

UNIVERZITA KARLOVA

Lékařská fakulta v Hradci Králové

**Posouzení účinnosti fotodynamické terapie u pacientů
s chronickou centrální serózní chorioretinopatií**

Kateřina Myslík Manethová

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program: Oční lékařství

Hradec Králové

2021

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

Autor: MUDr. Kateřina Myslík Manethová
Oční oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice
Oční klinika Ústřední vojenské nemocnice – Vojenské fakultní nemocnice v Praze

Školitel: Prof. MUDr. Naďa Jirásková, Ph.D.
Oční klinika LF UK a FN v Hradci Králové

Školitel konzultant: MUDr. Jan Ernest, Ph.D.
1. lékařská fakulta University Karlovy v Praze

Oponenti: Doc. MUDr. Oldřich Chrápek, Ph.D.
Oční klinika Fakultní nemocnice v Brně

Doc. MUDr. Libor Hejsek, Ph.D.
Oční klinika LEXUM

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR, obor oční lékařství, dne 15.9.2021 ve Výukovém centru, EC1 – 1. Seminární místnost VC LF, areál FN HK od 14:00 hod.

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

Prof. MUDr. Naďa Jirásková, Ph.D.

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Oční lékařství
Garant studijního programu

1 OBSAH

1	OBSAH	3
2	SOUHRN	4
3	SUMMARY	4
4	ÚVOD	5
5	CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE	6
6	METODIKA, SOUBOR PACIENTŮ, STATISTICKÁ ANALÝZA DAT	6
6.1	METODIKA	6
6.2	OBECNÁ CHARAKTERISTIKA SOUBORU.....	8
6.3	STATISTICKÁ ANALÝZA DAT	9
7	VÝSLEDKY	9
7.1	PRIMÁLNÍ CÍL	9
7.1.1	<i>Anatomické výsledky</i>	9
7.1.2	<i>Funkční výsledky</i>	10
7.2	SEKUNDÁRNÍ CÍL	13
7.2.1	<i>Ablace RPE</i>	13
7.2.2	<i>Atrofie RPE</i>	13
7.2.3	<i>Porušení elipsoidní zóny (OS/IS linie)</i>	13
7.2.4	<i>Porušení zevní limitující membrány (ELM)</i>	14
7.2.5	<i>Cystoidní makulární degenerace (CMD)</i>	14
7.2.6	<i>Korelace vývoje zrakových funkcí v souvislosti s retinální strukturou</i>	14
7.2.7	<i>Výsledky OCTA vyšetření</i>	16
8	DISKUZE	17
9	ZÁVĚR	24
10	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	25
11	PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI	30

2 SOUHRN

Předložená disertační práce se zabývá problematikou makulárního edému na podkladě centrální serózní chorioretinopatie (CSC) a soudobými možnostmi terapeutického řešení tohoto onemocnění. Přestože ve většině případů nepatří CSC mezi častá a vidění ohrožující onemocnění, může zvláště její chronická forma vést k trvalému snížení zrakových funkcí. Cílem teoretické části této práce je charakterizovat toto chorioretinální onemocnění a popsat základní principy léčby. V práci je dále popsána patogeneze CSC, vyšetřovací metody, v současnosti používaná klasifikace CSC a terapeutické modalities léčby tohoto onemocnění.

Klinickou částí disertační práce je prospektivní studie 52 pacientů (54 očí) ve věku 30 až 75 let s chronickou formou CSC (cCSC) léčených na Oční klinice 1.LF UK ÚVN-VFN v Praze od ledna 2012 do ledna 2018. Cílem této prospektivní práce je zhodnotit anatomické a funkční výsledky léčby 54 očí s cCSC pomocí fotodynamické terapie v redukováném (polovičním) dávkovacím režimu verteporfinu (HD-PDT). HD-PDT byla indikována jako primární intervence u chronických forem trvajících déle než 3 měsíce, u kterých nedošlo ke spontánní resorpci subretinální tekutiny, či po nedostatečném efektu konzervativní terapie. Na konci sledovacího období bylo dosaženo zlepšení či stabilizace sítnicového nálezu u 50 očí (92,6 %).

Klíčová slova: centrální serózní chorioretinopatie, redukováná fotodynamická terapie, sekundární choroidální neovaskularizace

3 SUMMARY

Assessment of the efficacy of photodynamic therapy in patients with chronic central serous chorioretinopathy

The presented postgraduate thesis deals with the issue of macular edema based on central serous chorioretinopathy (CSC) and the current possibilities of therapeutic solution of this disease.

Although in most cases central serous chorioretinopathy does not belong to frequent and vision-threatening diseases, it can, especially its chronic form, lead to impaired vision. The aim of the theoretical part of this work is to characterize this chorioretinal disease and describe the basic principles of treatment. The work also describes the pathogenesis of CSC, the examination methods, the up-to-date accepted CSC classification and the therapeutic modalities of the treatment of the disease.

The clinical part of this work is a prospective study of 52 patients (54 eyes), aged 30–75, with chronic form of central serous chorioretinopathy treated at the Eye Clinic of the 1st Faculty of Medicine of Charles University and Military University Hospital Prague in the years 2012 to 2018. The aim of this prospective study is to evaluate the anatomical and functional results of the treatment of 54 eyes with chronic form of central serous chorioretinopathy using photodynamic therapy in a reduced (half) dosing regimen of verteporfin (HD-PDT). HD-PDT was indicated as a primary intervention in chronic forms

lasting for more than 3 months in which there was no spontaneous resorption of subretinal fluid or where an insufficient conservative therapy effect was present. At the end of the follow-up period, improvement or full stabilization of the retinal finding was achieved in 50 eyes (92.6 %).

Key words: central serous chorioretinopathy, half-dose photodynamic therapy, secondary choroidal neovascularization

4 ÚVOD

Centrální serózní chorioretinopatie (CSC) je onemocnění charakterizované serózním odchlípením neuroretiny zejména v zadním pólu oka [1]. Často je doprovázené serózním odloučením retinálního pigmentového epitelu (RPE) a sdružené s prosakováním tekutiny do subretinálního prostoru skrze defektní RPE. CSC nejčastěji postihuje muže v produktivním věku [2]. Přesná patofyziologie onemocnění není zcela známa. Na základě vyšetření angiografie s indocyaninovou zelení (ICG), která odhalila zvýšenou permeabilitu choroidálních cév [3], a optické koherenční tomografie (OCT) ukazující zvýšenou tloušťku choroidey [4] se předpokládá choroidální vaskulopatie jako primární příčina vzniku CSC.

Ve většině případů má CSC dobrou prognózu se spontánní resorpcí subretinální tekutiny (SRT) a úpravou zrakových funkcí. U malého procenta pacientů však onemocnění přechází do chronického či rekurentního průběhu a může vést k nevratným funkčním i anatomickým změnám sítnice s konečným klinickým obrazem difuzní retinální pigmentové epitelopatie (DRPE) [3].

Optimální léčebný přístup k pacientům s CSC zůstává kontroverzní; v České republice dosud neexistují standardy k léčbě tohoto onemocnění. V posledních dekádách se v léčbě chronických forem CSC (cCSC) používalo nespočet léčebných přístupů; tyto zahrnovaly například laserovou fotokoagulaci [5], medikamentózní léčbu [6, 7], standardní fotodynamickou terapii (PDT) [8] či působky proti růstovému endoteliálnímu faktoru (anti-VEGF) [9]. V posledních letech se v léčbě cCSC preferují méně destruktivní metody, jakými je PDT v redukováných dávkovacích schématech (rPDT), ať už s redukovanou dávkou verteporfinu nebo použité energie laserového paprsku [10, 11, 12]. Chan, Uetani a Alkin prokázali srovnatelnou účinnost a bezpečnost při použití redukováných schémat PDT (reduced-dose nebo reduced-fluence PDT) u pacientů s cCSC, u kterých došlo ke zlepšení nejlépe korigované zrakové ostroty (BCVA) i redukcii subretinální tekutiny, přičemž nebyly zaznamenány žádné komplikace ve sledovaném souboru [13, 14, 15].

Dosud v ČR neexistují standardy pro léčbu této klinické jednotky. A protože onemocnění postihuje typicky mladší pacienty v produktivním věku s vysokými nároky na kvalitu zraku, zůstává nadále správné načasování a stanovení léčby akutní, zejména pak chronické formy CSC výzvou.

Zatímco dříve se léčba opírala výhradně o laserové ošetření sítnice [16], v posledních letech se v léčbě zvláště chronických forem CSC uchyluje k šetrnějším metodám, jakými jsou PDT nebo intravitreální aplikace antiangiogenních látek [17, 18].

5 CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

Cílem této disertační práce je podat ucelený a aktuální pohled na problematiku CSC, léčbu chronické formy pomocí fotodynamické terapie a zhodnotit anatomické a funkční výsledky tohoto terapeutického přístupu.

Primární cíl:

- změna nejlépe korigované zrakové ostrosti (BCVA – písmena ETDRS) před HD-PDT a 1., 3., 6. a 12. měsíc po léčbě
- změna centrální retinální tloušťky (CRT – mikrometry) před HD-PDT a 1., 3., 6. a 12. měsíc po léčbě

Sekundární cíl:

- posouzení strukturálních retinálních změn verifikovaných na SD-OCT
- určení prognostických faktorů odpovědi na léčbu HD-PDT
- retrospektivní vyšetření pacientů pomocí OCTA k verifikaci přítomnosti CNV na konci sledovacího období. Užití spektrálně doménové OCT analýzy snímků v jednotlivých časech měření nám umožnilo posoudit efekt léčby HD-PDT nejen kvantitativně (CRT), ale i kvalitativně (stav zevní limitující membrány, elipsoidní zóny, charakter změn RPE a fotoreceptorů).

6 METODIKA, SOUBOR PACIENTŮ, STATISTICKÁ ANALÝZA DAT

6.1 Metodika

Hlavním cílem této prospektivní, nerandomizované klinické studie je zhodnotit anatomické a funkční výsledky léčby 52 pacientů (54 očí) léčených na Oční klinice 1. LF UK a ÚVN-VFN Praha v letech 2012 – 2018 pro cCSC pomocí fotodynamické terapie v redukováném dávkovacím režimu (HD-PDT, poloviční dávka verteporfinu). HD-PDT byla indikována jako primární intervence u symptomatických chronických forem trvajících déle než 3 měsíce, u kterých nedošlo k resorpci SRT spontánně či po nedostatečném efektu konzervativní terapie.

Hlavní vstupní kritéria zahrnovala: pacienti starší 18 let, na OCT zřejmá SRT a/nebo ablace RPE po dobu nejméně 3 měsíců, přítomnost aktivní hyperfluorescence na FAG typická pro

CSC, přítomnost choroidální cévní hyperpermeability a abnormálně dilatovaných choroidálních cév na ICG.

Hlavní vylučující kritéria zahrnovala: známky jiné patologie makuly (CNV, VPMD, angioid streaks, polypoidální choroidální vaskulopatie, patologická myopie, tilted disk apod.), laserové ošetření nebo intravitreální aplikace anti-VEGF během 3 měsíců před zařazením do studie, předchozí provedení PDT, netransparentní optická media znemožňující provedení vyšetření i samotného PDT, pacienti, u nichž byla známa přecitlivělost na jakoukoliv formu přípravku pro FAG, ICG nebo PDT.

U všech pacientů bylo vstupně provedeno kompletní oftalmologické vyšetření zahrnující: vyšetření BCVA (ETDRS optotypy) a nitroočního tlaku bezkontaktní tonometrií (NOT v torr), biomikroskopii předního a zadního segmentu oka v arteficiální mydriáze, fotodokumentaci dle protokolu – OCT (Heidelberg Spectralis, Heidelberg Engineering, Germany), lineární horizontální makulární scany o vysokém stupni rozlišení, mapu centrální retinální tloušťky s určením hodnoty CRT (enhanced deep imaging – EDI), autofluorescenci k určení rozsahu poškození RPE (FAF, Heidelberg Spectralis, Heidelberg Engineering, Germany), angiografické FAG/ICG vyšetření (samostatné nebo simultánní na přístroji Heidelberg Spectralis, Heidelberg Engineering, Germany).

