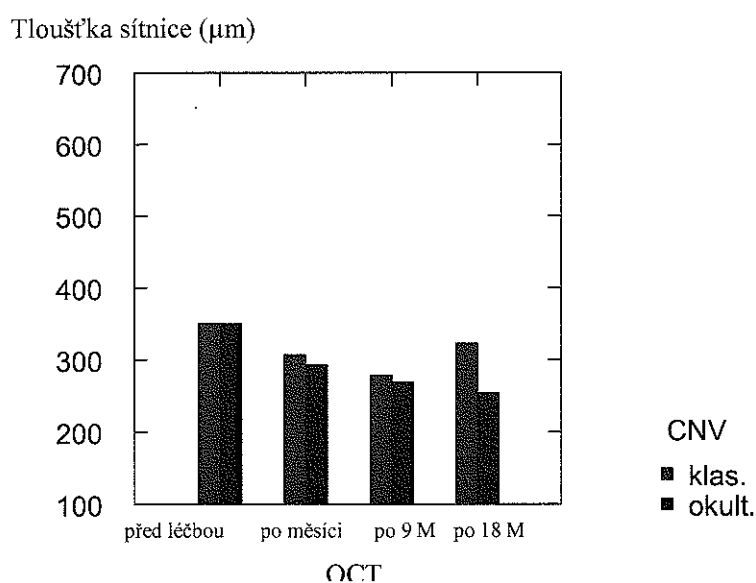
Tloušťka sítnice měla u podskupiny s okultní CNV před ošetřením medián 315  $\mu\text{m}$  ( $Q_{0,25}$  234  $\mu\text{m}$  -  $Q_{0,75}$  460  $\mu\text{m}$ ). Měsíc po ošetření byl medián 274  $\mu\text{m}$  ( $Q_{0,25}$  216  $\mu\text{m}$  -  $Q_{0,75}$  321  $\mu\text{m}$ ). Devět měsíců po léčbě byl medián tloušťky sítnice 226  $\mu\text{m}$  ( $Q_{0,25}$  195  $\mu\text{m}$  -  $Q_{0,75}$  307  $\mu\text{m}$ ), osmnáct měsíců po ošetření byl 234  $\mu\text{m}$  ( $Q_{0,25}$  173  $\mu\text{m}$  -  $Q_{0,75}$  314  $\mu\text{m}$ ), jak ukazuje graf č. 11. Regrese edému neuroretiny, ablace neuroretiny a nebo

RPE byla prokázána na OCT v 71,4 % ( $p = 0,004$ ) měsíc po léčbě, v 75 % ( $p = 0,002$ ) devět měsíců po léčbě a v 90 % ( $p = 0,022$ ) osmnáct měsíců po léčbě. Zlepšení bylo statisticky významné.



Graf č. 11: OCT u pacientů s okultní CNV před a po léčbě

Výsledky velikosti ošetřené léze klasické a okultní CNV prokazatelné na OCT ukazuje graf. č. 12



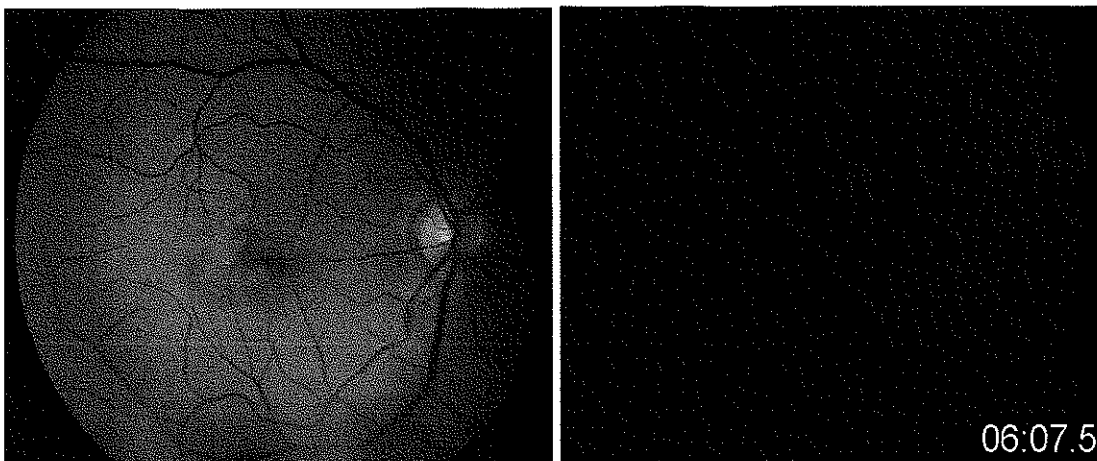
Graf č. 12 Tloušťka sítnice u okultní a klasické CNV

Tloušťka sítnice v makule prokazatelná na OCT se po laserovém ošetření snižuje, nejvyšší pokles je prokazatelný první a devátý měsíc po ošetření. V další sledovací době se tloušťka sítnice udržuje na podobných hodnotách, osmnáct měsíců po ošetření se mírně zvyšuje, ale nevrací se k hodnotám před léčbou. Toto zvýšení je výraznější v podskupině s klasickou CNV. Zmenšení edému v makule prokazatelné na OCT je statisticky signifikantní měsíc ( $p = 0,004$ ), 9 měsíců ( $p = 0,002$ ) i 18 měsíců ( $p = 0,022$ ) po ošetření v celkovém souboru a v podskupině s okultní CNV. V podskupině s klasickou CNV je statisticky signifikantní pouze měsíc po léčbě ( $p = 0,005$ ).

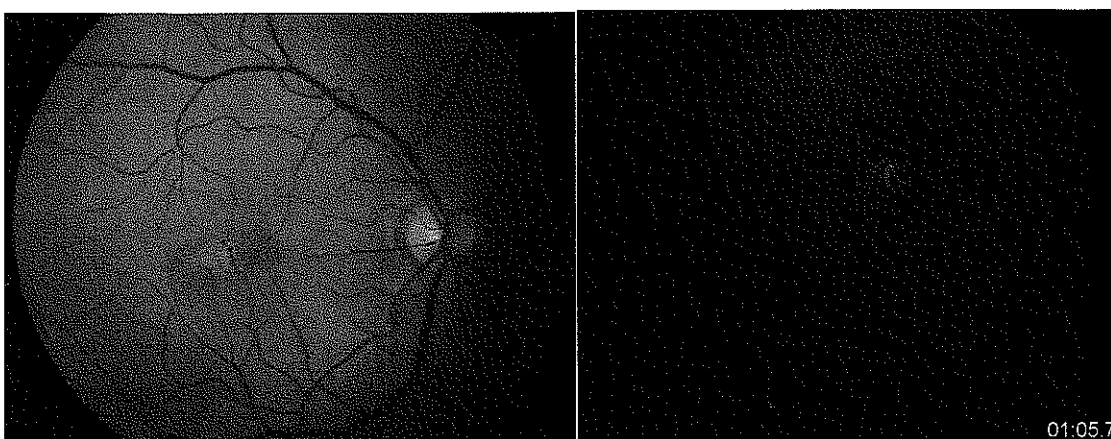
Při porovnání výsledků léčby u klasické a okultní choroideální neovaskularizace jsme v retrospektivní části práce nezjistili statisticky významný rozdíl ani ve výsledné zrakové ostrosti, ani ve snížení exsudace z patologické léze prokazatelné na FAG, ani ve snížení tloušťky sítnice v makule prokazatelné na OCT.

TTT jsme opakovali v 16 případech (30,8 %). Okultní CNV mělo 11 očí, klasickou CNV 5 očí. Při opakovaném zákroku byla použita energie většinou o 10 % vyšší ve srovnání s předchozím zákrokem. V průběhu sledování jsme zjistili určitý stupeň atrofie RPE v celé skupině u 28 očí (53,8 %), obě podskupiny byly zastoupeny rovnoměrně. Ohraničenou chorioretinální atrofii korespondující s laserovou stopou jsme pozorovali celkem v 10 případech (19,2 %), z nichž polovina měla okultní a druhá polovina klasickou CNV. Komplikace v průběhu ošetření jsme nepozorovali u žádného pacienta.

Klinické změny u exsudativní formy VPMD 2,5 roku po léčbě ukazují obrázky č. 7 a, b, 8 a, b.



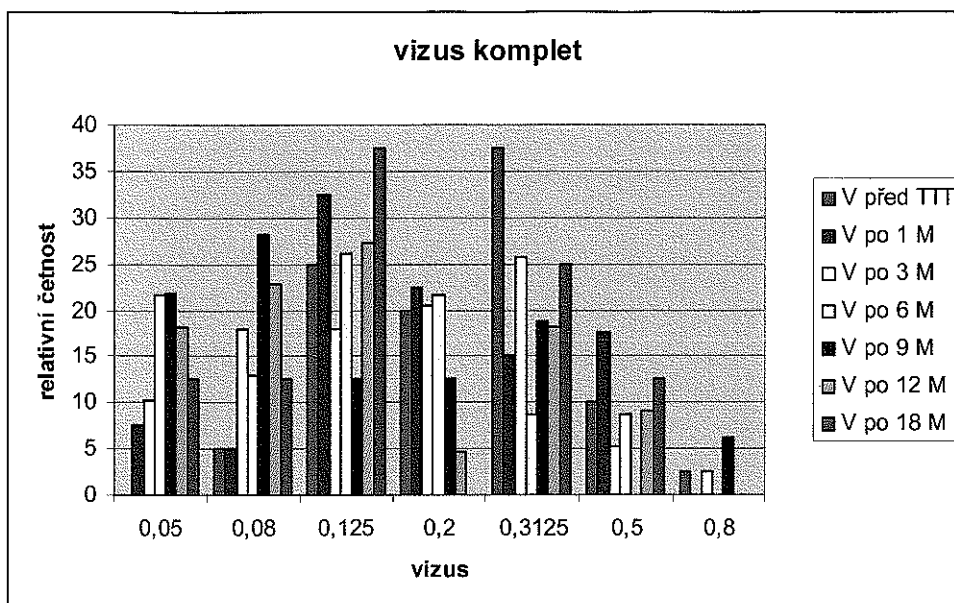
Obr. 7 a, b: Barevná fundusfotografie a FAG před léčbou



Obr. 8 a, b: Barevná fundusfotografie a FAG po léčbě.

#### 4.2 Výsledky prospektivní studie

Léčili a hodnotili jsme celkem 40 očí 39 pacientů, 28 žen a 11 mužů s projevy vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace, ve sledovací době od 26.7.04 do 5.4.07. Graf č. 13 znázorňuje nejlépe korigovanou zrakovou ostrost všech pacientů před léčbou a v určených časových obdobích po léčbě.



Graf č. 13: NKZO pacientů s vlhkou formou VPMD před a po léčbě

Zlepšení, stabilizaci nebo zhoršení výsledné NKZO ve sledovacích obdobích dokumentuje tab. č. 8

Tab. č. 8 Výsledná NKZO celé skupiny nemocných

Sledovací doba	1 měsíc	6 měsíců	9 měsíců	12 měsíců	18 měsíců
Zlepšení NKZO	5 %	8,7 %	6,3 %	13,7 %	25 % očí
Stabilizace NKZO	75 %	52,2 %	37,5 %	40,9 %	37,5 % očí
Zhoršení NKZO	20 %	39,1 %	56,2 %	45,4 %	37,5 % očí

