

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové

DISERTAČNÍ PRÁCE

Kateřina Myslík Manethová

2021

Doktorský studijní program
Oční lékařství

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

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

MUDr. Kateřina Myslík Manethová

Školitel: Prof. MUDr. Naďa Jirásková, Ph.D.
Školitel konzultant: MUDr. Jan Ernest, Ph.D.

Hradec Králové, 2021

Prohlášení autora

Prohlášení:

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

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

.....
Kateřina Myslík Manethová
Jméno, příjmení a podpis autora

Hradec Králové, 2021

podpis autora

Poděkování

Ráda bych poděkovala všem svým kolegyním a kolegům, s nimiž jsem měla možnost při tvorbě disertační práce spolupracovat a kteří mi v průběhu její tvorby pomohli.

Za odborné konzultace a cenné rady v průběhu postgraduálního studia i při přípravě disertační práce velmi děkuji své školitelce Prof. MUDr. Nadě Jiráskové, Ph.D. Velký dík za odborné vedení, praktické i kritické připomínky patří MUDr. Janu Ernestovi, Ph.D. Dále děkuji vedení Oční kliniky 1. LF UK a ÚVN - VFN, které mi umožnilo pracovat na mé disertační práci. V neposlední řadě patří poděkování Ing. Lukáši Sobíškovi, Ph.D. za statistickou analýzu dat k mé disertační práci.

A konečně bych ráda poděkovala mé rodině za neutuchající podporu, pochopení a toleranci v průběhu celého postgraduálního studia.

OBSAH

1 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	7
2 ABSTRAKT	10
3 ABSTRACT	11
4 ÚVOD	12
5 HISTORIE	13
6 SYMPTOMY, DEMOGRAFIE, RIZIKOVÉ FAKTORY	13
7 PROGNÓZA	15
8 PATOFYZIOLOGIE ONEMOCNĚNÍ	16
8.1 TEORIE DYSFUNKCE CHOROIDEY.....	16
8.2 TEORIE DYSFUNKCE RPE.....	17
8.3 TEORIE KOMBINOVANÉ DYSFUNKCE CHOROIDEY A RPE.....	18
8.4 ROLE KORTIKOIDŮ V ROZVOJI CSC.....	19
8.5 PATOFYZIOLOGIE ZTRÁTY VIZU U CSC.....	21
8.6 CHARAKTERISTIKA CSC.....	22
9 KLASIFIKACE CSC	23
9.1 AKUTNÍ (TYPICKÁ, KLASICKÁ) CSC.....	23
9.2 CHRONICKÁ (ATYPICKÁ, REKURENTNÍ) CSC.....	23
10 DIAGNOSTIKA	24
10.1 VYŠETŘENÍ PACIENTA.....	24
10.2 VYŠETŘOVACÍ METODY.....	25
10.2.1 <i>Vyšetření zrakové ostrosti do dálky</i>	25
10.2.2 <i>Biomikroskopické vyšetření fundu</i>	25
10.3 ZOBRAZOVACÍ METODY.....	27
10.3.1 <i>Barevné foto fundu</i>	27
10.3.2 <i>Fluorescenční angiografie</i>	28
10.3.3 <i>Indocyaninová angiografie (ICG)</i>	31
10.3.4 <i>Optická koherenční tomografie (OCT)</i>	34
10.3.5 <i>Optická koherentní tomografická angiografie (OCTA)</i>	37
10.3.6 <i>Autofluorescence fundu</i>	39
10.3.7 <i>Makulární mikroperimetrie</i>	41
10.3.8 <i>Multifokální elektroretinografie</i>	42
10.3.9 <i>Laboratorní vyšetření</i>	42
11 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA	42
11.1 JINÁ PACHYCHOROIDNÍ ONEMOCNĚNÍ.....	42
11.2 VĚKEM PODMÍNĚNÁ MAKULÁRNÍ DEGENERACE (EXSUDATIVNÍ/NON-EXSUDATIVNÍ).....	43
11.3 INFEKČNÍ A ZÁNĚTLIVÁ ONEMOCNĚNÍ.....	43
11.4 TUMORY.....	43
11.5 CÉVNÍ A AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ.....	43
11.6 JAMKA TERČE OPTICKÉHO NERVU SE SEROZNÍM ODCHLÍPENÍM MAKULY.....	44

11.7	EXSUDATIVNÍ/RHEGMATOGENNÍ ODCHLÍPENÍ SÍTNICE.....	44
12	TERAPIE CSC.....	44
12.1	AKUTNÍ CSC.....	44
12.1.1	Konzervativní přístup – observace a modifikace rizikových faktorů.....	44
12.1.2	Medikamentózní terapie.....	45
12.1.3	Laserová terapie.....	45
12.2	CHRONICKÁ CSC (CCSC).....	49
12.2.1	Konzervativní přístup.....	49
12.2.2	Laserová terapie.....	49
12.2.3	Fotodynamická terapie – PDT (photodynamic therapy).....	50
12.2.4	Anti-VEGF terapie.....	54
12.2.5	Kombinovaná léčba.....	55
12.2.6	Další léčebné alternativy.....	55
13	CÍL PRÁCE.....	57
13.1	METODIKA, SOUBOR PACIENTŮ, STATISTICKÁ ANALÝZA DAT.....	57
13.1.1	Metodika.....	57
13.1.2	Obecná charakteristika souboru.....	60
13.1.3	Statistická analýza dat.....	61
13.2	POSTUP PROVEDENÍ PDT.....	61
13.3	POSTUP PROVEDENÍ FOKÁLNÍ LASEROVÉ FOTOKOAGULACE.....	62
13.4	APLIKACE ANTI-VEGF DO SKLIVCE.....	62
13.5	BEZPEČNOST A KOMPLIKACE.....	62
14	VÝSLEDKY.....	65
14.1	PRIMÁLNÍ CÍL.....	65
14.1.1	Anatomické výsledky.....	65
14.1.2	Funkční výsledky.....	67
14.2	SEKUNDÁRNÍ CÍL.....	69
14.2.1	Ablace RPE.....	70
14.2.2	Atrofie RPE.....	71
14.2.3	Porušení elipsoidní zóny (OS/IS linie).....	72
14.2.4	Porušení zevní limitující membrány (ELM).....	74
14.2.5	Cystoidní makulární degenerace (CMD).....	74
14.2.6	Korelace vývoje zrakových funkcí v souvislosti s retinální strukturou.....	76
14.2.7	Výsledky OCTA vyšetření.....	79
15	DISKUZE.....	83
16	ZÁVĚR.....	92
	SEZNAM TABULEK.....	110
	SEZNAM GRAFŮ.....	110
	PŘÍLOHY.....	112

1 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

1. LF UK	1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy
Anti-VEGF	protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému <i>faktoru (anti vascular endothelial growth factor)</i>
ATB	antibiotika
BCVA	nejlépe korigovaná zraková ostrost (<i>best corrected visual acuity</i>)
cCSC	chronická forma centrální serózní chorioretinopatie
cm ²	centimetr čtvereční (<i>mat.</i>)
CMD	cystoidní makulární degenerace
CNV	choroidální neovaskularizace
CRT	centrální retinální tloušťka
CSC	centrální serózní chorioretinopatie
CZO	centrální zraková ostrost
ČR	Česká republika
DRPE	difuzní retinální pigmentová epitelopatie
EDI-OCT	optická koherenční tomografie s rozšířeným zobrazením hlubokých struktur oka (<i>enhanced depth imaging optical coherence tomography</i>)
ELM	zevní limitující membrána (<i>external limiting membrane</i>)
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EZ	elipsoidní zóna (<i>ellipsoid zone</i>)
FAF	autofluorescence fundu (<i>fundus autofluorescence</i>)
FAG	fluorescenční angiografie
HD-PDT	fotodynamická terapie s poloviční dávkou verteporfinu (<i>half-dose photodynamic therapy</i>)
HF-PDT	fotodynamická terapie s poloviční dávkou záření (<i>half-fluence photodynamic therapy</i>)
HRM	hyperreflexivní materiál
ICG	indocyaninová angiografie
ICG-V	indocyaninová videoangiografie
IPCV	idiopatická polypoidální choroidální vaskulopatie
IR	infra-red

IS	vrstva vnitřních segmentů fotoreceptorů (<i>inner photoreceptor segment</i>)
IZ	zóna interdigitací (<i>interdigitation zone</i>)
J	joule
kor. nel.	korekce nelepší
m ²	metr čtvereční (<i>mat.</i>)
mfERG	multifokální elektroretinografie
mg	miligram
mRNA	mediátorová ribonukleová kyselina (<i>messenger ribonucleic acid</i>)
nat.	naturálně
NIR-FAF	<i>near-infrared fundus autofluorescence</i>
nm	nanometr (<i>mat.</i>)
NO	oxid dusnatý
NOT	nitrooční tlak
OCT	optická koherenční tomografie (<i>optical coherence tomography</i>)
OCTA	optická koherenční tomografická angiografie
OS	vrstva zevních segmentů fotoreceptorů (<i>outer photoreceptor segment</i>)
p	hladina významnosti (<i>stat.</i>)
PCV	polypoideální choroidální vaskulopatie (<i>polypoidal choroidal vasculopathy</i>)
PDGF	růstový faktor z krevních destiček (<i>platelet derived growth factor</i>)
PDT	fotodynamická terapie (<i>photodynamic therapy</i>)
PED	ablace pigmentového epitelu (<i>pigment epithelium detachment</i>)
RPE	retinální pigmentový epitel
rPDT	redukovaná fotodynamická terapie
RS	roztroušená skleróza
s	sekunda
SD-OCT	spektrálně doménová optická koherenční tomografie (<i>spectral domain optical coherence tomography</i>)
SRT	subretinální tekutina
SS-OCT	<i>swept-source</i> optická koherenční tomografie
SW-FAF	<i>short-wave fundus autofluorescence</i>
TAP	<i>Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy</i>
ÚVN-VFN	Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor (<i>vascular endothelial growth factor</i>)
VPMD	věkem podmíněná makulární degenerace

ZO zraková ostrost
μm mikrometr (*mat.*)

2 ABSTRAKT

Centrální serózní chorioretinopatie

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 modality 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 redukovaném (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, redukovaná fotodynamická terapie, sekundární choroidální neovaskularizace

3 ABSTRACT

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 ostrosti (BCVA) i redukcí 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 HISTORIE

Historicky prvně bylo onemocnění makuly s rekurentním serózním odchlípením sítnice popsáno v roce 1866 von Graefem jako rekurentní centrální retinitis. Téměř o sto let později roku 1955 použil Bennet pojem centrální serózní retinopatie [19]. Ve stejném období, díky uvedení fluorescenční angioskopie do klinické praxe, bylo zjištěno, že tekutina pod sítnicí proniká skrze poškozený RPE [20]. Díky dalšímu studiu charakteristik fluorescenční angiografie (FAG) u CSC poskytl Gass v roce 1967 detailnější pohled na patogenezi onemocnění, klinický obraz a poukázal, že CSC postihuje obojí – sítnici i choroideu. Zavedl nově termín idiopatická centrální serózní choroidopatie. Vzhledem k tomu, že zvýšená permeabilita choroidálního řečiště vedoucí k průsaku tekutiny skrz poškozený RPE a následně k odchlípení neurosenzorické části retiny se obecně uznává jako příčina vzniku onemocnění, přiklání se současné názvosloví k pojmu centrální serózní chorioretinopatie [21].

Při vyšetření chorioretinálních onemocnění zaznamenalo v posledních letech velký rozmach tzv. multimodální zobrazení. Díky novodobým vyšetřovacím technikám (“enhanced depth imaging” optická koherenční tomografie, “swept-source” optická koherenční tomografie, optická koherenční tomografická angiografie) je CSC vedle polypoideální choroidální vaskulopatie, pachychoroidní neovaskulopatie a pachychoroidní pigmentové epitelopatie nově řazena k tzv. pachychoroidním onemocněním, u nichž je klíčovým znamením zvýšená tloušťka choroidey (řecká předpona pachy- znamená tlustý) [22].

6 SYMPTOMY, DEMOGRAFIE, RIZIKOVÉ FAKTORY

Onemocnění je charakterizováno nejprve mírným rozostřením vidění, které je následováno různým stupněm poklesu centrální zrakové ostrosti (6/6 – 6/60), mikropsiemi, deformací obrazu, hypermetropizací, snížením kontrastní citlivosti, různým stupněm centrálního skotomu. Symptomy bývají většinou dočasné a častěji jednostranné, ikdyž oboustranné postižení je poměrně frekventní [21]. Ne zřídka může CSC probíhat asymptomaticky nebo může být serózní odchlípení retiny zachyceno zcela náhodně při léčbě kontralaterálního postiženého oka [23].

Incidence CSC je odlišná v různých etnických skupinách. Vyšší incidence je udávána mezi Asiaty a bělochy v porovnání s černošskou populací. U Asiatů je také častěji popisován bilaterální a multifokální charakter onemocnění [24]; vysoké ablace RPE a neuroretiny, jež jsou častější právě u asijské populace, mohou být mylně považovány za Haradovu nemoc [25].

Predominantně bývají postiženi muži mezi 30. – 50. rokem (průměrná incidence výskytu onemocnění u mužů a u žen je v poměru 8 – 9 : 1) [26, 27]. Spaide ve své práci uvedl průměrný věk pacientů s CSC 51 let, zároveň ale připustil, že u starších pacientů, u nichž se onemocnění může s větší pravděpodobností projevovat difuzním rozpadem RPE nebo přítomností sekundární choroidální neovaskularizace (CNV), se mohly prvotní známky onemocnění vyskytnout léta před stanovením diagnózy [3]. Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) s CNV může připomínat CSC, proto u pacientů nad 50 let je nutné VPMD vyloučit [28].

Navzdory skutečnosti, že onemocnění má idiopatický charakter, je známo, že CSC bývá častěji asociována se stavy endogenního hyperkortizolismu (např. u Cushingova syndromu, těhotenství) a u dlouhodobé systémové léčby glukokortikoidy (léčba roztroušené sklerózy, astmatu, morbus Crohn), kdy dochází ke zvýšené adrenergní stimulaci určitých tkání ovlivňující změny krevního tlaku a tkáňovou homeostázu [29, 30, 31]. Dále je zvýšená incidence CSC popisována u žen v průběhu těhotenství (stav se zvýšenou hladinou volného cirkulujícího endogenního kortizolu), u pacientů po orgánové transplantaci s chronickým užíváním imunosupresiv a kortikoidní terapie či jako důsledek protrahované stresové zátěže [30, 32, 33].

Poměrně značný význam je přisuzován i psychosociálním aspektům. Horniker v roce 1927 jako první naznačil souvislost mezi psychickým rozrušením a zvýšeným rizikem rozvoje CSC [34]. Ovšem až v roce 1986 Yannuzzi definitivně prokázal asociaci mezi CSC a tzv. osobností typu „A“ (tj. osobnost koronární se sklonem k časnému rozvoji kardiovaskulárního onemocnění). Tato asociace je dána pravděpodobně zvýšenou hladinou katecholaminů v cirkulaci [35]. V českém oftalmologickém slangu se CSC označuje jako “nemoc manažerů”.

Podle dalších literárních zdrojů byla zvýšená incidence onemocnění popsána i u pacientů užívajících inhibitory fosfodiesterázy typu 5 pro erektilní dysfunkci [36], sympatomimetické látky jako pseudoefedrin, oxymetazolin, 3,4-methyldioxy-N-methylamfetamin [37] či vyšší konzumace alkoholu [33]. Mateo-Montoya a jiní prokázali

zvýšenou incidenci u pacientů s pozitivitou testu na *Helicobacter pylori*, jehož přítomnost může vyvolat i extraintestinální onemocnění včetně CSC (ureáza, kterou *Helicobacter pylori* produkuje, aktivuje krevní destičky, což v oblasti choroidey může vést k vaskulární kongesci a následně choroidální ischemii) [38, 39]. Hypertenze, spánková obstrukční apnea, kouření, alkohol, antihistaminika, alergická respirační onemocnění jsou v literatuře další uváděné rizikové faktory [40].

Ačkoliv se jedná o získané onemocnění, genetická vnímavost hraje v patofyziologii CSC důležitou roli stejně jako genetický polymorfismus [41, 42].

7 PROGNÓZA

CSC se může vyskytovat ve 2 formách – akutní a chronické. Určení chronicity onemocnění není autoritami přesně definováno. Někteří autoři definují chronicitu jako perzistující subretinální tekutinu po dobu 6 měsíců [43], zatímco recentní klinické studie se přiklání k délce trvání onemocnění minimálně 3 měsíce [12].

Ve většině případů akutních forem CSC dochází do 3 měsíců od propuknutí nemoci ke spontánní resorpci subretinální tekutiny s úpravou zrakových funkcí s konečnou centrální zrakovou ostrostí nejméně 0,8 a lépe (v 80 – 90 % případů) [21]. Avšak i přes zlepšení centrální zrakové ostrosti si pacienti po odeznění onemocnění mohou stěžovat na dyschromatopsii (poruchu barevného vnímání), snížení kontrastní citlivosti, metamorfopsie (vnímání deformovaného obrazu), centrální skotom, vzácně šeroslepost. Podle výsledků práce Oota a kolektivu, kteří zkoumali denzitu čípků makulární krajiny u pacientů s výslednou zrakovou ostrostí 20/20 a lepší, došlo i po resorpci subretinální tekutiny a při zachování elipsoidní zóny (EZ) ke snížení hustoty čípků v původně postižené oblasti [44]. Tato data mohou vysvětlit reziduální zrakové obtíže i u pacientů s vynikající výslednou zrakovou ostrostí a kompletní anatomickou úpravou.

CSC může vést k trvalému poškození zraku, pokud se SRT nevstřebá nebo se ataky opakují, stav tak přechází do chronického stadia. Až 52 % postižených zaznamená rekurenci onemocnění do 1 roku od první ataky [45]. Dlouhotrvající odchlípení neuroretiny vede k buněčné smrti fotoreceptorů, progresi atrofie RPE, subretinální fibróze, rozvoji sekundární CNV či cystoidní makulární degeneraci a tím k permanentnímu snížení zrakových funkcí s centrální zrakovou ostrostí nejméně 0,1 a horší. Konečný klinický obraz je prezentován DRPE [21].

8 PATOFYZIOLOGIE ONEMOCNĚNÍ

Přesná patofyziologie onemocnění není do detailu známa a předpokládá se, že zahrnuje poněkud různorodou etiologii a mechanismy vedoucí ve svém důsledku k rozsáhlým abnormalitám choroidální cirkulace a následnému porušení RPE [46]. Díky novým zobrazovacím a vyšetřovacím technikám vzniklo několik teorií vysvětlujících možný vznik onemocnění; každá se svým způsobem může na vzniku a progresi onemocnění alespoň z části podílet. Vhled do problematiky patofyziologie CSC a její dynamiky poskytují nejlépe fluorescenční a indocyaninová angiografie. Anatomické poměry oka při CSC pak nejlépe zachycuje optická koherenční tomografie (OCT; zejména pak její hloubkové zobrazení tzv. enhanced depth imaging EDI-OCT) a optická koherenční tomografická angiografie (OCTA).

8.1 Teorie dysfunkce choroidey

Současné chápání patogeneze CSC klade největší důraz na roli choroidey. Již Gass se domníval, že fokální zvýšení permeability choriokapilaris je primární příčinou poškození nad ní ležící vrstvy RPE vedoucí k odloučení RPE, seróznímu odchlípení neuroretiny a u přibližně 10 – 15 % pacientů k formaci sérofibrinózních subretinálních exsudátů [1].

Zvýšení permeability choroideálního řečiště je pravděpodobně způsobeno stázou v cévním řečišti choroidey, ischemií nebo zánětem, čemuž nasvědčuje zvýšená fluorescence vnitřní choroidey zejména ve střední části ICG angiogramu [3, 47]. Primární role choroidey je dále podpořena nálezy na EDI-OCT prokazujícími zvýšenou tloušťku této vrstvy v obou očích u pacientů s CSC [4].

Guyer a kolektiv navrhl potenciální model patogeneze CSC založené na ICG-videoangiografii (ICG-V). ICG angiogram odhalil dilataci velkých choroidálních cév a multifokální ložiska hyperfluorescence prakticky ve všech choroidálních vrstvách. Autoři zaznamenali difuzní ložiska hyperpermeability v okolí aktivních prosakujících míst, které byly patrné na ICG-V nikoliv však při vyšetření FA. Proto dospěli k závěru, že hyperpermeabilita byla spíše na úrovni choroidey, která je lépe vyšetřitelná pomocí ICG, nežli na úrovni RPE, jehož stabilita je lépe patrná na FAG. Choroidální hyperpermeabilita zvyšuje hydrostatický tlak v choroidálním prostoru, který dále zvyšuje nároky na vrstvu RPE; vede k jeho odchlípení, zeslabení, defektu až dekompenzaci. Následně dochází k průsaku, tedy difúzi vody, elektrolytů a proteinů do subretinálního prostoru, čímž dochází k odchlípení neurosenzorické části sítnice [48]. Narušené buňky RPE zároveň ztrácí svoji schopnost pumpovat tekutinu v retrográdním směru – tedy ze subretinálního prostoru do oblasti

choroidey. Buňky RPE mohou dokonce fokálně ztrácet svoji polaritu a aktivně pumpovat tekutinu do subretinálního prostoru [49]. Stav limituje absorpci subretinální tekutiny a rozhoduje tak o velikosti, tvaru nebo chronicitě serózního odchlípení neuroretiny a/nebo RPE.

Příčina zvýšené permeability není zcela známa, avšak předpokládá se, že stáza ve venózní části choroidálního řečiště, choroidální ischemie či zánět mohou hrát důležitou roli [47, 50, 51]. Ve studii Pruntheo a Flammera dilatované kapiláry a drénující venuly v jednom nebo více choroidálních lobulech následované ložiskovým zpožděním v arteriálním plnění mohou vysvětlit příčinu poškození vrstvy RPE nad těmito ložisky zvýšené choroidální permeability. Tyto závěry podporují myšlenku lokálního lobulárního choroidálního zánětu či ischemické choroiditidy [47].

CSC bývá asociována se zvýšenou hladinou sérových kortikosteroidů a katecholaminů, které ovlivňují produkci vazoaktivních látek a tím krevní tok v choriokapilaris. Kortikoidy snižují produkci NO – autoregulačního vasodilatátoru, zvyšují cévní fragilitu a propustnost. Protizánětlivé účinky kortikosteroidů navíc zpomalují reparaci porušeného RPE. Přímo ovlivňují transport iontů přes buněčné membrány a mění polaritu buněk RPE se sekrecí iontů a vody do subretinálního prostoru [52]. Zpočátku jsou buňky RPE schopny uchovat svou integritu a pumpovat tekutinu z retiny zpět do choriokapilaris, avšak dlouhodobý stres působí selhání RPE jako pumpy, vede ke změně polarity buněk RPE, ke snížení či ztrátě jeho funkce. Kombinace zvýšené choroidální propustnosti spolu s nefunkčním RPE vede k hromadění tekutiny v sub-RPE prostoru s následným průsakem tekutiny do prostoru pod neuroretinu. Spontánní resorbce tekutiny může nastat, jestliže se zhojí defekt v RPE a zároveň je-li funkce RPE alespoň částečně zachována.

Z výše uvedeného vyplývá, že intenzivní exsudace choroidálního řečiště u aktivní CSC je způsobena primárně narušením cévní stěny, abnormalitou nebo poruchou autoregulace choroidálního krevního toku [21, 53], nikoliv přítomností CNV. Důkazy hovořící pro choroidální vaskulopatii v etiopatogenezi CSC jsou silné, ovšem stále chybí přesně vymezit základní mechanismus vzniku choroidální léze.

8.2 Teorie dysfunkce RPE

Dysfunkce RPE zaujímá významnou roli v patogenezi CSC, i proto zastánci této teorie upřednostňují poruchu na úrovni RPE jako primární příčinu vzniku onemocnění. FAG u pacientů s aktivní CSC odhaluje jeden či více zdrojů průsaku způsobujících serózní

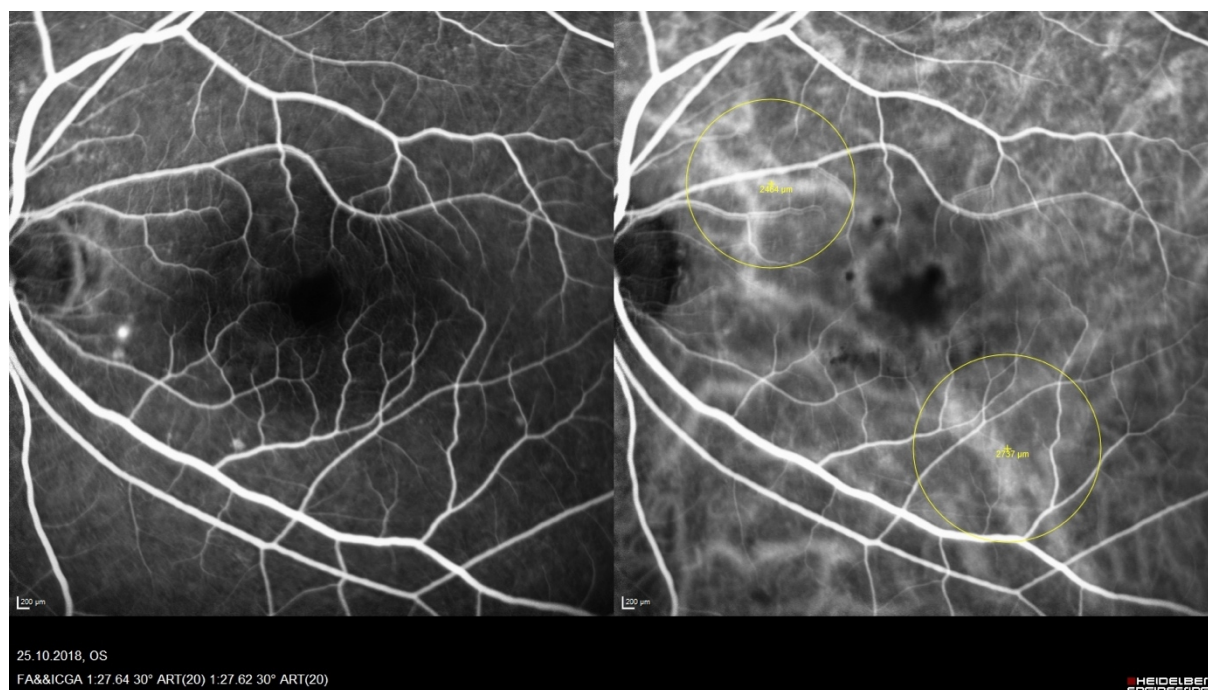
odchlípení retinálního pigmentového listu a/nebo neuroretiny. Typický nález na FAG demonstruje tekutinu proudící do subretinálního prostoru skrze defekt pevných spojení mezi buňkami retinálního pigmentového listu. Tato fokální ložiska průsaku skrze RPE, jež jsou typická pro akutní formu CSC, byla prvním vodítkem ke stanovení patogeneze onemocnění a byla považována za primární příčinu akumulace SRT. Ačkoliv je dnes široce uznávána spíše teorie dysfunkce choroidey, úloha RPE hraje v průběhu onemocnění zásadní roli. Na rozdíl od akutní formy CSC, kdy dochází k poškození jedné nebo několika málo buněk RPE a se zánikem těchto zdrojů průsaku serózní odchlípení ve většině případů regreduje spontánně, u chronické formy reprezentované difúzním rozpadem RPE (dobře patrný na autofluorescenci i FAG) dochází k plošnému porušení RPE jako zevní hematookulární bariéry a schopnosti pumpovat tekutinu v retino-choroidálním směru, což vede k chronické kumulaci tekutiny v subretinálním prostoru a dalšímu poškození buněk RPE [21].