Na základě vstupních vyšetření byla potvrzena cCSC definovaná jako difuzní oblast hyperfluorescence v makulární krajině se serózní elevací RPE a/nebo neuroepitelu nebo jako ložisko průsaku lokalizované v oblasti do 500 μm od centra fovey kontraindikované k ložiskové laserové fotokoagulaci, u něhož nedošlo ke spontánní resorpci SRT. Pacienti byli indikováni k provedení HD-PDT, které jsme provedli nejpozději do 30 dnů od vstupních vyšetření.

Pacienti byli poté sledováni a vyšetřeni 1., 3., 6., 12. měsíc od provedení HD-PDT. Vždy bylo provedeno kontrolní vyšetření BCVA, NOT, předního i zadního segmentu oka (biomikroskopicky). Vždy jsme zhotovili kontrolní OCT snímky ve formátu “follow-up”, který díky funkci “eye-tracking” umožnil zcela přesné porovnání snímků v jednotlivých měřeních. V indikovaných případech jsme zopakovali FAG/ICG.

Za stabilizaci nálezu jsme považovali nepřítomnost SRT, normalizaci CRT, zlepšení BCVA o 5 a více písmen ETDRS optotypů. Za aktivitu nálezu (přetrvávající SRT nebo recidivu) jsme považovali přítomnost SRT či ablace RPE na OCT, aktivitu na FAG/ICG, pokles BCVA o 5 a více písmen ETDRS v kombinaci s jedním z předchozích dvou faktorů. V případě přetrvávající aktivity onemocnění, nedostatečném efektu HD-PDT či relapsu onemocnění jsme zvolili aditivní léčbu pomocí fokálního laserového ošetření, aplikaci anti-VEGF preparátu intravitreálně nebo jsme HD-PDT zopakovali. Kontrolní FAG/ICG jsme v průběhu sledovacího období zopakovali, pokud jsme nezaznamenali efekt HD-PDT, tedy byla-li na OCT patrná perzistující tekutina, došlo-li k recidivě onemocnění nebo pokud se vyskytly známky CNV komplikující průběh onemocnění.

Anti-VEGF preparáty jsme do intravitreálního prostoru aplikovali, pokud jsme zaznamenali komplikující CNV po provedené HD-PDT nebo pokud při přetrvávající exudaci

byl již natolik poškozený RPE, že další sezení HD-PDT by mohlo ložisko atrofie RPE dále rozšířit či prohloubit.

V průběhu sledovacího období jsme u všech očí doplnili vyšetření OCTA pomocí přístroje Angioplex Zeiss Cirrus 5000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) k verifikaci změn typických pro cCSC. Analýzou výsledků tohoto vyšetření jsme hodnotili přítomnost konkomitující CNV. Z recentních klinických studií vyplývá [19, 20], že ačkoliv při standardních vyšetřeních pomocí OCT/FAG/ICG není CNV zcela zachytitelná, může být u CSC odhalena právě díky této zcela nové revoluční diagnostické metodě. Pacienti byli hodnoceni pomocí OCTA retrospektivně, protože v době iniciace klinického hodnocení jsme na našem pracovišti neměli přístroj k dispozici.

6.2 Obecná charakteristika souboru

Do naší prospektivní studie bylo zařazeno 54 očí 52 pacientů (40 mužů, 12 žen) v průměrném věku 50,1 let (medián 49,5, rozmezí 30 – 75 let) léčených na Oční klinice 1. LF UK a ÚVN-VFN v Praze od ledna 2012 do ledna 2018 pro chronickou formu CSC s minimální délkou trvání onemocnění 3 měsíce. Pacienti byli k HD-PDT léčbě indikováni na základě vstupních vyšetření, při kterých byla stanovena diagnóza základního onemocnění – cCSC. Průměrná délka trvání onemocnění v době zahájení léčby byla přibližně 11,5 měsíců (rozmezí 3 – 120 měsíců). V našem souboru mělo 5 pacientů anamnézu celkové kortikoidní terapie (9,4 %), 13 pacientů bylo léčeno pro hypertenzi (25 %), 2 pacienti pro depresi (3,8 %), u 3 pacientů byla diagnostikována roztroušená skleróza (5,8 %), přičemž u 1 pacienta diagnóza cCSC předcházela diagnóze RS. Na základě vstupního OCT/FAG/ICG vyšetření byl bodový zdroj průsaku zjištěn u 6 očí (11,1 %), difuzní ložiska hyperfluorescence u 48 očí (88,9 %). Znamky oboustranné cCSC jsme zaznamenali u 23 očí (42,6 %). Průměrná hodnota vstupní BCVA před léčbou činila $68,91 \pm 10,5$ písmen ETDRS optotypů (medián 71; v intervalu od 35 do 85 písmen ETDRS) a průměrná hodnota vstupní CRT byla $385,6 \pm 118,5$ μm (medián 367,5 μm ; v rozmezí od 245 μm do 1000 μm) (tabulka 1).

Tab. 1: Základní charakteristika souboru a vstupní hodnoty CRT a BCVA

Parametr	Statistika	N=54
Věk	Průměr (SD)	50.1 (10.41)
	Medián	49.5
	Min - Max	30 - 75
CRT [μm]	Průměr (SD)	385.3 (118.49)
	Medián	367.5
	Min - Max	245 - 1000
BCVA [ETDRS]	Průměr (SD)	68.9 (10.46)
	Medián	71.0
	Min - Max	35 - 85

Ačkoliv se považuje přítomnost cystoidní makulární degenerace (CMD) coby komplikace dlouhotrvající cCSC za negativní prognostický faktor léčby [21], nebyli pacienti s

CMD z našeho souboru vyřazení. Z hodnocení byl v průběhu sledovacího období vyřazen pacient, u něhož se později rozvinul uveální effuzní syndrom a původní projevy charakteristické pro CSC byly maskujícím syndromem této vzácné patologie.

6.3 Statistická analýza dat

Hodnoty CRT a BCVA v časech 1M, 3M, 6M a 12M byly statisticky porovnány s bazickou hodnotou (0M) pomocí neparametrického Wilcoxonova párového t-testu za účelem řešení primárního cíle. V souvislosti s řešením sekundárního cíle byly porovnány rozdíly naměřených hodnot BCVA (v 0M a 12M) ve skupinách daných ablací RPE a atrofií DRPE pomocí neparametrické analýzy rozptylu (ANOVA) nebo neparametrického t-testu. Neparametrické testy byly vybrány z důvodu porušení předpokladu normality. Pro statistické testování byla zvolena oboustranná alternativní hypotéza a vybrána 5% hladina významnosti. Uvedené P hodnoty byly upraveny Benjamini-Hochbergovo korekcí pro vícečetné testování.

7 VÝSLEDKY

7.1 Primární cíl

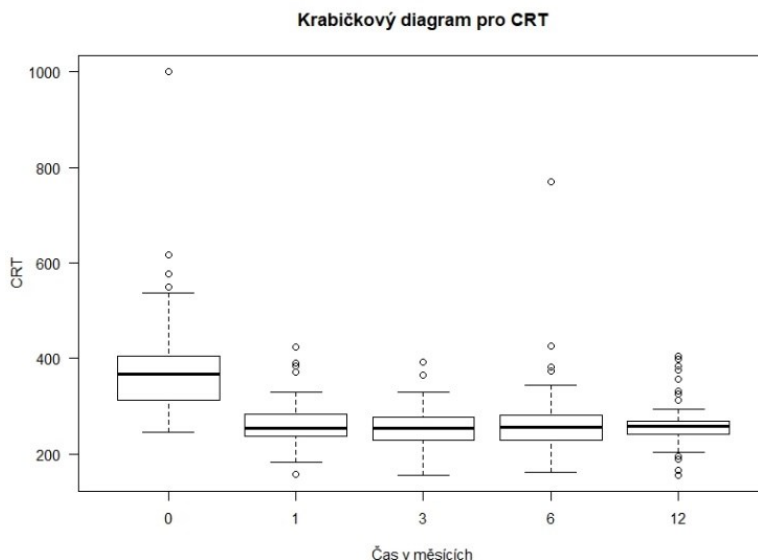
7.1.1 Anatomické výsledky

Prvním primárním cílem této práce bylo zhodnotit anatomický efekt HD-PDT v léčbě cCSC, tedy posoudit kvantitativní změny centrální retinální tloušťky (CRT) v průběhu sledovacího období.

U všech očí byl zaznamenán pozitivní efekt po provedené FAG/ICG navigované HD-PDT ve smyslu snížení CRT v průběhu sledovacího období. Průměrný počet HD-PDT sezení byl 1,07 (rozmezí 1 – 2). Průměr velikosti použité laserové stopy byl 1352 μm (v intervalu od 800 μm do 2800 μm), přičemž ozáření jedinou stopou jsme provedli ve 45 případech, zbylých 9 očí jsme ozářili 2 laserovými stopami v jednom sezení. Kompletní resoluce subretinální tekutiny po samostatném provedení HD-PDT byla dosažena u 43 očí (79,6 %) na konci sledovacího období. Inkompletní resoluce u zbylých 11 očí (20,4 %), u nichž byla s odstupem času zvolena aditivní léčba – dodatečná aplikace anti-VEGF látky do sklivcového prostoru v 7 případech, u 1 oka bylo HD-PDT zopakováno s odstupem 3 a více měsíců a ve 3 případech byl zvolen přístup kombinovaný, tedy opakování HD-PDT s odstupem 3 a více měsíců i aplikace anti-VEGF do sklivce.

Průměrná hodnota vstupní CRT činila $385,3 \pm 118,5 \mu\text{m}$ (medián 367,5 μm ; rozmezí od 245 μm do 1000 μm). První měsíc od provedení HD-PDT bylo snížení CRT pozorováno u 92,6 % očí s průměrným snížením o 107,5 μm a s průměrnou CRT 263,2 $\pm 50,5 \mu\text{m}$ (medián 253 μm ; rozmezí 158 – 423 μm). Po třech měsících byl průměr CRT 255,4 $\pm 46,5 \mu\text{m}$ (medián 253 μm ; rozmezí 156 – 393 μm). Na konci sledovacího období byl průměr CRT 263,5 $\pm 52 \mu\text{m}$ (medián 258,5 μm ; rozmezí 162 – 404 μm) (graf č. 1). Pokles CRT ve všech časech měření byl statisticky signifikantní v porovnání se vstupní hodnotou ($p < 0,0001$) (tabulka 2). Věk pacienta

nesouvisel s relativní změnou CRT v jednotlivých časech měření 1., 3., 6., ani 12. měsíc od provedení HD-PDT ($p=0,53$, $p=0,8398$, $p=0,2223$, resp. $p=0,1630$).



Graf č. 1: Krabičkový graf zachycující hodnoty CRT v jednotlivých časech měření (před léčbou a 1., 3., 6., 12. měsíc po léčbě).

V průběhu sledovacího období byly zaznamenány případy recidivy onemocnění s nárůstem CRT až o 506 μm , což bylo důvodem opakování (celkem 4x) HD-PDT na základě kontrolní FAG/ICG. Tento postup měl pozitivní anatomický i funkční efekt na konci sledovacího období. Pro nezcela uspokojivý efekt primárního či opakovaného HD-PDT byla u 10 očí s odstupem 1 – 12 měsíců indikována intravitreální aplikace anti-VEGF látky (bevacizumab 2x, aflibercept 8x), a to z důvodu přítomnosti reziduální subretinální tekutiny. Z toho ve dvou případech bylo anti-VEGF aplikováno s odstupem maximálně 1 měsíc od HD-PDT z důvodu rozvoje sekundární CNV (2 oči, 3,7 %) v souvislosti s provedeným ošetřením.