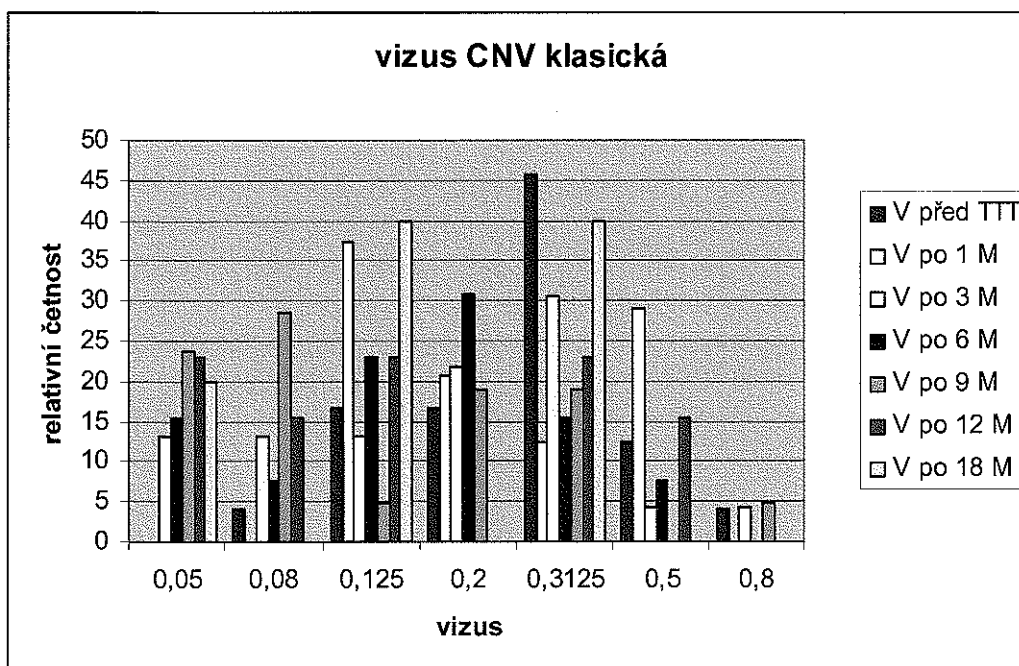
Za stabilizaci jsme považovali zrakovou ostrost stejnou nebo o dva řádky horší či lepší ve srovnání se zrakovou ostroší před léčbou. Zhoršení znamenalo pokles zrakové ostrosti o tři a více řádky na ETDRS tabuli. Výslednou NKZO v podskupině zobrazuje tabulka č. 9



Tab. č. 9 Výsledná NKZO v podskupině s klasickou CNV

Sledovací doba	1 měsíc	6 měsíců	9 měsíců	12 měsíců	18 měsíců
Zlepšení NKZO	8,3 %	15,54 %	0 %	15,4 %	20 % očí
Stabilizace NKZO	70,9 %	53,8 %	38,1 %	38,5 %	40 % očí
Zhoršení NKZO	20,8 %	30,8 %	61,9 %	46,1 %	40 % očí

Grafické znázornění výsledné NKZO v podskupině s klasickou CNV v různých časových obdobích po léčbě ve srovnání se stavem před léčbou dokumentuje graf č. 14



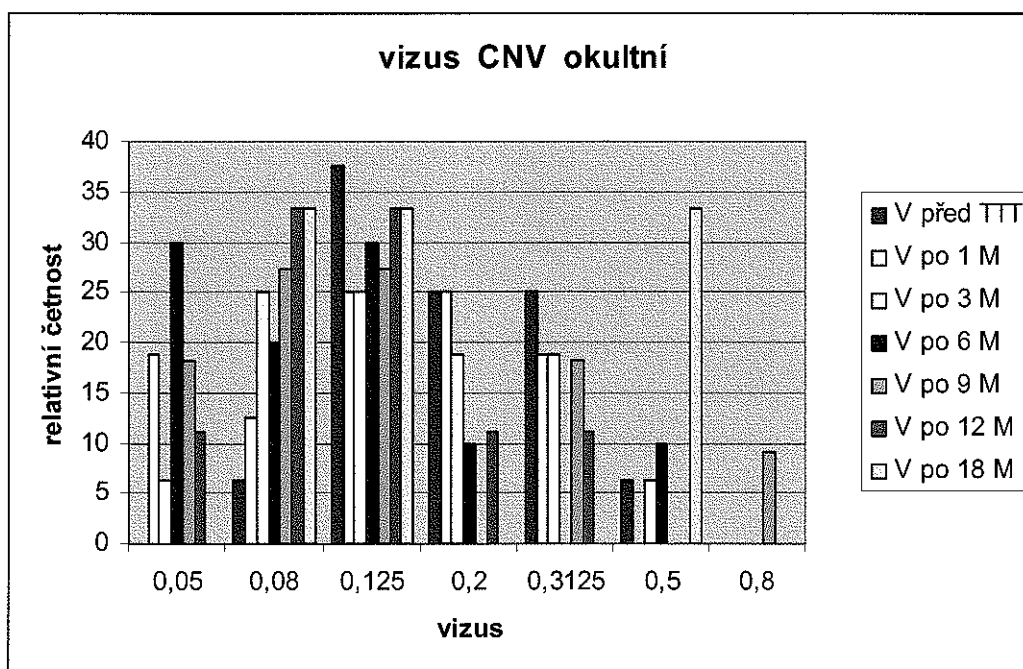
Graf č. 14: NKZO ve sledovaných obdobích v podskupině s klasickou CNV

Výslednou NKZO v podskupině zobrazuje tab. č. 10

Tab. č. 10 Výsledná NKZO u pacientů s okultní CNV

Sledovací doba	1 měsíc	6 měsíců	9 měsíců	12 měsíců	18 měsíců
Zlepšení NKZO	0 %	0 %	18,2 %	11,2 %	33,4 % očí
Stabilizace NKZO	81,3 %	50 %	36,4 %	44,4 %	33,3 % očí
Zhoršení NKZO	18,7 %	50 %	45,4 %	44,4 %	33,3 % očí

Změny zrakové ostrosti v průběhu léčby podskupiny s okultní CNV dokumentuje graf č. 15.

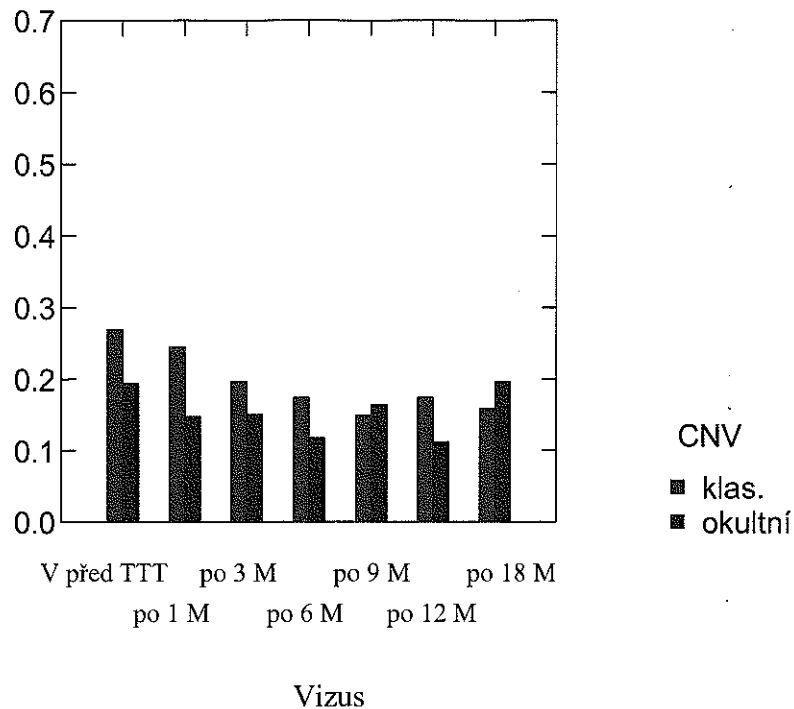


Graf č. 15: NKZO před léčbou ve srovnání s NKZO po léčbě u pacientů s okultní CNV

V průběhu první poloviny sledovací doby jsme zjistili postupné snižování počtu pacientů ve skupině se stabilizací nebo zlepšením ZO, od devátého měsíce sledování jsme zaznamenali postupné snižování počtu pacientů ve skupině se zhoršením nejlépe korigované zrakové ostrosti o 3 a více řádků ETDRS tabule. Zvyšoval se počet pacientů se stabilizací nebo zlepšením zrakové ostrosti. Zhoršení zrakové ostrosti bylo výraznější

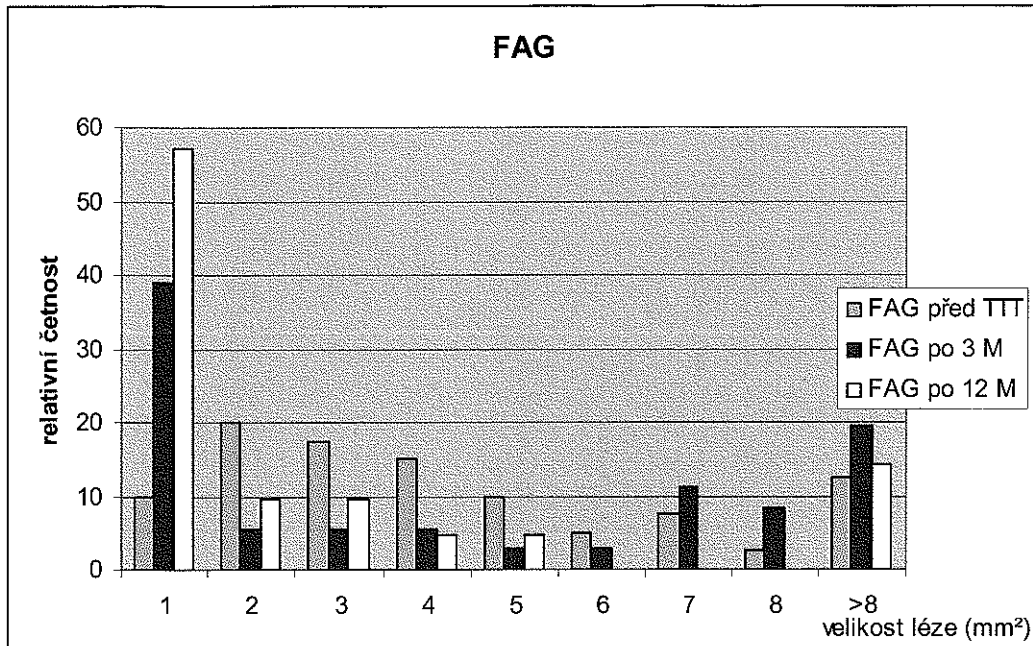
v podskupině s klasickou CNV ve všech sledovacích obdobích kromě šestého měsíce, kdy bylo větší v podskupině s okultní CNV. Procentuální rozdělení do skupin s výslednou NKZO ve sledovací době 18 měsíců v jednotlivých podskupinách je zřejmě závislé na malém počtu pacientů.

Po zhodnocení prospektivní studie lze shrnout, že jsme prokázali zachování zrakové ostrosti po TTT v 54,6 % rok po léčbě a v 62,5 % očí po 18 měsících. Ve srovnání s retrospektivní studií, která tvoří součást práce, jsme zjistili mírné zhoršení zrakové ostrosti v prospektivní části práce v daných časových obdobích. Toto zhoršení si vysvětlujeme převažujícím počtem pacientů s klasickou CNV v prospektivní části studie, kde se popisuje horší odpověď na léčbu TTT (5, 44, 45, 61, 63). Dokládá to i rozbor výsledků zrakové ostrosti jednotlivých typů choroideální neovaskularizace u pacientů v prospektivní části práce, kdy jsme zjistili 46,1 % očí s klasickou CNV se zhoršením o 3 a více řádků ETDRS tabule za 12 měsíců po léčbě ve srovnání s 44,4 % očí s okultní CNV a 40 % očí s klasickou CNV se zhoršením o 3 a více řádků za 18 měsíců po léčbě ve srovnání s 33,3 % očí s okultní CNV. Rozdíly ve výsledné zrakové ostrosti klasické a okultní CNV znázorňuje graf č. 16.



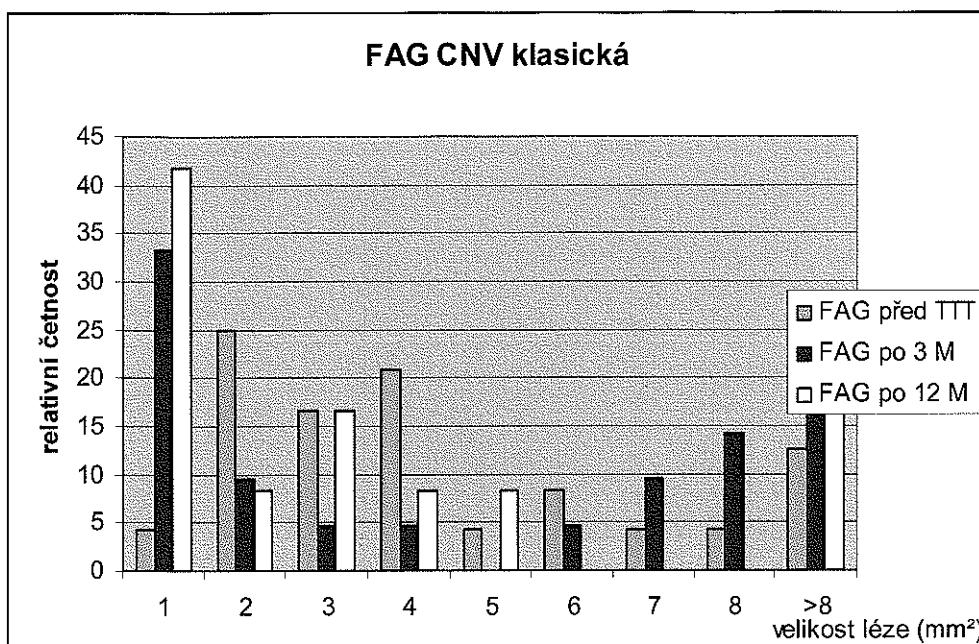
Graf č. 16: NKZO u podskupin s klasickou a okultní CNV před a v průběhu léčby

Velikost exsudace CNV prokazatelná na FAG, kterou znázorňuje graf č. 17, měla před ošetřením medián  $3,08 \text{ mm}^2$  ( $Q_{0,25} 1,66 \text{ mm}^2 - Q_{0,75} 5,4 \text{ mm}^2$ ), tři měsíce po ošetření medián  $2,98 \text{ mm}^2$  ( $Q_{0,25} 0 \text{ mm}^2 - Q_{0,75} 7,21 \text{ mm}^2$ ). Dvanáct měsíců po ošetření byl medián exsudace prokazatelné na FAG  $0,42 \text{ mm}^2$  ( $Q_{0,25} 0 \text{ mm}^2 - Q_{0,75} 3,57 \text{ mm}^2$ ). Regrese nálezu a snížení až vymizení extravazace barviva z CNV bylo prokazatelné v 61,1 % ( $p = 0,962$ ) po třech měsících léčby a v 80,9 % ( $p = 0,006$ ) po 12 měsících léčby. Zlepšení bylo statisticky významné.