8.3 Teorie kombinované dysfunkce choroidey a RPE

Pravděpodobně se na vzniku a průběhu onemocnění podílí obě teorie, tedy zvýšená propustnost choroidálních cév, elevace hydrostatického tlaku v choroidey a narušená funkce RPE. Perzistující abnormality choroidey a choriokapilaris mohou vést k dlouhodobému stresu buněk RPE, jež postupně ztrácí svoji schopnost pumpovat tekutinu v retino-choroidálním směru, což vede ke kumulaci tekutiny v prostoru pod RPE i neuroretinou (obr. 1) [21].



Obr. 1 a)



Obr. 1 b)

Obr. 1: Simultánní FAG/ICG vyšetření u 55-leté pacientky s dlouhotrvající cCSC (Heidelberg Spectralis, Manethová): 1 a) časná arterio-venózní fáze s ložiskovým defektem RPE a tečkovitou hyperfluorescencí v místě průniku barviva v tomto místě (červená šipka, obr. 1a vlevo) a zobrazením choroidey v časné fázi angiogramu (obr. 1a vpravo). 1 b) střední fáze angiogramu znázorňující další narůstání hyperfluorescence v místě ložiskového defektu RPE (obr. 1b vlevo) a 2 ložiska výrazně dilatovaných choroideálních cév s pozvolnou hyperfluorescencí na ICG zobrazení (žluté kruhy, obr. 1b vpravo).

8.4 Role kortikoidů v rozvoji CSC

CSC indukovaná kortikosteroidy byla poprvé popsána v roce 1984 [54]. Od té doby byla publikována řada klinických i experimentálních prací dokazujících, že endogenní i exogenní kortikosteroidy přispívají k rozvoji CSC [29, 55, 56, 57].

Jampol a spol. ve své publikaci uvedli, že kortikosteroidy mohou zvyšovat citlivost choroidálních cév nebo buněk RPE na efekt endogenních katecholaminů [58]. V roce 2002 kolektiv autorů kolem Carvalho-Recchii jako první popsali soubory pacientů s akutní CSC prospektivně sledovaných ve spojitosti s kortikosteroidy [52]. Odhalili statisticky významný rozdíl v expozici kortikosteroidy mezi těmito pacienty a kontrolním souborem (pacienti bez CSC). Kromě toho byla CSC častěji zachycena i u pacientů s vyšší hladinou endogenních kortikoidů (Cushingův syndrom, těhotenství, stres), podobně jako u pacientů s

hyperkortizolismem v důsledku léčby očních (uveitida, skleritida, neuritida optiku) či systémových nemocí (asthma bronchiale, hepatitida, alergická rinosinusitida) [29, 30, 31, 59, 60, 61, 62]. Bouzas a spol. předpokládali, že expozice kortikosteroidům je pro rozvoj CSC zásadnější než onemocnění samo o sobě [30].

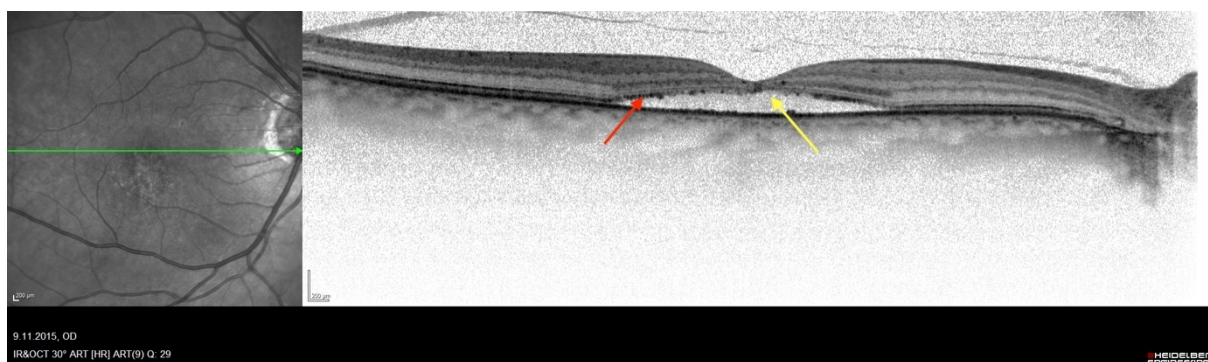
Zdá se, že do patofyziologie CSC je zapojeno několik komponent hypothalamo-pituitární-adrenergní osy a autonomního nervového systému (sympatiku) [63, 64]. Haimovici a spol. prospektivně hodnotili sérové i močové hladiny katecholaminů, glukokortikoidů, mineralokortikoidů, testosteronu a thyroideu stimulujícího hormonu u 24 pacientů s aktivní CSC. Zjistili, že v 50 % případů byla zvýšena hladina tetrahydroaldosteronu a kortisolu v moči [2].

Existují důkazy o vlivu glukokortikoidů na transkripci a expresi adrenergních receptorů, pro což svědčí dlouhodobý efekt kortikoidů na genomové úrovni zprostředkovaný intracelulárními receptory. Na buněčné úrovni dochází vlivem glukokortikoidů k zvýšené expresi beta-adrenergních receptorů [65]. Na molekulární úrovni prokázali stejní autoři glukokortikoidní efekt na expresi beta-adrenergních receptorů přítomností vyšší hladiny intracelulární receptorové mRNA. Podobně i Sakaue a Hoffman zjistili, že exprese a zvýšení množství alfa-1 β -adrenergních receptorů na povrchu buněk je indukováno glukokortikoidy [66]. Ovlivnění exprese na genomové úrovni není okamžité a je dáno dlouhodobou expozicí vyšších hladin kortikosteroidů.

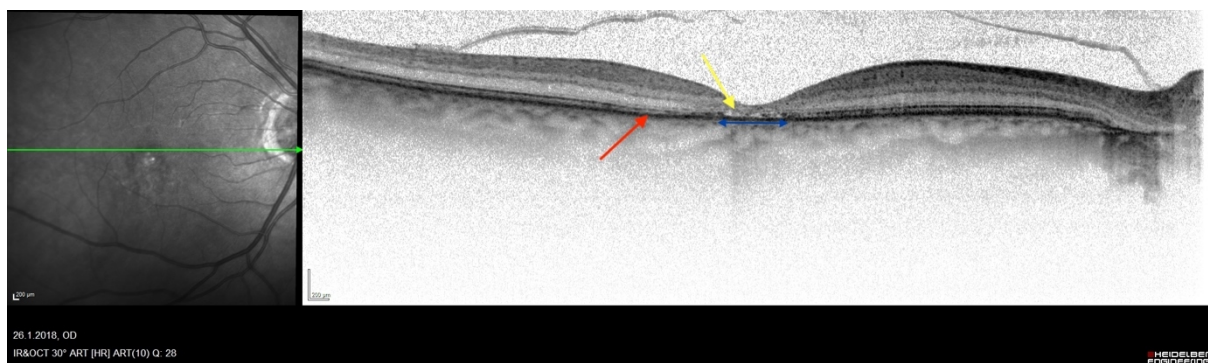
Účinek kortikoidů na non-genomové úrovni je promptní a je dán jejich přímou interakcí s glukokortikoidními receptory již přítomnými na buněčných membránách; tyto zahrnují iontové kanály nebo receptory pro neurotransmitery [58, 67]. Yoshioka a později i Yannuzzi se domnívali, že serózní odchlípení neuroretiny u CSC je biochemicky zprostředkované stimulací adrenergních receptorů, která vede k poškození endotelových buněk choriokapilaris, a tedy k její vyšší permeabilitě a degeneraci nad ní ležící vrstvy RPE [35, 68]. Daruich a spol. dále uvedli, že zvýšená aktivace mineralokortikoidních receptorů na endotelových buňkách choroidálních cév vede ke zvýšené činnosti draslíkových iontových kanálů typu KCa2.3, které vedou k relaxaci buněk hladké svaloviny v choroidálních cévách. Tento buněčný proces způsobuje choroidální vazodilataci, akumulaci tekutiny a podněcuje tvorbu CNV v hypoxickém terénu [69, 70].

8.5 Patofyziologie ztráty vizu u CSC

Zeslabení foveolární krajiny, cystoidní makulární degenerace, poškození fotoreceptorů centrální krajiny jsou považovány za důvody snížení centrální zrakové ostrosti u CSC [71, 72]. Cystoidní makulární degenerace byla prvně popsána Iidou jako cystoidní intraretinální dutiny bez průkazu průsaku na FAG. Délka onemocnění nejméně 5 let a subretinální fibróza jsou považovány za hlavní rizikové faktory [72]. Klíčovým faktorem výsledných zrakových funkcí je zachování zevních retinálních vrstev. Ztráta fotoreceptorů a buněk RPE (obr. 2) vede při dlouho trvajícím odchlípení neuroretiny k významnému snížení zrakových funkcí [73].



Obr. 2 a)



Obr. 2 b)

Obr. 2: Transfoveolární lineární OCT sken (Heidelberg Spectralis, Manethová) 61-letého pacienta s cCSC zobrazující: 2 a) plochou serózní elevaci v oblasti centrální makuly; při okraji odchlípení je linie fotoreceptorů ještě zachována (červená šipka), zatímco subfoveolárně již linie fotoreceptorů při dlouholeté přítomnosti SRT chybí (žlutá šipka). 2 b) zachycuje stav po HD-PDT s uspokojujivým anatomickým efektem, ovšem transfoveolární lineární sken odhaluje celkovou atrofii retiny v centrální části makuly s atrofií vrstvy RPE subfoveolárně (modrá šipka) nad ní patrnou absencí linie fotoreceptorů (žlutá šipka) a

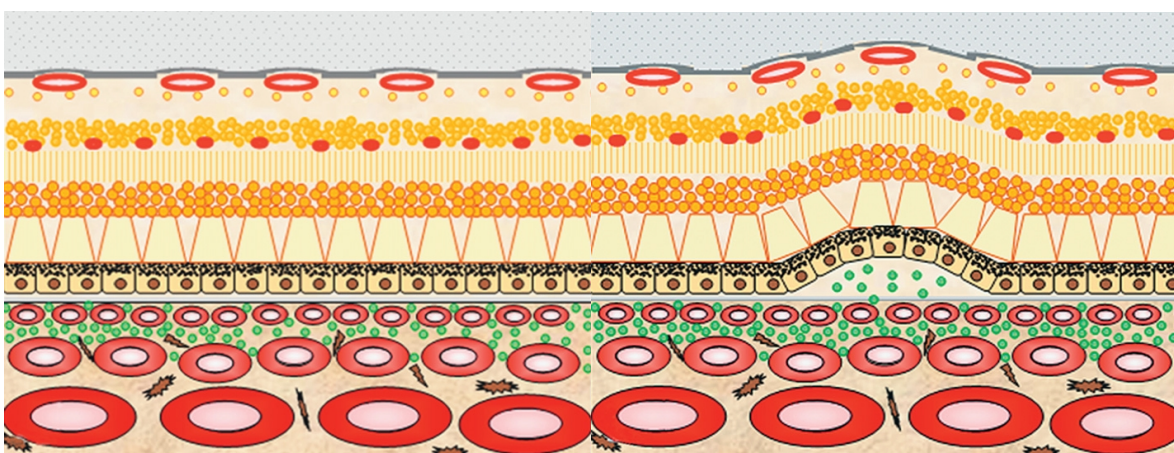
naopak poměrně dobře zachovanou interdigitační zónou a OS/IS linií při okraji původního odchlípení neuroretiny.

Zajímavostí u serózní ablace neuroretiny při CSC je schopnost receptorů zachovávat svou funkci nad postiženou oblastí poměrně dlouhou dobu, toto je v rozporu s prudkým zhoršením zrakových funkcí např. při rhegmatogenním odchlípení sítnice. Práce zabývající se porovnáním strukturálních změn sítnice po jejím přiložení u CSC a rhegmatogenního odchlípení prokázaly rozdíl zejména v tloušťce zevní nukleární vrstvy, která je u pacientů s amoci větší [74]. V případě rhegmatogenního odchlípení retiny si toto autoři vysvětlují toxickým působením tekutiny sklivcového prostoru, která má zcela jiné složení než transudát pronikající do subretinálního prostoru více či méně poškozenou zevní hematookulární bariérou při CSC.

8.6 Charakteristika CSC

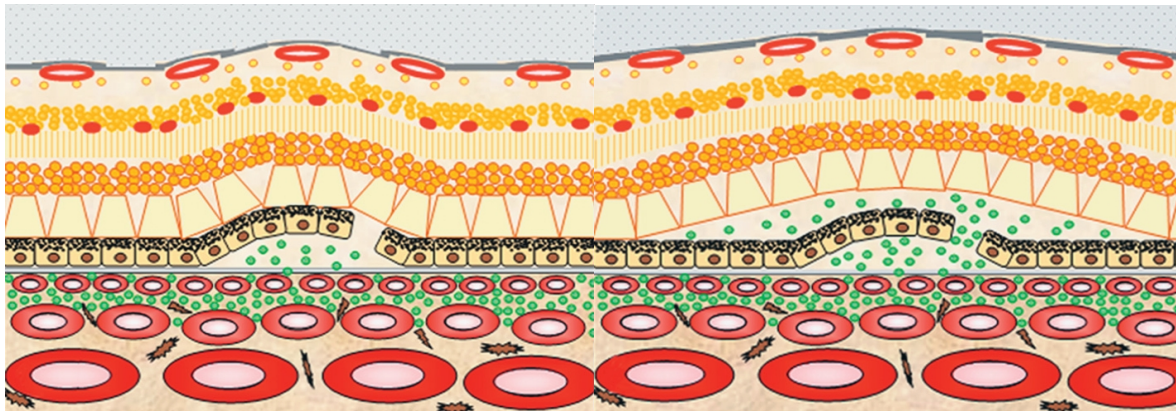
Výše uvedené skutečnosti poskytují vysvětlení pro některé klinické známky, které jsou pro CSC charakteristické:

- 1) difuzní choroidální hyperpermeabilita (i v místech klinicky němých)
- 2) častý rekurentní průběh onemocnění
- 3) progresivní změny (poškození) vrstvy retinálního pigmentového listu
- 4) mnohočetné zdroje průsaku u závažnějších či chronických forem



Obr. 3 a)

Obr. 3 b)



Obr. 3 c)

Obr. 3 d)

Obr. 3: Grafické znázornění patogeneze CSC (Ryan, 2006): 3 a) zpočátku je zvýšena propustnost dilatovaného choroidálního řečiště s exsudací tekutiny a proteinů extravazálně, 3 b) delší působení zvýšeného hydrostatického tlaku v choroidálním prostoru vede k dekompenzaci RPE pumpy s formací PED (bulózní serózní odchlípení vrstvy pigmentového epitelu), 3 c) následně vznikají ložiskové či plošné defekty RPE, 3 d) skrze defekty v RPE dochází k průniku tekutiny do subretinálního prostoru.

9 KLASIFIKACE CSC

Dle klinického nálezu a délky trvání onemocnění je CSC dělena na 2 typy [21]:

9.1 Akutní (typická, klasická) CSC

Nejčastější typ postihující spíše mladší pacienty a způsobující akutní lokalizované odchlípení RPE a/nebo neuroretiny s mírným až středním zhoršením zrakových funkcí. Na FAG nalézáme jeden nebo více zdrojů prosakování barviva. V 95 % dochází ke spontánní resorpci subretinální tekutiny a úpravě zrakových funkcí, může však u některých pacientů zanechat poruchu vnímání barev [75].

9.2 Chronická (atypická, rekurentní) CSC

Serózní elevace RPE a/nebo neuroretiny trvající déle než 3 měsíce na podkladě chronických změn a alterace funkce RPE. Tato varianta bývá ve svém pokročilém stádiu nazývána také jako **difuzní retinální pigmentová epitelopatie** [76] a je typická různým rozsahem ložisek atrofie RPE s nebo bez odchlípení neuroretiny. U těchto pokročilých chronických forem (trvajících několik let) se vedle přetrvávající serózní ablace neuroretiny

a mnohačetných atrofických ložisek RPE mohou vyskytovat cystoidní makulární degenerace [71] i nepravidelné ploché ablace RPE (tzv. wavy RPE), pod kterými se může skrývat již počínající sekundární CNV typu I [77, 78]. CNV na podkladě CSC nebývá zcela zřetelně prokázána na FAG, mnohdy ani na ICG, nově však může být s velkou senzitivitou i specificitou detekována pomocí OCTA [79, 80].

Dělení onemocnění na akutní a chronickou formu není jednoznačně vymezeno a do určité míry záleží na délce serózního odloučení neuroretiny a rozsahu změn RPE [19].

10 DIAGNOSTIKA

10.1 Vyšetření pacienta

K základním vyšetřením u pacientů s centrální serózní chorioretinopatií patří:

- zjištění subjektivních obtíží pacienta, pro které pomoc oftalmologa vyhledal
- poctivě odebraná anamnéza s cílenými dotazy na možné predisponující faktory (farmakologická anamnéza, hypertenze, stresová osa, užívání podpůrných látek apod.)
- vyšetření nejlépe korigované zrakové ostrosti (na Snellenových optotypech, lépe však pomocí ETDRS tabulí), vhodné je i doplnění kontrastní citlivosti
- změření nitroočního tlaku bezkontaktním tonometrem, aplanačně či objektivní vyšetření pacienta na štěrbinové lampě – přední segment včetně examínace fundu v arteficiální mydriáze

Po základním oftalmologickém vyšetření pacienta následuje rozšíření zornic pomocí mydriatik, poté vyšetření čočky, sklivce a struktur zadního segmentu oka. Diagnostickými metodami je biomikroskopické vyšetření na štěrbinové lampě, prostá fotografie, fotografie s barevným filtrem, autofluorescence (FAF), kontrastní cévní vyšetření FAG/ICG očního pozadí, OCT (EDI-OCT).

K farmakologické dilataci zornice se používá 10% fenylefrin (sympatomimetikum) a 1% tropikamid (parasymptolytikum).

K detailnímu vyšetření sklivce a sítnice slouží především biomikroskopické vyšetření fundu na šterbinové lampě s použitím různých typů bezkontaktních i kontaktních čoček. Dále je možné použít nepřímý binokulární oftalmoskop v kombinaci s asférickou spojnou čočkou.

Stereoskopické fotografie či digitální stereofotografie se v diagnostice a sledování CSC užívají jen zřídka.

Klíčovým vyšetřením je zpravidla FAG, v ideálním případě simultánní zobrazení i s aplikací indocyaninové zeleně (ICG). Pro potvrzení diagnózy, sledování progresu onemocnění a efektu léčby je zásadní OCT.

10.2 Vyšetřovací metody

10.2.1 Vyšetření zrakové ostrosti do dálky

Vyšetření zrakové ostrosti patří mezi základní a nejdůležitější funkční oční vyšetření. Při zjišťování rozlišovací schopnosti se využívá minima separabile (schopnost identifikovat dva různé body v prostoru). Předpokládá se, že obrazy těchto bodů dopadajících na sítnici jsou odděleny alespoň jedním čípkem, na který se promítne mezera mezi těmito body. Pro stanovení subjektivní nejlépe korigované zrakové ostrosti (BCVA) se používají optotypy, tedy standardizované tabulky složené ze znaků (písmena, číslice, různé obrazce), jež tvoří řady, které jsou seřazeny od největších symbolů k nejmenším. V běžné praxi jsou nejčastěji používány Snellenovy optotypy, které však neumožňují standardizované vyšetření, změna velikosti písmen mezi řádky není pravidelně progresivní, písmena mají různou obtížnost čitelnosti.

Přesnější určení zrakové ostrosti je dosaženo užitím ETDRS optotypů. Jejich výhodou je stejný počet písmen v řádku, stejná obtížnost čitelnosti jednotlivých znaků, přičemž dodržují geometrickou progresi velikosti optotypů v jednotlivých řádcích. Opakované testování vykazuje oproti Snellenově metodice velmi podobné výsledky, které je možné použít v klinickém výzkumu a poskytují detailnější (jemnější) změny hodnot zrakové ostrosti ve sledovaném období.

10.2.2 Biomikroskopické vyšetření fundu

Při biomikroskopickém vyšetření pacienta s CSC odhalujeme typické odchlípení neuroretiny, které je patrné jako ostře ohraničený, transparentní „puchýř“ na zadním pólu oka. Foveální reflex nebývá zpravidla patrný, spíše bývá nahrazen tzv. haló efektem daným

odrazem světla od odloučené neuroretiny. Retina v místě odchlípení je normální tloušťky bez změny transparence. Fovea může mít v biomikroskopickém obrazu až lehce nažloutlou barvu danou zviditelněním xantofylu centrální části sítnice. Mohou být přítomny četná žluto-bělavá fibrinová depozita pokrývající zadní plochu elevované neuroretiny [21].

Typické jsou nepravidelnosti RPE, které se zdůrazňují s chronicitou stavu. Při důkladné biomikroskopii (následně ověřené pomocí OCT) můžeme nalézt jedno či více ložisek serózního odchlípení RPE.



Obr. 4: Barevné foto fundu (*Retina macular institute*), na němž je patrné široké serózní odchlípení neuroretiny v centrální části makuly s prosvítajícími nepravidelnostmi při ablaci RPE inferonazálně a inferotemporálně.

Subretinální tekutina může v případě dlouhého trvání nemoci stimulovat fibrotické změny, které mohou vést k trvalým funkčním změnám. Ve většině případů však dochází k postupné resorpci fibrinových depozit. Podmínky predisponující k exsudaci fibrinu jsou rozsáhlé či mnohačetné PED (ablace RPE), chronická nebo rekurentní forma onemocnění, systémová léčba kortikosteroidy, těhotenství, orgánová transplantace [21].



Obr. 5: Barevné foto fundu (Visucam Zeiss, Manethová) 40-letého pacienta s výraznou žlutavou subretinální fibrinovou exsudací v centrální části makuly, prosvítající okrouhlá ablace RPE nazálně od fovey.

V případech excesivní exsudace může dokonce docházet až k bulóznímu seróznímu odchlípení sítnice s maximem v dolních kvadrantech [81]. U chronických forem je typická spíše plochá serózní separace neuroepitelu nad ložisky dystroficky změněného RPE, které může místy přecházet až do plošné atrofie. Tyto atrofie se nejčastěji nachází v makulární a peripapilární krajině a vlivem gravitace při chronické exsudaci “zatékají” směrem dolů (obr. 7 d) [81].

10.3 Zobrazovací metody

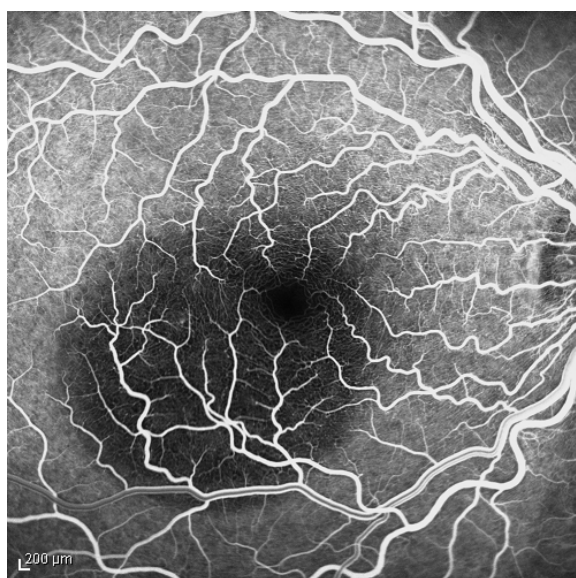
10.3.1 Barevné foto fundu

Na podobném zobrazovacím principu jako je nepřímá oftalmoskopie jsou založeny přístroje umožňující záznam obrazu sítnice na klasické či digitální fotografie. Foto fundu je vhodné k hodnocení stavu, monitorování progresu a efektu léčby onemocnění. V současnosti je metoda postupně nahrazována technikami, které aktuální klinický nálezný i jeho vývoj v čase zachytí ve větších detailech (OCT, FAG/ICG, OCTA). Přesto má barevná fotka fundu stále své místo zejména ve fotodokumentaci atypických či vzácnějších forem CSC.

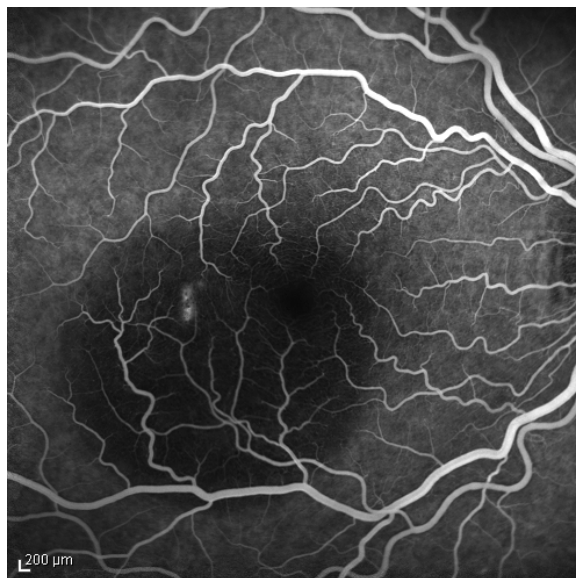
10.3.2 Fluorescenční angiografie

Fluorescenční angiografii považujeme za nejstarší a zároveň základní vyšetřovací techniku pro stanovení diagnózy, zhodnocení nálezu i vyloučení ostatních diferenciálních diagnóz u CSC. FAG je invazivní zobrazovací metoda, která slouží k vyšetření průtoku krve zejména retinálním a v menší míře choroidálním cévním řečištěm za použití kontrastní látky aplikované intravenózně (nejčastěji sodná sůl fluoresceinu). Vyšetření poskytuje dynamické informace o stavu vnitřní i zevní hemato-okulární bariéry a parciálně o kondici vrstvy RPE. Oční pozadí je snímkováno v bezčerveném světle v časné (arteriální), střední (arteriovenózní) a pozdní (venózní) fázi.

Charakteristickým nálezem v časné fázi angiogramu je přítomnost jednoho či několika zdrojů prosakování barviva na úrovni defektního RPE s postupně se zvyšující fluorescencí a rozsahem do pozdní venózní fáze, tzv. „inkblot“. Přibližně v 10 % případů je patrná typická formace tzv. „smokestack“, kdy barvivo pozvolna difunduje do prostoru serózního odchlípení neuroretiny a vytváří tak obraz podobný stoupajícímu „kouři z komína“. Rozptýlení barviva zpravidla ani v pozdních fázích angiogramu nedosahuje hranic serózního odchlípení (obr. 6).