Na konci sledovacího období jsme uspokojivého výsledku bez exsudativní aktivity dosáhli u 49 očí (90,7 %). U dvou očí byla i přes počáteční dobrý efekt léčby zaznamenána recidiva a nárůst aktivity ve 12. měsíci s diskretní plochou elevací neuroepitelu. U jednoho pacienta došlo k progresi změn ve vitreoretinálním rozhraní se zvýrazněním trakce ERM, která se zřejmě podílela na přítomnosti reziduální diskretní SRT a ve finále limitovala výsledný efekt HD-PDT. Pacienti s rozvinutou sekundární CNV byli zaléčeni anti-VEGF léčbou (aflibercept); v jednom případě došlo k anatomické úpravě prakticky ad integrum s regresí celého neovaskulárního komplexu a obnovou OS/IS linie i ELM, v druhém případě vznikla drobná klidná fibrovaskulární jizva juxtafoveolárně s narušením OS/IS linie i ELM.

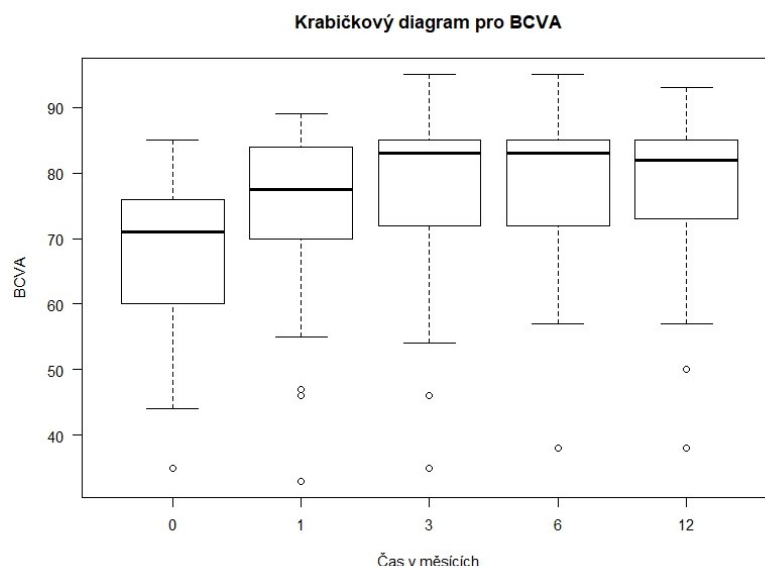
7.1.2 Funkční výsledky

Primárním cílem této práce bylo zhodnotit funkční efekt HD-PDT v léčbě cCSC, tedy posoudit změnu nejlépe korigované zrakové ostrosti v průběhu sledovacího období.

Průměrná BCVA na počátku sledování činila $68,9 \pm 10,5$ písmen ETDRS (medián 71, rozmezí 35 – 85). Vyšší věk a vyšší hodnota subretinální tekutiny nekorelovaly s horšími zrakovými funkcemi na počátku léčby. Hodnoty BCVA se 1., 3., 6. i 12. měsíc po léčbě postupně zlepšily na (graf č. 2):

- 1. měsíc: $74,6 \pm 12,3$ písmen ETDRS (medián 77,5, rozmezí 33 – 89),
- 3. měsíc: $77,3 \pm 12,4$ písmen ETDRS (medián 83, rozmezí 35 – 95),
- 6. měsíc: $78,5 \pm 11,1$ písmen ETDRS (medián 83, rozmezí 38 – 95) a
- 12. měsíc: 79 ± 11 písmen ETDRS (medián 82, rozmezí 38 – 93).

Zlepšení BCVA před léčbou a po ní bylo ve všech měřeních statisticky signifikantní ($p < 0,0001$) (tabulka 2). Navíc existuje významný rozdíl mezi hodnotami naměřenými v 1. a 6. nebo 12. měsíci ($p = 0,0089$, resp. $p = 0,0002$). V průměru došlo k zisku 11 písmen na konci sledovacího období. Věk pacienta nesouvisel s relativní změnou BCVA v jednotlivých časech měření 1., 3., 6., ani 12. měsíc od provedení HD-PDT ($p = 0,8929$, $p = 0,4411$, $p = 0,1336$, resp. $p = 0,4172$).



Graf č. 2: Krabičkový graf zachycující hodnoty CRT v jednotlivých časech měření (před léčbou a 1., 3., 6., 12. měsíc po léčbě).

Z celkového počtu 54 očí mělo před zahájením léčby HD-PDT 7 očí (12,7 %) BCVA nejméně 80 písmen ETDRS, na konci sledování dosáhlo této hodnoty 33 očí (61,1 %). 14 očí (25,9 %) mělo při vstupním vyšetření BCVA horší než 60 písmen ETDRS, na konci sledování to pak byly pouze 4 očí (7,5 %).

Na konci sledovacího období jsme zaznamenali zlepšení centrální zrakové ostrosti u 50 očí (92,6 %), z toho zlepšení BCVA o minimálně 3 řádky u 13 očí (24,1 %). U 4 očí došlo po léčbě ke stabilizaci zrakových funkcí se zachováním vstupní BCVA. U pacientů, u nichž vznikla sekundární CNV, přechodně poklesla BCVA (ne více než o 1 řádek ETDRS optotypů) s úpravou zraku po intravitreální aplikaci anti-VEGF na výsledných 85, resp. 68 písmen

ETDRS. V našem souboru jsme v žádném případě nepozorovali pokles BCVA o 5 a více písmen ETDRS na konci sledovacího období.

Po provedené HD-PDT jsme nezaznamenali žádné signifikantní atrofizující změny RPE v porovnání se vstupním nálezem, a to i rok po provedení léčby. Na základě analýzy OCT považujeme jako nepříznivý faktor výsledné BCVA nepravidelné uspořádání zevních retinálních vrstev, atrofii RPE, přítomnost perzistujícího denzního subretinálního hyperreflexivního materiálu (HRM) a vznik CNV. Právě tyto změny byly i přes velmi uspokojivé celkové výsledky léčby dány do souvislosti se subjektivním vnímáním zhoršeného vidění, se snížením kontrastní citlivosti či diskrétními metamorfopsiemi.

Tab. 2: Deskriptivní statistika věku a zrakové ostrosti (CRT, BCVA) a statistické porovnání změn sledovaného znaku s hodnotou k baseline (0M).

Sledovaný znak	Čas měření	Naměřená hodnota		Statistické srovnání s bazickou hodnotou
		Průměr ± SD	Medián	P hodnota
CRT	0M	385,6 ± 118,5	367,5	
	1M	263,2 ± 50,5	253	<0,0001
	3M	255,4 ± 46,5	253	<0,0001
	6M	268,3 ± 86,6	255	<0,0001
	12M	263,5 ± 52	258,5	<0,0001
BCVA	0M	68,9 ± 10,5	71	
	1M	74,6 ± 12,3	77,5	<0,0001
	3M	77,3 ± 12,4	83	<0,0001
	6M	78,5 ± 11,1	83	<0,0001
	12M	79 ± 11	82	<0,0001
věk	0M	50,1 ± 10,4	49,5	

Tabulka 2 shrnuje parametry CRT a BCVA průměrem, mediánem a směrodatnou odchylkou (SD). Hodnoty CRT a BCVA v časech 1M, 3M, 6M a 12M byly statisticky porovnány s bazickou hodnotou (0M) pomocí neparametrického Wilcoxonova párového t-testu z důvodu porušení předpokladu normality. Pro statistické testování byla zvolena oboustranná alternativní hypotéza a vybrána 5% hladina významnosti. Uvedené P hodnoty byly upraveny Benjamini-Hochbergovo korekcí pro vícečetné testování.

7.2 Sekundární cíl

Sekundárním cílem této práce byla kvalitativní analýza spektrálně doménových OCT snímků o vysokém stupni rozlišení k posouzení stavu a integrity zevní limitující membrány (ELM), zóny elipsoidů (OS/IS linie), charakteru vrstvy. Posouzením jednotlivých parametrů před a 12 měsíců po léčbě jsme se snažili definovat prognostické faktory anatomického efektu HD-PDT a jeho korelaci k funkčním změnám v průběhu sledovacího období.

7.2.1 Ablace RPE

OCT nálezy hodnotící ablaci RPE byly rozděleny do 3 skupin: 1) ablace RPE nepřítomna, 2) nepravidelná undulující („wavy“) RPE, 3) serózní ablace RPE > 500 μm (měřeno při úpatí ablace).

Na počátku sledovacího období byla ablace RPE přítomná u 12 očí (22,2 %), změřitelná byla u 9 očí a průměrná šíře ablace RPE při úpatí činila 1173 μm . Na konci sledovacího období jsme měřitelnou (reziduální) ablaci RPE zaznamenali v jediném případě (1,85 %) a byla menší než 500 μm bez přítomnosti SRT. Ve všech případech došlo k odeznění ablaci RPE po jediném sezení HD-PDT. Nepravidelný undulující RPE jsme na počátku odhalili u 22 očí (41,5 %), na konci sledování u 17 očí (32,1 %). U zbývajících 20 očí (37 %) jsme nezaznamenali serózní ablaci RPE ani nepravidelně undulující RPE, exsudace byla dána spíše difúzním porušením této vrstvy při DRPE.

7.2.2 Atrofie RPE

Na základě komparace snímků OCT, FAF a FAG jsme hodnotili přítomnost a charakter atrofie RPE a nálezy byly rozděleny do skupin: 1) atrofie RPE nepřítomna, 2) atrofie RPE přítomna – ložisková, 3) RPE atrofie charakteru DRPE.

Před léčbou nebyla atrofie RPE pozorována u 25 očí (47,2 %), na konci sledovacího období u 27 očí (50 %). Atrofie RPE byla naopak na počátku sledování popsána u 29 očí (53,7 %), přičemž z toho fokální atrofie byla přítomna u 4 očí (7,4 %), zatímco charakter DRPE vykazovalo 25 očí (46,3 %). Na konci sledování jsme atrofii RPE zaznamenali u 27 očí (50 %), přičemž charakter DRPE mělo 24 z těchto očí (44,4 %). V našem souboru pacientů jsme nezaznamenali nárůst případů atrofie RPE v souvislosti s použitím HD-PDT.

7.2.3 Porušení elipsoidní zóny (OS/IS linie)

Míru disrupce elipsoidní zóny (EZ) jsme hodnotili zejména na konci sledovacího období, jelikož při odloučení neuroretiny je OS/IS linie porušena prakticky pravidelně, vyjma případů, kdy je abladována pouze vrstva RPE bez odloučení neuroretiny. Na počátku sledovacího období byla na podkladě serózní ablace RPE u 7 očí (13,2 %) OS/IS linie intaktní. Ze zbylých očí byla OS/IS linie narušena mírně u 36 očí, tj. 66,7 % (hodnoceno jako +, tzn. lehká diskontinuita OS/IS linie, nerozeznatelná zóna interdigitací mezi fotoreceptory a RPE buňkami) a narušena kompletně u 11 očí, tj. 20,4 % (hodnoceno jako ++, tzn. diskontinuální OS/IS linie, nerozeznatelná zóna interdigitací mezi fotoreceptory a RPE buňkami). 12 měsíců po provedení HD-PDT zůstala elipsoidní zóna intaktní u všech 7 očí (13,2 %). Celkem byla hodnocena jako intaktní u 26 očí (48,1 %), mírně porušená u 25 očí (46,3 %), kompletně

porušená u 3 očí (5,6 %). Zlepšení architektury OS/IS linie jsme zaznamenali celkem u 26 očí (48,1 %), což je statisticky signifikantní. Na základě sledovaného souboru bylo odhadnuto, že v populaci pacientů se stejnými charakteristikami dojde ke zlepšení z + na intaktní OS/IS linii alespoň u 25,1 % pacientů s 95% spolehlivostí. Očekávaný odhad je 35,2 %. Odhad zlepšení z ++ na + s 95% spolehlivostí bude alespoň 6,6 %. Očekává se zlepšení u 13 % pacientů.