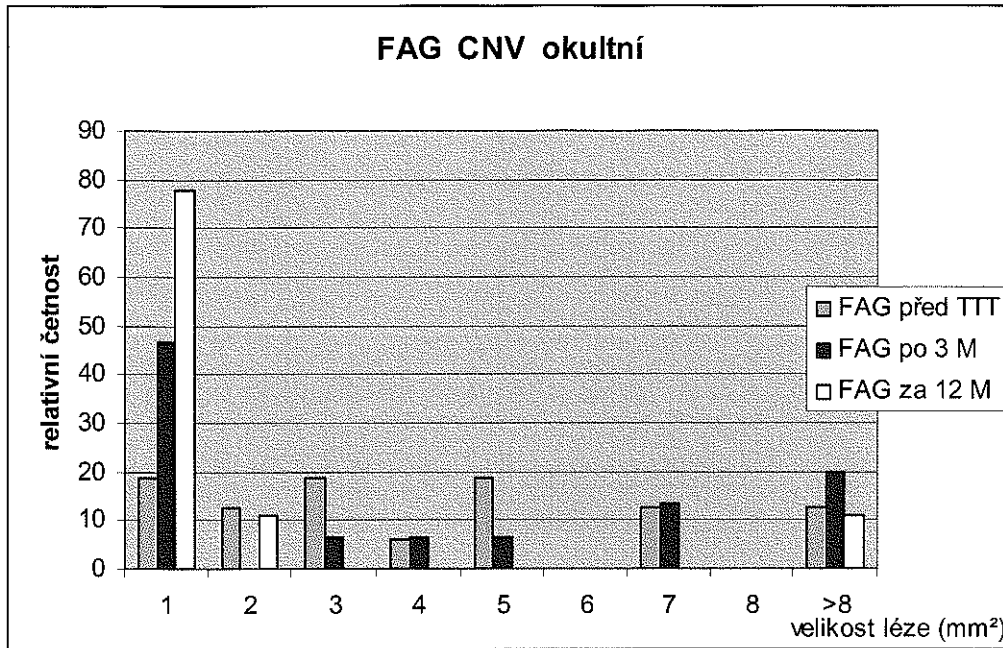
Graf č. 17: Velikost prosakování prokazatelná na FAG v různých časových obdobích ve srovnání s nálezem před léčbou v celém souboru

Změny velikosti exsudace v průběhu léčby ukazuje graf č. 18. Exsudace prokazatelná na FAG měla před ošetřením medián  $3,08 \text{ mm}^2$  ( $Q_{0,25} 1,88 \text{ mm}^2 - Q_{0,75} 5,4 \text{ mm}^2$ ), tři měsíce po ošetření byl medián  $3,66 \text{ mm}^2$  ( $Q_{0,25} 0 \text{ mm}^2 - Q_{0,75} 7,29 \text{ mm}^2$ ). Dvanáct měsíců po ošetření byl medián  $2,39 \text{ mm}^2$  ( $Q_{0,25} 0 \text{ mm}^2 - Q_{0,75} 4,3 \text{ mm}^2$ ). Regrese nálezu a snížení až vymizení extravazace barviva z CNV bylo prokazatelné v 75 % ( $p = 0,023$ ) po 12 měsících léčby a byla statisticky významná.



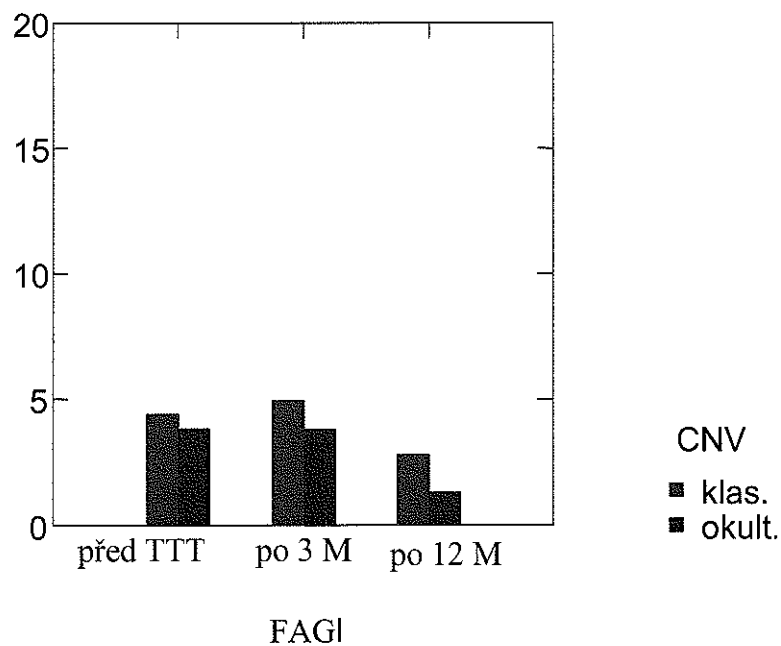
Graf č. 18: Srovnání exsudace prokazatelné na FAG u pacientů s klasickou CNV

Změny velikosti exsudace prokazatelné na FAG v průběhu léčby u podskupiny s okultní CNV ukazuje graf č. 19. Před ošetřením byl medián 3,28 mm<sup>2</sup> ( Q<sub>0,25</sub> 1,1 mm<sup>2</sup> - Q<sub>0,75</sub> 5,18 mm<sup>2</sup> ). Tři měsíce po ošetření byl medián 2,52 mm<sup>2</sup> ( Q<sub>0,25</sub> 0 mm<sup>2</sup> - Q<sub>0,75</sub> 6,62 mm<sup>2</sup> ). Dvanáct měsíců po ošetření byl medián 0 mm<sup>2</sup> ( Q<sub>0,25</sub> 0 mm<sup>2</sup> - Q<sub>0,75</sub> 0,84 mm<sup>2</sup> ). Regrese nálezu a snížení až vymizení extravazace barviva z CNV bylo prokazatelné v 88,9 % ( p = 0,039) po 12 měsících léčby. Zlepšení nálezu bylo statisticky významné.



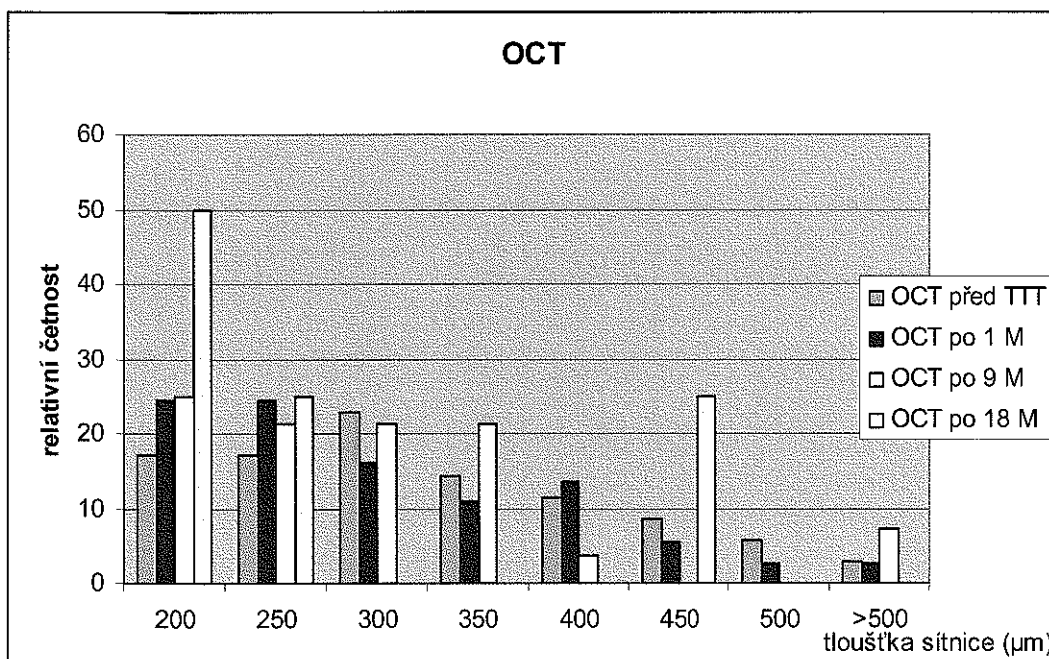
Graf č. 19: Velikost okultní CNV v různých časových obdobích

Graf č. 20 ukazuje rozdíly velikosti léze prokazatelné na FAG v daných časových obdobích u klasické a okultní CNV. Zlepšení nálezu na FAG u obou typu membrán bylo po 12 měsících statisticky významné. Větší regresi nálezu jsme pozorovali ve sledovací době 12 měsíců u okultní CNV.



Graf č. 20: Velikost CNV prokazatelná na FAG v obou podskupinách před a po léčbě

Tloušťka sítnice zjistitelná na OCT, kterou znázorňuje graf č. 21, měla u pacientů před ošetřením medián 284  $\mu\text{m}$  ( $Q_{0,25}$  225  $\mu\text{m}$  -  $Q_{0,75}$  370  $\mu\text{m}$ ), měsíc po operaci byl medián 261  $\mu\text{m}$  ( $Q_{0,25}$  201  $\mu\text{m}$  -  $Q_{0,75}$  347  $\mu\text{m}$ ), devět měsíců po ošetření byl medián tloušťky sítnice 260  $\mu\text{m}$  ( $Q_{0,25}$  205  $\mu\text{m}$  -  $Q_{0,75}$  320  $\mu\text{m}$ ), osmnáct měsíců po léčbě měla tloušťka sítnice medián 198  $\mu\text{m}$  ( $Q_{0,25}$  159  $\mu\text{m}$  -  $Q_{0,75}$  256  $\mu\text{m}$ ). Regrese edému neuroretiny, ablace neuroretiny a nebo RPE byla prokázána na OCT v 59,5 % ( $p = 0,054$ ) měsíc po léčbě, v 67,9 % ( $p = 0,04$ ) devět měsíců po léčbě a v 75 % ( $p = 0,028$ ) osmnáct měsíců po léčbě. Zlepšení bylo statisticky významné.