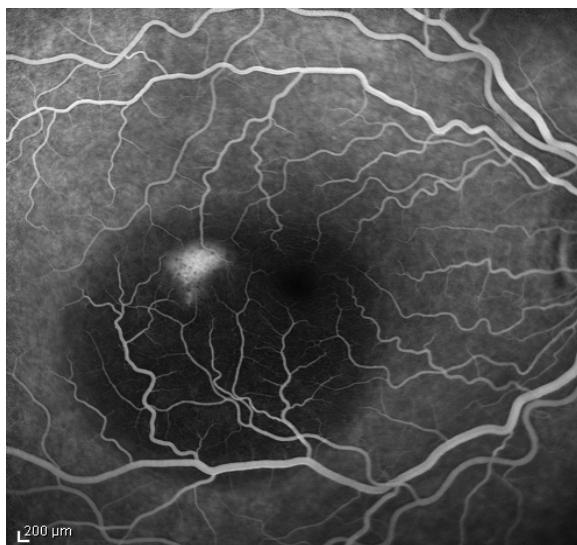
Obr. 6 a)



Obr. 6 b)



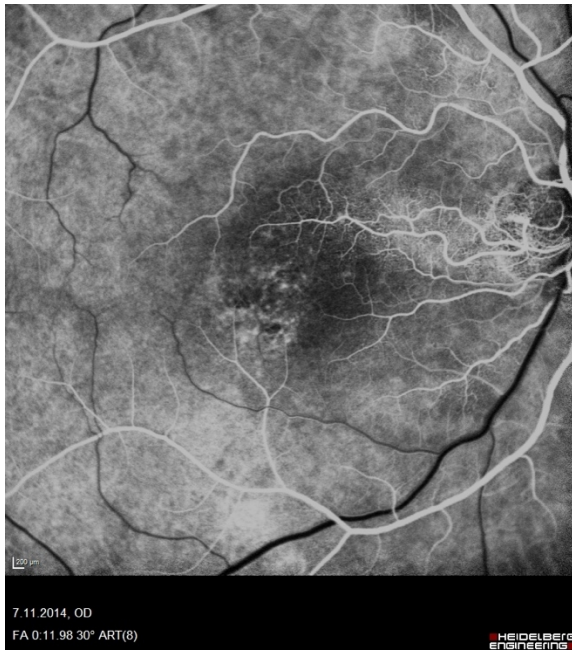
Obr. 6 c)



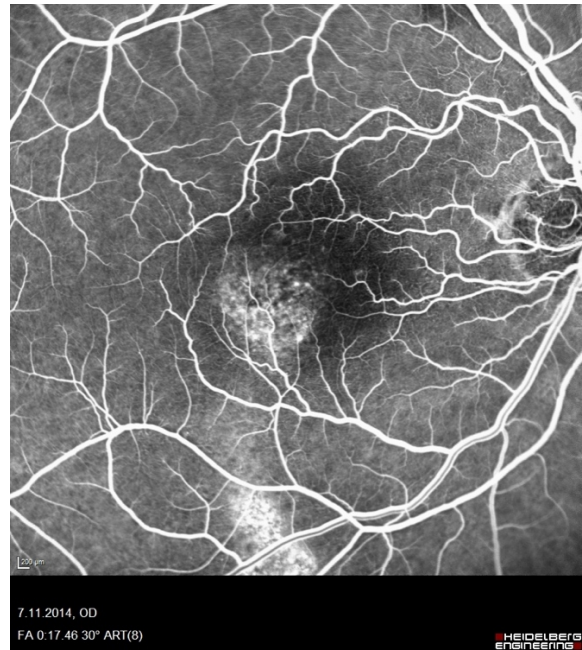
Obr. 6 d)

Obr. 6: FAG vyšetření u 38-letého pacienta s akutní formou CSC (Heidelberg Spectralis, Manethová): 6 a) časná arterio-venózní fáze s oslabením fluorescence choroidálního řečiště v celé dolní polovině makuly pro přítomnost subretinální tekutiny, jen decentní hyperfluorescence $\frac{1}{2}$ PD temporálně od fovey, 6 b) zvýraznění hyperfluorescence v časné fázi angiogramu a postupné prosakování barviva do subretinálního prostoru, 6 c) a 6 d) další pozvolné zvýraznění fluorescence v pozdní fázi angiogramu s formací obrazu „doutnajícího komína“.

U chronických forem onemocnění nemusí být zastiženy žádné jednoznačné bodové zdroje hyperfluorescence, ale spíše oblasti s difúzním window defektem v časných fázích a zvýšené plošné fluorescence v pozdních fázích angiogramu, které jsou patrné u difúzních atrofických změn RPE u chronických stádií onemocnění (obr. 7). Dle charakteru nálezu a dynamiky změn v průběhu angiogramu lze posuzovat míru aktivity onemocnění a tím zvolit adekvátní léčebný přístup [21, 82, 83, 84]. Cystoidní makulární degenerace či CNV na podkladě CSC nemusí být FAG zcela prokazatelná a vždy je benefitem použít multimodální zobrazení pro větší pravděpodobnost záchytu všech abnormalit a pro vyslovení správné diagnózy [71, 80].



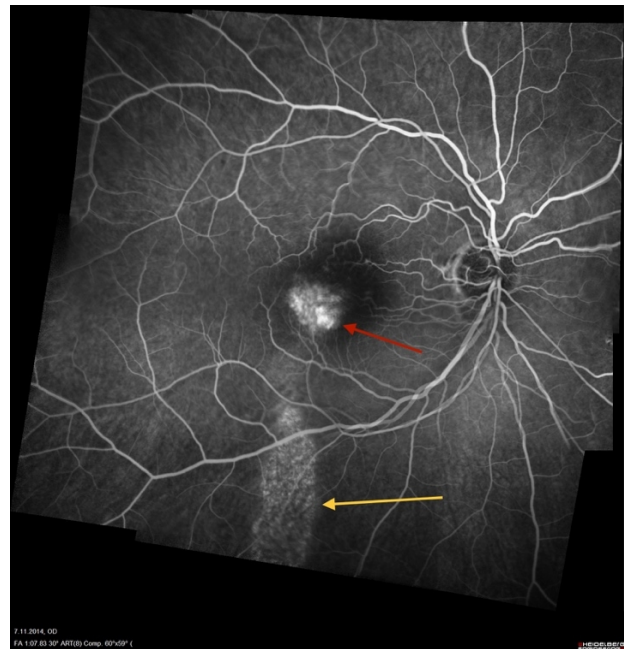
Obr. 7 a)



Obr. 7 b)



Obr. 7 c)



Obr. 7 d)

Obr. 7: FAG vyšetření u 54-letého pacienta s chronickou formou CSC (Heidelberg Spectralis, Manethová): 7 a) arteriální fáze angiogramu zachycující plnění cilioretinální arterie a temporálních arteriálních arkád, nepravidelné časné plnění choroidey, náznak window-efektu při chronických atrofických změnách RPE subfoveolárně, 7 b) a 7 c) do pozdní venózní fáze se pozvolna sytí hyperfluorescence v oblasti difuzní retinální pigmentové epitelopatie, 7 d) širokoúhlé zobrazení pozdní venózní fáze s ložiskem difuzního rozpadu retinálního pigmentového listu (červená šipka) a typickou gravitační stopou (žlutá šipka) nad terénem dystroficky změněného RPE při dlouhodobé subretinální exsudaci.

FAG se považuje za základní vyšetřovací metodu u tohoto onemocnění a slouží jako předloha pro eventuální ošetření sítnice laserovou koagulační stopou v místě bodové hyperfluorescence zaznamenané v časně fázi angiogramu nebo laserovou termostimulační stopou při fotodynamické terapii v místě plošné hyperfluorescence v pozdních fázích angiogramu.

FAG je též prospěšná v diferenciální diagnostice a umožňuje vyloučit onemocnění, která mají s CSC podobný klinický obraz (Voght-Koyanagi-Harada syndrome, CNV při VPMD, infekční onemocnění zadního segmentu oka apod.).

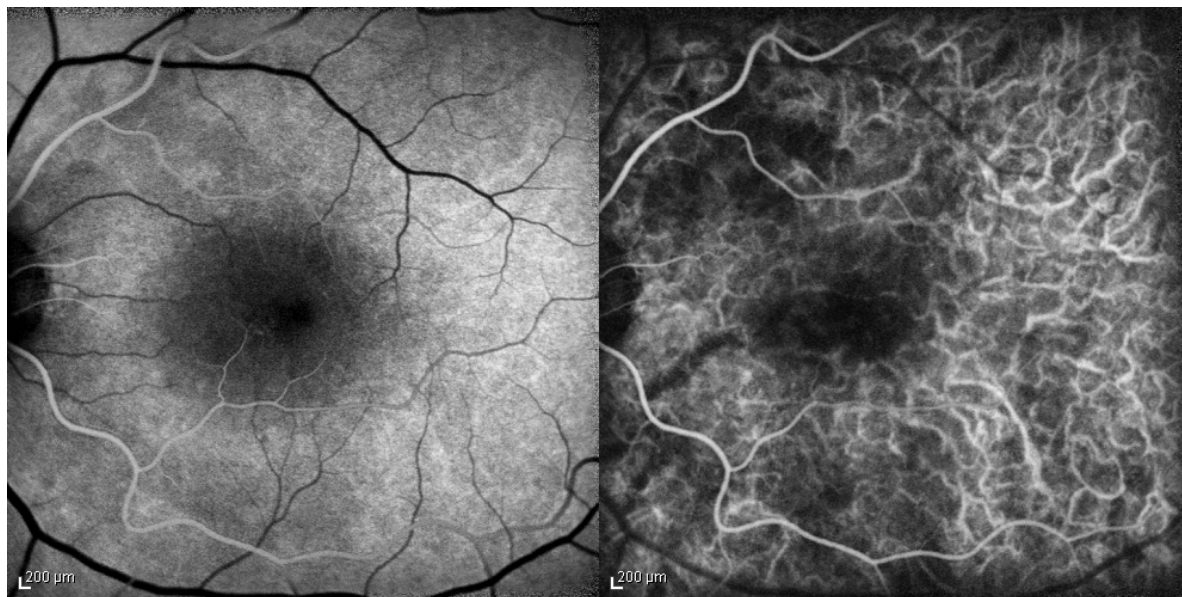
10.3.3 Indocyaninová angiografie (ICG)

ICG angiografie rozšířila znalosti o patogenezi tohoto onemocnění. Díky svým vlastnostem detekuje zejména hlubší vrstvy – choroideu – tedy místo vzniku patologie. Princip vyšetření se shoduje s postupem při fluoresceinové angiografii, pouze je jako barvivo použita indocyaninová zeleň, která je velmi rychle vázána na bílkoviny krevní plazmy (98 %). Po expozici excitačním světlem ICG emituje fluorescentní světlo o vlnové délce v intervalu 805 – 835 nm, což vysvětluje poměrně vysokou transmisí skrze oční tkáň (xantofyl a melanin RPE, opalescentní čočka, choroidea). Z tohoto důvodu je ICG angiografie vhodná pro vizualizaci choroidální vaskulární sítě a nabízí proto přesné zhodnocení rozsahu choroidální léze u pacientů s CSC [19, 50].

V úvodní fázi angiogramu se zpravidla objevuje zpoždění v plnění choroidey; časná hypofluorescence svědčí pro nonperfuzi choriokapilaris. Tato vede k dilataci venózního řečiště, které se ve střední fázi angiogramu znázorňuje jako geografická ložiska zvýšené fluorescence daná hyperpermeabilitou zejména střední části choroidálního řečiště, tzv. Hallerovy vrstvy. Oblasti hyperfluorescence se do pozdní venózní fáze centrifugálně rozšiřují a nemusí být striktně lokalizovány pouze v místech korespondujících s místy průsaku viditelnými při FAG vyšetření (naopak velmi často mohou být pozorovány i v místech, které se jeví klinicky normální, nebo na kontralaterálním nepostiženém oku). V pozdní venózní fázi dochází buď k vymývání barviva z tkáň nebo hyperfluorescence přetrvává, což mimo jiné závisí na míře aktivity onemocnění [50, 82, 83, 84].

Jednoznačně výhodné je provedení simultánního FAG a ICG a jejich vzájemné porovnání (obr. 8 a, 8 b, 8 c). Choroidální vaskulární hyperpermeabilita je společným znakem všech forem CSC [84]. Ložiska hyperfluorescence (aktivity) na FAG však velmi často zcela

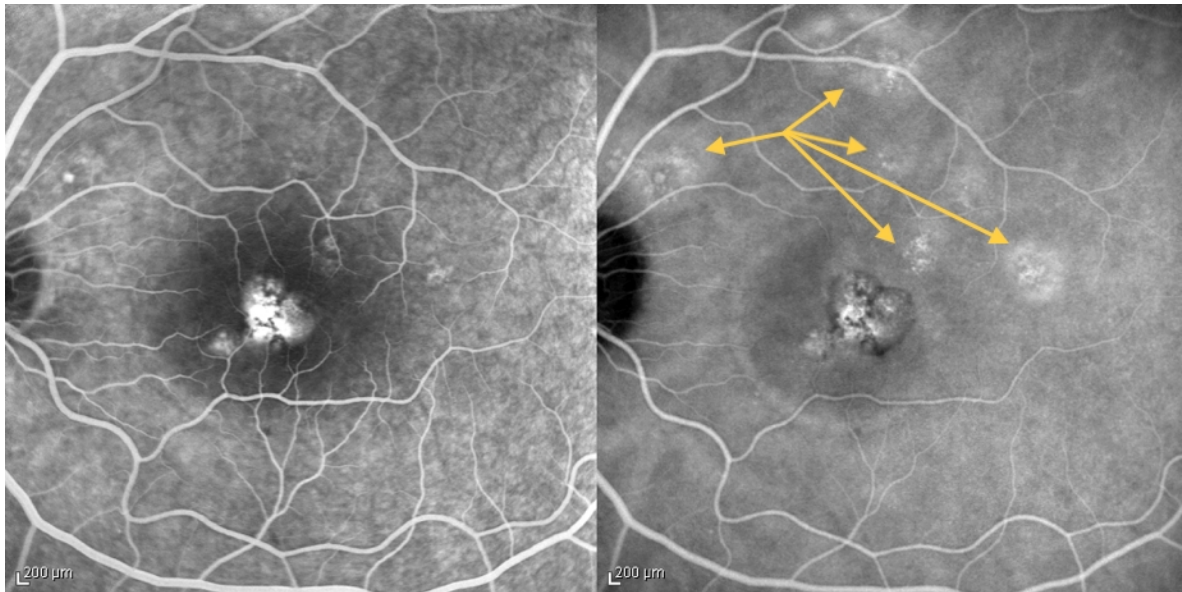
neodpovídají oblastem zvýšené aktivity prokázané pomocí ICG (obr. 8 c). Z tohoto důvodu můžeme právě jejich vzájemným srovnáním určit vývoj aktivity lépe než z metod provedených samostatně.



Obr. 8 a)



Obr. 8 b)



Obr. 8 c)

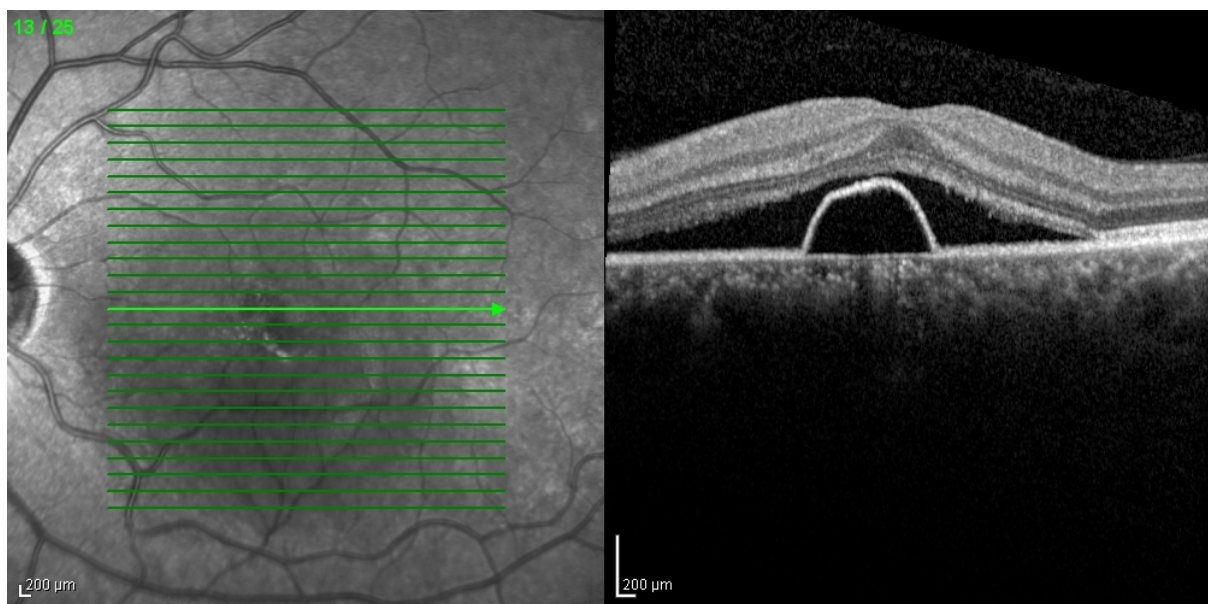
Obr. 8: Simultánní FAG/ICG angiografie u 40-letého pacienta s multifokální chronickou formou CSC (Heidelberg Spectralis, Manethová): 8 a) časná arteriální fáze na FAG s diskrétní hyperfluorescencí inferonazálně od fovey, celková hypofluorescence makuly parciálně pro hypoperfuzi choriokapilaris, zčásti pro přítomnost subretinální tekutiny a serózní ablaci RPE, na ICG patrné oslabení fluorescence choroidálního řečiště v centru makuly, ložiskovitě nepravidelnosti plnění choroidálního řečiště s maximem při horní temporální arkádě; 8 b) časná venózní fáze na FAG se zvýrazněním hyperfluorescence inferonazálně, dále drobné okrsky hyperfluorescence při terminálním větvení makulárních větví horní temporální arkády, na ICG angiogramu přesně ohraničené odstínění fluorescence v centru makuly dané přítomností sub-RPE tekutinou (PED), zvýšená fluorescence patologicky změněných a prosakujících velkých dilatovaných choroidálních cév Hallerovy vrstvy; 8 c) zvýraznění hyperfluorescence v pozdní fázi angiogramu v místě PED, na ICG jsou v centru patrné 2 zóny hyperfluorescence v rozsahu PED, hypofluorescence v rozsahu serózní elevace neuroretiny, zvýraznění multifokálních aktivních ložisek hyperfluorescence při větvení horní temporální arkády, která na FAG nejsou zřetelná (žluté šipky).

ICG zobrazení je nepostradatelnou vyšetřovací metodou před plánovanou PDT a určuje zcela exaktně rozsah, četnost a lokalizaci choroidální léze, která nemusí být na FAG snímku patrná. Stejně tak má ICG své nezastupitelné místo v případech, kdy nedojde k uspokojivé odpovědi na léčbu či má CSC rekurentní průběh a mohou se v čase aktivovat další (jiná) choroidální ložiska.

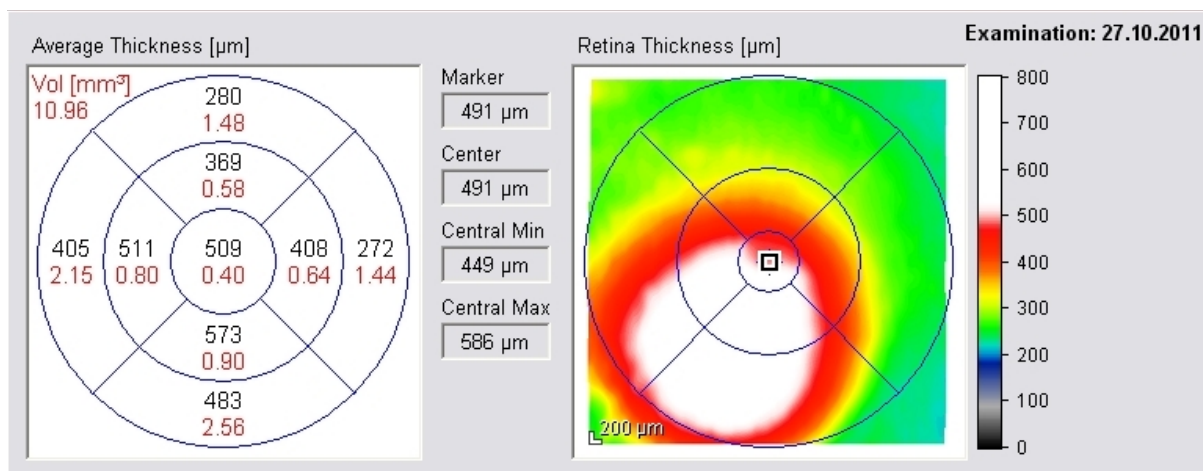
10.3.4 Optická koherenční tomografie (OCT)

Díky spektrálně doménové OCT (SD-OCT) a v poslední době i díky tzv. enhanced depth imaging OCT (EDI-OCT) a en face swept-source OCT (SS-OCT), které umožňují zobrazení retinokoroidální tkáně v celé své tloušťce, můžeme anatomii a částečně i patofyziologii CSC lépe porozumět. OCT je bezkontaktní, neinvazivní, nonmydriatická, bezpečná, rychlá, efektivní vyšetřovací metoda, která je ke kvantitativnímu hodnocení CSC, monitoraci vývoje a efektu léčby používána jako metoda první volby. Jedná se o vysoce specializované vyšetření makuly na principu nízkokoherenční interferometrie s vysokým rozlišením, která formou řezu umožňuje zobrazení sítnicových, ale i choroidálních struktur s vysokou rozlišovací schopností až 3 μm [85]. Díky své vysoké rozlišovací schopnosti poskytuje detailní informace o strukturách na úrovni vitreoretinálního rozhraní, jednotlivých vrstev sítnice, retinálního pigmentového listu, Bruchovy membrány a díky současným možnostem i jednotlivých vrstev choroidey.

Typickým nálezem na OCT u CSC bývá přítomnost hyporeflektivní (areflektivní) tekutiny pod vrstvou RPE a neuroepitelu (obr. 9). V místě serózního odloučení neuroretiny dochází k elongaci a ztluštění zevních segmentů fotoreceptorů, místy až k jejich erozi vznikající jako mechanická abraze při výrazné exsudativní aktivitě nad defektem RPE (obr. 11). V 50-100 % případů CSC je přítomna ablace RPE [86, 87]. Vyšší ablace RPE serózního charakteru jsou typické pro časnější formy onemocnění.



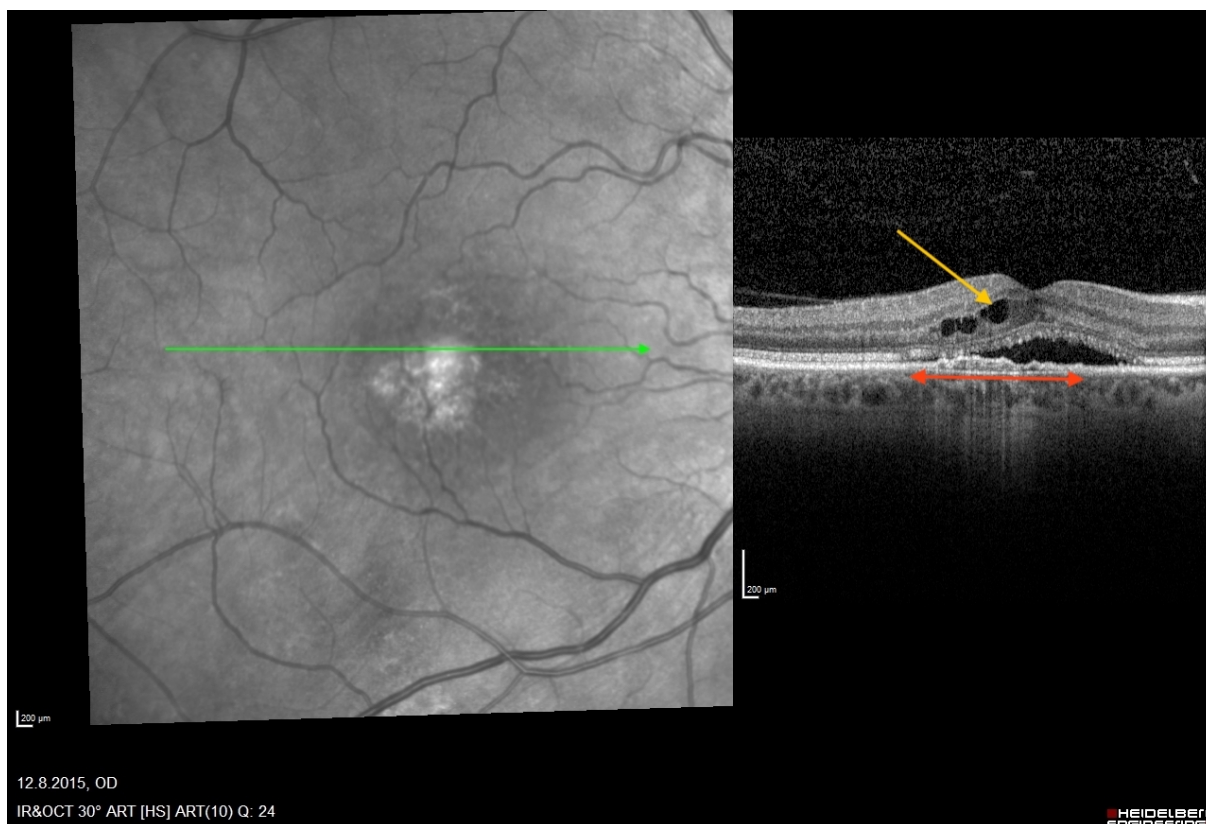
Obr. 9 a)



Obr. 9 b)

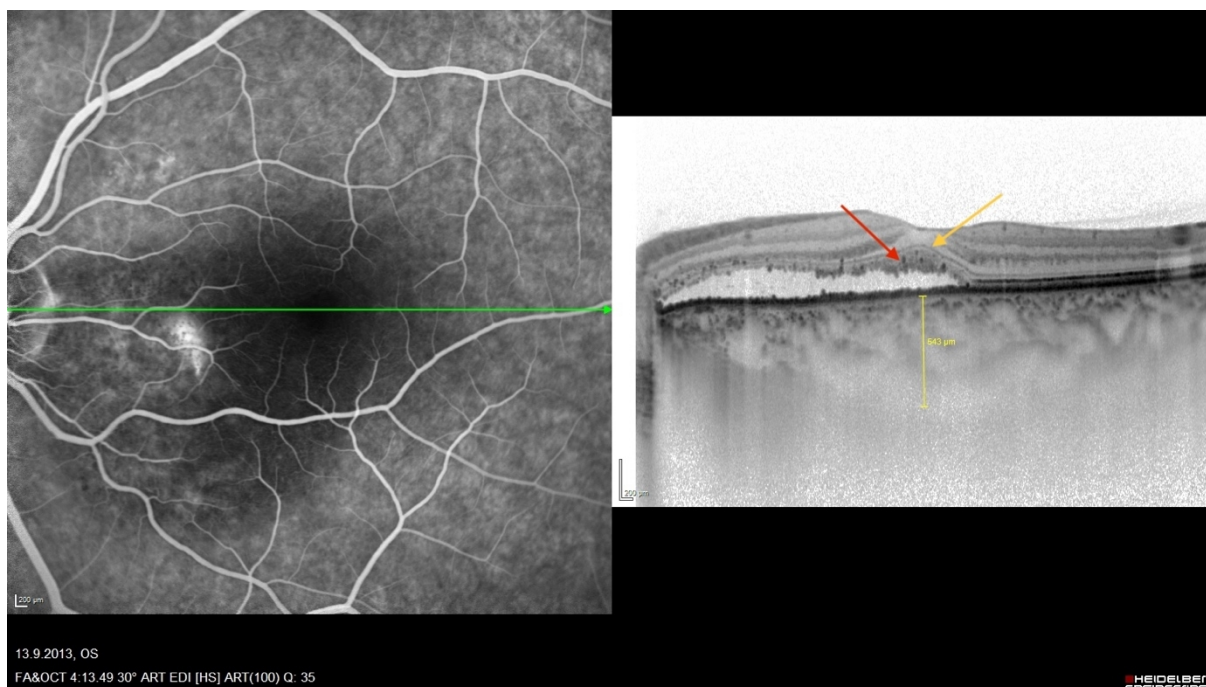
Obr. 9: 9 a) Transfoveolární lineární OCT sken (Heidelberg Spectralis, Manethová) 40-letého pacienta zobrazující serózní elevaci neuroretiny a vrstvy retinálního pigmentového epitelu v oblasti makuly, patrná je i nepravidelnost choroidey pod ložiskem, retinální vrstvy včetně membrány limitans externa (ELM, žlutá šipka) jsou zachovány, 9 b) mapa centrální retinální tloušťky celé makulární krajiny s kvantitativně vyjádřenou centrální retinální tloušťkou (CRT).