7.2.4 Porušení zevní limitující membrány (ELM)

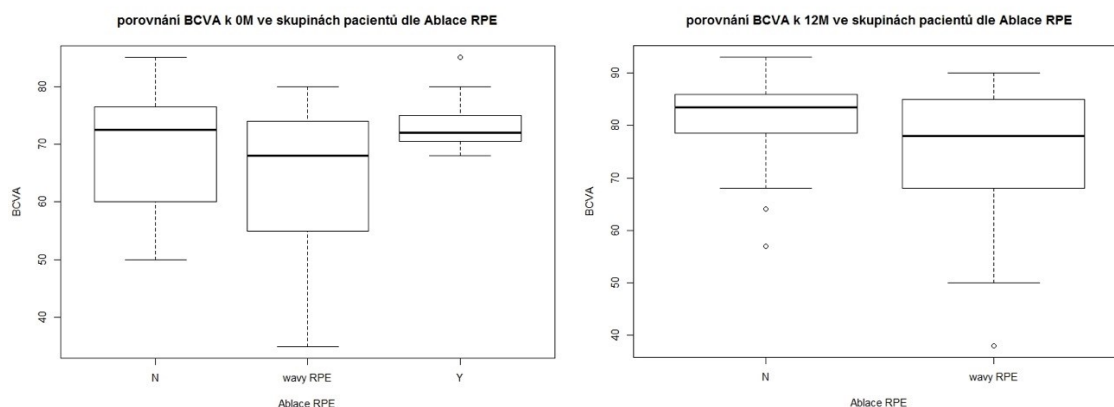
ELM jsme klasifikovali jako intaktní nebo diskontinuální. Z počátečního počtu 28 očí (51,6 %) mělo na konci sledovacího období 18 očí (33,3 %) diskontinuální linii ELM. Míra zlepšení kvality ELM zóny byla v našem souboru statisticky signifikantní ($p < 0,0001$). Na základě sledovaného souboru bylo odhadnuto, že zlepšení ELM linie lze v populaci očekávat alespoň u 10,9 % (nejspíše bude zlepšení okolo 18,9 %).

7.2.5 Cystoidní makulární degenerace (CMD)

Do klinického hodnocení byli zařazeni 2 pacienti (3,7 %) s přítomnou cystoidní makulární degenerací zasahující juxtafoveolárně. Na počátku sledování činila BCVA 56 písmen ETDRS, resp. 35 písmen ETDRS a CRT 286 μm , resp. 376 μm . Na konci sledování cystoidní intraretinální změny v obou případech ustoupily a finální hodnota CRT byla 204 μm , resp. 206 μm a výsledná BCVA byla 85 písmen ETDRS, resp. 38 písmen ETDRS. V prvním případě bylo ložisko DRPE, nad kterým vznikla CMD, extrafoveolárně s cystami zasahujícími juxtafoveolárně; v druhém případě ložisko DRPE zasahovalo subfoveolárně, což zřejmě vysvětluje rozdíl ve výsledné BCVA.

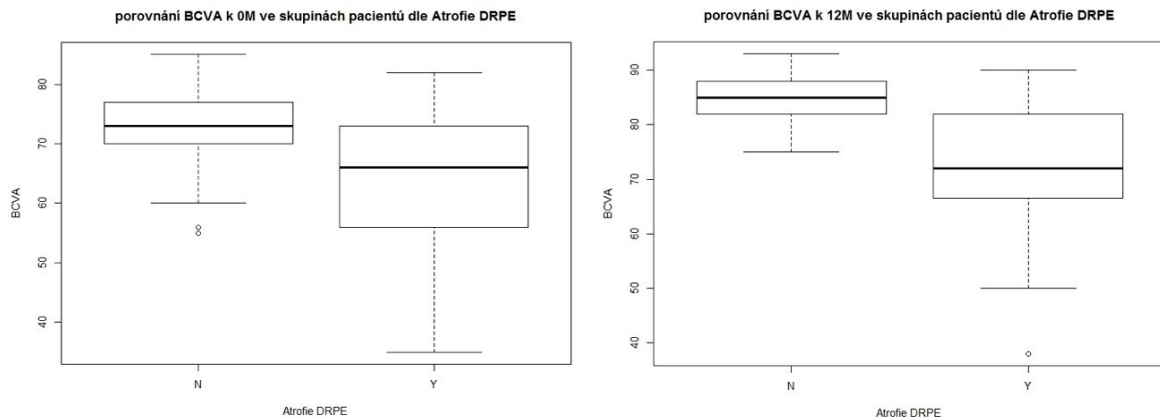
7.2.6 Korelace vývoje zrakových funkcí v souvislosti s retinální strukturou

a) hodnocení parametru přítomnosti a charakteru ablace RPE na BCVA (graf č. 3) – průměrná BCVA mezi pacienty bez ablace RPE, s ablací RPE a u pacientů s undulující RPE není při daném počtu pacientů (při variabilitě hodnot BCVA a při hladině významnosti 5 %) statisticky významná na začátku ($p=0,1105$) ani na konci sledovaného období ($p=0,1286$).



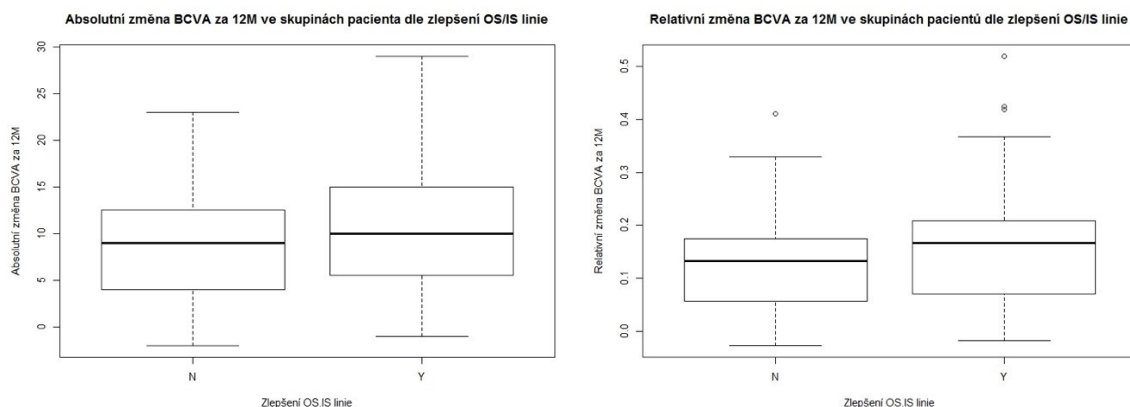
Graf č. 3 znázorňující porovnání hodnot BCVA ve skupinách pacientů dle charakteru ablace RPE a jejich vzájemná komparace na začátku (0M) a na konci sledovacího období (12M).

b) hodnocení parametru přítomnosti DRPE na BCVA (graf č. 4) – průměrná hodnota BCVA na počátku sledovacího období byla u pacientů bez DRPE 73 písmen ETDRS, s DRPE 66 písmen ETDRS, 12 měsíců po léčbě byly tyto hodnoty 85 písmen ETDRS, resp. 72 písmen ETDRS. Průměrná BCVA se statisticky signifikantně liší mezi pacienty s přítomnou DRPE a bez přítomnosti DRPE na počátku ($p=0,0026$) i na konci sledovacího období ($p<0,0001$).



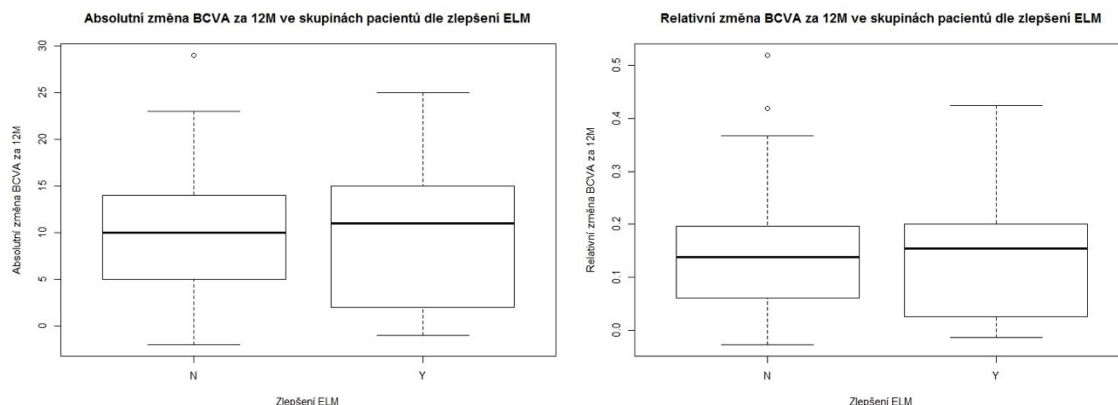
Graf č. 4 znázorňující porovnání hodnot BCVA ve skupinách pacientů dle přítomnosti DRPE a jejich vzájemná komparace na začátku (0M) a na konci sledovacího období (12M).

c) hodnocení změny parametru ELM a OS/IS linie na BCVA (graf č. 5, 6) – u pacientů se zlepšením OS/IS linie došlo k větším změnám BCVA (absolutní změna 11,3 písmene ETDRS, průměrná relativní změna 17,2 %) za 12 měsíců než u pacientů, u kterých přetrvávalo narušení OS/IS linie (absolutní změna 8,5 písmene ETDRS, průměrná relativní změna 13,0 %), nejedná se však o statisticky signifikantní rozdíl ($p=0,2284$, resp. $p=0,2952$). Pacienti, u nichž došlo ke zlepšení na úrovni ELM, se zlepšili průměrně o 11,1 písmene ETDRS (16,9 %); pacienti, u nichž zůstala ELM diskontinuální, získali v průměru 9,8 písmene ETDRS (15 %). Ani zde se nejedná o statisticky významný rozdíl ($p=0,7379$, resp. $p=0,8151$).



Graf č. 5 znázorňující porovnání vývoje absolutních i relativních hodnot BCVA u pacientů,

u nichž došlo či nedošlo ke zlepšení na úrovni OS/IS linie a jejich vzájemná komparace na začátku (0M) a na konci sledovacího období (12M).



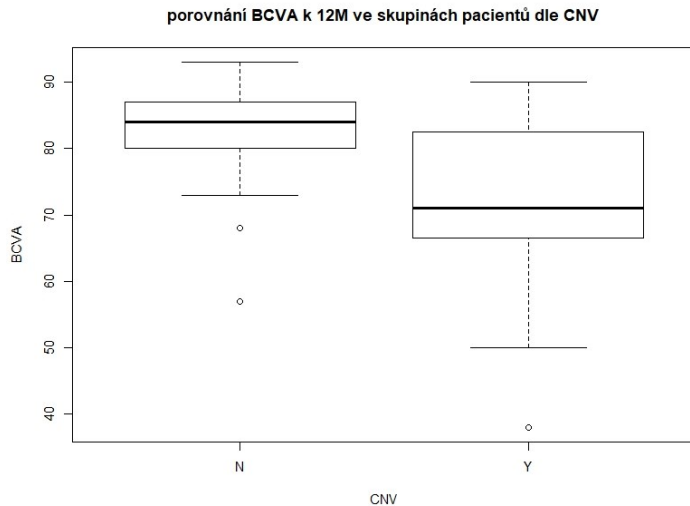
Graf č. 6 znázorňující porovnání vývoje absolutních i relativních hodnot BCVA u pacientů, u nichž došlo či nedošlo ke zlepšení na úrovni ELM a jejich vzájemná komparace na začátku (0M) a na konci sledovacího období (12M).

7.2.7 Výsledky OCTA vyšetření

Na konci sledovacího období jsme vyšetřili všech 54 očí pomocí OCTA přístroje. Nález pořízené pomocí OCTA analyzovali 2 nezávislí hodnotitelé (KM, JE) a shodli se na průkazu konkomitující CNV u 19 očí (35,2 %). Věkový průměr pacientů s prokázanou CNV činil 59 let (rozmezí 45 – 75).