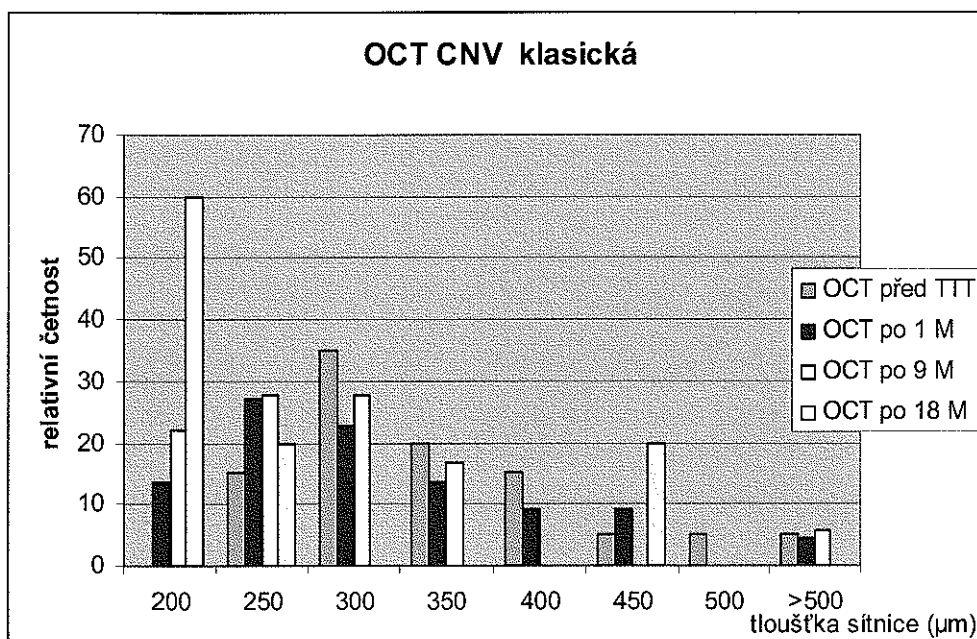


Graf č. 21: Tloušťka sítnice prokazatelná na OCT v celém souboru v různých časových obdobích

Tloušťka sítnice prokazatelná na OCT, kterou ukazuje graf č. 22, měla v podskupině s klasickou CNV před ošetřením medián 302  $\mu\text{m}$  ( $Q_{0,25}$  258  $\mu\text{m}$  -  $Q_{0,75}$  365  $\mu\text{m}$ ), měsíc po ošetření medián 268  $\mu\text{m}$  ( $Q_{0,25}$  220  $\mu\text{m}$  -  $Q_{0,75}$  341  $\mu\text{m}$ ). Devět měsíců po ošetření byl medián 260  $\mu\text{m}$  ( $Q_{0,25}$  206  $\mu\text{m}$  -  $Q_{0,75}$  299  $\mu\text{m}$ ), osmnáct měsíců po

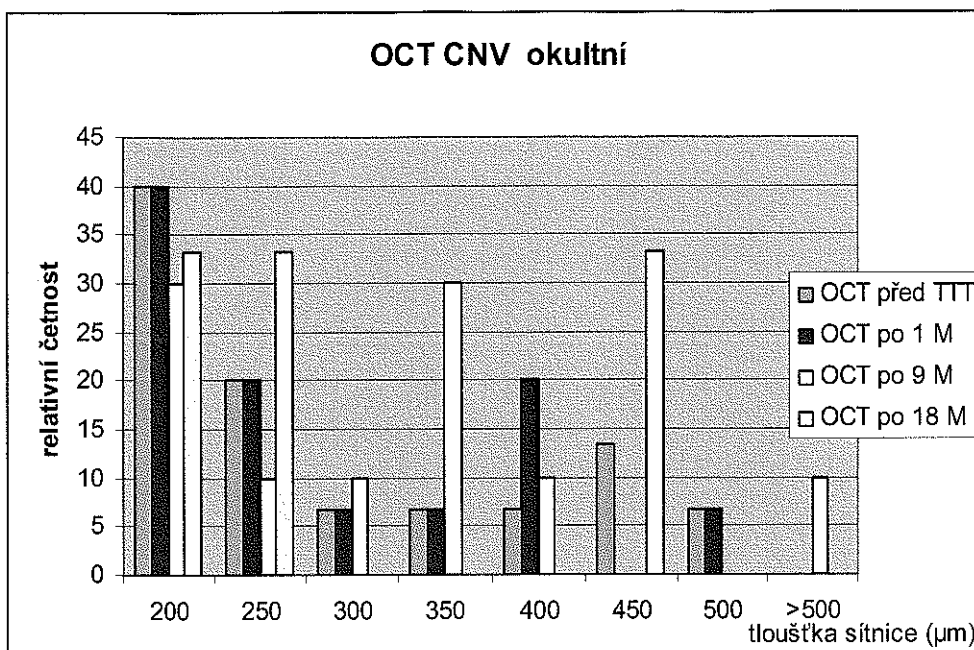


léčbě měla tloušťka sítnice medián  $189 \mu\text{m}$  ( $Q_{0,25} 159 \mu\text{m} - Q_{0,75} 207 \mu\text{m}$ ). Regrese edému neuroretiny, ablace neuroretiny a nebo RPE byla prokázána na OCT v 77,8 % ( $p = 0,007$ ) devět měsíců po léčbě a v 80 % ( $p = 0,068$ ) osmnáct měsíců po léčbě. Zlepšení po devíti měsících bylo statisticky významné.



Graf č. 22: OCT makuly pacientů s klasickou CNV

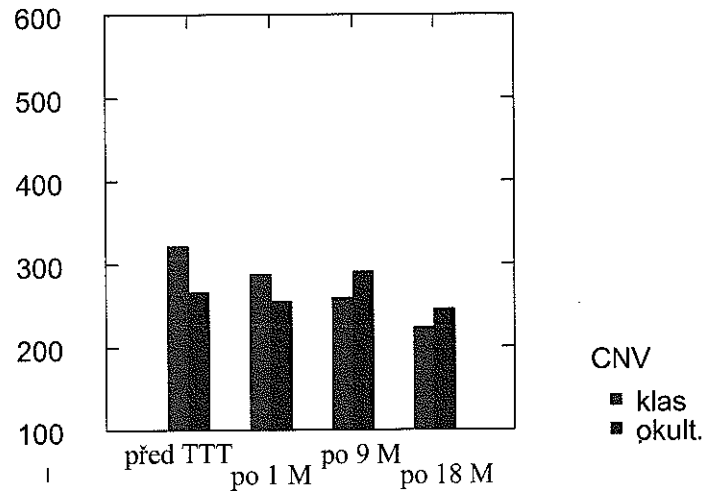
Tloušťka sítnice měla u podskupiny s okultní CNV před ošetřením medián  $208 \mu\text{m}$  ( $Q_{0,25} 189 \mu\text{m} - Q_{0,75} 352 \mu\text{m}$ ). Měsíc po ošetření byl medián  $219 \mu\text{m}$  ( $Q_{0,25} 176 \mu\text{m} - Q_{0,75} 338 \mu\text{m}$ ). Devět měsíců po léčbě měla tloušťka sítnice medián  $290 \mu\text{m}$  ( $Q_{0,25} 197 \mu\text{m} - Q_{0,75} 327 \mu\text{m}$ ), osmnáct měsíců po léčbě měla tloušťka sítnice medián  $207 \mu\text{m}$  ( $Q_{0,25} 162 \mu\text{m} - Q_{0,75} 310 \mu\text{m}$ ), jak ukazuje graf č 23. Regrese edému neuroretiny, ablace neuroretiny a nebo RPE byla prokázána na OCT v 50 % devět měsíců po léčbě a v 66,7 % osmnáct měsíců po léčbě a nebyla statisticky významná.



Graf č. 23: Tloušťka sítnice pacientů s okultní CNV prokazatelná na OCT v různých časových obdobích

Velikost tloušťky sítnice před a po léčbě klasické a okultní CNV dokumentuje graf č. 24. Statisticky významné zlepšení jsme pozorovali u klasické CNV devět měsíců po léčbě ( $p = 0,007$ ). Velikost regrese edému neuroretiny v makule byla významnější u pacientů s klasickou CNV, u pacientů s okultní CNV bylo snižování edému sítnice v makule méně výrazné a v devátém měsíci sledování jsme pozorovali přechodné zvýšení nad úroveň před léčbou. Ta byla ve srovnání se skupinou klasické CNV výrazně nižší.

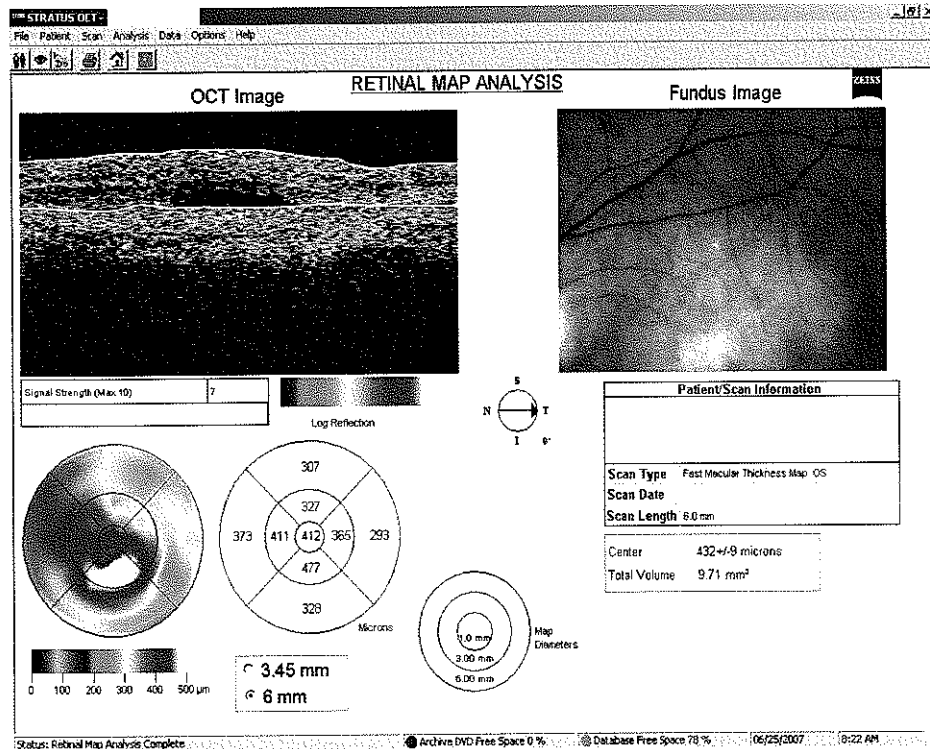
Tloušťka sítnice  
( $\mu\text{m}$ )

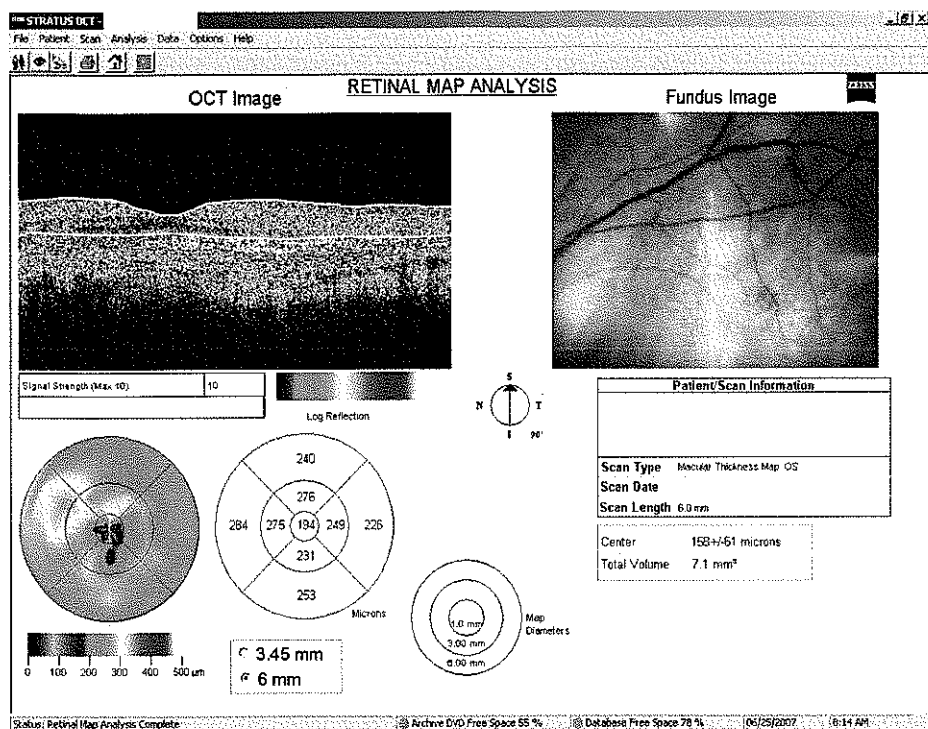


Graf č. 24: Tloušťka sítnice v podskupinách s klasickou a okultní CNV v různých časových obdobích

Zmenšení tloušťky neuroretiny prokazatelné na OCT rok po léčbě dokumentuje

obr. č. 9.





Obr.č 9: OCT před TTT a 1 rok po TTT

Přítomnost atrofie RPE, která neměla charakter mapovité atrofie a byla součástí klinického nálezu při VPMD byla zjištěna u 22 očí (55 %), v 15 případech u klasické CNV a v 7 případech u okulní CNV. Atrofie RPE, jejíž plocha se shodovala s laserovou stopou byla nalezena po léčbě u 4 očí (10 %), v 2 případech u klasické CNV a v 2 případech u okulní CNV.