U chronických lézí spíše pozorujeme nepravidelné ploché zvlnění vrstvy RPE a přítomnost denzního (hypo- i hyperreflexivního) materiálu mezi Bruchovou membránou a RPE, který na OCT zobrazení vytváří tzv. “double layer sign” [87]. Dalším znakem spíše chronických lézí jsou hyperreflexivní tečky patrné v sítnicových vrstvách, v subretinálním prostoru i v oblasti vnitřní choroidey, které korespondují s hyperautofluorescentními ložisky patrnými na FAF [88, 89, 90]. Jeví se, že větší množství hyperreflexivních teček koreluje s delším trváním nemoci i horší prognózou výsledné zrakové ostrosti [91]. V případě rekurentního či několikaletého trvání nemoci můžeme často na OCT skenech nalézt cystoidní makulární degeneraci (CMD), ztenčení zevní nukleární vrstvy (ONL) sítnice, disrupci zóny elipsoidů (junkce mezi zevními a vnitřními segmenty fotoreceptorů) či membrány limitans externy (ELM), absenci fotoreceptorů nebo povšechnou atrofii retinálních vrstev (obr. 10) [89].



Obr. 10: Transfoveolární lineární OCT sken (Heidelberg Spectralis, Manethová) u 55-letého pacienta s chronickou CSC s nepravidelně undulující RPE, tzv. double layer sign (červená šipka) a cystoidní makulární degeneraci ve středních retinálních vrstvách (žlutá šipka).

Ve srovnání se zdravou populací prokázala EDI-OCT u pacientů s CSC větší tloušťku choroidey a velkých choroidálních cév tzv. Hallerovy vrstvy (obr. 11), a naopak ztenčení vrstvy Sattlerovy společně s choriokapilaris v postiženém i kontralaterálním oku; toto je pravděpodobně způsobeno jak tlakem dilatovaných cév, tak i primární atrofií choriokapilaris při hypoperfuzi tkáně [87, 92]. Změna tloušťky choroidey může být fokální či difúzní a nemusí zcela korelovat s ložisky hyperfluorescence na ICG v místech vaskulární hyperpermeability Hallerovy vrstvy [93]. Tyto nálezy dále podporují myšlenku, že CSC může být způsobena lokálně zvýšeným hydrostatickým tlakem choroidey [4, 26, 92, 94]. Vzhledem k tloušťce choroidey je CSC soudobou nomenklaturou řazena mezi tzv. pachychoroidní onemocnění (společně s pachychoroidní pigmentovou epitelopatií, pachychoroidní neovaskulopatií, polypoidální choroidální vaskulopatií, choroidální fokální exkavací) [22].



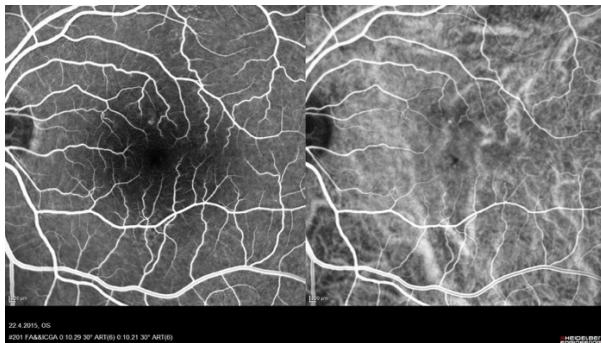
Obr. 11: *Kombinovaný snímek fluorescenční angiografie a transfoveolární lineární OCT sken (Heidelberg Spectralis, Manethová) 48-letého pacienta s chronickou dlouhotrvající CSC s typickou elongací a ztluštěním fotoreceptorů, přítomnými hyperreflektivními tečkami (červená šipka), zachovanou ELM (žlutá šipka), vyznačenou výrazně dilatovanou lobulární choroideou a ložiskovou abrazí fotoreceptorů v makulopapilárním svazku.*

10.3.5 Optická koherentní tomografická angiografie (OCTA)

OCTA je novou, slibnou, neinvazivní metodou, pomocí níž lze bez použití intravenózní kontrastní látky vyšetřit retinální i choroidální cévní řečiště s vysokou rozlišovací schopností ve všech vrstvách sítnice i choroidey. Principem OCTA je detekce pohybu částic; za předpokladu, že jedinými pohybujícími se partikulami v jinak nehybném oku jsou krevní elementy (erytrocyty). Jedná se tedy o snímání krevního toku v cévách sítnice i cévnatky – tzv. flow, neboli průtok. OCTA snímky mohou být hodnoceny sumárně nebo izolovaně v jednotlivých vaskulárních vrstvách, což umožňuje velmi detailní analýzu vaskulatury v různých úrovních bez zastření struktur, jako tomu bývá při průsaku či nahromadění barviva u klasické FAG [80].

Na OCTA snímcích obvykle detekujeme abnormální průtok velkými dilatovanými cévami choroidey i dilatovanými cévami choriokapilaris. Abnormální průtok choriokapilaris, který se na snímku projeví jako tmavá zóna, svědčí pro redukci průtoku korelující s nálezem na ICG u akutních i chronických forem.

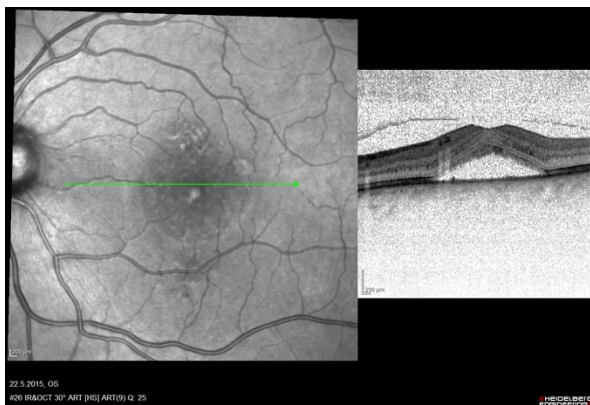
Costanzo a kol. popsali na OCTA 3 specifické nálezy v oblasti choriokapilaris: tmavé oblasti, tmavé body a abnormální choroidální cévy. Tmavé oblasti jsou popisovány jako difuzní či fokální setřelé nepřesně ohraničené oblasti s nízkým nebo nedetekovatelným průtokem, zatímco tmavé body jsou černá, jednotlivá nebo mnohačetná ostře ohraničená ložiska s žádným detekovatelným krevním průtokem na úrovni choriokapilaris. Tmavé oblasti většinou korespondují se zónami SRT, kdežto tmavé body s ablacemi RPE. Abnormální choroidální cévy jsou popisovány jako zřetelné, ostře vymezené, spletité dilatované cévy o vysokém průtoku. Interpretace těchto abnormálních choroidálních cév by měla být provedena obezřetně, protože v mnoha případech je není snadné odlišit od choroidální neovaskulární sítě [80, 95]. Navíc nám dnes OCTA mnohem lépe umožňuje detekovat přítomnost sekundární CNV, obvykle se vyskytující pod nepravidelně undulujícím RPE, která není velmi často na FAG či ICG vyšetření zachytitelná (obr. 12) [78, 80, 96, 97]. OCTA se tímto stává zcela revoluční zobrazovací metodou, která nám poskytuje nejen poměrně exaktní informace o struktuře, ale nepřímo i o funkci retinokapilární tkáně, a neměla by při vyšetření zejména chronických forem CSC chybět.



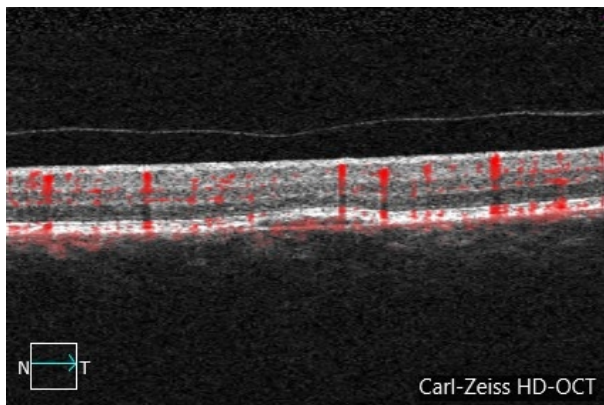
12 a)



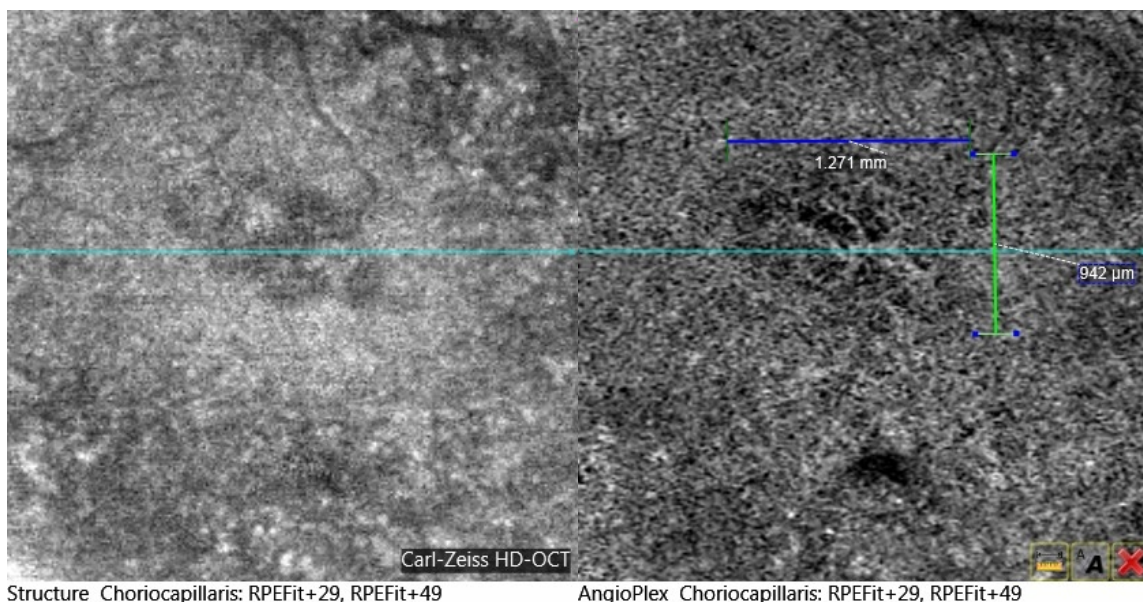
12 b)



12 c)



12 d)



12 e)

12 f)

Obr. 12: Multimodální zobrazení chronické formy CSC u 46-leté pacientky (Heidelberg Spectralis + Carl-Zeiss AngioPlex, Manethová): 12 a) časná arteriovenózní fáze simultánní fluorescenční a indocyaninové angiografie – na FAG patrná ložisková hyperfluorescence při větvení makulárních větví horní temporální arkády, na ICG zachycená výrazná dilatace velkých cév choroidálního řečiště v celé makulární krajině s maximem při horní i dolní temporální arkádě, bez průkazu CNV, 12 b) pozdní venózní fáze simultánní FAG/ICG angiografie s několika ložisky difúzní hyperfluorescence, označením aktivní prosakující zóny nad foveou s určením velikosti a lokalizace laserové PDT stopy (fialový kruh), bez zjevného průkazu CNV, 12 c) transfoveolární lineární OCT sken potvrzující významnou aktivitu při vysoké serózní separaci neuroepitelu, 12 d) translesionální OCT B-sken pořízený po uspokojujivém efektu HD-PDT v místě původní ložiskové hyperfluorescence (fialový kruh na obrázku 12b) prokazující absolutní ústup subretinální tekutiny a přetrvávající nepravidelně zvlňný RPE, 12 e) en face zobrazení centrální makulární části v rozsahu 3x3mm s tmavou zónou nad foveou v místě undulujícího RPE, pod kterým se při zobrazení OCT angiografií na obr. 12 f) zobrazí jasně zřetelná choroidální neovaskularizace, která na snímcích 12a) ani 12b) není viditelná.

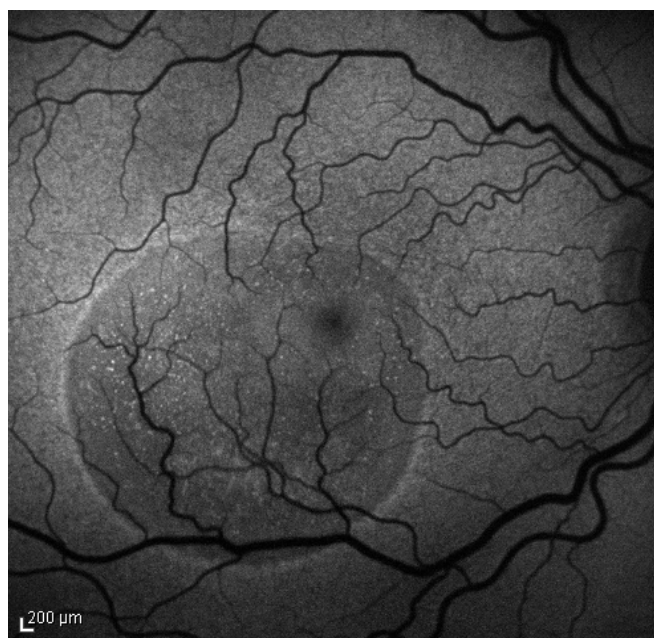
10.3.6 Autofluorescence fundu

Autofluorescence, neinazivní zobrazovací metoda, získala v poslední dekádě velkou popularitu. Jako jediná vyšetřovací technika umožňuje detekci metabolické aktivity fyziologicky nebo patologicky přítomných fluoroforů sítnice in vivo (např. lipofuscinových

granul, kolagenu, elastinu, fibrinu), tedy struktur vyznačujících se různou mírou autofluorescence. Během vyšetření se mohou aplikovat 2 typy FAF vyšetření: short-wave FAF (SW-FAF) nebo near-infrared FAF (NIR-FAF). SW-FAF je vyzařována lipofuscinovými granuly RPE a poskytuje tak informaci o kondici RPE. NIR-FAF pochází z melaninového pigmentu choroidey a RPE. Ačkoliv NIR-FAF je používána méně často, klinické studie ukázaly, že může být u CSC mnohem citlivější v detekci změn zevních retinálních vrstev [98, 99].

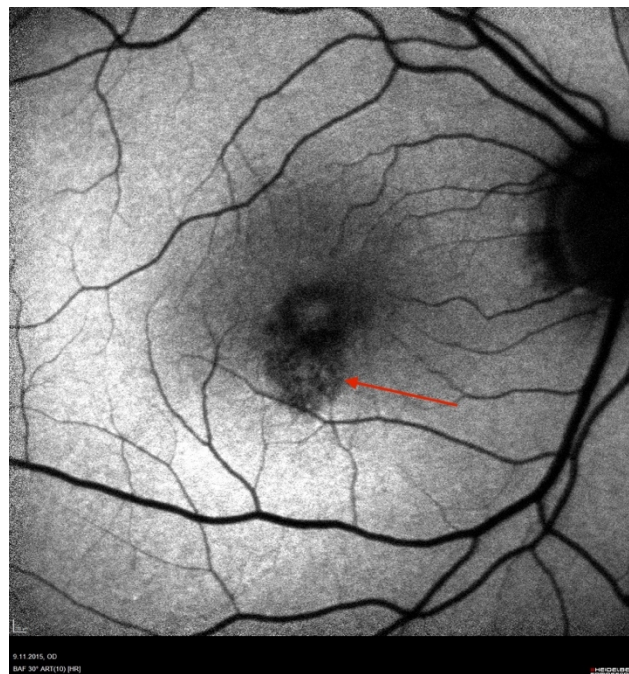
Typické pro fyziologický FAF obraz fundu je tmavé zobrazení terče zrakového nervu a cév pro nepřítomnost autofluorescentních fluoroforů a homogenní autofluorescence RPE [83, 100, 101].

U očí s akutní CSC je charakteristický skvrnitý obraz zvýšené autofluorescence v zóně abludovaného smyslového epitelu daný přítomností subretinálních či intraretinálních precipitátů a depozit se zvýšeným obsahem lipofuscinu (akumulace zevních segmentů fotoreceptorů, které nejsou fagocytovány porušeným RPE, nebo nahromadění makrofágů s fagocytovanými zevními segmenty) [100]. V časně fázi jsou patrná ložiska hypoautofluorescence korespondující s místy průsaku u 70 – 100 % případů, tedy v místě defektního RPE (obr. 13).



Obr. 13: FAF snímek fundu (Heidelberg Spectralis, Manethová) u 38-letého pacienta s akutní formou CSC, na němž je dobře patrný rozsah serózní elevace neuroretiny, typický skvrnitý obraz přítomných hyperautofluorescentních fluoroforů na vnitřní vrstvě odloučené sítnice.

U chronických forem, stejně jako u akutních, většina očí vykazuje hypoautofluorescenci v místě průsaku zřetelném na FAG, které je dáno přítomností subretinální tekutiny i různým stupněm poškození RPE. Patognomický nález u dlouhotrvajících stavů je smíšená autofluorescence různé intenzity. Hypoautofluorescentní jsou zejména ložiska nad dystroficky změněným RPE, žádná autofluorescence se nenachází v místech atrofie RPE (obr. 14). Plošné hypoautofluorescentní stopy mají mnohdy vlivem gravitace při dlouhotrvajícím odloučení neuroretiny descendentní charakter (obr. 7 d). Zpočátku bývají hyperautofluorescentní, pokud je přítomna subretinální tekutina, ale postupně se stávají hypoautofluorescentní při pozvolné degradaci buněk RPE, až jejich úplné atrofii. Studie prokázaly poměrně dobrou korelaci mezi nálezy na FAF a retinální senzitivitou kvantifikovanou mikroperimetrií i zrakovou ostrostí, a proto může být FAF užita pro odhad míry funkčních změn očí s CSC, ale i pro prognózu změny BCVA v souvislosti s léčebným zásahem [102].



Obr. 14: FAF snímek fundu (Heidelberg Spectralis, Manethová) u 55-letého pacienta (viz též obr. 8) s chronickou CSC: infrafoveolárně patrná okrouhlá difuzní hypoautofluorescence při atrofii RPE (červená šipka).

10.3.7 Makulární mikroperimetrie

Makulární mikroperimetrie detekuje sníženou makulární senzitivitu u pacientů s CSC a může být užitečnou subjektivní vyšetřovací metodou k hodnocení odpovědi na

fotodynamickou léčbu. Výsledky klinických studií naznačují, že pouze vyšetření zrakové ostrosti samo o sobě může výrazně podhodnotit změny makulárních funkcí, které doprovází úspěšnou léčbu CSC pomocí PDT. Makulární mikroperimetrie se ukázala vhodnou metodou k přesnému zhodnocení senzitivity sítnice u pacientů léčených pomocí PDT či mikropulzního laseru, u kterých bylo prokázáno zlepšení citlivosti v centrální oblasti sítnice po léčbě [102, 103].

10.3.8 Multifokální elektroretinografie

Multifokální elektroretinografie (mfERG) slouží k objektivnímu zhodnocení funkčních změn sítnice u pacientů s CSC. Zlepšení nejlépe korigované zrakové ostrosti a centrální retinální tloušťky po léčbě pomocí PDT bylo v korelaci s odpovědí na mfERG; ačkoliv po vstřebání subretinální tekutiny došlo k významnému zlepšení záznamu na mfERG, nebývá dosaženo původních hodnot [104, 105].

10.3.9 Laboratorní vyšetření

Výsledky laboratorních vyšetření nejsou pro stanovení diagnózy ve většině případů přínosné, přesto se v poslední době uvádí souvislost se zvýšenými hladinami sérového inhibitoru aktivátoru plasminogenu 1 u pacientů s CSC [33]. Mohou být zachyceny i vyšší hodnoty endogenního kortisolu, který se považuje za jeden z hlavních rizikových faktorů vzniku CSC, nebo abnormální hodnoty krevních koagulačních parametrů (např. nižší hladina PDGF) [69, 106]. Neexistuje však laboratorní test, který by byl pro diagnostiku tohoto onemocnění specifický.

11 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA

Přestože je CSC obvykle snadno potvrzena pomocí FAG, ICG a OCT, před definitivním stanovením diagnózy by měly být v rámci diferenciální diagnózy zváženy následující klinické jednotky:

11.1 Jiná pachychoroidní onemocnění

Vzhledem ke skutečnosti, že CSC je dle současné nomenklatury řazena mezi skupinu tzv. pachychoroidních onemocnění, kam se vyjma CSC řadí i pachychoroidní pigmentová epitelopatie, pachychoroidní neovaskulopatie, polypoidální choroidální vaskulopatie, fokální choroidální exkavace, měly by tyto jednotky být před definitivním vyslovením diagnózy CSC

vyloučeny. Někdy se však mohou jednotlivé nálezy vzájemně prolínat a jejich vzájemné odlišení nemusí být vždy jednoduché; byly publikovány případy choroidálních polypů či CNV komplikující nález u pacientů primárně léčených pro CSC [107]. Multimodální zobrazení je zcela nezbytné v diferenci mezi těmito klinickými jednotkami.

11.2 Věkem podmíněná makulární degenerace (exsudativní/non-exsudativní)

Vyloučit VPMD je zvláště důležité u pacientů starších 50 let. CSC u starších pacientů se může demonstrovat difuzními změnami RPE, mnohočetnými zdroji průsaku, subretinálními depozity denzního materiálu (fibrinu a lipoidních ložisek) imitujícími přítomnost fibrovaskulární léze. CSC sama o sobě může být především u starších pacientů komplikována rozvojem sekundární CNV, která neřídka imituje CNV na podkladě VPMD.

11.3 Infekční a zánětlivá onemocnění

Vyloučena by měla být i jakákoliv infekční či zánětlivá onemocnění postihující zadní pól oka, která způsobují serózní odchlípení makuly. Např. zadní skleritida, oční histoplazmóza, Voght-Koyanagi-Harada syndrom, syndrom idiopatické uveální efuze, sympatická oftalmie, benigní reaktivní lymfoidní hyperplazie choroidey apod.

11.4 Tumory

Různé typy choroidálních tumorů jako choroidální melanom, choroidální hemangiom, choroidální metastázy, osteom, leukemická choroidální infiltrace se mohou vyznačovat exsudativním odchlípením makuly napodobující CSC. Zcela zásadní je odlišit maligní, život ohrožující proces od CSC, případně doplnit další cílená vyšetření.

11.5 Cévní a autoimunitní onemocnění

Serózní odchlípení sítnice v makulární oblasti může doprovázet i systémová onemocnění pojiva jako lupus erythematodes, polyarteritis nodosa, sklerodermie nebo dermatomyositis. Léčba těchto onemocnění navíc spočívá v dlouhodobé systémové léčbě kortikosteroidy, která může být komplikována rozvojem CSC. Akutní multifokální okluze choroidálních arterií, choriokapilaris a následná nekróza RPE může vzniknout v důsledku diseminované intravaskulární koagulopatie, maligní hypertenze, toxémie během těhotenství.

11.6 Jamka terče optického nervu se serózním odchlípením makuly

Jamka terče zrakového nervu nemusí sama o sobě působit pacientovi žádné obtíže a často bývá náhodným nálezem. Asi u poloviny pacientů však může dojít ke schizoidní separaci sítnice, které může být v pokročilých stádiích komplikováno serózním odchlípením makuly.

11.7 Exsudativní/rhegmatogenní odchlípení sítnice

Atypická forma CSC s vysokým a rozsáhlým odloučením neuroretiny může imitovat exsudativní či rhegmatogenní odchlípení sítnice. Průkaz retinální trhliny či rhegmatogenních periferních retinálních změn nebo absence typického průkazu hyperfluorescence na FAG/ICG zobrazení by měla vést ke správné diagnóze.

Důsledné odebrání anamnézy pacienta, detailní vyšetření, adekvátní zobrazovací a laboratorní testy mohou pomoci v rozlišení mezi jednotlivými diagnózami.

12 TERAPIE CSC

I přes všechny pokroky v diagnostice, vyšetřovacích i léčebných možnostech zůstává optimální nastavení a zvolení adekvátní léčby CSC nadále sporné. Tato kontroverze je dána faktem, že onemocnění má sice vysokou tendenci ke spontánní úpravě s vynikající prognózou výsledné zrakové ostrosti, na druhou stranu však dlouhotrvající odchlípení retiny může vést k irreverzibilním funkčním změnám. Principem léčby je navodit znovu přiložení neuroretiny, zlepšit nebo zachovat zrakovou ostrost a minimalizovat riziko rekurencí. Při výběru vhodné léčebné metody je vždy nutné brát v úvahu možný dočasný průběh onemocnění, lokalizaci patologického ložiska a stav RPE.

12.1 Akutní CSC

12.1.1 Konzervativní přístup – observace a modifikace rizikových faktorů

V případě akutní fáze onemocnění, zvláště je-li serózní odchlípení neuroretiny způsobeno konkrétním zdrojem průsaku, se spontánní resorpce subretinální tekutiny vyskytne ve většině případů (80 – 90 %) do 3 měsíců od propuknutí choroby [43, 108]. Proto se v akutní fázi (v prvních 3 měsících nemoci) doporučuje spíše observace stavu a snaha o redukci rizikových faktorů. Vhodné je snížení či vysazení kortikoidní terapie, pokud pacient

tuto léčbu chronicky užívá, úprava životního stylu s minimalizací stresových podnětů, cvičení (jóga), případně nasazení konzervativní léčby. Existují však situace, kdy by měla být léčba nastavena i dříve. Jsou to například vysoké nároky pacienta na zlepšení zraku (řidiči z povolání apod), rekurentní forma nemoci nebo v případě, kdy neléčená CSC na kontralaterálním oku vedla k významnému snížení zraku.

12.1.2 Medikamentózní terapie

Přestože již proběhla řada studií zkoumajících efekt perorálně podávaných léků, neexistuje v současné době žádný kauzální lék. Pozitivní vliv beta-blokátorů, anxiolytik, antidepresiv, nesteroidních antiflogistik, resorbencí, vasoprotektiv, vitaminoterapie nebyl prokázán [109]. Kortikosteroidy dříve standardně používané ke konzervativní léčbě CSC se dnes již vůbec nedoporučují, poněvadž v odborné literatuře přibývá sdělení, podle kterých může celkové i parabolární podání kortikoidů vznik CSC vyprovokovat [33, 52]. Dlouhodobá kortikoidní terapie souvisí s prolongovanou přítomností SRT i difuzními změnami RPE a u pacientů, kteří z jakéhokoliv důvodu nemohou dávky kortikoidů omezit, se často potýkáme s vleklým, na léčbu obtížně reagujícím chronickým onemocněním. Péče o tyto pacienty vyžaduje mezioborovou spolupráci a doporučení oftalmologa u pacientů s CSC, u kterých to jejich zdravotní stav dovoluje, dlouhodobou kortikoidní terapii vysadit nebo nahradit alternativní léčbou (např. biologickou terapií).

I přes nedostatek důkazů o účinnosti celkové terapie je na našem pracovišti v průběhu akutní fáze onemocnění pacientům doporučována antiedematózní perorální léčba acetazolamidem pro svůj vliv na polaritu iontových transportních systémů v buňkách RPE (v maximální dávce 500mg/den) a venofarmaka ke stabilizaci cévních stěn a snížení jejich propustnosti. Alkin a kolektiv uvádí pozitivní efekt nepafenacu 0,1 % v léčbě akutních forem CSC [110].

12.1.3 Laserová terapie

Konvenční argonový laser se již léta používá ke zvládnutí akutní i chronické fáze CSC [16]. Vzhledem k vysokému procentu spontánní resorpce subretinální tekutiny se doporučuje s intervencí vyčkat 3 měsíce od propuknutí onemocnění [111]. Zvážit bychom měly i potřeby a nároky pacienta vyžadující rychlou úpravu zrakových funkcí.