Subanalýzou charakteru retinálních vrstev na B-skenech OCT a jejich korelaci vůči přítomnosti CNV znázorněné na OCTA jako abnormální průtok v jednotlivých retinochoroidálních vrstvách jsme dospěli k následujícím závěrům:

- korelace výskytu CNV u očí se známkami undulujícího RPE (“wavy RPE”): u pacientů s nálezem undulující RPE linie se CNV vyskytovalo ve velmi vysoké míře (82 %) v porovnání s pacienty, u nichž nebyla na OCT snímcích undulující RPE pozorována (14 %). Tento rozdíl je statisticky významný ($p < 0,0001$). Byl použit chí-kvadrát test závislosti v kontingenční tabulce.
- korelace výskytu CNV u očí se známkami atrofie RPE: u pacientů s atrofií RPE se CNV vyskytuje ve vysoké míře (59 %) v porovnání s pacienty bez atrofie RPE (11 %). Tento rozdíl je statisticky významný ($p = 0,0008$). Byl použit chí-kvadrát test závislosti v kontingenční tabulce.
- korelace přítomné CNV na průměrnou výslednou BCVA (graf č. 7): u pacientů s výskytem CNV je průměrná BCVA na konci sledovacího období 72 písmen ETDRS; tato hodnota je statisticky významně nižší ($p = 0,0179$) než u pacientů bez CNV, u nichž je průměrná BCVA na konci sledovacího období 82,7 písmen ETDRS. Byl použit neparametrický t-test.



Graf č. 7: Krabicový graf zachycující rozdíl mezi hodnotami BCVA u pacientů bez prokázané CNV s hodnotami BCVA u pacientů, u nichž byla pomocí OCTA přítomnost CNV na konci sledovací doby (12M) prokázána.

8 DISKUZE

Centrální serózní chorioretinopatie je charakterizována idiopatickým odchlípením neuroteriny a/nebo retinálního pigmentového listu na zadním pólu oka způsobená průsakem z patologicky změněných choroidálních cév. Tekutina se do subretinálního prostoru dostává přes oslabení nebo defekt v RPE. CSC se vyskytuje nejčastěji v mladším produktivním věku jako akutně vzniklé zhoršení centrální zrakové ostrosti. V naprosté většině případů dochází ke spontánní resorpci subretinální tekutiny s dobrou prognózou *quoad visum* [22]. V některých případech však onemocnění přechází do chronického stádia, kdy se exsudace pod neuroretinou a/nebo RPE nevstřebá do 3 měsíců od propuknutí nemoci anebo má onemocnění rekurentní charakter. Chronická forma CSC je asociována s perzistující subretinální exsudací, progresivními změnami retiny a tomu odpovídajícím trvalým zhoršením centrální zrakové ostrosti. Chronická či rekurentní CSC může být vleklým onemocněním a v důsledku dlouhodobě přetrvávající separace neuroretiny vede k irreverzibilním funkčním změnám, doprovázeným dysfunkcí RPE [23], subretinálními exsudáty a fibrózou [24], cystoidní makulární degenerací [25], komplikující CNV [20, 26]. Přesná příčina vzniku CSC zůstává i nadále nejasná, předpokládá se, že abnormální choroidální cévy hrají klíčovou roli v patogenezi tohoto onemocnění [3, 27, 28]. Zvýšená tloušťka choroidey, patrná na EDI-OCT [4], a zvýšená choroidální permeabilita, demonstrována na ICG, vybízí k domněnce, že léčba cílená právě na tato ložiska patologicky změněných choroidálních cév může být v terapii CSC efektivní [29, 30]. I přes přesvědčivé výsledky mnohých prospektivních klinických studií neexistuje v současné době zlatý standard léčby tohoto onemocnění. Názory odborníků na zahájení léčby, její radikalitu a volbu nejvhodnějšího léčebného postupu se značně liší.

V minulých dekádách byl standardem léčby u ložiskových lézí s extrafoveolárním průsakem konvenční laser. Ačkoliv tato léčba může urychlit resorpci subretinální tekutiny, nemá vliv na choroidální hyperpermeabilitu [31]. V roce 2003 byly publikovány práce ukazující uspokojivé výsledky při užití fotodynamické léčby [30, 32]. Mechanismus verteporfinové PDT v ozářené lokalizaci spočívá v selektivní, non-termální dočasné či permanentní okluzi choroidálního řečiště způsobené singlety molekul kyslíku emitovanými z fotosenzitizující látky

(verteporfin) po ozáření laserovou energií (PDT Visulas) [33, 34]. PDT ve standardním dávkovacím režimu byla prvotní metodou volby v léčbě cCSC; ačkoliv anatomické i funkční výsledky jsou uspokojivé v mnoha mezinárodních publikacích [30, 32, 35], užití konvenční PDT může vést k častějšímu výskytu komplikací - atrofie RPE, hypoperfuze choriokapilaris, časná hypoxie chorioretinální tkáně a vznik sekundární CNV [32]. Někteří autoři se domnívají, že užití PDT v šetrnějším režimu (reduced-dose, reduced-fluence či jejich vzájemná kombinace) vede k podobným anatomickým i funkčním výsledkům, avšak s lepším bezpečnostním profilem a minimem zmiňovaných nežádoucích účinků [10, 13, 36]. Princip účinku rPDT pak shledávají spíše v remodelaci choroidálního řečiště s redukcí průsaku choroidálních cév než v jejich okluzi [8].

V doposud největším publikovaném souboru zveřejněném Limem bylo hodnoceno celkem 256 očí léčených standardní či redukovanou PDT, ke kompletní resorpci SRT došlo v 81 % případů. Ačkoliv byla demonstrována efektivita PDT léčby, nemusí být užití i redukováných forem PDT zcela neškodné. Komplikace tohoto souboru byly uvedeny v 5,5 %, z toho atrofie RPE v 4 %; závažný akutní pokles BCVA u 1,5 % pacientů. Zdůvodnění poklesu zrakových funkcí nebylo v tomto případě uvedeno [17]. S ohledem na možné komplikace vznikla řada klinických studií potvrzujících efektivitu i bezpečnost PDT v modifikovaných dávkovacích schématech. Autoři Nicoló, Smreetschnig, Rouvas ve svých pracech publikovali efekt poloviční energie PDT (25 J/cm², HF-PDT), která vedla ke kompletnímu vstřebání SRT v 84 – 100 % očí s mírou rekurence 0 – 29 % [37, 38, 39]. Podobné výsledky byly prezentovány autory Chanem, Nicolem a Fujitou při užití redukované dávky verteporfinu (3mg/m² HD-PDT), kdy došlo k resorpci SRT u 89,2 – 100 % s mírou rekurence 0 – 17,2 % [14, 36, 37]. Ačkoliv Alkin a Kim nezaznamenali signifikantní rozdíl v anatomickém a funkčním efektu mezi jednotlivými léčebnými modifikacemi [10, 13], Nicoló prezentoval rychlejší absorpci SRT a dlouhodobější efekt při HD-PDT v porovnání s HF-PDT [37]. Fujita a kolektiv publikovali doposud největší soubor pacientů s cCSC léčených HD-PDT na jednom klinickém pracovišti. Na konci sledovacího období mělo 89,2 % z 204 očí kompletní resorpci subretinální tekutiny, 5,4 % očí perzistující SRT a míra rekurence byla 5,9 % [36].

V našem prospektivním nerandomizovaném klinickém hodnocení jsme posuzovali anatomické a funkční výsledky 52 pacientů (54 očí) léčených na Oční klinice 1.LF UK a ÚVN-VFN Praha v letech 2012 – 2018 pro cCSC pomocí metody HD-PDT. V našem souboru pacientů jsme na konci sledovacího období dosáhli zlepšení či funkčně-anatomické stabilizace u 50 očí (92,7 %), perzistující SRT byla zaznamenána u 2 očí (3,7 %) a u 3 očí (5,6 %) jsme v průběhu ročního sledování zaznamenali recidivu, z toho u 2 očí na konci ročního sledování. Průměrný věk pacientů byl 50,1 let (medián 49,5, rozmezí 30 – 75), průměrný počet HD-PDT sezení byl 1,07 (rozmezí 1 – 2), průměr velikosti použité laserové stopy byl 1352 μ m (v intervalu od 800 μ m do 2800 μ m).

Z celkového počtu 54 očí s cCSC došlo ke kompletnímu vstřebání subretinální tekutiny u 49 očí (90,7 %). Průměrná hodnota vstupní CRT $385,6 \pm 118,5$ μ m (medián 367,5 μ m) klesla na hodnotu $263,5 \pm 52$ μ m (medián 258,5 μ m) na konci sledovacího období. Míra resorpce SRT po HD-PDT léčbě se v dosavadních klinických studiích uvádí v rozmezí 85 – 100 %, naše míra úspěšnosti u 90,7 % očí je s těmito údaji srovnatelná [11, 14, 36, 37, 40].

V průběhu 12-ti měsíční sledovací doby se zraková ostrost signifikantně zlepšila. Největší písmenný zisk byl pozorován 1. měsíc ($5,7 \pm 6,1$, medián 5 písmen ETDRS) po HD-PDT s pozvolným dalším zlepšením v 3. ($8,4 \pm 6,4$, medián 8 písmen ETDRS) a 6. měsíci ($9,6 \pm 7,6$, medián 10 písmen ETDRS), stabilizace BCVA byla dosažena půl roku po léčbě a byla udržena do konce sledovacího období, kdy činil průměrný zisk $10,1 \pm 7,2$ písmen ETDRS (medián 10). Postupné další zlepšování BCVA i po přiložení neuroretiny je pravděpodobně dáno pozvolným zlepšením integrity retinálních vrstev, obnovou zóny interdigitací mezi fotoreceptory a buňkami RPE [41]. Na konci sledovacího období bylo v našem souboru pozorováno zlepšení centrální zrakové ostrosti u 50 z 54 očí (92,6 %). Zaznamenali jsme zlepšení průměrné BCVA z počáteční hodnoty $68,9 \pm 10,5$ písmen ETDRS (medián 71) na hodnotu 79 ± 11 písmen ETDRS (medián 82) na konci sledovacího období. V žádném případě nedošlo k poklesu zrakové ostrosti o 5 a více písmen ETDRS. Zlepšení či stabilizace BCVA jsme dosáhli celkem u 50 očí (92,6 %), u 13 očí (24,1 %) se BCVA zlepšila o více jak 3 řádky, u 53,7 % o více jak 2 řádky ETDRS optotypů. Naše výsledky jsou v souladu s dostupnou literaturou [11, 13, 17, 36, 42]. V našem souboru však existuje jistá diskrepance mezi mírou zlepšení nálezu na OCT a zlepšením zrakové ostrosti (mezi změnami hodnot CRT a BCVA není korelace v žádném sledovaném časovém okamžiku $p=0,4731$, resp. $0,6072$). Podobný trend byl popsán i Limem či Yannuzzim. Lim se ve své práci domnívá, že tento nesoulad může být způsoben irreverzibilním poškozením fotoreceptorů nebo pod nimi ležící RPE nebo poškozením obou vrstev z důvodu chronické subretinální exsudace. V našem souboru rovněž nebyla pozorována žádná korelace mezi věkem pacienta a relativní změnou v BCVA a CRT na konci sledovacího období ($p=0,1630$, resp. $p=0,4172$). Hodnota BCVA před HD-PDT v naší studii nekoreluje s finální hodnotou BCVA. Tento výsledek se liší od závěrů jiných pozorování, ve kterých lepší vstupní zraková ostrost korelovala s lepší finální BCVA [17]. Možným vysvětlením může být skutečnost, že na vstupní BCVA se podílí mnoho faktorů – chronicita onemocnění, variabilita míry poškození retinálních vrstev po předchozích epizodách, výška subretinální tekutiny apod. V našem souboru pacientů iniciální BCVA korelovala s finálním zlepšením spíše inverzně. Částečně to může být vysvětleno faktem, že čím lepší je zraková ostrost na počátku, tím menší má prostor pro další zlepšení. Nelze však říci, že všichni pacienti s nízkou vstupní BCVA budou z léčby PDT profitovat. Yannuzzi ve své práci uvádí, že zlepšení zrakové ostrosti bylo dosaženo u všech pacientů s BCVA lepší 20/100 v porovnání s pouze 29 % pacientů s iniciální BCVA 20/200 a nižší [30]. V našem souboru pacientů neměl žádný pacient BCVA $\leq 20/200$ a jen 3 pacienti BCVA $\leq 20/100$. U těchto pacientů s dlouhodobými symptomy již dominoval obraz DRPE s irreverzibilními změnami zevních retinálních vrstev a efekt HD-PDT byl tak funkčně omezen.