TTT jsme opakovali v 14 případech (35 %) a to u 5 očí s okulní CNV a u 9 očí s klasickou CNV. Při opakovaném zákroku byla použita energie většinou o 10 % vyšší ve srovnání s předchozím zákrokem. Průměrně bylo třeba aplikovat 1,4 laserových zákroků na jednom oku pacienta k dosažení uvedených výsledků.

V kontrolním souboru prospektivní studie jsme sledovali zrakovou ostrost celkem 10 očí 10 pacientů v časovém rozmezí 9-18 měsíců, u tří očí jsme zjistili okulní typ CNV, u sedmi očí klasický typ. V žádném případě jsme nezjistili zlepšení zrakové ostrosti, po devíti měsících sledování jsme zjistili zhoršení v 25 % případů, po dvanácti

měsících sledování to bylo v 33 %, po osmnácti měsících sledování u 25 % očí. Při srovnání kontrolní skupiny se skupinou léčených pacientů prospektivní části práce jsme prokázali postupné zlepšování NKZO u léčených pacientů. V první polovině sledovací doby se počet jedinců se zhoršením NKZO navzdory léčbě zvyšoval a byl větší než v kontrolní skupině. V druhé polovině sledovací doby počet nemocných se zhoršením NKZO ve skupině léčených postupně klesá, zatímco v kontrolní skupině zůstává přibližně stejný. Srovnání je do jisté míry ovlivněno malým počtem pacientů kontrolní skupiny a jejich nízkou vstupní NKZO.

Hodnocení vlivu TTT na funkci tyčinek a čípků jsme dokumentovali pomocí zábleskové ERG. V souboru 15 pacientů, z nichž u 8 byla přítomna klasická CNV a u 7 okulní CNV jsme v průměru po 10 měsících po provedené léčbě provedli kontrolní elektroretinografické vyšetření. Výsledné hodnoty zobrazuje tab. č. 11

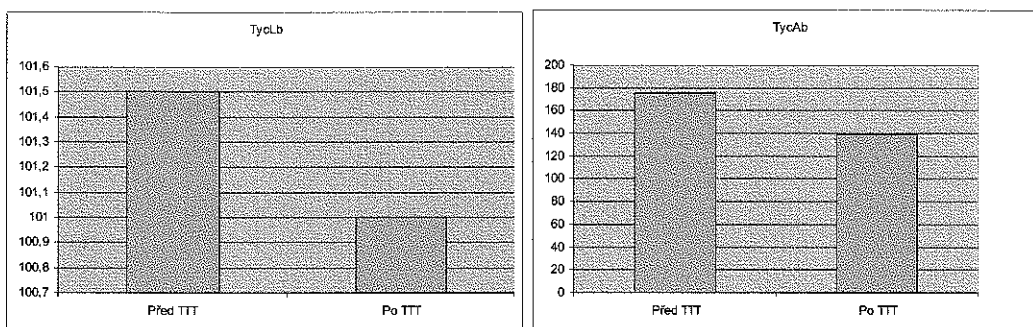
Tab. č. 11: Vyhodnocení ERG odpovědí

	Medián (před léčbou)	Kvartilové rozpětí (před léčbou)	Medián (po léčbě)	kvartilové rozpětí (po léčbě)
Tyčinková odpověď – latence b-vlny (ms)	101,5	( $Q_{0,25}$ 95,75 – $Q_{0,75}$ 111)	101	( $Q_{0,25}$ 97 – $Q_{0,75}$ 108)
Tyčinková odpověď – amplituda b-vlny ( $\mu$ V)	175,4	( $Q_{0,25}$ 126,75 – $Q_{0,75}$ 210,38)	139,5	( $Q_{0,25}$ 98,4 – $Q_{0,75}$ 159,6)
Maximální odpověď s frekvencí 2 kHz – latence a-vlny (ms)	17	( $Q_{0,25}$ 16,5 – $Q_{0,75}$ 17,13)	17,5	( $Q_{0,25}$ 17 – $Q_{0,75}$ 19,75)

Maximální odpověď s frekvencí 2 kHz – amplituda a-vlny ( $\mu\text{V}$ )	-199,95	( $Q_{0,25}$ -236,58 – $Q_{0,75}$ -126,88)	-160,7	( $Q_{0,25}$ -197,4 – $Q_{0,75}$ -117,65)
Maximální odpověď s frekvencí 2 kHz – latence b-vlny (ms)	49,5	( $Q_{0,25}$ 48,63 – $Q_{0,75}$ 54,25)	51	( $Q_{0,25}$ 49 – $Q_{0,75}$ 53)
Maximální odpověď s frekvencí 2 KHz – amplituda b-vlny ( $\mu\text{V}$ )	362,2	( $Q_{0,25}$ 284 – $Q_{0,75}$ 482,65)	339,3	( $Q_{0,25}$ 240,8 – $Q_{0,75}$ 384,4)
Oscilační potenciály z maximální odpovědi – součet amplitud 1-4 ( $\mu\text{V}$ )	83,15	( $Q_{0,25}$ 74,58 – $Q_{0,75}$ 116,93)	73,5	( $Q_{0,25}$ 57,15 – $Q_{0,75}$ 102,6)
Oscilační potenciály z maximální odpovědi – součet latencí 1-4 (ms)	127,25	( $Q_{0,25}$ 123,75 – $Q_{0,75}$ 128,75)	130,5	( $Q_{0,25}$ 127 – $Q_{0,75}$ 131,5)
Čípková odpověď – latence a-vlny (ms)	16	( $Q_{0,25}$ 15 – $Q_{0,75}$ 16)	16	( $Q_{0,25}$ 16 – $Q_{0,75}$ 17)
Čípková odpověď – amplituda a-vlny ( $\mu\text{V}$ )	-25,3	( $Q_{0,25}$ -35,25 – $Q_{0,75}$ -19,78)	-20,7	( $Q_{0,25}$ -27 – $Q_{0,75}$ -17,3)
Čípková odpověď – latence b-vlny (ms)	31,5	( $Q_{0,25}$ 30 – $Q_{0,75}$ 33,25)	33	( $Q_{0,25}$ 32 – $Q_{0,75}$ 33,5)
Čípková odpověď – amplituda b-vlny ( $\mu\text{V}$ )	114,45	( $Q_{0,25}$ 96,43 – $Q_{0,75}$ 153,65)	99,5	( $Q_{0,25}$ 80 – $Q_{0,75}$ 124,8)

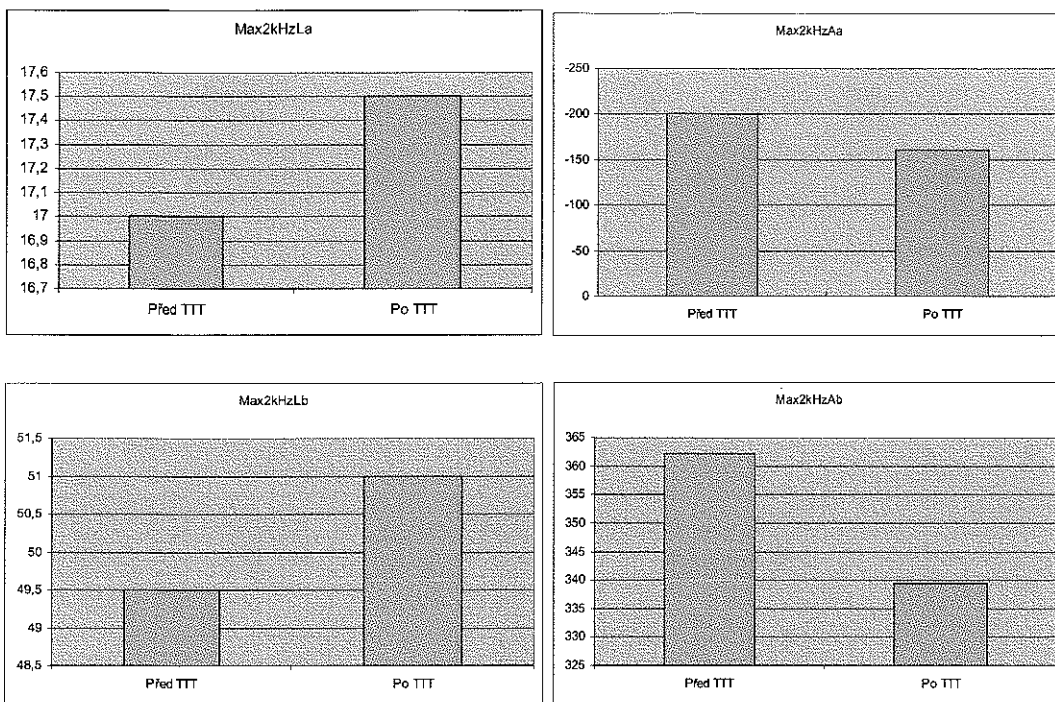
30 Hz flickr – průměr amplitud 1.- 4. vrcholu ( $\mu\text{V}$ )	86,9	( $Q_{0,25}$ 74,59 – $Q_{0,75}$ 110,23)	70,2	( $Q_{0,25}$ 59,85 – $Q_{0,75}$ 83,09)
30 Hz flickr – průměr latencí 1. – 4. vrcholu (ms)	74,5	( $Q_{0,25}$ 73,19 – $Q_{0,75}$ 75,75)	76	( $Q_{0,25}$ 75 – $Q_{0,75}$ 77,88)

Vyhodnotili jsme základních pět typů ERG odpovědí. Tyčinková odpověď oka adaptovaného na tmu, charakterizovaná vlnou b, měla po léčbě statisticky nevýznamně zkrácenou latenci. Amplituda byla statisticky významně snížena ( $p = 0,008$ ), jak dokumentuje graf č. 25 a, b.



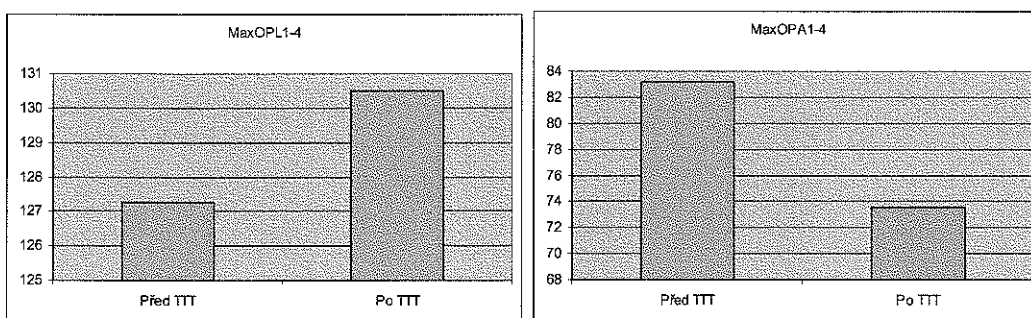
Graf č. 25 a, b: ERG – tyčinková odpověď

Maximální odpověď oka adaptovaného na tmu, charakterizovaná vlnou a i b s frekvencí 2 kHz, měla statisticky signifikantně prodlouženou latenci ( $p = 0,003$ ) a sníženou amplitudu vlny a ( $p = 0,012$ ). Vlna b měla statisticky signifikantně sníženou amplitudu ( $p = 0,017$ ), prodloužení latence bylo statisticky nevýznamné. Výsledky dokumentuje graf č. 26 a, b, c, d.