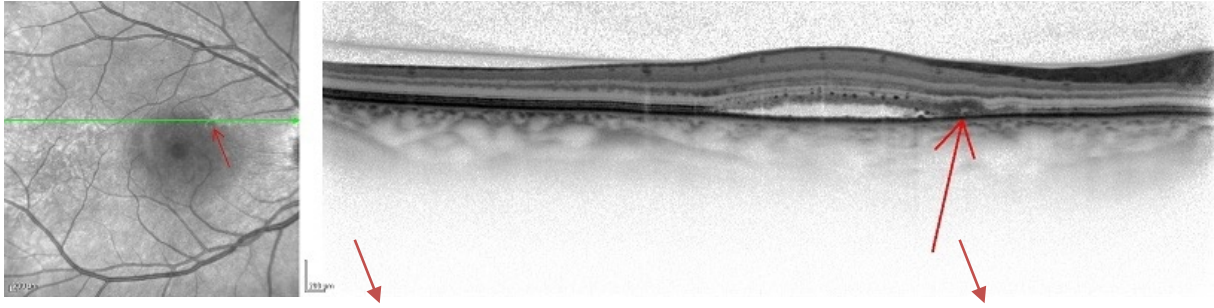
Pokud nedojde ke spontánnímu přiložení neuroretiny a bod průsaku je od centra fovey dostatečně vzdálen (více jak 500 μm), je indikována laserová fotokoagulace ložiska průsaku

(hyperfluorescence dle FAG). Pokud je ložisko průsaku vzdáleno od středu fovey méně než 500 μm , doporučuje se s terapií vyčkat až po dobu 6 měsíců nebo zvolit jinou léčebnou alternativu [16, 111]. Další indikací k laserové terapii mohou být těžké formy CSC provázené poklesem zrakové ostrosti (mnohočetné serózní ablace RPE, bulózní odchlípení senzorické sítnice, subretinální depozita fibrinu a lipidních ložisek, sekundární neovaskulární membrána) [16]. Po laserové koagulaci místa průsaku dochází v nekomplikovaných případech k anatomickému přiložení neuroretiny obvykle do 2 týdnů od provedení zákroku. Úprava centrální zrakové ostrosti vyžaduje zpravidla dvojnásobek času.

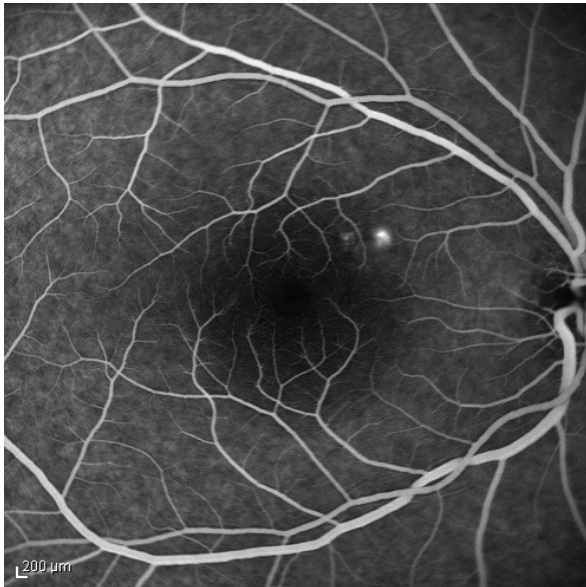
Cílem laserové fotokoagulace je destrukce prosakujících cév choriokapilaris a zajizvení defektního RPE, kterým proniká tekutina do subretinálního prostoru. Bodová laserová koagulace ložiska se provádí cíleně na základě předešlé fluorescenční (či indocyaninové) angiografie (obr. 14). Velikost, počet stop a energie laserového paprsku zpravidla volíme podle rozsahu ložiska hyperfluorescence.

Fotokoagulace obvykle zkracuje dobu trvání onemocnění, akceleruje resorpci subretinální tekutiny, avšak nemá vliv na konečnou zrakovou ostrost. Ve skutečnosti svým mutilujícím efektem může vést k tepelné destrukci fotoreceptorů a může podpořit tvorbu CNV. V místě působení laserového paprsku dochází k tepelné destrukci tkáně a přilehlé neurosenzorické sítnice a v místě ošetření se může objevit absolutní skotom. Možné nežádoucí účinky laserové fotokoagulace by měly být brány v úvahu, zvláště je-li nutné laserovat v blízkosti fovey nebo v makulopapilárním svazku. K dalším možným komplikacím patří náhodné zasažení fovey, krvácení, fibróza, pomalé progresivní zvětšení místa atrofie RPE původní laserové stopy (zvětšení stopy může časem postihnout foveu a způsobit ireverzibilní ztrátu vizu) [16].

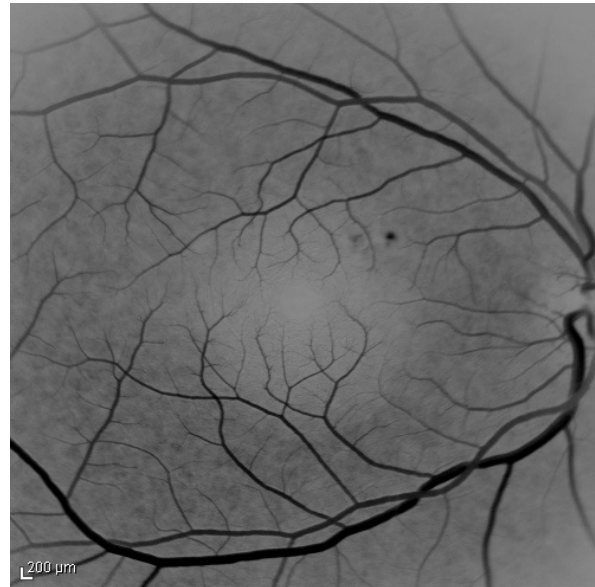
Modalitou k argonovému laseru je mikropulzní laser. Principem mikropulzního laseru je rozdělení kontinuálního laserového paprsku vlnové délky 810 nm (nebo 577 nm) na jednotlivé krátké pulzy oddělené pauzou, což minimalizuje vznik tepelné energie, která má vůči tkáni laserované i okolní mutilující účinek. Spíše než destruktivní účinek má mikropulzní laser efekt stimulující. Podporuje biologickou odpověď tkáně, která vede k obnově integrity a fyziologické funkce buněk RPE s reabsorpcí SRT. Podprahová diodová mikropulzní laserová terapie by mohla být v budoucnu efektivní a bezpečnou léčebnou modalitou pro cCSC [103].



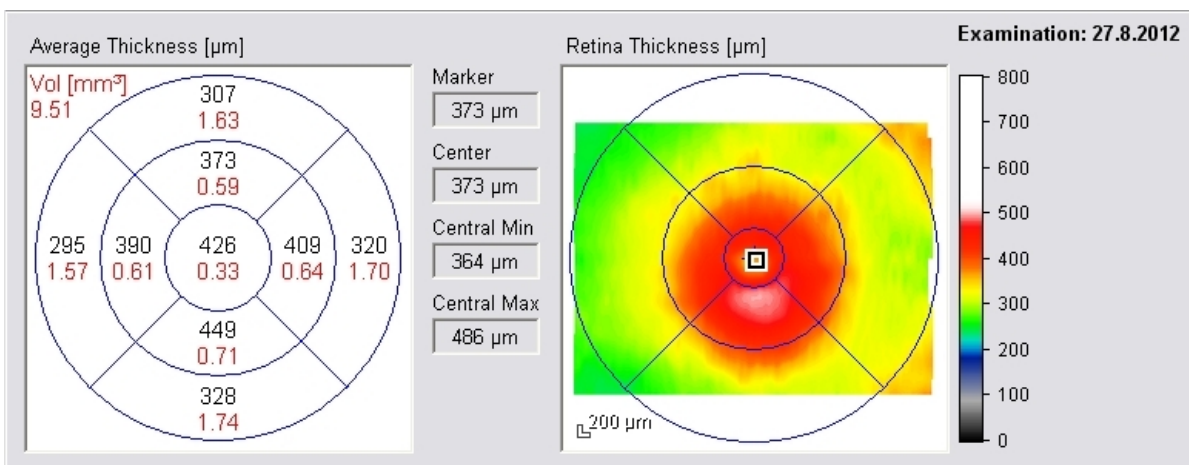
Obr. 15 a)



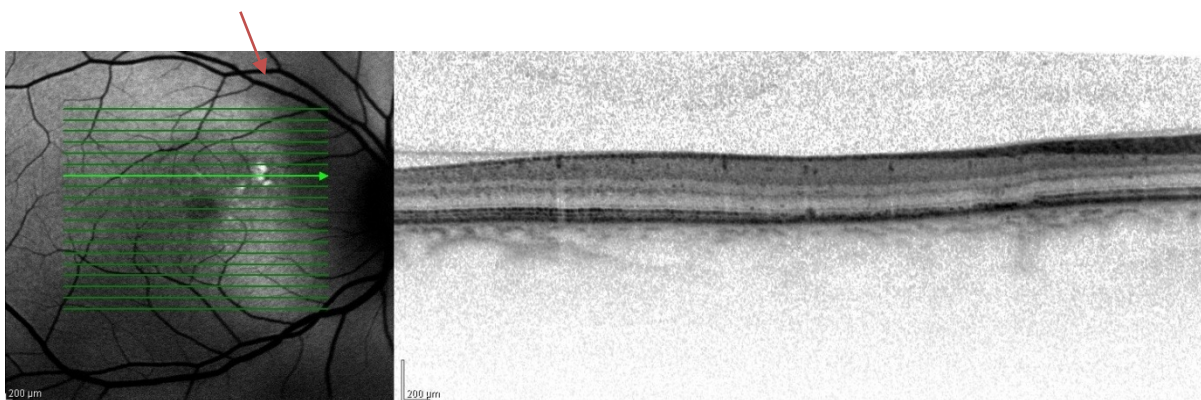
Obr. 15 b1)



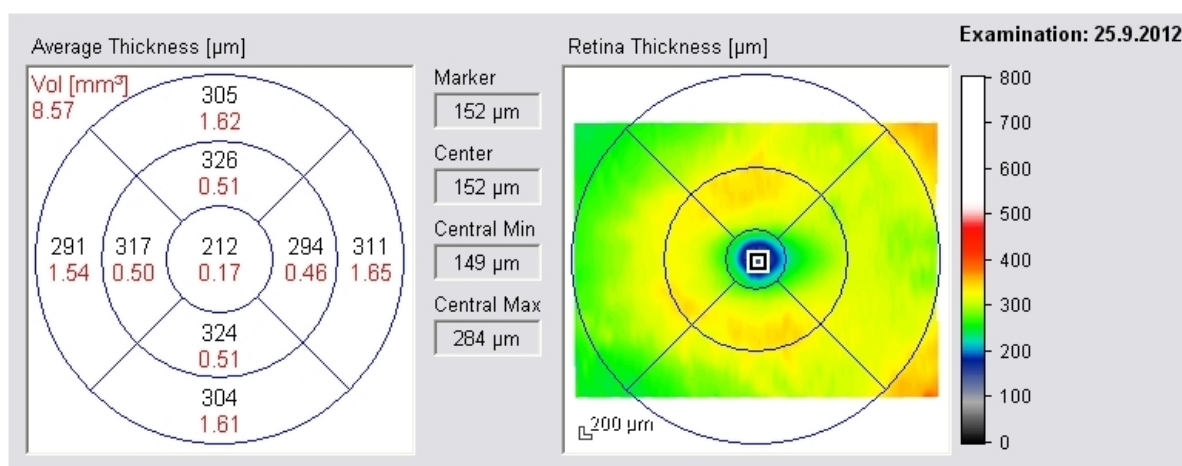
Obr. 15 b2)



Obr. 15 c)



Obr. 15 d)



Obr. 15 e)

Obr. 15: 39-letý pacient s akutní formou CSC se vstupní zrakovou ostroží 0,75 nat. (kor. nel.), zaléčen fokální laserovou fotokoagulací dle FAG: 15 a) red-free foto fundu a lineární transretinální scan horní částí makuly se zachycením serózního odchlípení neuroretiny a znázornění pravděpodobného zdroje průsaku (červená šipka). 15 b1) FAG snímek v časné arteriovenózní fázi s ložiskem hyperfluorescence v superonazální části makuly potvrzující suspektní zdroj průsaku a inverzní snímek 15 b2) k lepší vizualizaci ložiska. 15 c) mapa centrální retinální tloušťky před léčbou fokálním laserem s průměrnou CRT 426 μm a dosahující maxima 486 μm. 15 d) FAF foto fundu a lineární transretinální scan v místě původního průsaku s regresí subretinální tekutiny a patrnými drobnými klidnými jizvami po fokální laserové fotokoagulaci v superonazální části makuly (červená šipka). 15 e) mapa centrální retinální tloušťky měsíc po léčbě fokálním laserem s normalizací anatomických parametrů s CRT 212 μm a úpravou CZO na 1,0 nat.

12.2 Chronická CSC (cCSC)

Správné nastavení léčby cCSC je poměrně náročné a dosud neexistují standardy v léčbě této klinické jednotky.

Léčba chronické či rekurentní CSC závisí na lokalizaci a povaze průsaku. Pokud jsou léze fokální a extrafoveální, je i dnes doporučovanou léčbou fokální laserová fotokoagulace zdroje exsudace a defektního RPE [16]. V případě, že zdroj průsaku je lokalizován v oblasti fovey, juxtafoveolárně nebo se jedná o DRPE, není laserová fotokoagulace indikována. V těchto případech je vhodnou a účinnou léčebnou modalitou první volby šetrně aplikovaná PDT [111, 112, 113].

12.2.1 Konzervativní přístup

Medikamentózní léčba cCSC neexistuje. Přesto je na mnoha pracovištích symptomaticky podávána antiedematózní léčba, nesteroidní antiflogistika, resorbencia, vazoprotektiva, vitaminoterapie, lokální nesteroidní antiflogistika, lokální inhibitory karbonanhydrázy nebo dokonce kortikoidní preparáty, které se však dle nových poznatků zcela nedoporučují [33, 52].

Chrapek ve své práci prokazuje neuspokojivé výsledky u pacientů léčených nesteroidními antiflogistiky, resorbencii, vazoprotektivy či vitaminy. U pacientů nebyl pozorován lepší anatomický ani funkční výsledek [109].

Navzdory výše uvedenému se v literatuře objevují nové poznatky o pozitivním účinku antagonistů mineralokortikoidních receptorů, zejména eplerenonu. Podle recentních výsledků klinických studií ovlivňuje eplerenon více patofyziologických cest, čímž podporuje rychlejší vstřebávání tekutiny a je účinnější u chronických stavů [114, 115]. V případě rozsáhlých atrofií RPE je však jeho účinnost limitovaná [116]. Další prospektivní klinické studie jsou nezbytné k potvrzení jeho bezpečnosti, účinnosti a ke stanovení, které klinické formy CSC by z léčby eplerenonem profitovaly.

12.2.2 Laserová terapie

Pro laserovou fotokoagulaci u chronické formy CSC platí stejná doporučení jako v případě léčby akutní formy. Je indikována v případě, že dojde k rekurenci či progresi onemocnění s nárůstem množství subretinální tekutiny a nálezem aktivního ložiska/ložisek na angiografii, která jsou umístěna extrafoveolárně [16].

12.2.3 Fotodynamická terapie – PDT (photodynamic therapy)

Vedle laserové terapie se v posledních letech s úspěchem používá léčba pomocí fotodynamické terapie, jejíž zavedení do praxe bylo založeno na myšlence, že CSC primárně postihuje choroideu. Pozitivní výsledky léčby chronické formy CSC fotodynamickou terapií s použitím fotosenzibilizující látky verteporfinu byly poprvé publikovány Yannuzzim a Piccolinem v roce 2003 [72, 113]. Od té doby byla v léčbě CSC potvrzena účinnost i bezpečnost ICG-navigované PDT řadou klinických studií [11, 13, 112, 117, 118, 119].

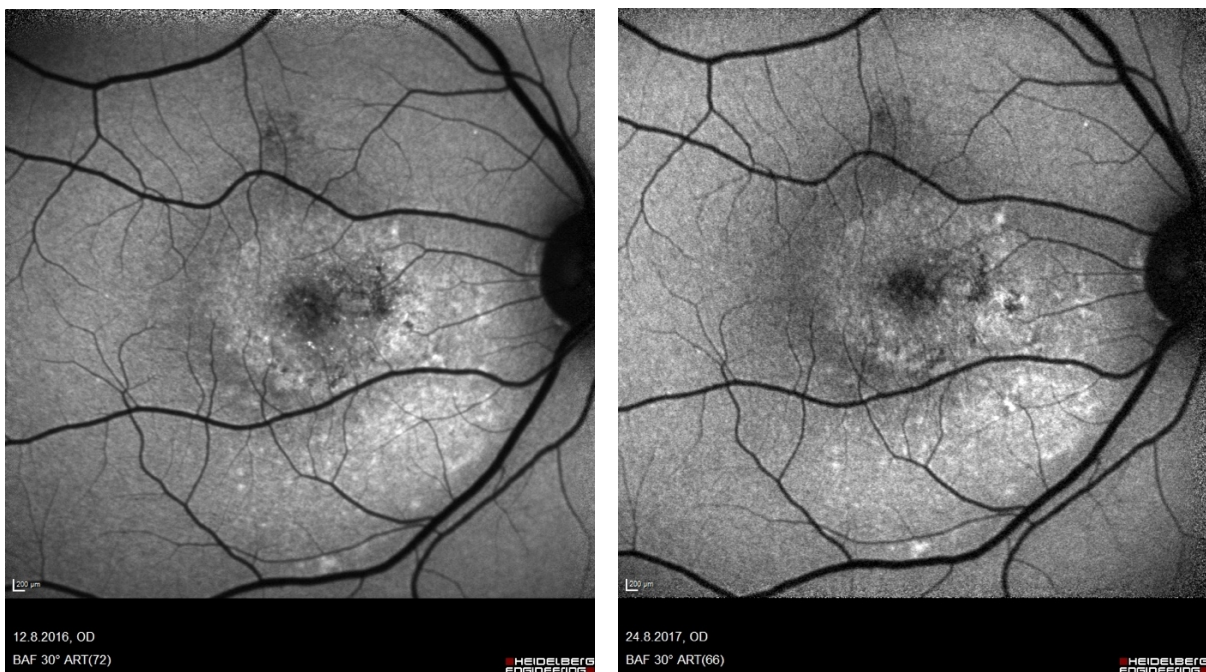
Princip PDT spočívá v intravenózním podání fotosenzibilizující látky verteporfinu (Visudyne, Novartis AG, Bülach, Switzerland) a její aktivaci působením laserového světla v červených vlnových délkách. Protože k indukci fotochemické reakce dochází intravazálně, nedochází během PDT k termálnímu poškození tkání. PDT indukuje v místě ozáření zúžení choroidálních cév, vede k jejich trombotizaci a obliteraci, redukuje choroidální perfuzi a v důsledku těchto změn snižuje choroidální exsudaci. Oproti laserkoagulaci nedochází zpravidla ke vzniku skotomů a retinální funkce nebývají alterovány. Na druhou stranu není fotodynamický efekt selektivní pouze pro poškozené choroidální cévy, ale působí také na cévy fyziologické. V důsledku snížené perfuze může PDT vést ke zvýšené expresi VEGF působků a indukci zánětlivých změn [120]. Proto někteří autoři zastávají názor, že kombinace verteporfinové PDT s následnou aplikací anti-VEGF látky intravitreálně by mohla mít aditivní účinek, který by měl vést ke zlepšení centrální zrakové ostrosti, redukovat možné komplikace i počet recidiv [121].

Dle závěrů klinických studií umožňuje PDT rychlejší resorpci subretinální tekutiny v porovnání se skupinou pacientů, kteří jsou léčeni laserovou fotokoagulací [113, 121]. K určení přesné lokalizace a rozsahu léze se využívá výsledků ICG (střední venózní fáze), podle kterých je během ošetření laserový paprsek cílen exaktně na ložisko/ložiska hyperfluorescence [84, 122].

PDT může být aplikována ve standardní dávce i délce ozáření ložiska, která se používá v léčbě vlhké formy VPMD (parametry dle TAP studie: laserový paprsek vlnové délky 689 nm aplikován po dobu 83 sekund expozicí 600mW/cm², do 5 minut po skončení intravenózní infuze verteporfinu – v dávce 6mg/m², energie 50 J/cm²). Vzhledem k potenciálnímu nebezpečí, které s sebou léčba standardní PDT nese (zhoršení vizu, širší destrukce normálního i již porušeného RPE s atrofickými změnami, potenciální choroidální ischemie, riziko rozvoje sekundární CNV), jsou v posledních letech upřednostňovány alternativní režimy dávkování

verteporfinu i působícího laserového paprsku při tzv. „safety-enhanced” PDT. Buď je použita redukováná dávka záření při tzv. „reduced (half)-fluence“ (HF-PDT, poloviční expozice – 42s, nebo poloviční energie – 25J/cm²) nebo redukováná dávka verteporfinu při tzv. „reduced (half)-dose“ (HD-PDT, poloviční dávka Visudyneu, tedy 3mg/m²) [12, 26, 111, 112, 117].

Výsledky studií porovnávající „safety-enhanced“ PDT a konvenční PDT jsou srovnatelné. Při dosažení podobného anatomického i funkčního efektu „safety-enhanced“ PDT minimalizuje škodlivý účinek na perfuzi choriokapilaris a její atrofizující vliv na RPE a tloušťku retiny (obr. 15) [12, 112].



Obr. 16 a)

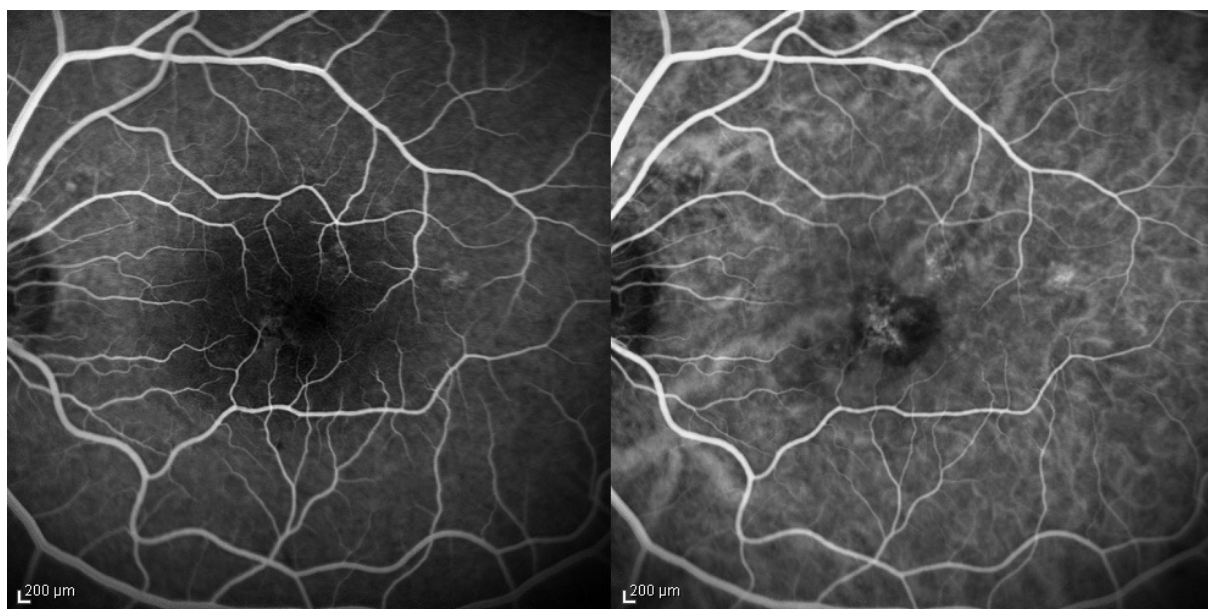
Obr. 16 b)

Obr. 16: Autofluorescence fundu 41-letého pacienta s chronickou formou CSC s nepravidelnostmi až ložiskovou atrofií RPE v makulopapilárním svazku (MP) nazálně od fovey. 16 a) nález s plochou elevací neuroretiny před léčbou HD-PDT s laserovou stopou cílenou na ložisko průsaku v MP svazku s šetřením fovey, 16 b) 1 rok po léčbě s prakticky identickým nálezem bez progresu změn na úrovni RPE.

Reibaldi a Boscia ve svých pracích prokázali, že režimy redukováné dávky verteporfinu nebo použité energie vedly k obdobným anatomickým i funkčním výsledkům jako při použití standardního dávkování PDT, ale s mnohem bezpečnějším profilem. Střední až závažná hypoperfuze choriokapilaris byla prokázána u 44 % očí léčených standardní PDT ve srovnání s 0 % u očí léčených redukovanou PDT [12, 111]. Autoři Nicoló a Kim ve svých

publikacích porovnávali funkční a anatomické výsledky u pacientů s cCSC léčených HF-PDT a HD-PDT. Shodně uvádí, že mezi těmito léčebnými modalitami nejsou statisticky významné rozdíly v anatomických ani funkčních výsledcích, Nicoló pouze uvádí rychlejší absorpci SRT v případě HD-PDT [10, 123].

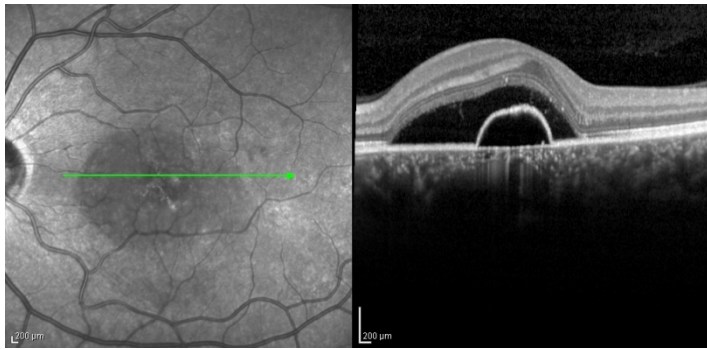
Redukovaná PDT je díky velmi pozitivním výsledkům dosud provedených klinických studií považována za léčbu první volby, ačkoliv se v indikaci pro CSC jedná o léčbu off-label (obr. 17).