Pokrok v OCT technologii, zejména spektrálně doménové OCT, nám umožňuje identifikovat hranice a vzájemný vztah jednotlivých retinálních vrstev a jejich vývoj v průběhu sledování i léčby. Mezi dalšími hodnocenými parametry našeho souboru proto byly ultrastrukturální změny sítnice, jejich progresse v průběhu sledovací doby (před/po léčbě) a snaha identifikovat pozitivní i negativní prediktivní faktory výsledné anatomicko-funkční odpovědi na léčbu.

Jedním z hodnocených parametrů byla přítomnost a charakter ablace RPE. Výskyt ablace RPE bývá asociován s horší zrakovou prognózou a rizikem rozvoje foveolární atrofie RPE [14]. S ohledem na trofickou funkci RPE vůči fotoreceptorům i choriokapilaris a častému rozvoji atrofie RPE po ústupu ablace (tak jak ji známe u VPMD pacientů), je vzájemný vztah dlouhotrvající serózní ablace RPE (PED) na rozvoj atrofie RPE u CSC opodstatněný [43]. Chan a kolektiv ve své práci poukázali na negativní ovlivnění výsledné zrakové ostrosti a odpovědi na léčbu u pacientů se vstupní PED [14]. V našem souboru pacientů se tento trend nepotvrdil. Pacienti se vstupní PED vykazovali obdobnou odpověď na léčbu jako pacienti bez PED; průměrná výsledná BCVA i CRT byly srovnatelné se zbylými subjekty. Vzhledem k lokalizaci PED extrafoveolárně ve většině případů, případné změny v souvislosti s HD-PDT neovlivnily výslednou centrální zrakovou ostrost. Mudvari i Karakus uvedli, že PED u CSC má pro zrakové funkce obecně dobrou prognózu [11, 22], což potvrzují i naše výsledky.

Naše studie také hodnotila rekonvalescenci fotoreceptorů danou obnovením integrity ELM a OS/IS linie na SD-OCT po provedení HD-PDT. Elipsoidní zónu jsme považovali za zhojenou, pokud byla spojitá (intaktní) a zároveň jsme mohli jednoznačně rozlišit zónu interdigitací. Zóna interdigitací představuje spojení mezi zevními segmenty fotoreceptorů a apikálními výběžky buněk RPE [44, 45]. Integrita této junkční zóny vysoce koreluje se zrakovými funkcemi u mnohých retinálních onemocnění [46]. Jasně zřetelnou, třebaže někdy nepravidelnou, zónu interdigitací můžeme pozorovat pouze u očí s intaktní ELM a elipsoidní zónou [46]. I proto by kompletní hodnocení rekonvalescence fotoreceptorů mělo být posuzováno nejen podle souvislé ELM a OS/IS linie, ale také s ohledem na pravidelnost zóny interdigitací. V publikacích hodnotících integritu elipsoidní zóny ve vztahu k HD-PDT u pacientů s cCSC vykazovalo 55,2 % očí spojitou OS/IS linii ve 12. měsíci od provedení léčby [47], resp. 76 % očí v 6. měsíci po léčbě [48]. V našem souboru pacientů jsme pozvolného zlepšení na úrovni OS/IS linie po HD-PDT dosáhli u 27 očí (50 %), celkově mělo na konci sledovacího období zcela spojitou intaktní OS/IS linii 26 očí (48,1 %). Tito pacienti měli také větší pravděpodobnost lepšího funkčního zisku na konci sledovacího období. V porovnání s prací Ohkumy, kdy 77,2 % očí dosáhlo obnovení OS/IS linie, jsou naše výsledky horší [49]. Může to být vysvětleno skutečností, že v jejich skupině pacientů se vyskytovala přibližně polovina očí s akutní formou CSC, zatímco v našem souboru se jednalo o výhradně chronické pacienty s difuzními lézemi. Výsledky naší práce také naznačují pozvolnou rehabilitaci junkční zóny interdigitací s postupnou úpravou zraku v prvních 6 měsících a stabilizací v druhé polovině sledovacího období. Matsumoto uvedl, že elongace a ztlustění zevních segmentů fotoreceptorů je dáno inkompletním cyklem fagocytózy buněk RPE [50]. Dle Ohkumy trvá buňkám RPE obnovení cyklu fagocytózy a OS/IS linie přibližně 2 měsíce po přiložení neuroretiny, tedy cca 3 – 5 měsíců po HD-PDT [49]. To je pravděpodobný důvod progresivního funkčního zlepšení i delší dobu po anatomickém zhojení nálezu.

PDT však může mít potenciální vedlejší účinky jako jsou RPE atrofie, trhliny RPE, sub-RPE hemoragie, choroidální ischemie nebo sekundární CNV [8, 32, 51]. Většina pacientů, u kterých byly tyto komplikace popisovány, byla léčena PDT ve standardním dávkovacím režimu [17]. Vzhledem ke skutečnosti, že anatomické i funkční výsledky jsou mezi standardní a HD-PDT srovnatelné, zdá se, že HD-PDT je metodou bezpečnější. Fujita a kol. nepozorovali u

žádného z 204 léčených očí pomocí HD-PDT komplikující CNV [36], podobně jako Karakus a kol., kteří stejnou metodou léčili 27 očí [11]. Na rozdíl od těchto autorů popisuje Tseng vznik komplikující CNV v souvislosti s HD-PDT u 2 z 56 očí (3,6 %) [52]. V naší studii došlo rovněž u 2 očí (3,7 %) k rozvoji zřetelně prokázané komplikující CNV do 1 měsíce od provedení léčby, v obou případech se jednalo o CNV typu II (tedy drobná klasická CNV). Rozvoj sekundární CNV u cCSC byl popisován zejména v souvislosti se standardní PDT nebo laserovou fotokoagulací, CNV však může být komplikací samotné cCSC [3, 32, 53]. Za předpokladu, že do naší studie byli zařazeni pouze pacienti, u nichž vstupní vyšetření (OCT/FAG/ICG) neprokázala přítomnost CNV, považujeme vznik CNV do 1 měsíce od provedení HD-PDT v našem souboru pacientů jako komplikaci této léčby. Další skutečností, která nás o tomto přesvědčuje, je fakt, že CNV vznikající na podkladě dlouhotrvající cCSC bývá zpravidla typ I neovaskularizace, tedy okulní CNV [20].

Asociace CNV a cCSC je v posledních letech ústředním tématem mnoha klinických hodnocení. CNV se může vyvinout na podkladě rekurentní či chronické CSC – chronická alterace Bruchovy membrány a RPE jsou hlavní příčiny vzniku CNV. Až do roku 2015 byla publikovaná incidence CNV u cCSC ve 2 % – 9 %, přičemž více než 80 % CNV se vyskytovalo u osob starších 50 let [3, 54]. Až doposud byla diagnostika CNV při CSC obtížná z důvodu doprovodných klinických příznaků (ablace RPE, subretinální nebo intraretinální tekutina, denzní RPE změny, atrofie RPE) způsobujících zastínění nebo window efekt při standardních vyšetřeních FAG/ICG/OCT [20, 55]. Recentní pokrok v multimodálním zobrazování, zejména revoluční technice OCTA, nám usnadňuje identifikaci CNV typu I ležící nad ložisky výrazně ztlustělé choroidey patrné na EDI-OCT a ložisky zvýšené permeability choroidálního řečiště na ICG [56]. Bonini-Filho deklaroval vysokou sensitivitu a 100 % záchytu CNV pomocí OCTA [20]. Autoři, kteří pro průkaz CNV při cCSC použili OCTA, identifikovali přítomnost komplikující CNV s mnohem vyšší frekvencí než při použití standardních metod vyšetření [57, 58, 59]. Costanzo prokázal pomocí OCTA sekundární CNV při cCSC u 8 z 32 očí (24,2 %) [58]. Quaranta-El Maftouhi dokonce identifikovala přítomnou CNV u 58 % pacientů s cCSC, u nichž byla na OCTA jasně zřetelná chorioneovaskulární síť, ačkoliv na FAG ani ICG nebyly známky CNV patrné [57].

Multimodální zobrazovací metody přibližně v 1/3 případů CSC prokázaly cévní varikozity podobné polypoidním lézím, což autory několika prací vede k domněnce, že klinické jednotky jako CSC, s CSC asociovaná CNV typu I, DRPE a polypoidální choroidální vaskulopatie (PCV) patří do stejného spektra se společným klinickým znakem zesílené choroidey a nově se souhrnně nazývají “pachychoroidní onemocnění” [56, 60, 61].

Na základě nových poznatků jsme se rozhodli retrospektivně zhodnotit náš soubor 54 očí pomocí OCTA na konci sledovacího období. U 19 z 54 očí (35,2 %) se 2 nezávislé pozorovatelé shodli v přítomnosti abnormální choroidální cévní pleteně s odlišným průtokem, která jevila známky CNV typu I. Přitom 82 % takto prokázaných abnormálních choroidálních cév leželo pod hyperreflexivní undulující vrstvou RPE. Nepravidelný undulující RPE u CSC se i v dosud dostupné literatuře považuje za vysoce rizikový pro průkaz pod ním ležící CNV typu I [19, 62]. Interpretace nálezu abnormálních choroidálních cév jako CNV by však měla být u CSC provedena s velkou obezřetností, protože onemocnění samo o sobě je charakterizováno

změnami choroidálních cév. Domníváme se, že nepravidelný vzorec choroidálních cév a patologická choroidální vaskulatura mohou odpovídat jak abnormálně dilatovaným cévám, tak CNV. Z našeho souboru pacientů byla exaktně patrná choroidální bohatě se větvící a anastomozující vaskulární síť právě u 19 pacientů, u těchto pak byl nález hodnocen jako CNV typu I. Přítomnost CNV je negativním prognostickým faktorem pro finální funkční výsledek léčby [35]. I v našem souboru měli pacienti s prokázanou CNV signifikantně nižší BCVA na konci sledovacího období.

Otázkou však nadále zůstává, zdali CNV u těchto pacientů vznikla dlouhotrvajícím onemocněním nebo jako komplikace provedené léčby HD-PDT. Costanzo ve své práci porovnával přítomnost sekundární CNV u treatment-naivních pacientů a pacientů již léčených; mezi těmito skupinami nezaznamenal signifikantní rozdíl týkající se průkazu CNV [58]. Rabiolo se zabýval funkčně-strukturálními změnami před a po léčbě HF-PDT demonstroványými pomocí multimodálních zobrazovacích technik. Velmi překvapivě nebyla po HF-PDT na OCTA zaznamenána žádná signifikantní změna na úrovni choriokapilaris, Sattlerovy ani Hallerovy vrstvy [63]. Tyto výsledky naznačují, že v porovnání se standardní PDT je šetrné provedení PDT účinné, aniž by docházelo k významnému poškození choroidální vaskulární architektury. Proto se domníváme, že i v případě našich 19 pacientů je přítomná CNV spíše komplikací samotného chronického onemocnění než nežádoucím účinkem léčby. Vyjímkou jsou výše uvedené 2 případy, u kterých CNV typu II vznikla v přímé souvislosti (do 1 měsíce) s HD-PDT. Ovšem i u těchto dvou očí byla na konci sledovacího období, po kompletním zklidnění nálezu bez exsudativní aktivity, prokázána širší léze CNV typu I, která se nacházela pod místem původního ozáření a na jejímž podkladě zřejmě vznikla komplikující CNV typu II bezprostředně po HD-PDT. Domníváme se proto, že průkaz CNV na podkladě CSC se stává obzvlášť důležitý před plánovanou léčbou pomocí PDT s ohledem na skutečnost, že PDT může iniciovat větší expresi VEGF působků a aktivovat tak klinicky němou neovaskularizaci. Přítomnost sekundární CNV na podkladě CSC tak může vést ke změně léčebné strategie. V našem souboru pacientů byla u 10 očí kvůli neuspokojivému efektu samostatné HD-PDT aplikována anti-VEGF látka intravitálně s pozitivním anatomickým i funkčním efektem. Zpětným hodnocením OCTA nálezů těchto očí jsme v 8 případech z 10 (80 %) prokázali přítomnost CNV typu I, což koresponduje s výsledkem Pichiho [62]. Vyšetření pomocí OCTA považujeme na základě dostupné literatury i naší dosavadní klinické zkušenosti vedle OCT, FAG a ICG za standardní vyšetření u pacientů s CSC, které by vždy mělo předcházet terapeutické rozvaze.