Graf č. 26 a, b, c, d: ERG – maximální odpověď s frekvencí 2 kHz

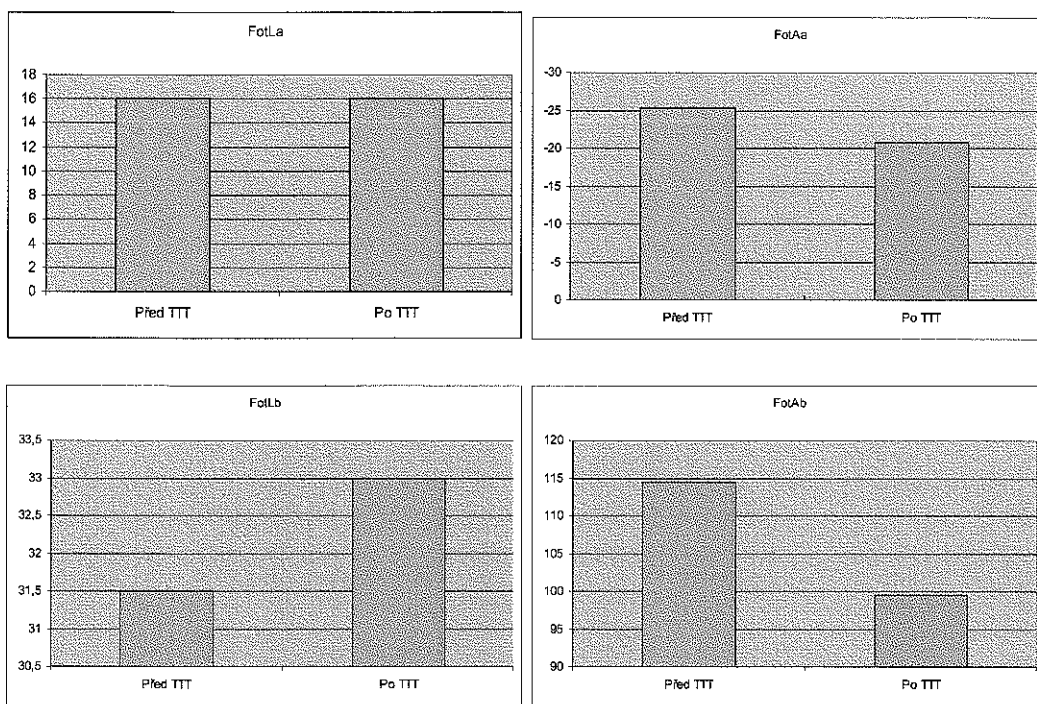
Oscilační potenciály charakterizované čtyřmi základními oscilacemi na vzestupném rameni vlny b vyvolané maximální odpovědí s frekvencí 2 kHz byly v souboru zhodnoceny součtem amplitud a součtem latencí oscilací. Součet latencí byl signifikantně prodloužen ( $p = 0.017$ ), součet amplitud byl statisticky signifikantně nižší po léčbě ( $p = 0,005$ ), jak znázorňuje graf č. 27 a, b.



Graf č. 27 a, b: ERG – oscilační potenciály

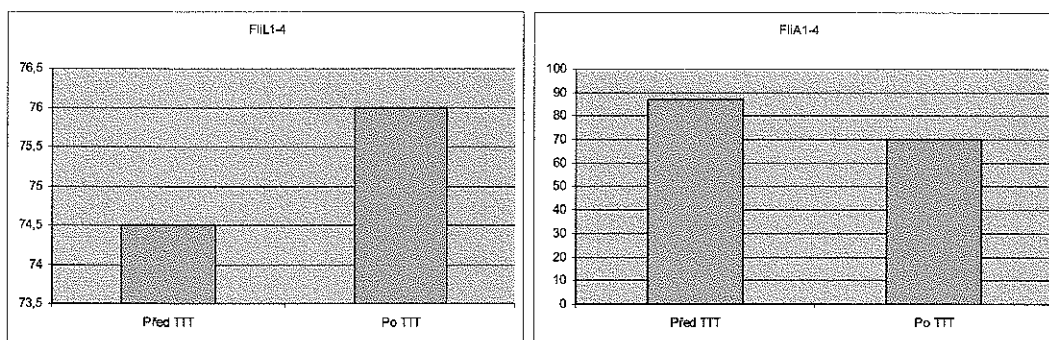


Čípková odpověď neměla po léčbě změněnou latenci vlny a, snížení amplitudy nebylo statisticky signifikantní. Prodloužení latence a snížení amplitudy b-vlny také nebylo statisticky významné. Výsledky dokumentuje graf č. 28 a, b, c, d.



Graf č. 28 a, b, c, d: ERG – čípková odpověď

Odpovědi na rychle blikající podněty s použitím 30 Hz flikru byly v souboru hodnoceny průměrnou amplitudou a průměrnou latencí 1. – 4. vrcholu, jak ukazuje graf č. 29 a, b. Zjistili jsme statisticky signifikantně prodlouženou průměrnou latenci ( $p = 0,007$ ) a zmenšenou průměrnou amplitudu ( $p = 0,012$ ).



Graf č. 29 a, b: ERG – 30 Hz flikr

V našem souboru jsme prokázali významné snížení amplitud a prodloužení latencí u oscilačních potenciálů a 30 Hz flikru. Při maximální odpovědi měla statisticky signifikantně prodlouženou latenci a sníženou amplitudu vlna a, u vlny b byla latence prodloužená a amplituda významně snižena. U skotopické odpovědi byla snižena amplituda, latence byla statisticky nevýznamně zkrácena. Odpověď čípků neměla po léčbě změněnou latenci vlny a, snížení amplitudy vlny a ani prodloužení latence a snížení amplitudy vlny b nebylo statisticky významné.

Subjektivní hodnocení výsledků laserového ošetření bylo provedeno pomocí dotazníkové metody. Celkem bylo vyhodnoceno 17 dotazníků za 6 – 18 měsíců po léčbě, v průměru za 12 měsíců. Pacienti odpovídali na 8 otázek před léčbou a po léčbě. Otázky hodnotily možnosti vykonávat běžné každodenní činnosti, možnost žít samostatně a orientovat se v domácnosti, možnost uvařit si, vykonávat ruční práce, číst noviny a knihy, sledovat televizi, rozeznávat lidi v okolí, rozeznávat schody a okraje chodníků. Pacienti hodnotili stupeň obtíží při vykonávání těchto činností od 0, která znamenala nemožnost činnost vykonávat až po stupeň 4, při kterém pacient neměl žádné obtíže. Hodnocení zobrazuje tabulka č. 12

Tab. č. 12 vyhodnocení dotazníku subjektivního hodnocení úspěšnosti léčby

Dotazník	Zlepšení (počet otázek)	Stejně (počet otázek)	Zhoršení (počet otázek)
1		8	
2	5	3	
3		6	2
4	2	6	
5	7	1	

6		8	
7		8	
8		8	
9		6	2
10		8	
11	4	4	
12		7	1
13		7	1
14	7	1	
15	2	6	
16		8	
17		7	1

Při vyhodnocení subjektivního vnímání kvality života u pacientů po TTT jsme zjistili rok po léčbě zhoršení pouze u 5 % odpovědí. Podle 75 % odpovědí se stav nezměnil a v 20 % se zlepšil.

## 5. Diskuse

Léčba VPMD je nezbytná nejen v dnešní době, ale především s výhledem do budoucnosti. S předpovídaným stárnutím populace uvádí AMD Alliance International předpoklad 28 milionů pacientů s VPMD v zemích EU v roce 2025 (39). TTT první provedli Oosterhuis J. A. a Journeé-de Korver J. G. (23) v r. 1995 v léčbě choroideálního melanomu. V léčbě choroideální neovaskularizace použil první diodový laser Reichel E. a kol. (51) v r. 1999. V jeho pilotní studii byla zjištěna u 16 očí 15 pacientů s okultní CNV v průměrném sledovacím období 13 měsíců stabilizace u 56 % očí, zlepšení u 19 % očí a zhoršení u 25 % očí. Redukce exsudace, prokazatelná na OCT, nastala u 94 % očí. Lanzetta a spol. (31, 32) pozorovali pomocí OCT 1 hodinu po TTT zvýšení retinální tloušťky a intraretinální tekutiny s elevací sítnice, týden po zákroku OCT ukazovala ústup intraretinální a subretinální tekutiny a zmenšení elevace sítnice. Stejně změny pozorovali i při FAG a ICG. Jednu hodinu po léčbě bylo patrné zvýšené prosakování z CNV a kolaterální choroidey, týden po léčbě absenci prosakování barviva z CNV. Newsom a kol. (44) publikoval výsledek léčby 42 očí s klasickou nebo okultní CNV, průměrná sledovací doba byla 6,5 měsíce. Uvádí, že v 62 % očí se NKZO stabilizovala, u 36 % očí se zhoršila o 3-5 řádků Snellenových optotypů a v 2 % očí se zhoršila o 6 a nebo více řádků. Podobně jako u Newsoma a spol. (44) či Reichela a spol. (51) byla v našem retrospektivním souboru stabilizace NKZO dosažena v 12 ti měsíčním sledování v 76,2 % případů, zlepšena v 2,4 % a zhoršena v 21,4 % případů. V prospektivním souboru byla v 12 ti měsíčním sledování zjištěna stabilizace v 40,9 % a zlepšena v 13,7 %. V 45,4 % případů byla zhoršena. Redukce exsudace prokazatelná na OCT byla v retrospektivním souboru devět měsíců po léčbě v 76,3 %, v prospektivním souboru v 67,9 %, osmnáct měsíců po léčbě v retrospektivní části v 79 % a v prospektivní části v 75 %, podobně jako v práci

Newsoma a spol. (44), kde byla v 82 %. Podobné výsledky uvádí Olk a spol. (47), který publikoval soubor 172 očí s okulní CNV a jehož výsledek redukce exsudace 12 měsíců po léčbě byl 75 %. Newsom a spol (45) prezentovali středně dlouhodobé, v průměru 28 měsíční, výsledky TTT u souboru 36 očí 33 pacientů. Jedenáct očí bylo s klasickou CNV, 25 očí s okulní CNV. U pacientů s klasickou CNV mělo 45,5 % očí ztrátu 3 řádků a méně logMAR optotypů a u devíti očí pozorovali uzavření CNV, u dvou očí stabilizaci nálezu. U 40 % očí s okulní CNV pozorovali stabilizaci ZO se ztrátou nejvíce 3 řádků optotypů a na FAG prokazatelnou stabilizaci u 100 % neovaskulárních membrán. Friberg a spol. (15) hodnotili 28 očí s okulní CNV a 7 očí s klasickou CNV 6 měsíců po léčbě. Zjistili 50 % redukci subretinální tekutiny u 67 % očí se stabilizací zrakové ostrosti v 86 %. Komplikace, které zahrnovaly krvácení po léčbě, pozorovali v 9 %. Algvere a spol. (2) zjistili 6 měsíců po provedené TTT stabilizaci ZO u 81,6% očí s okulní CNV z celkového počtu 38 očí a u 64,3 % očí s minimálně klasickou CNV z celkového počtu 28 očí. V 59,1% pozorovali pokles prosakování fluoresceinu z neovaskulární membrány. Komplikace spojené se zhoršením ZO zjistili v 17 ti případech. Tyto komplikace se projevíly pooperačním krvácením, zvýšením exsudace při angiografii a progresivní fibrózou. Ve skupině 113 pacientů s okulní CNV prokázali po ročním sledování po TTT v 8 % zlepšení ZO, stabilizaci ZO v 40,7 % a zhoršení v 51,3 %. Většina pacientů se zhoršenou ZO měla známky progresivní fibrózy nebo atrofie RPE. V prospektivní části práce jsme v porovnání s výsledky Algvere a spol. (2) v podskupině s okulní CNV v ročním sledování zjistili zlepšení ZO v 11,2 %, stabilizaci v 44,4 % a zhoršení v 44,4 %. Přítomnost polaserové atrofie RPE jsme zaznamenali u 2 očí s okulní CNV. Kim a spol. (28) uvádí u 58 očí s okulní CNV ve sledovacím období v průměru 9 měsíců zlepšení nebo stabilizaci v 72 %, zhoršení o 3 anebo více řádků v 28 %. Redukci exsudace zjistil u 79 % očí, což odpovídá našim

výsledkům redukce exsudace ve sledovací době 12 měsíců u obou souborů. Minimálně 24 měsíční pozorování výsledků TTT vlhké formy VPMD uvádí Karel a spol. (26). Léčeno bylo 72 nemocných, z nichž 45, 8 % mělo okulní typ CNV, 25 % klasický typ a 29,2 % SAPE. Zjistil zlepšení NKZO v 9,7 %, stabilizaci v 27,8 % a zhoršení v 62,5 %. Při FAG prokázal vymizení prosakování barviva z patologické léze v 63,9 %, snížení prosakování v dalších 25 %. Vyšetřením OCT potvrdil úplnou regresi edému v makule léčených očí v 59,7 %, zlepšení nálezu na OCT v 31,9 % (26). V našem souboru retrospektivní části práce jsme podobně jako Karel a spol. (26) pozorovali při FAG regresi nálezu a snížení až vymizení prosakování barviva z CNV v 79,5 % po 12 měsících léčby a zmenšení edému v makule prokazatelné na OCT v 79 % 18 měsíců po léčbě. Podobně jako Karel a spol. (26) jsme zjistili v průběhu sledování určitý stupeň atrofie RPE v makule, který se vyskytoval u 43,8 % očí. Ohraničenou chorioretinální atrofií korespondující s laserovou stopou jsme prokázali v 19,2 %, přestože jsme v průběhu ošetření nepozorovali změny na sítnici. Na rozdíl od Algvere a spol. (2) považujeme spolu s Karlem a spol. (26) progredující chorioretinální atrofií makuly za přirozený průběh onemocnění, který však má vliv na výsledný funkční efekt léčby. Ohraničenou atrofií korespondující s laserovou stopou jsme klasifikovali jako komplikaci léčby, jejíž vznik je však obtížně ovlivnitelný, jelikož se může vyvinout i při bezproblémovém průběhu TTT. Zásadním problémem zůstává určení optimální energie ozáření. Výsledky našeho dlouhodobého sledování retrospektivní části práce jsou srovnatelné s výsledky PDT s Visudyne. Studie Treatment of AMD with Photodynamic Therapy (TAP), která hodnotila vliv léčby u klasické a převážně klasické CNV, zaznamenala za 2 roky stabilizaci zrakové ostrosti v 59 % ve srovnání s placebem, kde byla stabilizace pouze v 31 %. Studie Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP), která hodnotila okulní CNV, prokázala stabilizaci ve 2- letém