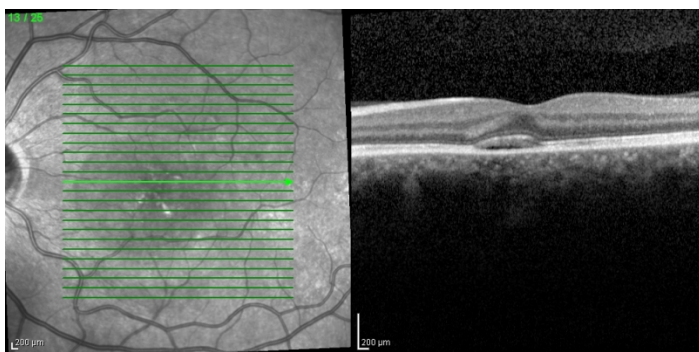
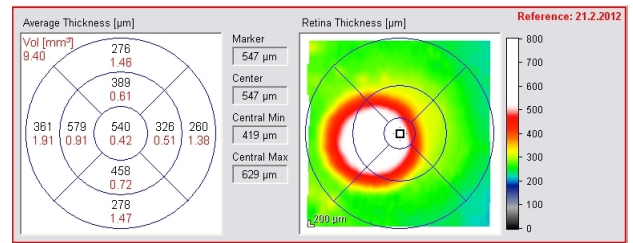
Obr. 17 a)



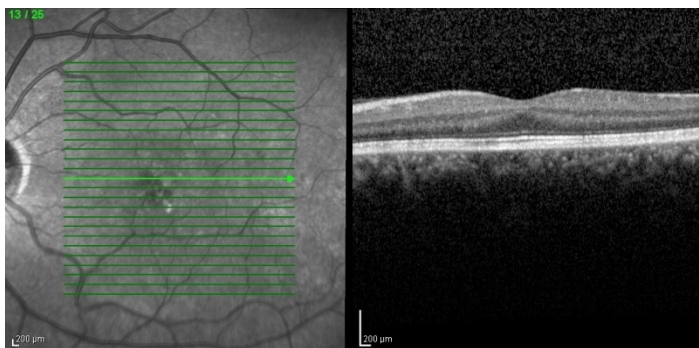
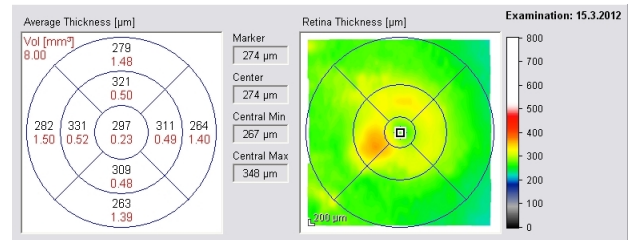
Obr. 17 b)



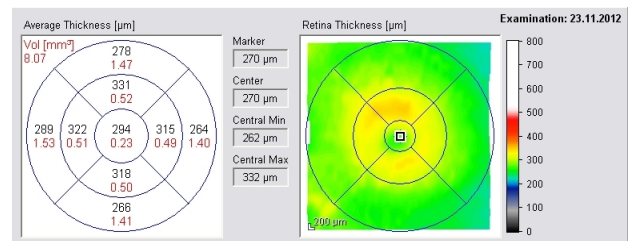
Obr. 17 c)



Obr. 17 d)



Obr. 17 e)



Obr. 17: 38-letý pacient s chronickou formou CSC se subfoveolární manifestací trvající déle než 3 měsíce s CZO 80 písmen ETDRS nat. (kor. nel.) a významnými subjektivními obtížemi (Spectralis Heidelberg, Manethová): 17 a) simultánní FAG/ICG snímek v časné arteriovenózní fázi angiogramu – na FAG snímku jen diskrétní zóny hyperfluorescence infreronaálně od fovey, na ICG snímku patrné zastínění fluorescence choroidálních cév serozní ablací RPE a nepravidelnosti choroidálního řečiště s maximem subfoveolárně a dále při horní temporální arkádě. 17 b) simultánní FAG/ICG snímek v pozdní venózní fázi angiogramu – na FAG snímku difúzní subfoveolární hyperfluorescence způsobená akumulací barviva pod ablací RPE, na ICG snímku korespondující hyperfluorescence nejvíce aktivního

ložiska subfoveolárně, navíc zřejmá další četná málo aktivní ložiska hyperfluorescence choroidálního řečiště při větvení horní temporální arkády, která nejsou na FAG zřetelná. Červený kruh značí rozsah stopy pro následnou HD-PDT. 17 c) transfoveolární lineární OCT sken znázorňující serózní odchlípení RPE a nad ním rozsáhlou exsudativní elevaci neuroretiny s CRT 540 μm v centru před léčbou pomocí HD-PDT. 17 d) 1. měsíc po HD-PDT – absolutní regrese serózní ablace neuroretiny, diskrétní reziduální separace neuroepitelu, porušená linie OS/IS, zachovaná ELM, pokles CRT na hodnotu 297 μm , úprava CZO na 85 písmen ETDRS nat. 17 e) půl roku po HD-PDT – anatomická úprava retinálních i subretinálních struktur, intaktní OS/IS linie i ELM, stabilní nález s centrální retinální tloušťkou 294 μm , CZO 87 písmen ETDRS nat. bez subjektivních obtíží.

12.2.4 Anti-VEGF terapie

Další možností léčby chronické formy CSC je intravitreální aplikace anti-VEGF preparátů pro svůj efekt antiedematózní, antipermeabilní a antiangiogenní na úrovni retinálních a choroidálních cév. V minulosti byl v praxi v ČR používán off-label preparát – bevacizumab. Jeho účinnost spočívá ve snížení subretinální tekutiny. První indikací jeho použití v oftalmologii byla léčba VPMD. Postupně se indikace jeho využití rozšířily, výjimkou není ani CSC. Bevacizumab je rekombinantní monoklonální protilátka, která váže všechny izoformy VEGF a jejich neutralizací inhibuje interakci mezi VEGF a receptory a tím blokuje vaskulární permeabilitu a angiogenezi. Existují kontroverzní názory na schopnost bevacizumabu penetrovat skrz celou tloušťku retiny [124]. Lim ve své práci tuto myšlenku podporuje průkazem redukce patologické cévní permeability demonstrované na ICG snímku po intravitreální aplikaci bevacizumabu u chronických forem CSC. Pozitivní výsledky se zlepšením BCVA a ústupem subretinální tekutiny po aplikaci bevacizumabu demonstruje na malém souboru 6 očí s chronickou formou CSC. Avšak poukazuje na nutnost opakování aplikace ve většině případů [18]. Existuje však i řada studií zpochybňujících efekt anti-VEGF preparátů, zejména pak v porovnání s šetrně provedenou PDT [125, 126].

Dle zkušeností našeho pracoviště má často aplikace anti-VEGF látky do intravitreálního prostoru v léčbě CSC omezený či krátkodobý efekt, nutná je pak vícenásobná aplikace zvyšující možné komplikace vycházející z invazivního (nitroočního) podání. Zaznamenali jsme poměrně dobrý antiedematózní účinek těchto látek s redukcí SRT, avšak limitovaný vliv mají na změny probíhající na úrovni choriokapilaris a choroidey, ze kterých onemocnění vychází. Nejlepší výsledky (a menší počet aplikací) byly dosaženy u pacientů

s ložiskovou hyperfluorescencí v oblasti fovey, u kterých byla kontraindikována léčba fokální laserovou fotokoagulací pro možné ohrožení centrální zrakové ostrosti nebo v případě výraznější exsudativní subretinální aktivity. Málo úspěšná či neefektivní byla léčba anti-VEGF preparáty u pacientů s difuzní choroidální lézí, chronickými změnami RPE a s minimálně vyjádřenou exsudativní složkou [127].

Zejména v posledních 2 letech, kdy se díky pokroku v multimodálním zobrazení (OCTA) daří prokazovat CNV asociovanou s CSC patologií s mnohem větší senzitivitou i specificitou, nabývá užití anti-VEGF preparátů v těchto případech na stále větším významu, u nejtěžších stavů pak v kombinaci s PDT. Pozitivní výsledky bevacizumabu pro CNV různých etiologií byly prezentovány Guntherem a další práce prokázaly jeho účinnost v léčbě CNV na podkladě CSC [128, 129, 130, 131]. Obdobně se v léčbě CNV při CSC jeví efektivní i ranibizumab [132, 133].

12.2.5 Kombinovaná léčba

Některé formy CSC vyžadují komplexní přístup s kombinací jednotlivých léčebných možností. Zvláště kombinace PDT s následnou aplikací anti-VEGF se zdá být účinný léčebný přístup, zvláště u chronických lézí [121]. Jedním z argumentů pro tuto kombinovanou léčbu je skutečnost, že PDT může u difuzních a velkých patologií vyvolat choroidální hypoperfuzi s následnou hypoxií, která podporuje zvýšenou produkci VEGF faktorů. Ty mohou podpořit novotvorbu cév se vznikem komplikující CNV [120]. Včasná aplikace anti-VEGF látky do nitra oka může neutralizovat jejich působení a usnadnit resorpci subretinální tekutiny. Pozitivní efekt kombinované léčby demonstroval na souboru pacientů Ernest [127].

Mezinárodní publikace s výsledky po kombinované léčbě PDT s anti-VEGF preparáty u CSC jsou raritní. Asahi i Arevalo uvádí pozitivní anatomický i funkční efekt této léčebné kombinace [134, 135, 136].

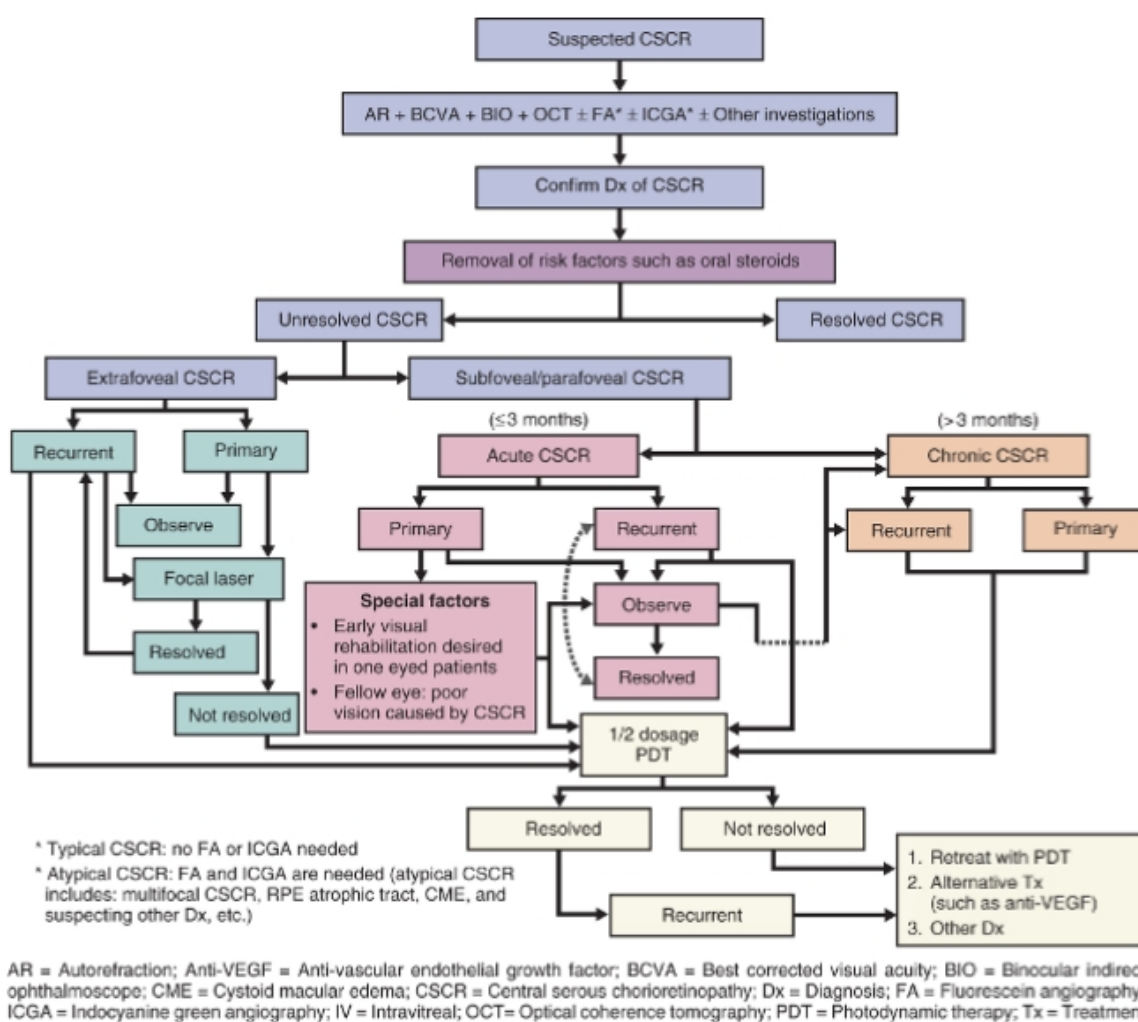
12.2.6 Další léčebné alternativy

Přestože v léčbě CSC neexistuje žádná kauzální medikamentózní léčba, řada menších klinických studií prokázala pozitivní výsledky v léčbě CSC při použití finasteridu (inhibitor syntézy dihydrotestosteronu) v dávce 5mg denně nebo kyseliny acetylsalicylové působící proti choroidální vaskulární kongesci, ischemii a zánětlivým změnám doprovázejícím CSC [26]. Dobré výsledky mohou být také dosaženy eradikací infekce *Helicobacter pylori*

v indikovaných případech a léčbou obstrukční spánkové apnoe jako možných rizikových faktorů vyvolávajících toto onemocnění [26, 33].

Dále se pacientům v průběhu léčby doporučuje klidový režim, úprava životního stylu se snížením psychické zátěže, relaxační aktivity (jóga, cvičení, dovolená), redukce stresových faktorů apod.

Grafický přehled navrženého algoritmu vyšetření a léčby CSC podle nejnovějších mezinárodních doporučení je znázorněn na obrázku 18 [19]:



Obr. 18: schéma rozsahu všech doporučených vyšetření, návrh léčebných kroků a postupu u pacientů s akutní i chronickou CSC.

13 CÍL 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.

13.1 Metodika, soubor pacientů, statistická analýza dat

13.1.1 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.

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).

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.

Aditivní laserovou fotokoagulaci jsme provedli v případě průkazu aktivního ložiskového zdroje průsaku vzdáleného nejméně 500 μm od centra fovey. HD-PDT jsme zopakovali v případě průkazu přetrvávající aktivity nebo nálezu nových aktivních ložisek znázorněných na kontrolním angiogramu. Anti-VEGF preparáty (bevacizumab, aflibercept) jsme do intravitreálního prostoru aplikovali, pokud jsme zaznamenali komplikující CNV po provedené HD-PDT nebo pokud při přetrvávající exsudaci 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 [78, 79], 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.

13.1.2 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±10,5 písmen ETDRS optotypů (medián 71; v intervalu od 35 do 85 písmen ETDRS) a průměrná hodnota vstupní CRT byla 385,6±118,5 μm (medián 367,5 μm; v rozmezí od 245 μm do 1000 μm) (Tab. 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 [137], 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.

13.1.3 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.

13.2 Postup provedení PDT

PDT probíhá ve dvou fázích. Nejprve je pacientovi zajištěna periferní žíla (nejčastěji kubitální), kterou je během desetiminutové infuze intravenózně aplikována fotosenzibilizující látka verteporfin (Visudyne, Novartis AG, Bülach, Switzerland) v dávce $3\text{mg}/\text{m}^2$ povrchu těla naředěná ve 30 ml infuzního roztoku glukózy. Druhým krokem je světelná aktivace verteporfinu laserovým paprskem do 5 minut po ukončení infuzního podání látky. Použili jsme diodový laser Visulas 690^{plus} (Carl Zeiss-Meditec, Dublin, California, USA), který vytváří studené červené světlo (vlnová délka $689\text{ nm} \pm 3\text{ nm}$) o celkové energii $50\text{ J}/\text{cm}^2$ po dobu 83 sekund.

Velikost světelného paprsku byla individuální a byla stanovena na základě předchozího FAG/ICG vyšetření s určením velikosti a množství aplikovaných stop. Výsledek FAG/ICG vyšetření zároveň sloužil jako předloha pro přesné umístění aplikované laserové stopy na ložiska průsaku (hyperfluorescence) viditelná na FAG svědčící pro poruchu RPE, na ložiska abnormálních dilatovaných prosakujících choroidálních cév zřetelných lépe na ICG, nebo na ložiska vysokých ablací RPE. V případě multifokálních lézí zodpovědných za SRT jsme použili více po sobě jdoucích nesplývavých stop pokrývajících všechna aktivní ložiska patrná na FAG/ICG. Doba působení každé stopy byla 83 s. Léčená oblast by měla zahrnovat všechny patologické cévy, které jsou zdrojem exsudace a místa s blokovanou fluorescencí. Pro zajištění špatně ohraničených lézí bylo třeba okolo viditelného poškození přidat dodatečný okraj $200\text{ }\mu\text{m}$. V našem souboru pacientů byla použita velikost laserové stopy

v rozmezí 800 – 2800 μm (u 46 očí jediná stopa, u 8 očí 2 stopy k sanaci vícečetných aktivních ložisek).

Vzhledem k fotosenzibilizujícímu efektu verteporfinu, který výrazně zvyšuje citlivost na světlo, jsou pacientům po HD-PDT poskytnuty speciální ochranné brýle, které nosí 48 hodin po léčbě, a doporučuje se ochrana před slunečním světlem vhodným oděvem.

Léčba PDT je kontraindikována u pacientů s přecitlivělostí na kteroukoliv látku přípravku, u pacientů s porfyrií a pacientů se závažným postižením funkce jater.

13.3 Postup provedení fokální laserové fotokoagulace

Laserová fotokoagulace byla v této práci určena pro případ nedostatečného efektu HD-PDT při fokálním zdroji průsaku, který byl lokalizován dále než 500 μm od centra fovey. Laserfotokoagulace byla provedena argonovým laserem o vlnové délce 532 nm (Alcon Ophthalas 532), typicky v jednom sezení s velikostí stopy do 150 μm , čas působení jednoho pulzu maximálně 0,16 s. Energie laserového paprsku měla být nastavena tak, aby výsledná laserová stopa měla tvrdost 1, maximálně 2. Laserová fotokoagulace nebyla na základě doplňujících vyšetření v našem souboru v průběhu sledovací doby indikována.

13.4 Aplikace anti-VEGF do sklivce

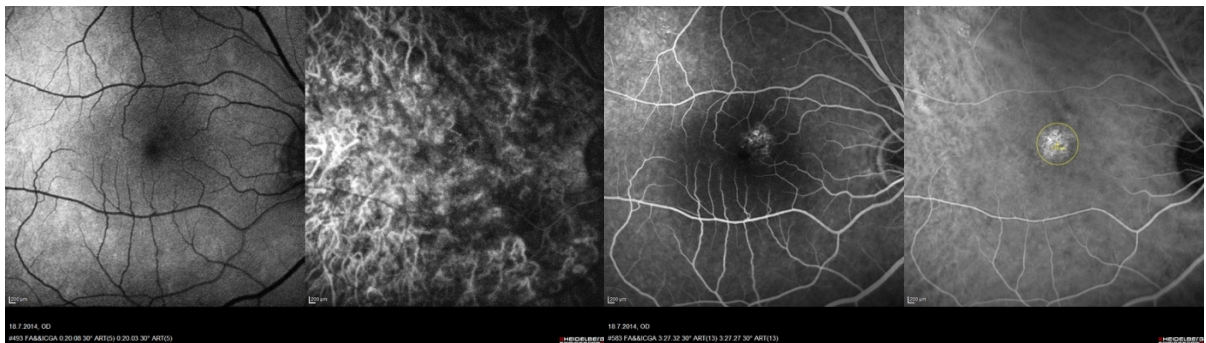
Anti-VEGF látka je aplikována do nitra oka transsklerálně 3,5 – 4 mm od limbu, a to na sále při dodržení přísně sterilních podmínek za profylaktického krytí jodovaným povidonem k minimalizaci rizika infekčních postaplikačních komplikací. Anti-VEGF látka (1,25 mg bevacizumab, 2 mg aflibercept) byla v průběhu sledování aplikována do sklivce 10 očím. Ve 2 případech byla anti-VEGF injekce indikována pro rozvoj sekundární CNV do 1 měsíce od provedení HD-PDT, ve zbylých 8 případech pro nedostatečný efekt HD-PDT s přetrvávající aktivitou a přítomnou subretinální tekutinou.

13.5 Bezpečnost a komplikace

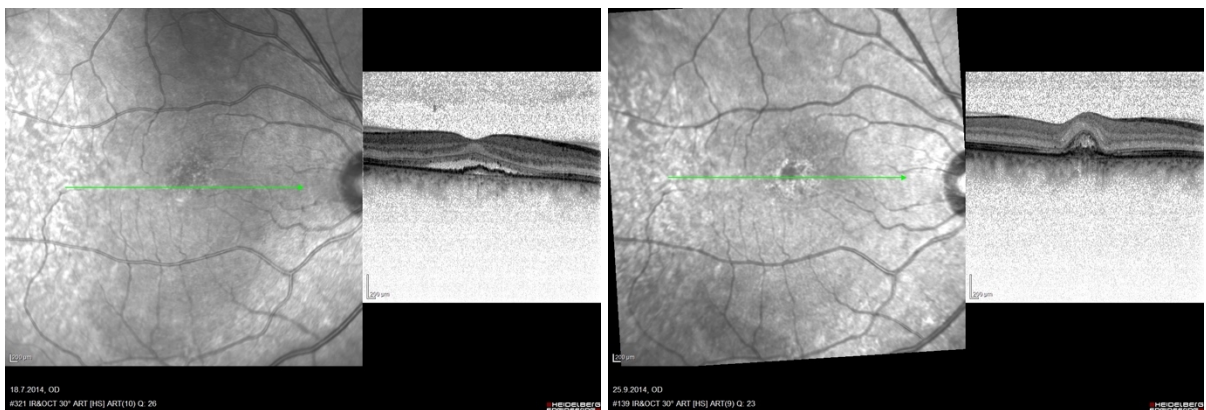
V průběhu sledovacího období se nevyskytly žádné systémové komplikace v přímé souvislosti s provedenou fotodynamickou léčbou ani intravitreální aplikací anti-VEGF látky. Nebyla zaznamenána žádná elevace nitroočního tlaku, alergická reakce na podanou látku ani infekční komplikace.

U žádného pacienta jsme nezaznamenali pokles BCVA, pouze přechodné subjektivní zhoršení vidění u 1 pacienta. Na základě hodnocení FAF fundu před a 12 měsíců po provedení HD-PDT jsme v žádném případě neprokázali vznik či progresi atrofie RPE.

Z našeho souboru 54 očí s cCSC léčených pomocí HD-PDT jsme ve 2 případech odhalili vznik komplikující CNV 1 měsíc od provedení zákroku v místě ozáření angiograficky prokázané aktivní léze a tyto 2 případy hodnotíme jako komplikaci léčby. V obou případech se jednalo o subfoveolární, respektive juxtafoveolární drobnou (avšak vysoce aktivní) CNV klasického typu. Pacienti s rozvinutou sekundární CNV byli zaléčeni anti-VEGF léčbou (aflibercept); v jednom případě došlo k anatomické úpravě prakticky ad integrum s regresí celé klasické porce neovaskulárního komplexu (obr. 19), v druhém případě vznikla drobná klidná fibrovaskulární jizva juxtafoveolárně.

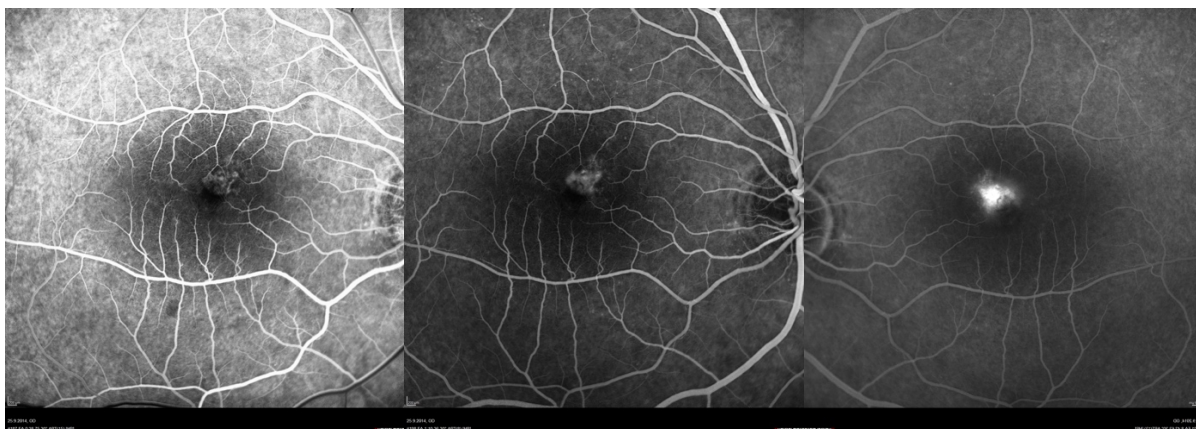


Obr. 19 a)



Obr. 19 b)

Obr. 19 c)



19 d)



19 e)

19 f)

Obr. 19: Multimodální snímky 47-letého pacienta s cCSC se subfoveolární manifestací trvající déle než 3 měsíce s BCVA 76 písmen ETDRS nat. (Spectralis Heidelberg, Manethová): 19 a) simultánní FAG/ICG snímek v prearteriální a pozdní venózní fázi angiogramu, okrouhlé ložisko pozvolné hyperfluorescence na FAG i ICG subfoveolárně s vyznačenou šířkou stopy pro HD-PDT, na FAG ani ICG nejsou známky CNV. 19 b) znázorňuje transfoveolární lineární sken s průkazem undulující RPE linie, SRT a poměrně dobře zachovanými retinálními strukturami (ELM). 19 c) zachycuje v místě PDT stopy komplikující drobnou klasickou porci sekundární CNV 1 měsíc po HD-PDT. 19 d) vysoká aktivita CNV je dále prokázána fluorescenční angiografií. 19 e) a 19 f) zachycuje postupnou absolutní regresi klasické CNV, ústup SRT, zachování ELM, obnovu OS/IS linie a zóny interdigitací a náznak vyhlazení undulující RPE 1 měsíc, respektive 1 rok po aplikaci anti-VEGF.

14 VÝSLEDKY

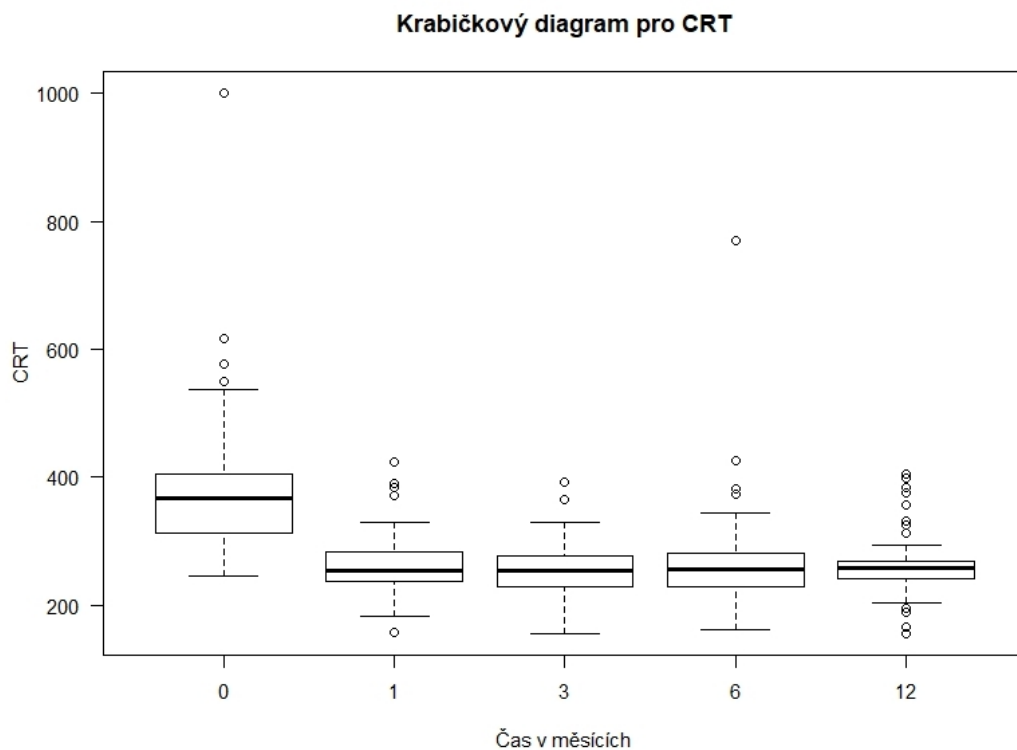
14.1 Primární cíl

14.1.1 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). Pokles CRT ve všech časech měření byl statisticky signifikantní v porovnání se vstupní hodnotou ($p < 0,0001$). 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 diskrétní plochou elevací neuroepitelu. U jednoho pacienta došlo k progresi změn ve vitreoretinálním rozhraní se zvýrazněním trakce ERM, která se zřejmě podílela na přítomnosti reziduální diskrétní 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 (obr. 19 f), v druhém případě vznikla drobná klidná fibrovaskulární jizva juxtafoveolárně s narušením OS/IS linie i ELM.