Vzhledem k patofyziologii onemocnění je užití anti-VEGF preparátů k léčbě CSC sporné. Řada klinických studií poskytla nejednoznačné výsledky efektu anti-VEGF preparátů v léčbě CSC [18, 64, 65]. Onemocnění samo o sobě není spojováno s vyšší hladinou VEGF ve sklivci a účinek anti-VEGF léčby u CSC bez přítomné CNV nebyl vesměs prokázán [66]. Jiná situace však nastává u komplikovaných případů sekundární CNV na podkladě CSC. Předchozí klinické studie prokázaly anatomický i funkční efekt bevacizumabu, ranibizumabu a afliberceptu v léčbě CNV asociované s CSC [65, 67, 68]. Existují však jen velmi omezená data dokazující účinnost a bezpečnost kombinované léčby PDT a anti-VEGF. Asahi demonstroval pozitivní výsledky kombinované terapie HD-PDT + afliberceptu u pacientů nereagujících na

konvenční léčbu (laserfotokoagulace, monoterapie PDT, monoterapie anti-VEGF), větší úspěch zaznamenal především u očí komplikovaných CNV [69].

Je zřejmé, že léčba difuzních a recidivujících forem CSC je často velmi svízelná a volba pouze jedné léčebné modalitty nemusí vést k uspokojivému anatomicko-funkčnímu výsledku. Nabízí se tedy myšlenka, že kombinovaná terapie by měla být vyhrazena zvláště pro komplikované stavy CSC, kdy i šetrný režim PDT může v ischemickém terénu chronicky poškozené choriokapilaris a přítomné CNV dále zvýšit expresi VEGF faktorů. Aplikace anti-VEGF by vedle snížení aktivity CSC mohla tento negativní dopad PDT neutralizovat a snížit tak riziko progresu CNV.

Dlouhodobá ztráta kontaktu mezi fotoreceptory a buňkami RPE je asociována s nevratným poškozením retinální tkáně a horšími funkčními výsledky i přes anatomickou úpravu. Zdá se tedy opodstatněné uvažovat o brzké léčbě pacientů, u nichž se vstřebání SRT v časném období jeví jako nepravděpodobné nebo u pacientů, u nichž nedošlo ke spontánní resorpci do 3 měsíců od vzniku onemocnění. Při terapeutické rozvaze bychom vedle bezpečného léčebného přístupu měli brát v potaz i nároky pacienta na výslednou zrakovou ostrost a požadavek na rychlou úpravu zraku, neboť většina pacientů s CSC je v produktivním věku. Na pomyslné míse vah by se tak měly nacházet nejen potenciální komplikace z nastavené léčby, ale také riziko irreverzibilních změn, pokud léčba nebude provedena včas.

Za výhody naší studie považujeme prospektivní design, kompletní roční sledovací dobu u všech pacientů, statisticky hodnotitelná data, konzistentní poměrně velký soubor pacientů léčený a sledovaný 1 examínátorem. Limitujícími faktory jsou absence kontrolní skupiny (placebo či jiný léčebný přístup – nejedná se tedy o randomizované klinické hodnocení) a vyšetření pomocí OCTA až na konci sledovací doby. Dosavadní pozitivní výsledky nás motivují k dalšímu rozšíření sledovaného souboru a získání dat různých léčebných modalit s dlouhou sledovací dobou. V budoucnu bychom se rádi zaměřili především na komplikované či rezistentní formy CSC a prezentovali výsledky srovnávající soubor očí s chronickou formou CSC léčených pomocí šetrné PDT monoterapie a očí léčených kombinovanou terapií PDT + anti-VEGF.

Dnešní technické pokroky v diagnostice a léčbě CSC v kombinaci se zkušenostmi našeho pracoviště představují výrazné zlepšení prognózy našich pacientů s CSC, u kterých je nutná nejen správná diagnostika onemocnění založená na multimodálním zobrazení, ale především správné nastavení a načasování adekvátní léčby. Z našich dosavadních výsledků také vyplývá, že by léčba chronických forem CSC měla být zahájena v časných stádiích, abychom docílili co možná nejlepších anatomických a funkčních výsledků, dokud ještě nejsou vyjádřeny irreverzibilní změny jako DRPE nebo komplikující CNV.

9 ZÁVĚR

1. Chronická forma centrální serózní chorioretinopatie může vést k nevratnému poškození zrakových funkcí pro perzistentní serózní odchlípení neuroretiny, dekompenzaci RPE, zevních retinálních vrstev či pro rozvoj CNV.
2. FAG/ICG navigovaná HD-PDT je významnou, bezpečnou a efektivní metodou léčby chronických stádií CSC.
3. U CSC je vhodné provést kromě FAG a ICG angiografie i OCTA k vyloučení jiné chorioretinální patologie a také proto, že přítomnost zejména komplikující sekundární CNV typu I není na standardních zobrazeních detekovatelná a může tak dojít k nesprávně zvolenému léčebnému postupu s rizikem podléčení, recidiv či rozvoje sekundární CNV (typu II).
4. Z celkového počtu 54 očí sledovaných v naší prospektivní studii jsme dosáhli u 50 očí (92,6 %) anatomického i funkčního zlepšení či stabilizace sítnicového nálezu, přičemž samostatná monoterapie HD-PDT byla účinná ve 43 případech (79,6 %), ve zbylých 11 případech (20,4 %) se jednalo o léčbu kombinovanou.
5. Pacienti s prokázanou CNV typu I zachycenou na OCTA měli na konci sledovacího období horší funkční výsledky než pacienti, u nichž CNV typu I nebyla na OCTA prokázána.
6. Nejlepší výsledky byly dosaženy u pacientů, u nichž nebyla přítomna atrofie RPE, u nichž došlo k normalizaci OS/IS linie a zóny interdigitací a u pacientů s dobrou vstupní centrální zrakovou ostrostí.

10 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Gass JDM. Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment. 4th edition: Mosby, 1997. 1061, 52-70. ISBN: 978-0815134169.
2. Haimovici R, Rumelt S, Melby J. Endocrine abnormalities in patients with central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2003; 110(4):698-703.
3. Spaide RF, Campeas L, Haas A, et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology*. 1996; 103(12):2070-9.
4. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2009; 29(10):1469-73.
5. Leaver P, Williams C. Argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1979; 63(10):674-7.
6. Pikkal J, Beiran I, Ophir A, et al. Acetazolamide for central serous retinopathy. *Ophthalmology*. 2002; 109(9):1723-5.
7. Golshahi A, Klingmuller D, Holz FG, et al. Ketoconazole in the treatment of central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Acta Ophthalmol*. 2010; 88(5):576-81.
8. Chan WM, Lam DS, Lai TY, et al. Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87(12):1453-8.
9. Huang WC, Chen WL, Tsai YY, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of chronic central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)*. 2009; 23(2):488-9.
10. Kim YK, Ryoo NK, Woo SJ, et al. Comparison of visual and anatomical outcomes of half-fluence and half-dose photodynamic therapy in eyes with chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 253(12):2063-73.
11. Karakus SH, Basarir B, Pinarci EY, et al. Long-term results of half-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy with contrast sensitivity changes. *Eye (Lond)*. 2013; 27(5):612-20.
12. Reibaldi M, Cardascia N, Longo A, et al. Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a nonrandomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2010; 149(2):307-315 e2.
13. Alkin Z, Perente I, Ozkaya A, et al. Comparison of efficacy between low-fluence and half-dose verteporfin photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2014; 8:685-90.
14. Chan WM, Lai TY, Lai RY, et al. Safety enhanced photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: one-year results of a prospective study. *Retina*. 2008; 28(1):85-93.
15. Uetani R, Ito Y, Oiwa K, et al. Half-dose vs one-third-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)*. 2012; 26(5):640-9.

16. L'Esperance FA. Ophthalmic lasers: Photocoagulation, photoradiation, and surgery. second edition edition, St. Louis, Missouri (USA): The C.V. Mosby Company, 1983. 606. ISBN: 978-0801628238.
17. Lim JI, Glassman AR, Aiello LP, et al. Collaborative retrospective macula society study of photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2014; 121(5):1073-8.
18. Lim SJ, Roh MI, Kwon OW. Intravitreal bevacizumab injection for central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2010; 30(1):100-6.
19. Bousquet E, Bonnin S, Mrejen S, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Flat Irregular Pigment Epithelium Detachment in Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Retina*. 2018; 38(3):629-638.
20. Bonini Filho MA, de Carlo TE, Ferrara D, et al. Association of Choroidal Neovascularization and Central Serous Chorioretinopathy With Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133(8):899-906.
21. Nicolo M, Zoli D, Musolino M, et al. Association between the efficacy of half-dose photodynamic therapy with indocyanine green angiography and optical coherence tomography findings in the treatment of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2012; 153(3):474-480 e1.
22. Mudvari SS, Goff MJ, Fu AD, et al. The natural history of pigment epithelial detachment associated with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2007; 27(9):1168-73.
23. Jalkh AE, Jabbour N, Avila MP, et al. Retinal pigment epithelium decompensation. I. Clinical features and natural course. *Ophthalmology*. 1984; 91(12):1544-8.
24. Ie D, Yannuzzi LA, Spaide RF, et al. Subretinal exudative deposits in central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1993; 77(6):349-53.
25. Iida T, Yannuzzi LA, Spaide RF, et al. Cystoid macular degeneration in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2003; 23(1):1-7; quiz 137-8.
26. Manayath GJ, Shah VS, Saravanan VR, et al. POLYPOIDAL CHOROIDDAL VASCULOPATHY ASSOCIATED WITH CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY: Pachychoroid Spectrum of Diseases. *Retina*. 2018; 38(6):1195-1204.
27. Prunte C, Flammer J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1996; 121(1):26-34.
28. Nicholson B, Noble J, Forooghian F, et al. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2013; 58(2):103-26.
29. Maruko I, Iida T, Sekiryu T, et al. Morphologic changes in the outer layer of the detached retina in rhegmatogenous retinal detachment and central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2009; 147(3):489-494 e1.

30. Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, et al. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina*. 2003; 23(3):288-98.
31. Robertson DM. Argon laser photocoagulation treatment in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 1986; 93(7):972-4.
32. Cardillo Piccolino F, Eandi CM, Ventre L, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2003; 23(6):752-63.
33. Michels S, Hansmann F, Geitzenauer W, et al. Influence of treatment parameters on selectivity of verteporfin therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(1):371-6.
34. Obana A, Gohto Y, Kaneda K, et al. Selective occlusion of choroidal neovascularization by photodynamic therapy with a water-soluble photosensitizer, ATX-S10. *Lasers Surg Med*. 1999; 24(3):209-22.
35. Moon JW, Yu HG, Kim TW, et al. Prognostic factors related to photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 247(10):1315-23.
36. Fujita K, Imamura Y, Shinoda K, et al. One-year outcomes with half-dose verteporfin photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2015; 122(3):555-61.
37. Nicolo M, Eandi CM, Alovisi C, et al. Half-fluence versus half-dose photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2014; 157(5):1033-7.
38. Rouvas A, Stavrakas P, Theodossiadis PG, et al. Long-term results of half-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2012; 22(3):417-22.
39. Smretschnig E, Ansari-Shahrezaei S, Hagen S, et al. Half-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2013; 33(2):316-23.
40. Lai TY, Chan WM, Li H, et al. Safety enhanced photodynamic therapy with half dose verteporfin for chronic central serous chorioretinopathy: a short term pilot study. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(7):869-74.
41. Piccolino FC, de la Longrais RR, Ravera G, et al. The foveal photoreceptor layer and visual acuity loss in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2005; 139(1):87-99.
42. Naseripour M, Falavarjani KG, Sedaghat A, et al. Half-dose Photodynamic Therapy for Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016; 11(1):66-9.
43. Del Priore LV, Hornbeck R, Kaplan HJ, et al. Debridement of the pig retinal pigment epithelium in vivo. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113(7):939-44.
44. Srinivasan VJ, Monson BK, Wojtkowski M, et al. Characterization of outer retinal morphology with high-speed, ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49(4):1571-9.

45. Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina*. 2011; 31(8):1609-19.
46. Itoh Y, Inoue M, Rii T, et al. Significant correlation between visual acuity and recovery of foveal cone microstructures after macular hole surgery. *Am J Ophthalmol*. 2012; 153(1):111-9 e1.
47. Ratanasukon M, Thongthong K, Bhurayanontachai P, et al. Photoreceptor disruption in central serous chorioretinopathy treated by half-dose photodynamic therapy. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7:87-92.
48. Shinojima A, Iwasaki K, Aoki K, et al. Subfoveal choroidal thickness and foveal retinal thickness during head-down tilt. *Aviat Space Environ Med*. 2012; 83(4):388-93.
49. Ohkuma Y, Hayashi T, Sakai T, et al. One-year results of reduced fluence photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy: the outer nuclear layer thickness is associated with visual prognosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013; 251(8):1909-17.
50. Matsumoto H, Kishi S, Otani T, et al. Elongation of photoreceptor outer segment in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2008; 145(1):162-168.
51. Colucciello M. Choroidal neovascularization complicating photodynamic therapy for central serous retinopathy. *Retina*. 2006; 26(2):239-42.
52. Tseng CC, Chen SN. Long-term efficacy of half-dose photodynamic therapy on chronic central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99(8):1070-7.
53. Daruich A, Matet A, Dirani A, et al. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res*. 2015; 48:82-118.
54. Loo RH, Scott IU, Flynn HW, Jr., et al. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2002; 22(1):19-24.
55. Dansingani KK, Balaratnasingam C, Klufas MA, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Shallow Irregular Pigment Epithelial Detachments In Pachychoroid Spectrum Disease. *Am J Ophthalmol*. 2015; 160(6):1243-1254 e2.
56. Fung AT, Yannuzzi LA, Freund KB. Type 1 (sub-retinal pigment epithelial) neovascularization in central serous chorioretinopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2012; 32(9):1829-37.
57. Quaranta-El Maftouhi M, El Maftouhi A, Eandi CM. Chronic central serous chorioretinopathy imaged by optical coherence tomographic angiography. *Am J Ophthalmol*. 2015; 160(3):581-587 e1.
58. Costanzo E, Cohen SY, Miere A, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Central Serous Chorioretinopathy. *J Ophthalmol*. 2015; 2015:134783.
59. Teussink MM, Breukink MB, van Grinsven MJ, et al. OCT Angiography Compared to Fluorescein and Indocyanine Green Angiography in Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56(9):5229-37.

60. Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Gomez-Ulla F, et al. Pachychoroid diseases of the macula. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2014; 3(4):111-5.
61. Pang CE, Freund KB. Pachychoroid neovascularopathy. *Retina*. 2015; 35(1):1-9.
62. Pichi F, Morara M, Veronese C, et al. The overlapping spectrum of flat irregular pigment epithelial detachment investigated by optical coherence tomography angiography. *Int Ophthalmol*. 2018; 38(3):975-983.
63. Rabiolo A, Zucchiatti I, Marchese A, et al. Multimodal retinal imaging in central serous chorioretinopathy treated with oral eplerenone or photodynamic therapy. *Eye (Lond)*. 2018; 32(1):55-66.
64. Bae SH, Heo J, Kim C, et al. Low-fluence photodynamic therapy versus ranibizumab for chronic central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized trial. *Ophthalmology*. 2014; 121(2):558-65.
65. Chan WM, Lai TY, Liu DT, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) for choroidal neovascularization secondary to central serous chorioretinopathy, secondary to punctate inner choroidopathy, or of idiopathic origin. *Am J Ophthalmol*. 2007; 143(6):977-983.
66. Lim JW, Kim MU, Shin MC. Aqueous humor and plasma levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in patients with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2010; 30(9):1465-71.
67. Konstantinidis L, Mantel I, Zografos L, et al. Intravitreal ranibizumab in the treatment of choroidal neovascularization associated with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2010; 20(5):955-8.
68. Broadhead GK, Chang A. Intravitreal aflibercept for choroidal neovascularisation complicating chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 253(6):979-81.
69. Asahi MG, Chon AT, Gallemore E, et al. *Photodynamic therapy combined with antivascular endothelial growth factor treatment for recalcitrant chronic central serous chorioretinopathy*. *Clin Ophthalmol*. 2017; 11:2051-2056.

11 PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI

Původní vědecké práce v impaktovaném časopise

- Ernest, J., Manethova, K., Kolar, P., Sobisek, L., Sacconi, R., Querques, G.: One-year results of fixed aflibercept regime in type 3 neovascularization. *Ophthalmologica*. 2020;243(1):58-65. doi:10.1159/000499719. Impact factor (2019): 1.781
- Stepanov, A., Nemcansky, J., Veith, M., Manethova, K., Stredova, M., Pencak, M., Tarkova, A., Studnicka, J. (2020). Two-year results of a combined regimen of aflibercept treatment in three types of choroidal neovascular membrane in the wet form of age-related macular degeneration: Real-life evidence in the Czech Republic. *Eur J Ophthalmol*. 2020 Nov 16:1120672120971190. doi: 10.1177/1120672120971190. [Epub ahead of print] Impact factor (2020): 1.642

Ostatní práce v impaktovaném časopise

- Manethova, K., Ernest, J., Hrevus, M.: Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome (Uveomeningoencephalitic Syndrome). *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(1):e5-e8. doi:10.5301/ejo.5000902. Impact factor (2017): 1.897

Původní vědecké práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

- Manethová K, Ernest J, Hrevuš M, Jirásková N. Posouzení účinnosti fotodynamické terapie u pacientů s chronickou centrální serózní chorioretinopatií. *Cesk Slov Oftalmol*. 2020;75(6):298-308. doi:10.31348/2019/6/2
- Myslík Manethová, K., Ernest, J. (2021). Retrospektivní analýza přítomnosti choroidální neovaskularizace metodou optické koherenční tomografické angiografie při léčbě chronické centrální serózní chorioretinopatie pomocí fotodynamické terapie. *Cesk Slov Oftalmol*. 2021. Přijat do tisku.
- Hejsek, L., Ernest, J., Němec, P., Rejmont, L., Manethová, K., Stepanov, A., Rozsival, P.: Operační řešení u velmi pokročilých rhyematogenních amocií. *Cesk Slov Oftalmol*. 2013;69(6):248-52.

Ostatní práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

- Manethová, K., Ernest, J.: Nové trendy léčby proliferativní diabetické retinopatie. *Kazuistiky v diabetologii*. 2018;16(2): 6-10.

Přednášky, plakátová sdělení na odborných setkáních

Postery:

1. Manethova, K., Ernest, J., Hrevus, M: Optical coherence tomography angiography findings in patient with chronic central serous chorioretinopathy after reduced-fluence photodynamic therapy. EURETINA Congress, 7.-10.9. 2017, Barcelona, Spain.
2. Ernest, J., Manethova, K., Hrevus, M.: Intravitreal ranibizumab treatment of diabetic macular edema in combination with focal laser photocoagulation under individualized treatment scheme. ARVO Annual meeting, 7.-11.5. 2017, Baltimore, USA.
3. Ernest, J., Manethova K., Kolar, P.: Evaluation of the 12-month outcome of intravitreal aflibercept for treatment-naive eyes with retinal angiomatous proliferation (RAP) using a fixed regimen during the first year of treatment. ARVO Annual meeting, 29.4.-2.5. 2018, Honolulu, USA.

Odborné přednášky:

1. Léčba centrální serózní chorioretinopatie

Manethová K., Ernest J., Němec P., Rejmont L., Němcová M., Poláčková V.

XXII. Výroční sjezd České oftalmologické společnosti ČLS JEP, Praha, 19.-21. června 2014. Sborník abstrakt s. 96-97. ISBN 978-80-87562-22-2.

2. Léčba diabetického makulárního edému ranibizumabem na Oční klinice 1. LF UK ÚVN-VFN Praha

Manethová K., Ernest J., Němec P., Rejmont L., Hradcová Z., Němcová M.

15. Kongres České vitreoretinální společnosti, Mikulov, 27.-28. listopadu 2015.

3. The rare case

Manethová K., Ernest J., Hrevuš M.

2nd San Raffaele OCT Forum, Milan, 8.-9. dubna 2016.

4. Možnosti řešení a úskalí léčby chronických forem CSC

Manethová K., Ernest J., Němec P., Hrevuš M., Rejmont L.

XXIV. Výroční sjezd České oftalmologické společnosti ČLS JEP, Olomouc, 22.-24. září 2016. Sborník abstrakt s. 119-120. ISBN 978-80-87562-56-7.

5. Disasters – „na hraně“

Manethová K.

16. Kongres České vitreoretinální společnosti, Mikulov, 24.-26. listopadu 2016.

6. Head-up technologie při PPV – první dojmy

Manethová K.

XVII. Live a Video Surgery, Praha, 27.-28. ledna 2017. Sborník abstrakt s. 9. ISBN 978-80-906549-3-8.

7. Kazuistika – komplikovaný případ oboustranné centrální serózní chorioretinopatie (CSC)

Manethová K.

IX. Bilaterální česko-slovenské oftalmologické sympozium, Zlín, 23.-25. března 2017. Sborník abstrakt s. 71. ISBN 978-80-906549-4-5.

8. PDT v léčbě IPCV

Manethová K., Ernest J.

8. Vedecké pracovní dny slovenskej oftalmologickej spoločnosti, Donovaly, 12.-13. května 2017. Sborník abstrakt s. 44.
- 9. 3-D head-up systém ve VR chirurgii – první zkušenosti**
Manethová K., Ernest J.
8. Vedecké pracovní dny slovenskej oftalmologickej spoločnosti, Donovaly, 12.-13. května 2017. Sborník abstrakt s. 60.
- 10. Potřeba laserové terapie komplikací diabetické retinopatie v éře anti-VEGF**
Manethová K., Ernest J., Němec P., Hrevuš M., Hradcová Z., Tesař J.
Diabetes mellitus – oční komplikace, Olomouc, 14. října 2017. Sborník abstrakt s. 33. ISBN 978-80-244-5219-7.
- 11. Trendy léčby komplikací diabetické retinopatie – nechirurgická sekce**
Manethová K.
17. Kongres České vitreoretinální společnosti, Mikulov, 23.-25. listopadu 2017.
- 12. Centrální serózní chorioretinopatie – souborný referát**
Manethová K.
19. Vejdovského olomoucký vědecký den, Olomouc, 17. března 2018. Sborník abstrakt s. 49-50. ISBN 978-80-244-5290-6.
- 13. Dlouhodobé výsledky léčby chronických forem CSC v ÚVN**
Manethová K., Ernest J., Hrevuš M., Hradcová Z.
19. Vejdovského olomoucký vědecký den, Olomouc, 17. března 2018. Sborník abstrakt s. 54-55. ISBN 978-80-244-5290-6.
- 14. Potřeba laserové fotokoagulace v léčbě dia komplikací oka v éře anti-VEGF**
Manethová K., Ernest J., Němec P., Hrevuš M., Hradcová Z.
Diabetes mellitus – oční komplikace, Praha, 19. října 2018
- 15. Potřeba laserové terapie diabetických komplikací oka – současný pohled**
Manethová K., Ernest J., Hrevuš M.
Diabetes mellitus – oční komplikace, Olomouc, 19. října 2019. Sborník abstrakt s. 19. ISBN 978-80-907696-0-1.
- 16. Centrální serózní chorioretinopatie – souborný referát**
Myslík Manethová K.
22. Vejdovského olomoucký vědecký den, Olomouc, 20. března 2021. Sborník abstrakt s. 28-29. ISBN 978-80-907517-9-8.
- 17. Dlouhodobé výsledky léčby chronických forem centrální serózní chorioretinopatie – naše zkušenosti**
Myslík Manethová K., Ernest J.
22. Vejdovského olomoucký vědecký den, Olomouc, 20. března 2021. Sborník abstrakt s. 30. ISBN 978-80-907517-9-8.