sledovaném období u 45 % ve srovnání s 32 % pacientů, kterým bylo podáno placebo (30, 54, 55, 64, 66). Klinická multicentrická randomizovaná studie TTT4CNV, která zjišťovala účinek TTT na okulní choroideální membránu neprokázala statisticky signifikantní vliv v udržení zrakové ostrosti. Po dvou letech se 47 % léčených očí 303 pacientů vyvarovalo těžké nebo střední ztrátě zraku oproti 43 % neléčených očí. 11 % očí léčených ve srovnání s 3 % neléčených mělo statisticky signifikantní zlepšení o 2 řádky a více po jednom roce sledování. Dlouhodobé výsledky v retrospektivním souboru odpovídají zjištěním ostatních autorů, v prospektivní části souboru jsme však stejně jako v multicentrické studii TTT4CNV neprokázali statisticky signifikantní vliv v udržení zrakové ostrosti ve srovnání s kontrolním souborem. Důvodem může být nízký počet osob v kontrolním souboru. Myint a spol. (42) ve skupině 25 pacientů s okulní CNV, s velikostí membrány ne větší než 4,5 mm, která vedla ke zhoršení zraku na 6/60 nebo lépe zjistil 12 měsíců po provedené TTT pokles ZO o 2 řádky. Tento výsledek nebyl oproti kontrolní skupině statisticky signifikantní. Gustavsson a kol. (19) v prospektivní, randomizované, kontrolované pilotní studii u 28 pacientů s okulní CNV 1 rok po léčbě TTT nezjistili statisticky signifikantní rozdíl ve výsledné zrakové ostrosti u pacientů po léčbě při porovnání s přirozeným průběhem onemocnění. Tranos a spol. (61, 62) udávají u skupiny 30 ti okulních CNV a 8 klasických CNV 6 měsíců po TTT absenci nebo signifikantní redukci prosočování z CNV prokazatelnou na FAG v 53 %. Stabilizace ZO byla zjištěna v 83 % u okulní CNV a v 63 % u klasické CNV. Zlepšení kontrastové citlivosti bylo pozorováno u 35 % očí. Nebyl pozorován statisticky signifikantní efekt léčby při použití National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire. Pirozzi a spol. (50) vyšetřovali funkční změny sítnice pacientům po TTT okulní CNV při VPMD pomocí fokální elektroretinografie. Šest týdnů po TTT měli čtyři pacienti signifikantně zvýšenou amplitudu na ERG, čtyři pacienti měli sníženou

amplitudu a čtyři pacienti měli při porovnání s nálezem před léčbou stejnou ERG křivku. Zlepšení v ERG nálezu bylo provázeno zlepšením zrakové ostrosti a zmenšením exsudace. Pacienti se zhoršením ERG nálezu měli i zhoršení klinického nálezu. Stolba a spol. (56) hodnotili 47 očí s okultní a převážně okultní CNV, které léčili TTT. Za 24 měsíců mělo 14 % pacientů zlepšeno vidění a 56 % pacientů stabilizaci vidění, což dopovídá našim výsledkům NKZO u retrospektivního souboru a sledovací době 18 měsíců i 2,5 roku. Shimada a Horiguchi (53) zjišťovali vliv TTT na funkci fotoreceptorů pomocí multifokální elektroretinografie. Redukci amplitudy odpovědi pozorovali 1 minutu po TTT, prodloužení latence 15 minut i 24 hodin po TTT. Redukce amplitudy byla způsobena působením hypertermie na CNV, prodloužení latencí vysvětlovali zvýšením intracelulárního kalcia, uvolněním oxidu dusnatého nebo heat shock proteinů, vasodilatací nebo změnami v neovaskulární membráně. Při hodnocení zábleskové ERG jsme potvrdili vliv na funkci fotoreceptorů. Ve vyhodnocených křivkách jsme zaznamenali prodloužení latencí a snížení amplitud. Změny se týkaly skotopického i fotopického ERG. Chew a kol. (21) hodnotili závažnost nálezu u pacientů s vlhkou formou VPMD v závislosti na socioekonomické situaci. U jedinců, kteří neměli finanční prostředky na úhradu PDT s Visudyne a kterým byla provedena TTT hrazená z pojištění, zjistili signifikantně horší vstupní NKZO a větší plochu CNV před léčbou, nežli u pacientů, kteří si mohli uhradit PDT.

V případě přirozeného průběhu okultní CNV u VPMD udává Bressler et al. (8) v retrospektivní studii 84 očí v 63 % zhoršení o 3 a více řádků optotypů v časové periodě 2 let. Při porovnání 2,5 letých výsledků retrospektivní části práce, kdy jsme pozorovali zhoršení v 21,9 %, dosahujeme u léčených pacientů výrazně lepší výsledek v zachování zrakové ostrosti nežli pozoroval Bressler v případě přirozeného průběhu tohoto onemocnění. Porucha zraku, kterou VPMD způsobuje, je širokou veřejností, ale i lékaři



obecně podceňována. Přitom při použití subjektivních metod sloužících ke zjištění kvality života – mezinárodních dotazníků NEI-VFQ-25 (National Eye Institute Visual Functioning Quotient – 25), VF – 14 (Visual Function – 14) hodnotí nemocní kvalitu života při lehké VPMD, která je spojena s poklesem ZO v rozmezí 20/20-20/40 už o 17 % nižší, podobně jako HIV pozitivní jedinci. Jedinci se středně těžkou VPMD, která je spojená s poklesem ZO v rozmezí 20/50 – 20/100 hodnotí pokles kvality života o 40 %. Podobně posuzují pokles kvality života hospitalizovaní pacienti s TBC. Nemocní s těžkou VPMD, která je spojena s poklesem ZO 20/200 a horší, mají pokles kvality života o 53 % a nemocní s velmi těžkou VPMD se ZO horší než 20/800 udávají pokles kvality života o 63 %. Podobný pokles kvality života udávají nemocní s pokročilou rakovinou prostaty nebo pacienti s těžkou CMP, kteří potřebují trvalou ošetrovatelskou péči (9). Hodnocení subjektivně vnímané kvality života a kvality zrakových funkcí je neprávem opomíjeným faktorem vedle klinického nálezu, vyšetření NKZO, nálezu na OCT a na FAG. V naší práci to podporuje i zjištění, že subjektivní hodnocení kvality života bylo pouze u 5 % odpovědí vnímáno po léčbě jako zhoršené. Subjektivní vnímání kvality zrakových funkcí využili i Verma a kol. (65) při hodnocení výsledků TTT u pacientů s choroideální neovaskularizací při VPMD. Vnímání centrálního skotomu způsobeného onemocněním hodnocené pomocí skóre skotomů kleslo z 47,56 před operací na 37 tři měsíce po zákroku a rychlost čtení stoupla z průměrných 27,04 slov za minutu na 37,33 slov za minutu 3 měsíce po léčbě.

## 6. Závěr

Závěrem lze konstatovat, že jsme splnili cíle retrospektivní i prospektivní části práce.

- Prokázali jsme zlepšení nebo stabilizaci NKZO u 2/3 léčených očí ve sledovací době tří let v retrospektivní části práce. Po léčbě jsme pomocí FAG dokumentovali redukci prosakování z choroideální neovaskularizace a na OCT jsme prokázali snížení tloušťky sítnice v makule.
- V prospektivní části práce jsme při FAG potvrdili redukci prosakování z CNV a regresi edému neuroretiny v makule. Léčebný efekt prokazatelný na OCT byl výraznější u pacientů s klasickou CNV, u nemocných s okultní CNV jsme zaznamenali v průběhu sledování přechodné zvýšení tloušťky sítnice v makule nad úroveň před léčbou. Zlepšení nebo stabilizace NKZO byla na konci sledovací doby prokázána u necelých 2/3 léčených pacientů, v průběhu sledovací doby však byl patrný přechodný vzestup počtu léčených se zhoršením NKZO o 3 a více řádků ETDRS tabule. Toto zhoršení si vysvětlujeme větším počtem pacientů s klasickou CNV, u kterých se popisuje horší odpověď na TTT.
- K dosažení uvedených výsledků bylo třeba aplikovat průměrně 1,4 laserového zákroku na jednom oku.
- Ve skupině s klasickou CNV jsme prokázali téměř ve všech sledovaných obdobích horší odpověď na TTT a zároveň více pacientů se zhoršením NKZO.
- V prospektivní části studie jsme pomocí ERG zaznamenali změny v čípkových i tyčinkových odpovědích, které prokazují vliv TTT nejen na CNV, ale i na fotoreceptory.
- Vyhodnocením dotazníku jsme zjistili zhoršení kvality života u 5 % léčených pacientů. V 75 % se kvalita života ve sledované době nezměnila a v 20 % se zlepšila.

- Výsledná zraková ostrost je do jisté míry limitována vznikem chorioretinální atrofie a subretinálním fibrózním jizvením. Ve většině případů je však určitá atrofie RPE součástí klinického nálezu před laserovým ošetřením.
- Léčba má minimální množství vedlejších následků, úspěšnost léčby je závislá na typu CNV a správném nastavení použité energie diodového laseru.

Transpupilární termoterapie byla v roce 2006 diskutována v léčbě neovaskulární choroideální membrány u VPMD spolu s léčbou koagulačním argonovým laserem, fotodynamickou léčbou s Visudyne, léčbou pegaptanibem, ranibizumabem, anecortave acetatem, triamcinolone acetonidem, bevacizumabem, rostoporfinem a squalaminem na setkání Evropských sítnicových specialistů. Pro léčbu subfoveální klasické CNV byla stanovena metodou volby PDT s Visudyne, pro léčbu subfoveální klasické i okulní CNV anti VEGF preparát – pegaptanibu nebo ranibizumabu. Pro juxtafoveální klasickou CNV je metodou volby PDT s Visudyne nebo aplikace anti VEGF preparátu intravitreálně. Pro extrafoveální CNV a část ohraničených juxtafoveálních CNV, u kterých nehrozí riziko rozšíření laserové stopy pod FAZ je doporučováno užití termálního koagulačního laseru (20). I při respektování těchto postupů lze navrhnout použití TTT u pacientů, kteří nejsou indikováni k léčbě, která je metodou volby. Na základě našich výsledků lze doporučit použití TTT v terapeutické rozvaze spíše nemocným s okulní subfoveální či juxtafoveální CNV nebo v případě větší subretinální léze, při které se snažíme o stabilizaci nálezu se zachováním zbytků zraku. Ve srovnání s výsledky ostatních studií léčby exsudativní formy VPMD a přirozeného průběhu onemocnění považujeme TTT za vhodné rozšíření léčby této zrak devastující choroby.