14.1.2 Funkční výsledky

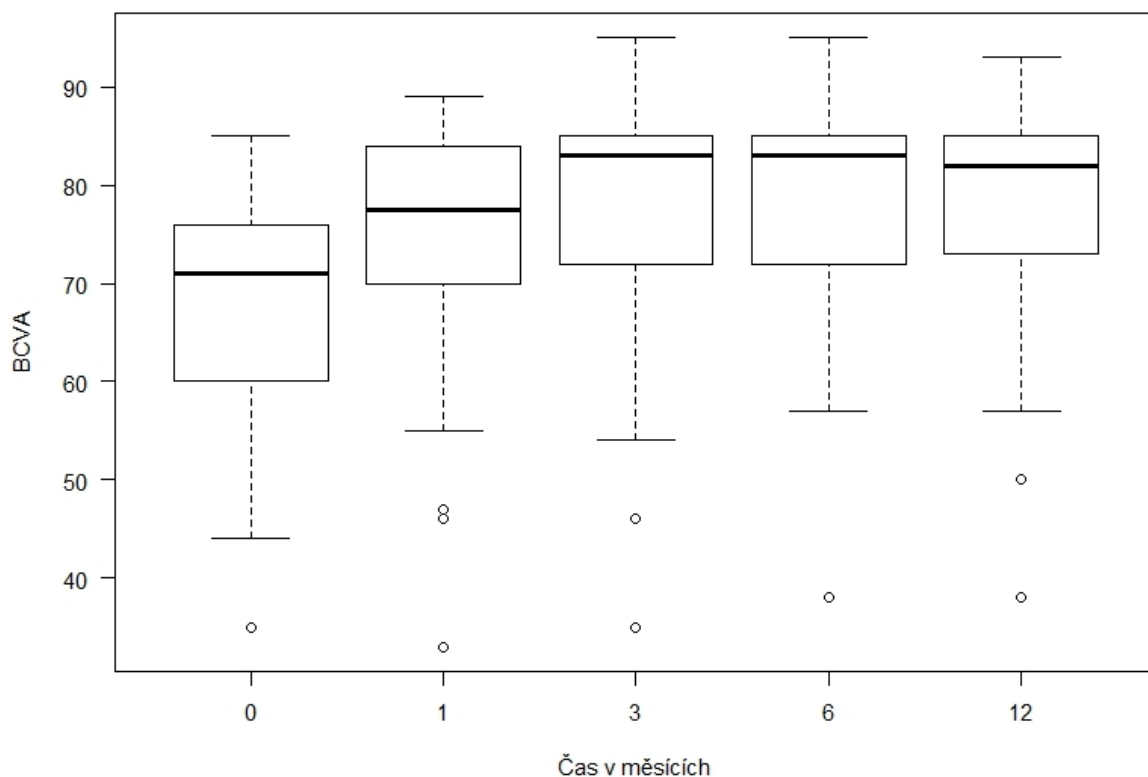
Primárním cílem této práce bylo zhodnotit funkční efekt HD-PDT v léčbě cCSC, tedy posoudit změnu nejlépe korigované zrakové ostrosti v průběhu sledovacího období.

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:

- . 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 ($p < 0,0001$). 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. $p = 0,4172$).

Krabičkový diagram pro BCVA



Graf č. 2: Krabicový 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 (obr. 22, 23, 24). 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.

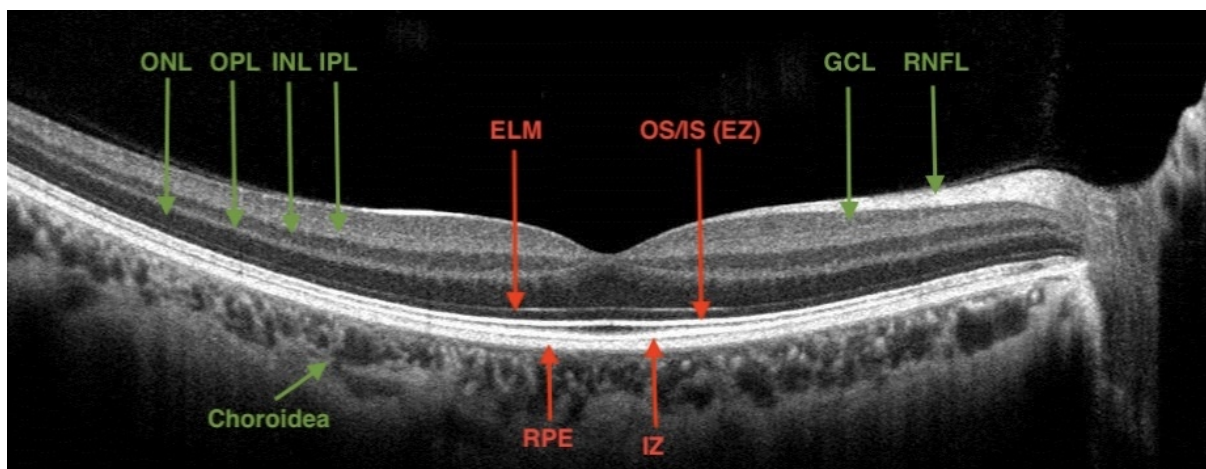
Tab. 2: Deskriptivní statistika věku a zrakové ostrosti (CRT, BCVA) a statistické porovnání změn sledovaného znaku s hodnotou k baseline (0M).

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.

14.2 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 RPE (obr. 20). 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.



Obr. 20: *SD-OCT sken zdravého pravého oka (Zeiss HD-EDI sken, Manethová): RNFL - vrstva nervových vláken retinal nerve fiber layer (retinal nerve fiber layer); GCL- vrstva gangliových buněk (ganglion cell layer); IPL - vnitřní plexiformní vrstva (inner plexiform layer); INL - vnitřní jádrová vrstva (inner nuclear layer); OPL - zevní plexiformní vrstva (outer plexiform layer); ONL - zevní jádrová vrstva (outer nuclear layer); ELM - membrána limitans externa (external limiting membrane); EZ nebo IS/OS junkce - elipsoidní zóna (dříve popisována jako junkce mezi zevními a vnitřními segmenty fotoreceptorů); IZ- zóna interdigitací mezi zevními segmenty a buňkami RPE; RPE- retinální pigmentový epitel.*

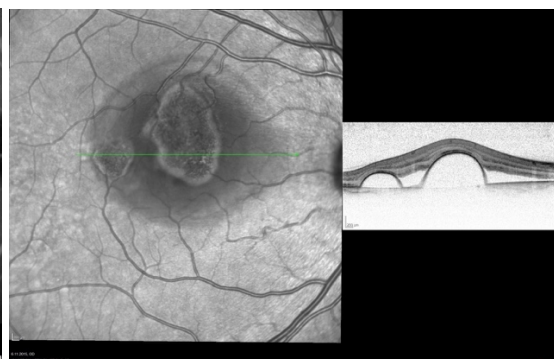
14.2.1 Ablace RPE

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).

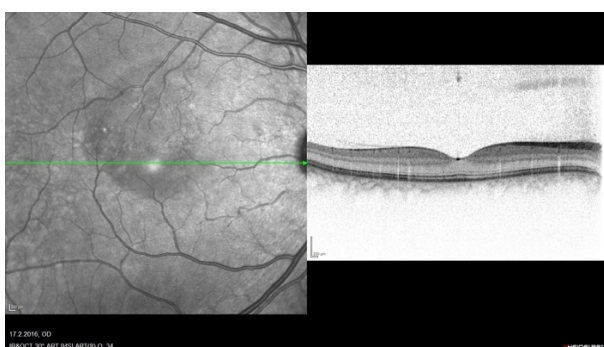
Na počátku sledovacího období byla ablace RPE přítomná u 12 očí (22,2 %), změřitelná byla u 9 očí a průměrná šíře ablace RPE při úpatí činila 1173 μm . Na konci sledovacího období jsme měřitelnou (reziduální) ablaci RPE zaznamenali v jediném případě (1,85 %) a byla menší než 500 μm bez přítomnosti SRT. Ve všech případech došlo k odeznění ablaci RPE po jediném sezení HD-PDT (obr. 21). 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.



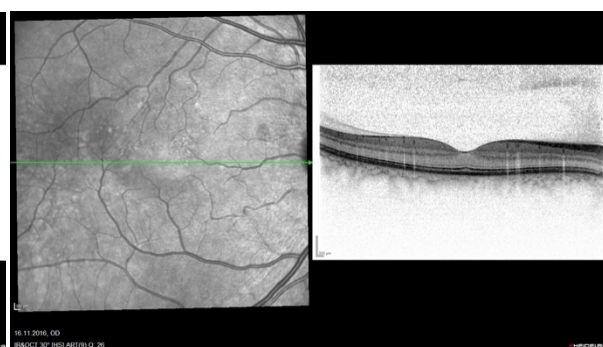
Obr. 21 a)



Obr. 21 b)



Obr. 21 c)



Obr. 21 d)

Obr. 21: 42-letý pacient s vysokými ablacemi RPE na podkladě CSC se subfoveolární manifestací trvající déle než 3 měsíce a vstupní BCVA 68 písmen ETDRS (Spectralis Heidelberg, Manethová): 21 a) simultánní FAG/ICG snímek zobrazující pozdní hyperfluorescenci (pooling) pod ablacemi RPE, drobnou ložiskovou hyperfluorescenci v parapapilární oblasti na FAG snímku, vyznačení velikosti a umístění stop pro PDT; na ICG patrné odstínění plnění choroidey pod ablacemi RPE, snímek zároveň vylučuje přítomnost choroidální neovaskularizace. 21 b) vysoké ostře odstupující serózní ablace RPE a SRT zachyceny na transfoveolárním lineárním OCT snímku před léčbou a ústup aktivity onemocnění s postupnou normalizací retinálních vrstev 21 c) 1 měsíc, respektive 20 d) 1 rok po HD-PDT s finální BCVA 84 písmen ETDRS.

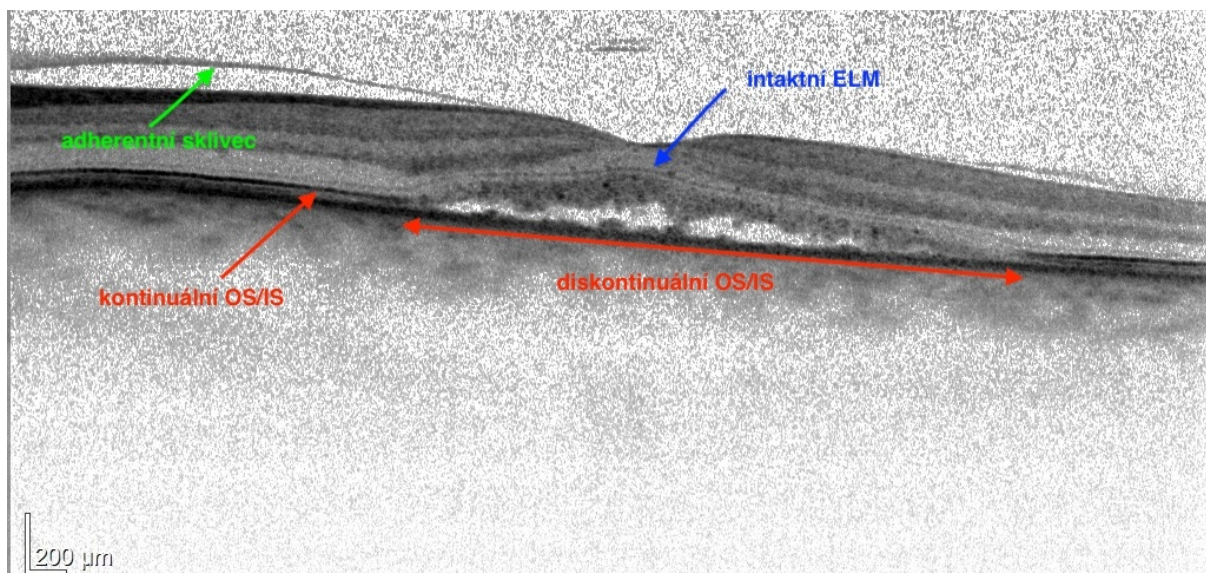
14.2.2 Atrofie RPE

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.

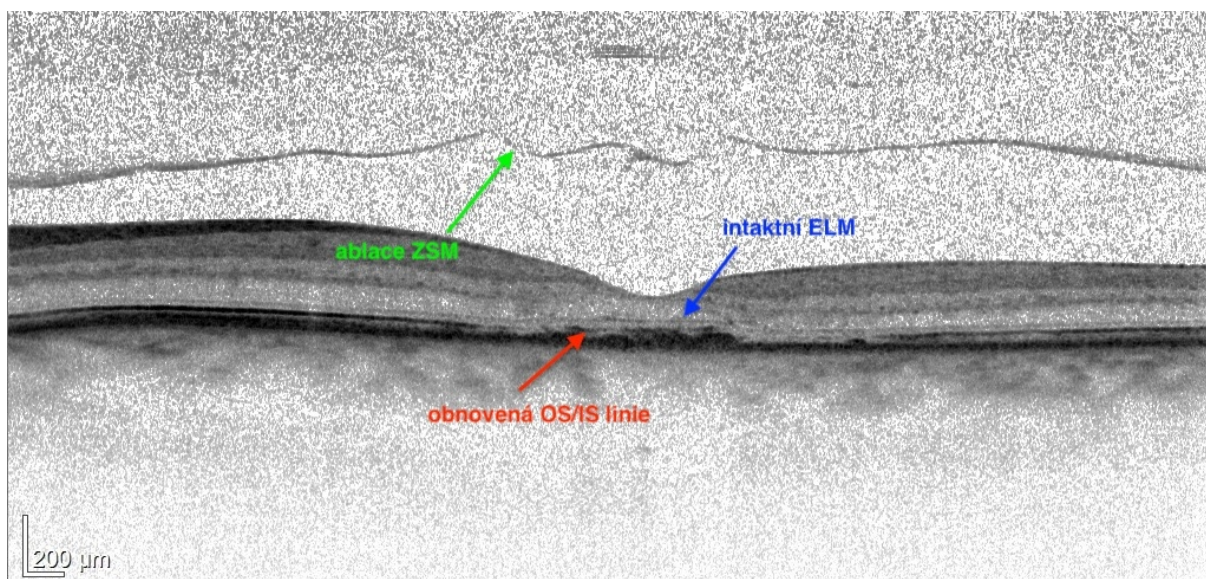
Před léčbou nebyla atrofie RPE pozorována u 25 očí (47,2 %), na konci sledovacího období u 27 očí (50 %). Atrófie RPE byla naopak na počátku sledování popsána u 29 očí (53,7 %), přičemž z toho fokální atrofie byla přítomna u 4 očí (7,4 %), zatímco charakter DRPE vykazovalo 25 očí (46,3 %). Na konci sledování 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 (obr. 16).

14.2.3 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 (obr. 22 a), vyjma případů, kdy je abladována pouze vrstva RPE bez odloučení neuroretiny (obr. 21 b). 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.



22 a)



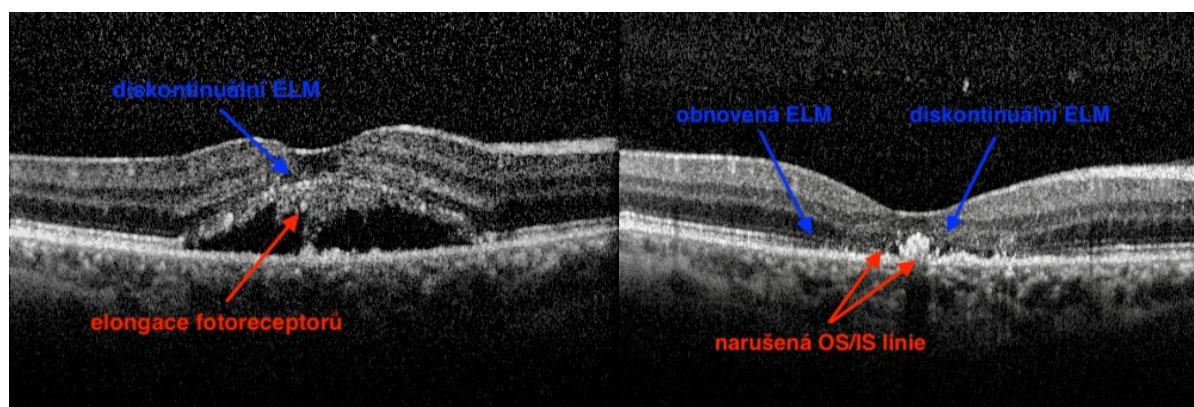
22 b)

Obr. 22: OCT skeny 62-letého pacienta s recidivující chronickou CSC (Spectralis Heidelberg, Manethová): 22 a) transfoveolární lineární sken zachycující plochou serózní separaci neuroepitelu, v jejímž celém rozsahu je narušena kontinuita OS/IS linie (červená oboustranná šipka), výrazně ztlustělé dystroficky změněné fotoreceptory s ojedinělými hyperreflektivními tečkami, zachovanou ELM linií (modrá šipka) a adherenci zadní sklivcové membrány (zelená šipka) před provedením HD-PDT, 22 b) transfoveolární lineární sken reprezentující úpravu anatomických poměrů 1 rok po provedení HD-PDT s resorbci SRT, ablací zadní sklivcové

membrány (zelená šipka), intaktní ELM (modrá šipka) a obnovenou lehce nepravidelnou OS/IS linií (červená šipka).

14.2.4 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 (obr. 23). 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 %).



23 a)

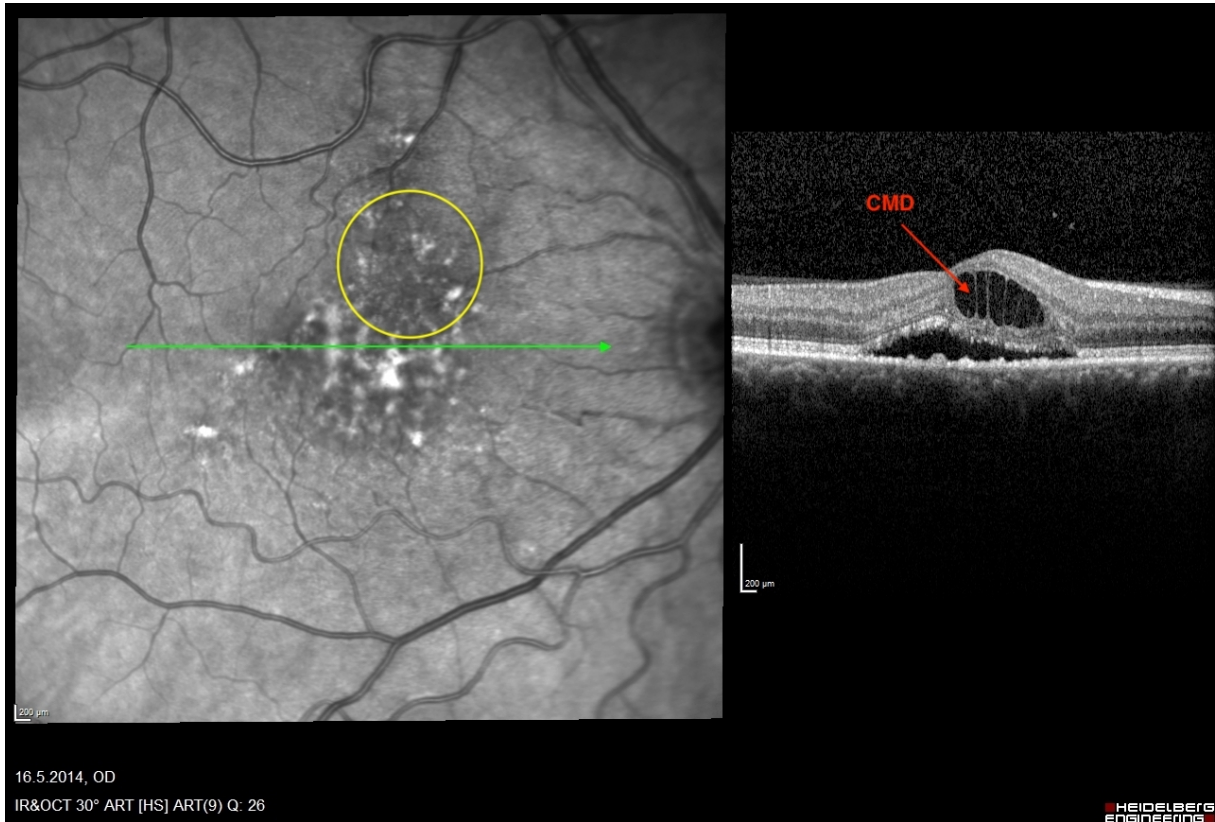
23 b)

Obr. 23: OCT skeny 64-leté pacientky s několik let trvající cCSC (Spectralis Heidelberg, Manethová): 23 a) transfoveolární lineární sken znázorňující vyšší ablaci smyslového epitelu s hrubými změnami zevních retinálních vrstev před kombinovanou terapií HD-PDT a anti-VEGF – narušená OS/IS linie v rozsahu ablace neuroepitelu, významná elongace a dystrofie fotoreceptorů (červená šipka) a prakticky nad celou oblastí ablace přítomná diskontinuální ELM (modrá šipka). 23 b) transfoveolární lineární sken po kombinované léčbě zachycující ústup SRT, ale přetrvávající nápadné změny zevních retinálních vrstev – jen parciálně obnovená ELM při okrajích původního odloučení neuroretiny, v celé foveolární oblasti narušená OS/IS linie (červené šipky) i ELM (modrá šipka), subfoveolárně přítomný hyperreflexivní materiál (červená šipka).

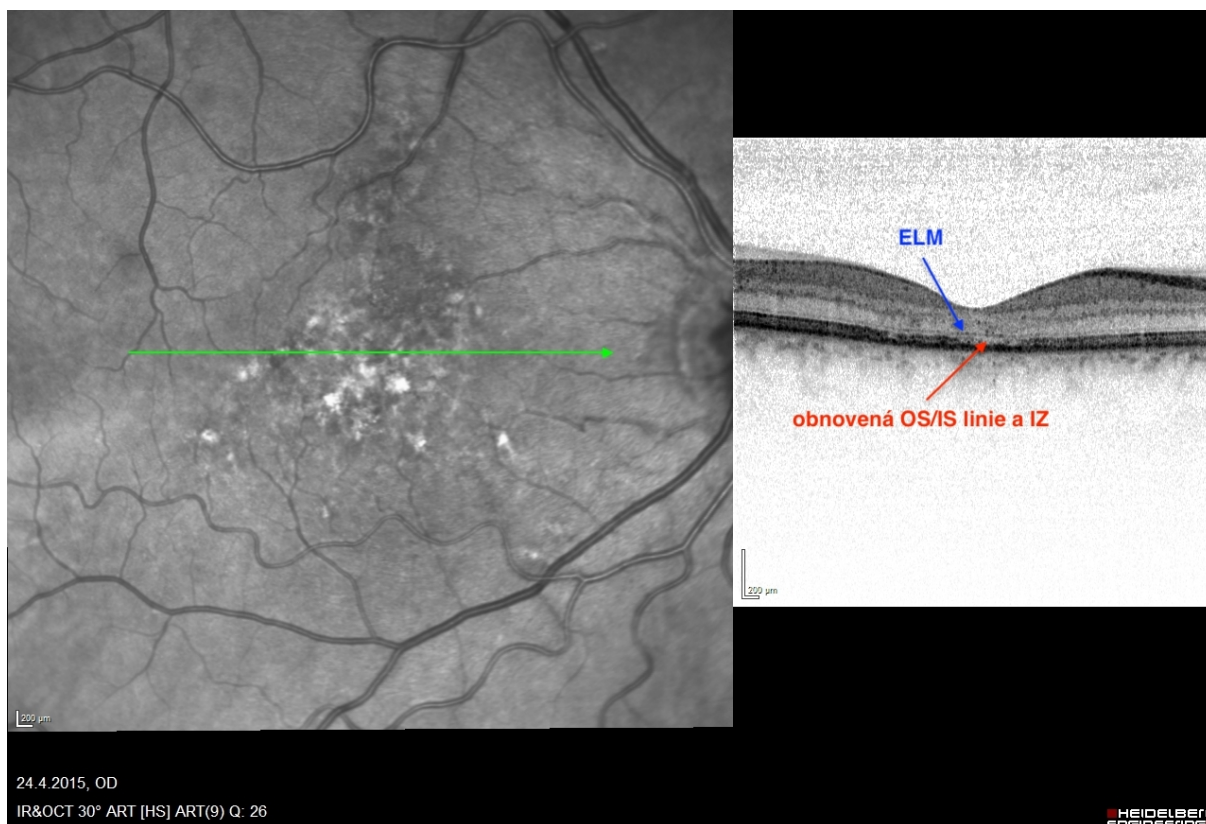
14.2.5 Cystoidní makulární degenerace (CMD)

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 (obr. 24); v druhém případě ložisko DRPE zasahovalo subfoveolárně, což zřejmě vysvětluje rozdíl ve výsledné BCVA.



24 a)

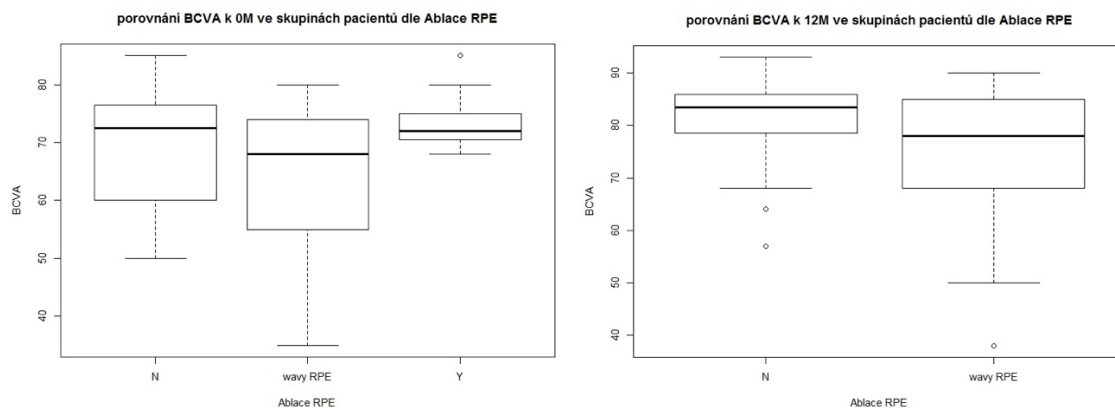


24 b)

Obr. 24: Infrared (IR) a OCT snímky 55-letého pacienta s aktivní cCSC (Spectralis Heidelberg, Manethová): 24 a) kombinovaný IR a OCT snímek zobrazující ložisko difuzní atrofie superiorně od fovey (žlutý kruh na IR snímku) a transfoveolární lineární sken s cystickými schizoidními dutinami při cystoidní makulární degeneraci (CMD) před provedením HD-PDT. 24 b) kontrolní kombinovaný IR a OCT sken s uspokojivým efektem HD-PDT léčby s ústupem SRT i CMD, zachovanou ELM, pozvolnou obnovou OS/IS linie i zóny interdigitací (IZ).

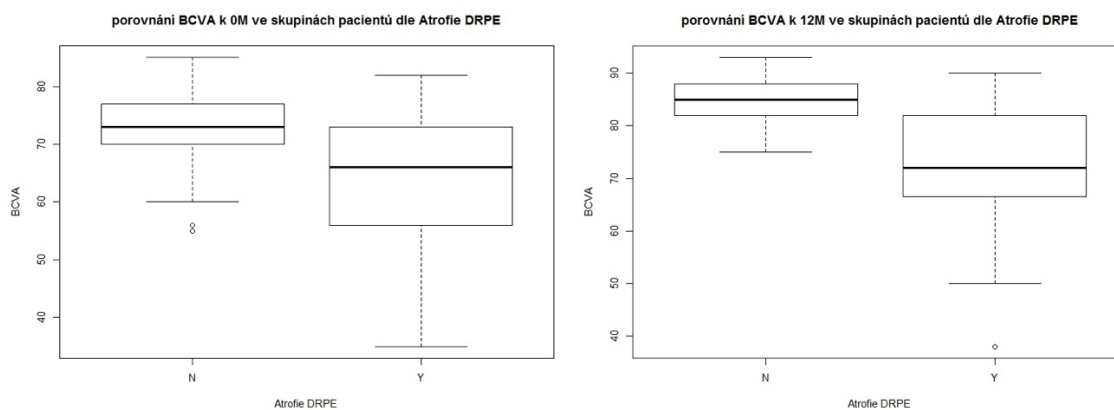
14.2.6 Korelace vývoje zrakových funkcí v souvislosti s retinální strukturou

a) hodnocení parametru přítomnosti a charakteru ablace RPE na BCVA – 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 – 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 ($p<0,0001$).