## 7. Literatura

1. Alberti, W. E., Richard, G., Sagerman, R. H.: Age-Related Macular Degeneration: Current Treatment Concepts. 1 st ed., Springer – Verlag Berlin Heidelberg New York, Berlin, 2001, 207
2. Algvare, P. V., Libert, C., Lindgärde G. et al.: Transpupillary thermotherapy of predominantly occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with 12 months follow-up. *Acta Ophthalmol Scand.*, 81, 2003, (2), 110-117
3. Algvare, P. V., Libert, C., Seregard, S.: Transpupillary thermotherapy of occult CNV with no or minimally classic CNV in age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol.*, 16, 2001, (2), 90-96
4. Allikmets R., Shroyer NF., Singh N et al.: Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science*. 19, 1997, 277 (5333), 1805-1807
5. Atarashi, T., Tamaki, Y., Inoue, Y. et al.: Transpupillary thermotherapy for treatment of exudative age-related degeneration in Japanese patients. *Eye*, 18, 2004, (6), 615-618
6. Benner, J. D., Ahuja, R. M., Butler, J. W.: Macular infarction after transpupillary thermotherapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.*, 134, 2002, (5), 765-768

7. Berger, J. W., Fine, S. L., Maguire, M. G.: Age – related Macular Degeneration, Mosby, Inc., NewYork, 1999, 463
8. Bressler, N. M., Frost, L. A., Bressler, S. B. et al.: Natural course of poorly defined choroidal neovascularization associated with macular degeneration. Arch Ophthalmol., 106, 1988, 1537-1542
9. Brown, M. M., Brown, G. C., Sharma S. et al.: The burden of age-related macular degeneration: a value – based analysis. Cur Opin Ophthalmol, 17, 2006, 257-266
10. Boguszaková, J.: Věkem podmíněná makulární degenerace. Prakt. Lék., 81, 2001, (6), 310-314
11. Connolly, B. P., Regillo C. D., Eagle, Jr. R. C. et al.: The Histopathologic Effects of Transpupillary Thermotherapy in Human Eyes. Ophthalmology, 110, 2003, 415-420
12. Eagle, R. C. Jr.: Mechanismus of maculopathy. Ophthalmology, 91, 1984, (6), 613-625
13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report numer 7. Ophthalmology, 98, 1991, (5 Suppl.), 741-56

14. Ernest, J., Němec, P., Svoboda, R.: Transpupilární termoterapie neovaskulárních membrán mezi ostatními léčebnými postupy. *Čes. a slov. Oftal.*, 60, 2004, (4), 248-253
15. Friberg, T. R., Pandya, A., Nazari, K.: Transpupillary thermotherapy (TTT) for age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol.*, 16, 2001, (2), 70-80
16. Friedman, E.: A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration (editorial). *Am J Ophthalmol*, 124, 1997, (5), 677-682
17. Friedman, E.: Update of the vascular model of AMD (editorial). *Br. J. Ophthalmol.* 88, 2004, 161-163
18. Friedman, E., Ivry, M., Ebert, E.: Increased scleral rigidity and age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 96, 1989, (1), 104-108
19. Gustavsson, C., Agardh, E.: Transpupillary thermotherapy for occult subfoveal choroidal neovascularization: a 1-year, prospective randomized pilot study. *Acta Ophthalmol Scand.*, 83, 2005, (2), 148-153.
20. Chakravathy, U., Soubrane, G., Bandello F. et al.: Evolving European guidance on the medical management of neovascular age related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.*, 90, 2006, (9), 1188-1196.

21. Chew, H., Maberley, D. A., Ma, P. et al.: Socioeconomic status and clinical features of patients undergoing photodynamic therapy or transpupillary thermotherapy for subfoveal choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol.*, 40, 2005, (3), 384-388.
22. Ibarra, M. S., Hsu, J., Naureen, M. et al.: Retinal Temperature Increase during Transpupillary Thermotherapy: Effects of Pigmentation, Subretinal Blood, and Choroidal Blood Flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45, 2004, 3678-3682
23. Journée-de Korver, J. G., Oosterhuis, J. A., de Wolff-Rouendaal, D. et al.: Histopathological findings in human choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy. *Br. J. Ophthalmol.*, 81, 1997, (3), 234-239
24. Karel, I., Záhlava, J.: Transpupilární termoterapie u věkem podmíněné degenerace makuly s choroidální neovaskulární membránou. *Čes. a slov. Oftal.*, 58, 2002, 4, 274-277
25. Karel, I., Záhlava, J., Boguszaková, J. et al.: Transpupilární termoterapie u věkem podmíněné serózní ablace pigmentového epitelu sítnice, *Čes. a slov. Oftal.*, 60, 2004, 2, 89-97
26. Karel, I., Záhlava, J., Boguszaková, J. et al.: Transpupilární termoterapie u exsudativní věkem podmíněné makulární degenerace. Výsledky po 2 letech a nálezy na druhém oku. *Čes. a slov. Oftal.*, 61, 2005, 3, 154 -165

27. Kertes, P. J., Conway, M. D.: Clinical Trials in ophthalmology. 1<sup>st</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 1998, 378
28. Kim, J. E., Perlina, S. L., Schwiesow, T. et al.: Transpupillary thermotherapy of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol.*, 16, 2001, (2), 86-89
29. Korda, V.: Terapeutické možnosti věkem podmíněné makulární degenerace. *Čes. a slov. Oftal.*, 57, 2001, 2, 132-138
30. Landy, J., Brown, G. C.: Update on Photodynamic Therapy. *Curr Opin Ophthalmol*, 14, 2003, 163-168
31. Lanzetta, P., Michieletto, P., Pirracchio, A. et al.: Fluorescein and indocyanine green angiography after transpupillary thermotherapy of choroidal neovascularization. Early vascular changes. *Semin Ophthalmol.*, 16, 2001, (2), 101-5
32. Lanzetta, P., Michieletto, P., Pirracchio, A. et al.: Early vascular changes induced by transpupillary thermotherapy of choroidal neovascularization. *Ophthalmology*, 109, 2002, (6), 1098-1104
33. Lanzetta, P., Pirracchio, A., Bandello, F.: Optical coherence tomography of subfoveal choroidal neovascularization treated with transpupillary thermotherapy. *Semin Ophthalmol.*, 16, 2001, (2), 97-100



34. Lihteh, Wu.: Pharmacological Therapy in Exudative ARMD. Highlights of Ophthalmology, 31, 2003, (1), 2-4
35. Lois, N.: Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Comp Ophthalmol Update, 5, 2004, 143-161
36. Mainster, M. A., Reichel, E.: Transpupillary Thermotherapy for Age Related Macular Degeneration: Long-Pulse Photocoagulation, Apoptosis, and Heat Shock Proteins. Ophthalmic Surg Lasers, 31, 2000, 5, 359-373
37. Marmor, M. F., et al. Standard for clinical electroretinography. Arch Ophthalmol., 107, 1989, 816-819
38. Marmor MF, Holder GE, Seeliger MW, Yamamoto S: Standard for clinical electroretinography (2004 update). Doc Ophthalmol., 108, 2004, 107-114
39. McGinn, P.: AMD treatment could stretch ophthalmic services to their limits. EuroTimes, 9, 2004, (7), 14
40. Ming, Y., Algere, P. V., Odergren, A.: Subthreshold Transpupillary Thermotherapy Reduces Experimental Choroidal Neovascularization in the Mouse without Collateral Damage to the Neural Retina. Invest Ophthalmol Vis Sci, 45, 2004, 1969-1974

41. Miura, S., Nishiwaki, H., Ieki, Y. et al.: Chorioretinal temperature monitoring during transpupillary thermotherapy for choroidal neovascularisation. *Br. J. Ophthalmol.*, 89, 2005, 475-479
42. Myint, K., Armbrecht, A. M., Mon, S. et al.: Transpupillary thermotherapy for the treatment of occult CNV in age-related macular degeneration: a prospective randomized controlled pilot study. *Acta Ophthalmol Scand.*, 84, 2006, (3), 328-332
43. New Approaches to Age-Related Macular Degeneration. *Review of Ophthalmology*, September 2000, 101-116
44. Newsom, R. S. B., McAlister, J. C., Saeed, M. et al.: Transpupillary thermotherapy (TTT) for the treatment of choroidal neovascularisation. *Br. J. Ophthalmol.*, 85, 2001, (2), 173-178
45. Newsom, R. S., McAlister, J. C., Saeed, M. et al.: Results 28 months following transpupillary thermotherapy for classic and occult choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.*, 36, 2005, (2), 94-102
46. Noemi, L.: Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Comp. Ophthalmol Update*, 5, 2004, (3), 143-161
47. Olk, R. J., Friberg, T. R., Stickney, K. L. et al.: Therapeutic benefits of infrared (810 nm ) diode laser macular grid photocoagulation in prophylactic treatment of

- nonexudative age – related macular degeneration: two – year results of a randomized pilot study. *Ophthalmology*, 106, 1999, (11), 2082-2090
48. Ophthalmic Outcomes Submacular Surgery Trials Pilot Study: Report Number 1. Submacular surgery trials randomized pilot trial of laser photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.*, 130, 2000, 387-407
49. Pirracchio, A., Michieletto, P., Bandello, F. et al. Transpupillary Thermotherapy: a developing approach in the treatment of subfoveal choroidal membranes during age-related macular degeneration. *Journal of the Bombay Ophthalmologists Association*, 11, 2001, (4), 135-140
50. Pirozzi, E., Manganelli, C., Piccardi, M. et al.: Retina function following transpupillary thermotherapy for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a short-term study in focal electroretinography. *Acta Ophthalmol Scand.*, 84, 2006, (1), 27-35
51. Reichel, E., Berrocal, A. M., Ip, M. et al.: Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 106, 1999, (10), 1908-1914
52. Rogers, A. H., Reichel, E.: Transpupillary thermotherapy of subfoveal occult choroidal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol.*, 12, 2001, (3), 212-215

53. Shimada, Y., Horiguchi, M.: Changes in multifocal electroretinograms induced by transpupillary thermotherapy. *Arch Ophthalmol.*, 123, 2005, (8), 1066-1072.
54. Souček, P.: Laserová terapie věkem podmíněné makulární degenerace, poznámky pro klinickou praxi. In Kuchynka, P.: *Trendy soudobé oftalmologie*. 1. vyd. Galén, Praha 2000, 127-152
55. Souček, P., Boguszaková, J., Cihelková, I.: Fotodynamická terapie s preparátem Visudyne u makulární degenerace se subfoveolárně uloženou převážně klasickou choroidální neovaskularizací. *Čes. a slov. Oftal.*, 58, 2002, (2), 89-97
56. Stolba, U., Krebs, I., Lamar, P. D. et al.: Long term results after transpupillary thermotherapy in eyes with occult choroidal neovascularisation associated with age related macular degeneration: a prospective trial. *Br. J. Ophthalmol.*, 90, 2006, (2), 158-161
57. Studnička, J., Rencová, E., Hejzmanová, D. et al.: Věkem podmíněná makulární degenerace sítnice – současné možnosti léčby. *Acta Medica (Hradec Králové) SUPPL*, 47, 2004, (1), 41-45
58. Subramanian, M. L., Reichel, E.: Current indications of transpupillary thermotherapy for the treatment of posterior segment diseases. *Cur Opin in Ophthalmol*, 14, 2003, 155-158

59. Thach, A. B., Sipperley, J. O., Dugel, P. U. et al.: Large – Spot Size Transpupillary Thermotherapy for the Treatment of Occult Choroidal Neovascularization Associated With Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol.*,121, 2003, 817-820
60. Thompson, J., T.: Retinal pigment epithelial tear after transpupillary thermotherapy for choroidal neovascularization, *Am J Ophthalmol*, 131, 2001, 662-664
61. Tranos, P., Peter, N. M., Nath, R. et al.: Visual function following transpupillary thermotherapy with adjusted laser parameters for the treatment of exudative age-related macular degeneration: a pilot study. *Clin Experiment Ophthalmol.*, 34, 2006, (3), 226-232
62. Tranos, P., Singh, M., Peter, N. M. et al.: Transpupillary thermotherapy for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand*, 82, 2004, (5), 585-591
63. Transpupillary Thermotherapy Photocoagulation for Choroidal Neovascular Membranes, Summaries of Published and Presented Studies with 6 Months Follow-Up Using the IRIS Medical® 810 nm OcuLight® SLx Photocoagulator, IRIDEX, 1-9

64. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy and Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Groups: Effect of Lesion Size, Visual Acuity, and Lesion Composition on Visual Acuity Change With and Without Verteporfin Therapy for Choroidal Neovascularization Secondary to Age-related Macular Degeneration: TAP and VIP Report No. 1. *Am J Ophthalmol*, 136, 2003, 407-418
65. Verma, L., Tewari, H. K., Nainiwal, S.: Transpupillary thermotherapy in subfoveal choroidal neovascular membrane secondary to age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol.*, 52, 2004, (1), 35-40
66. Visudyne®, product monograph, third edition, Chameleon Medical Communications Ltd, London, 2003, 92
67. Yoko, N. I., Mitsuteru, I., Hiroyasu T. et al.: Transpupillary thermotherapy – induced modification of angiogenesis – and coagulation – related gene expression in the rat posterior fundus. *Mol Vis.*, 12, 2006, 802-810
68. Young, R. W.: Pathophysiology of age – related macular degeneration. *Surv. Ophthalmology*, 31, 1987, (5), 291-306
69. Záhlava, J., Karel, I., Dubská, Z. et al.: Optická koherentní tomografie u věkem podmíněné makulární degenerace. *Čes. a slov. Oftal.*, 58, 2002, (2), 98-104