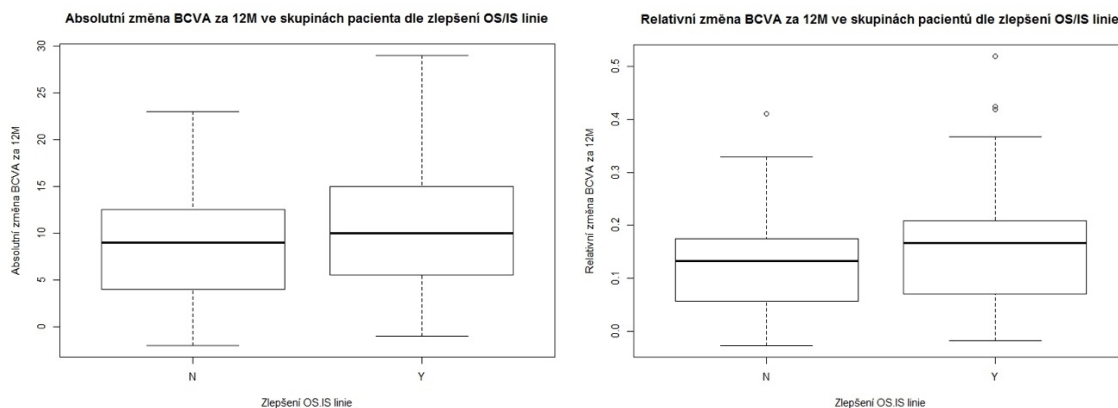
Graf č. 4 znázorňující porovnání hodnot BCVA ve skupinách pacientů dle přítomnosti DRPE a jejich vzájemná komparace na začátku (0M) a na konci sledovacího období (12M).

Tab. 3: Schématické porovnání zrakové ostrosti (hodnota BCVA) ve skupinách.

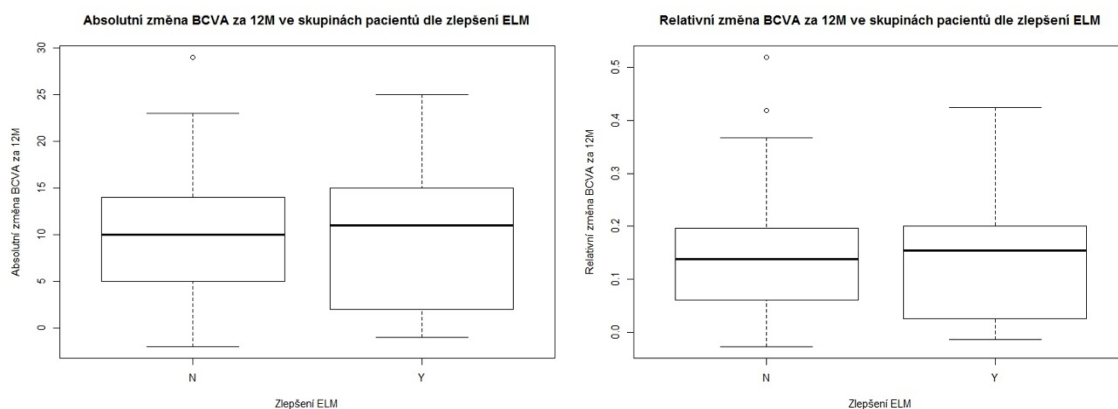
Skupina		Čas	Počet pacientů ve skupině	BCVA			
Proměnná	Hodnota			Průměr±SD	Medián	P hodnota	Poznámka k testování
ablace RPE	Nepřítomna (N)	0M	20	70,6±9,8	72,5	0,1105	ANOVA
	Serózní (Y)		12	73,3±4,9	72		
	Wavy RPE		22	64,9±12,0	68		
	Nepřítomna (N)	12M	36	81,0±8,4	83,5	0,1286	t-test
	Serózní (Y)		1	85,0±NA	85		
	Wavy RPE		17	74,2±14,5	78		
Atrofie DRPE	Nepřítomna (N)	0M	29	73,0±7,3	73	0,0026	t-test
	Přítomna (Y)		25	64,1±11,6	66		
	Nepřítomna (N)	12M	30	84,6±4,4	85	<0,0001	t-test
	Přítomna (Y)		24	71,9±12,6	72		

Tabulka 3 shrnuje hodnotu BCVA v 0M a 12M průměrem, směrodatnou odchylkou (SD) a mediánem. Statistické porovnání skupin bylo z důvodu nesplnění předpokladu normality provedeno neparametrickou analýzou rozptylu (ANOVA) a neparametrickým t-testem. P hodnoty jsou uvedeny pro oboustrannou alternativní hypotézu.

c) hodnocení změny parametru ELM a OS/IS linie na BCVA – 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).

14.2.7 Výsledky OCTA vyšetření

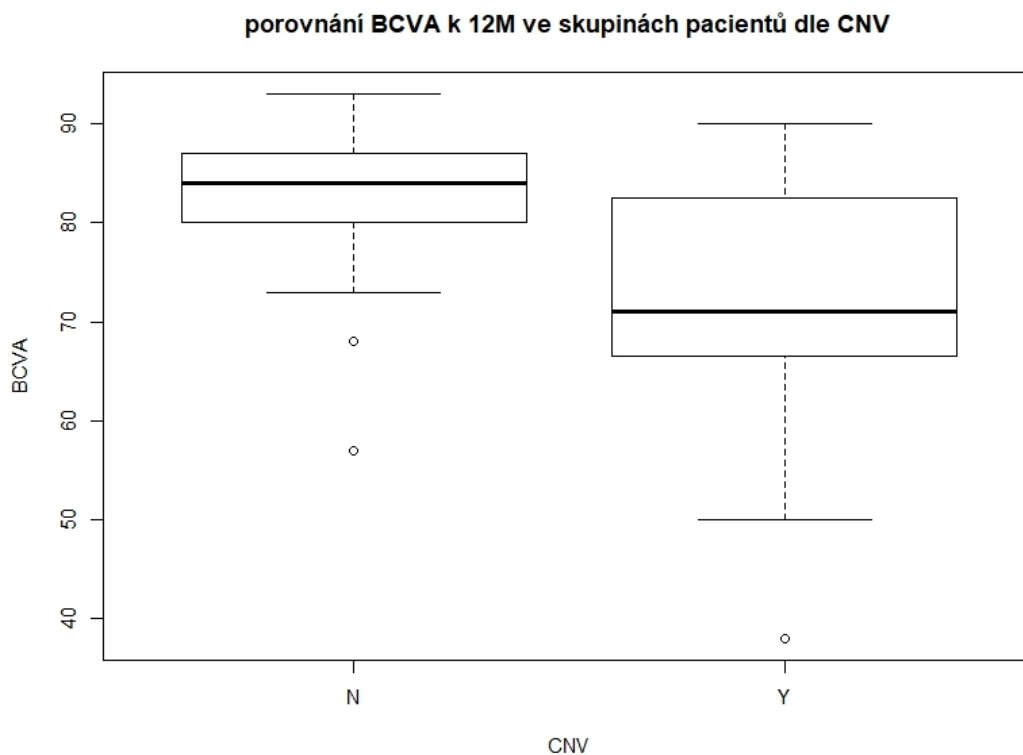
Na konci sledovacího období jsme vyšetřili všech 54 očí pomocí OCTA přístroje. Nálezy pořízené pomocí OCTA analyzovali 2 nezávislí hodnotitelé (KM, JE) a shodli se na průkazu konkomitující CNV u 19 očí (35,2 %). Věkový průměr pacientů s prokázanou CNV činil 59 let (rozmezí 45 – 75).

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

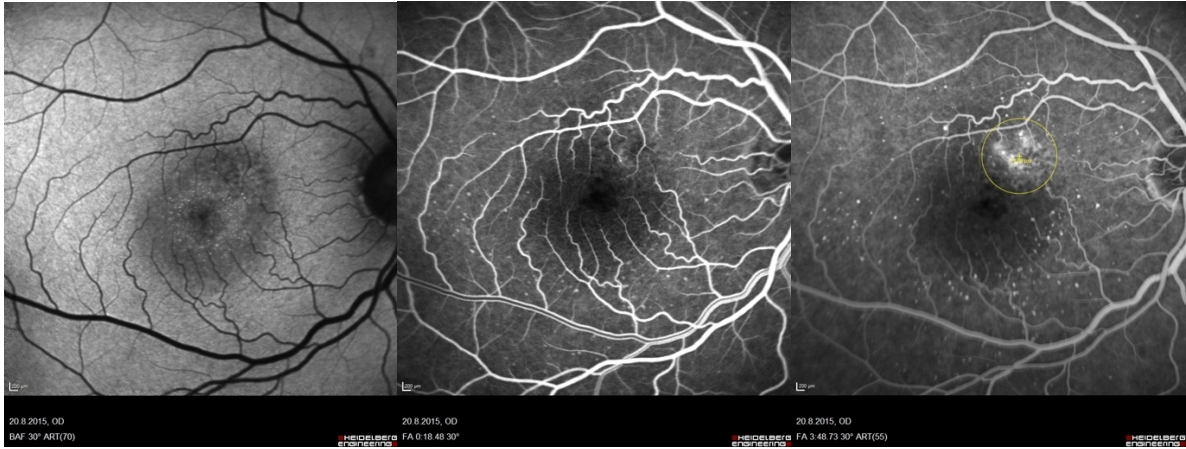
- korelace výskytu CNV u očí se známkami undulujícího RPE (“wavy RPE”): u pacientů s nálezem undulující RPE linie se CNV vyskytovalo ve velmi vysoké míře (82 %) v porovnání s pacienty, u nichž nebyla na OCT snímcích undulující RPE pozorována (14 %). Tento rozdíl je statisticky významný ($p < 0,0001$). 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: 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 (Graf č. 7). 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.



Obr. 25 a)

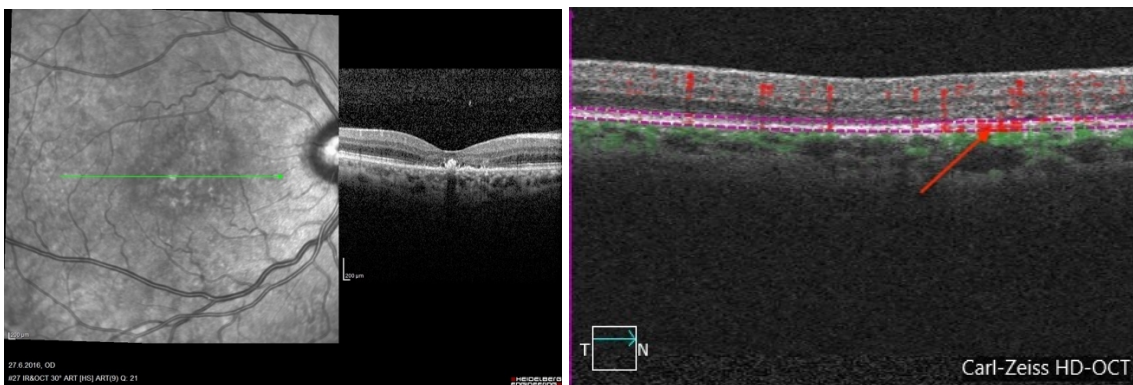
Obr. 25 b)

Obr. 25 c)



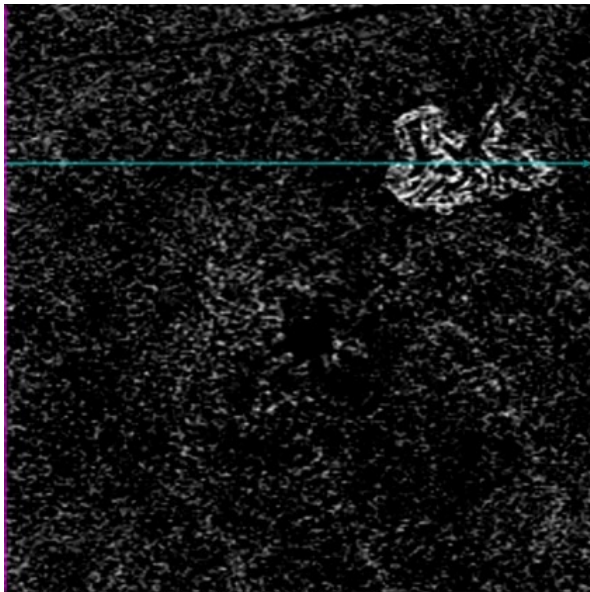
Obr. 25 d)

Obr. 25 e)



25 f)

25 g)



AngioPlex Choroid: RPEFit-36, RPEFit+15

25 h)

Obr. 25: Multimodální zobrazení nálezu 64-leté pacientky s několik let trvající cCSC (Spectralis Heidelberg, Carl Zeiss AngioPlex, Manethová): 25 a) snímek autofluorescence fundu s hypoautofluorescencí v centru makulární krajiny určující rozsah SRT a drobnými hyperautofluorescentními tečkami (fluorofory) v rozsahu odchlípení neuroretiny, 25b) časná arteriovenózní fáze FAG s diskrétní hyperfluorescencí superonazálně od fovey, která se při změnách RPE zvyrazňuje do pozdní venózní fáze fluoroangiogramu (25 c) s vyznačením rozsahu léze a velikosti laserové stopy (žlutý kruh) před provedením HD-PDT. 25 d) transfoveolární lineární sken s vyšší ablací smyslového epitelu a hrubými změnami zevních retinálních vrstev před provedením HD-PDT, 26 e) transfoveolární lineární sken provedený 3 měsíce po HD-PDT s neuspokojivým efektem – přetrvávající SRT a těžké změny zevních retinálních vrstev. 26 f) transfoveolární lineární sken provedený 6 měsíců po HD-PDT a 1 měsíc po aplikaci anti-VEGF (aflibercept) s promptním efektem a následným ústupem SRT, s částečnou úpravou retinální architektury. 25 g) transretinální lineární OCTA B sken (Carl Zeiss AngioPlex) v místě původní hyperfluorescentní léze (extrafoveolárně superotemporálně, žlutý kruh na obr. 25c) prokazující zvýšený „flow“ pod nepravidelně zvlňeným RPE, 25 h) OCTA v této zóně v oblasti choriokapilaris jasně detekuje CNV typu I, která nebyla na vstupních ani následných vyšetřeních (OCT/FAG) prokazatelná.

15 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* [138]. 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 [139], subretinálními exsudáty a fibrózou [140], cystoidní makulární degenerací [71], komplikující CNV [79, 107]. Přesná příčina vzniku CSC zůstává i nadále nejasná, předpokládá se, že abnormální choroidální cévy hrají klíčovou roli v patogenezi tohoto onemocnění [3, 47, 141]. 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 [74, 113]. 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 [142]. V roce 2003 byly publikovány práce ukazující uspokojivé výsledky při užití fotodynamické léčby [72, 113]. 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) [143, 144]. PDT ve standardním dávkovacím režimu byla prvotní metodou volby v léčbě cCSC; ačkoliv anatomické i funkční výsledky jsou uspokojivé v mnoha mezinárodních publikacích [72, 113, 145], užití konvenční PDT může vést k častějšímu výskytu komplikací - atrofie RPE,

hypoperfuze choriokapilaris, časná hypoxie chorioretinální tkáně a vznik sekundární CNV [72]. 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, 118]. 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, Smretschnig, Rouvas ve svých pracech publikovali efekt poloviční energie PDT (25 J/cm^2 , HF-PDT), která vedla ke kompletnímu vstřebání SRT v 84 – 100 % očí s mírou rekurence 0 – 29 % [123, 146, 147]. Podobné výsledky byly prezentovány autory Chanem, Nicolem a Fujitou při užití redukované dávky verteporfinu (3mg/m^2 HD-PDT), kdy došlo k resorpci SRT u 89,2 – 100 % s mírou rekurence 0 – 17,2 % [14, 118, 123]. 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 [123]. 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 % [118].

V našem prospektivním nerandomizovaném klinickém hodnocení jsme posuzovali anatomické a funkční výsledky 52 pacientů (54 očí) léčených na Oční klinice I.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 μm (v intervalu od 800 μm do 2800 μm).

Z celkového počtu 54 očí s cCSC došlo ke kompletnímu vstřebání subretinální tekutiny u 49 očí (90,7 %). Průměrná hodnota vstupní CRT $385,6 \pm 118,5$ μm (medián 367,5 μm) klesla na hodnotu $263,5 \pm 52$ μm (medián 258,5 μm) 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, 117, 118, 123].

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 [73]. 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, 118, 148]. 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 [113]. 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 [149]. 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. Mudravi i Karakus uvedli, že PED u CSC má pro zrakové funkce obecně dobrou prognózu [11, 138], 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 [150, 151]. Integrita této junkční zóny vysoce koreluje se zrakovými funkcemi u mnohých retinálních onemocnění [152]. Jasně zřetelnou, třebaže někdy nepravidelnou, zónu interdigitací můžeme pozorovat pouze u očí s intaktní ELM a elipsoidní zónou [152]. 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 [153], resp. 76 % očí v 6. měsíci po léčbě [154]. 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 [155]. 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 difúzními 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 [156]. 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 [155]. 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, trhlina RPE, sub-RPE hemoragie, choroidální ischemie nebo sekundární CNV [8, 72, 157]. 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 [118], 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 %) [119]. 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, 69, 72]. 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 okultní CNV [79].

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, 158]. 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 [79, 159]. 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 [160]. Bonini-Filho deklaroval vysokou sensitivitu a 100 % záchytu CNV pomocí OCTA [79]. Autoři, kteří pro průkaz CNV při cCSC použili OCTA, identifikovali přítomnost komplikující CNV s mnohem vyšší frekvencí než při použití standardních metod vyšetření [77, 80, 161]. Costanzo prokázal pomocí OCTA sekundární CNV při cCSC u 8 z 32 očí (24,2 %) [80]. 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 [77].

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” [22, 160, 162].

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 nezávislí pozorovatelé shodli v přítomnosti abnormální choroidální cévní pleteně s odlišným průtokem,

kteřá 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 [78, 97]. 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 [145]. 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 [80]. Rabiolo se zabýval funkčně-strukturálními změnami před a po léčbě HF-PDT demonstrovánými pomocí multimodálních zobrazovacích technik. Velmi překvapivě nebyla po HF-PDT na OCTA zaznamenána žádná signifikantní změna na úrovni choriokapilaris, Sattlerovy ani Hallerovy vrstvy [96]. 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 [97]. 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, 125, 129]. 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 [163]. 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 [129, 132, 164]. Existují však jen velmi omezená data dokazující účinnost a bezpečnost kombinované léčby PDT a anti-VEGF. Asahi demonstroval pozitivní výsledky kombinované terapie HD-PDT + aflibercept u pacientů nereagujících na konvenční léčbu (laserfotokoagulace, monoterapie PDT, monoterapie anti-VEGF), větší úspěch zaznamenal především u očí komplikovaných CNV [134].

Je zřejmé, že léčba difuzních a recidivujících forem CSC je často velmi svízelná a volba pouze jedné léčebné modality 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.

16 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.

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. Pikkell 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. Schachat APW, C.P.; Hinton, D.R. *Ryan's Retina*. Volume II, 6th edition edition: Elsevier, 2018. 2976. ISBN: 978-0-323-40197-5.
20. Maumenee AE. *Macular Diseases: Clinical Manifestations*. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. 1965; **69**:605-13.

21. Ryan SJ. *Retina*. Volume II, 4th edition, Baltimore (USA): Elsevier Mosby, 2006. 1889, 1135 - 1161. ISBN: 9780323025980.
22. 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.
23. Lehmann M, Bousquet E, Beydoun T, et al. *PACHYCHOROID: an inherited condition?* *Retina*. 2015; **35**(1):10-6.
24. How AC, Koh AH. *Angiographic characteristics of acute central serous chorioretinopathy in an Asian population*. *Ann Acad Med Singapore*. 2006; **35**(2):77-9.
25. Kunavisarut P, Pathanapitoon K, van Schooneveld M, et al. *Chronic central serous chorioretinopathy associated with serous retinal detachment in a series of Asian patients*. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009; **17**(4):269-77.
26. Colucciello M. *Update on Central Serous Chorioretinopathy: Among other findings, reduce-fluence and low-dose PDT look promising*. *Retinal Physician*. 2012:42-47, 75-76.
27. Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN, et al. *The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980-2002*. *Ophthalmology*. 2008; **115**(1):169-73.
28. Spaide RF, Hall L, Haas A, et al. *Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy*. *Retina*. 1996; **16**(3):203-13.
29. Bouzas EA, Scott MH, Mastorakos G, et al. *Central serous chorioretinopathy in endogenous hypercortisolism*. *Arch Ophthalmol*. 1993; **111**(9):1229-33.
30. Bouzas EA, Karadimas P, Pournaras CJ. *Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids*. *Surv Ophthalmol*. 2002; **47**(5):431-48.
31. Harada T, Harada K. *Six cases of central serous choroidopathy induced by systemic corticosteroid therapy*. *Doc Ophthalmol*. 1985; **60**(1):37-44.

32. Chung H, Kim KH, Kim JG, et al. *Retinal complications in patients with solid organ or bone marrow transplantations*. Transplantation. 2007; **83**(6):694-9.
33. Haimovici R, Koh S, Gagnon DR, et al. *Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study*. Ophthalmology. 2004; **111**(2):244-9.
34. Horniker E. *Su di unaforma di retinite central di originevasoneurotica*. Ann Ottalmol. 1927.
35. Yannuzzi LA. *Type A behavior and central serous chorioretinopathy*. Trans Am Ophthalmol Soc. 1986; **84**:799-845.
36. Aliferis K, Petropoulos IK, Farpour B, et al. *Should central serous chorioretinopathy be added to the list of ocular side effects of phosphodiesterase 5 inhibitors?* Ophthalmologica. 2012; **227**(2):85-9.
37. Michael JC, Pak J, Pulido J, et al. *Central serous chorioretinopathy associated with administration of sympathomimetic agents*. Am J Ophthalmol. 2003; **136**(1):182-5.
38. Mateo-Montoya A, Mauget-Fayse M. *Helicobacter pylori as a risk factor for central serous chorioretinopathy: Literature review*. World J Gastrointest Pathophysiol. 2014; **5**(3):355-8.
39. Misiuk-Hojlo M, Michalowska M, Turno-Krecicka A. *Helicobacter pylori--a risk factor for the development of the central serous chorioretinopathy*. Klin Oczna. 2009; **111**(1-3):30-2.
40. Tittl MK, Spaide RF, Wong D, et al. *Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy*. Am J Ophthalmol. 1999; **128**(1):63-8.
41. Moschos MM, Gazouli M, Gatzoufas Z, et al. *Prevalence of the Complement Factor H and Gstm1 Genes Polymorphisms in Patients with Central Serous Chorioretinopathy*. Retina. 2016; **36**(2):402-7.

42. Miki A, Kondo N, Yanagisawa S, et al. *Common variants in the complement factor H gene confer genetic susceptibility to central serous chorioretinopathy*. *Ophthalmology*. 2014; **121**(5):1067-72.
43. Yannuzzi LA. *Central serous chorioretinopathy: a personal perspective*. *Am J Ophthalmol*. 2010; **149**(3):361-363.
44. Ooto S, Hangai M, Sakamoto A, et al. *High-resolution imaging of resolved central serous chorioretinopathy using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy*. *Ophthalmology*. 2010; **117**(9):1800-9, 1809 e1-2.
45. Yap EY, Robertson DM. *The long-term outcome of central serous chorioretinopathy*. *Arch Ophthalmol*. 1996; **114**(6):689-92.
46. Spaide RF, Goldbaum M, Wong DW, et al. *Serous detachment of the retina*. *Retina*. 2003; **23**(6):820-46; quiz 895-6.
47. Prunte C, Flammer J. *Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy*. *Am J Ophthalmol*. 1996; **121**(1):26-34.
48. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, et al. *Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy*. *Arch Ophthalmol*. 1994; **112**(8):1057-62.
49. Spitznas M. *Pathogenesis of central serous retinopathy: a new working hypothesis*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1986; **224**(4):321-4.
50. Stalker JSY, L.A.; Guyer, D.R. *Indocyanine-green angiography*. *Current Opinion in Ophthalmology*. 1995; **6**:25-32.
51. Hayashi K, Hasegawa Y, Tokoro T. *Indocyanine green angiography of central serous chorioretinopathy*. *Int Ophthalmol*. 1986; **9**(1):37-41.
52. Carvalho-Recchia CA, Yannuzzi LA, Negrao S, et al. *Corticosteroids and central serous chorioretinopathy*. *Ophthalmology*. 2002; **109**(10):1834-7.

53. Tittl M, Maar N, Polska E, et al. *Choroidal hemodynamic changes during isometric exercise in patients with inactive central serous chorioretinopathy*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; **46**(12):4717-21.
54. Wakakura M, Ishikawa S. *Central serous chorioretinopathy complicating systemic corticosteroid treatment*. Br J Ophthalmol. 1984; **68**(5):329-31.
55. Polak BC, Baarsma GS, Snyers B. *Diffuse retinal pigment epitheliopathy complicating systemic corticosteroid treatment*. Br J Ophthalmol. 1995; **79**(10):922-5.
56. Haimovici R, Gragoudas ES, Duker JS, et al. *Central serous chorioretinopathy associated with inhaled or intranasal corticosteroids*. Ophthalmology. 1997; **104**(10):1653-60.
57. Garg SP, Dada T, Talwar D, et al. *Endogenous cortisol profile in patients with central serous chorioretinopathy*. Br J Ophthalmol. 1997; **81**(11):962-4.
58. Jampol LM, Weinreb R, Yannuzzi L. *Involvement of corticosteroids and catecholamines in the pathogenesis of central serous chorioretinopathy: a rationale for new treatment strategies*. Ophthalmology. 2002; **109**(10):1765-6.
59. Godel V, Blumenthal M, Regenbogen L. *Retrobulbar neuritis and central serous chorioretinopathy*. J Pediatr Ophthalmol. 1977; **14**(5):296-8.
60. Chaine G, Haouat M, Menard-Molcard C, et al. *[Central serous chorioretinopathy and systemic steroid therapy]*. J Fr Ophtalmol. 2001; **24**(2):139-46.
61. Bouzas EA, Moret P, Pournaras CJ. *Central serous chorioretinopathy complicating solar retinopathy treated with glucocorticoids*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1999; **237**(2):166-8.
62. Gass JD, Slamovits TL, Fuller DG, et al. *Posterior chorioretinopathy and retinal detachment after organ transplantation*. Arch Ophthalmol. 1992; **110**(12):1717-22.

63. Chrousos GP, Gold PW. *The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis.* JAMA. 1992; **267**(9):1244-52.
64. Kvetnansky R, Pacak K, Fukuhara K, et al. *Sympathoadrenal system in stress. Interaction with the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system.* Ann N Y Acad Sci. 1995; **771**:131-58.
65. Hadcock JR, Malbon CC. *Regulation of beta-adrenergic receptors by "permissive" hormones: glucocorticoids increase steady-state levels of receptor mRNA.* Proc Natl Acad Sci U S A. 1988; **85**(22):8415-9.
66. Sakaue M, Hoffman BB. *Glucocorticoids induce transcription and expression of the alpha 1B adrenergic receptor gene in DTT1 MF-2 smooth muscle cells.* J Clin Invest. 1991; **88**(2):385-9.
67. Makara GB, Haller J. *Non-genomic effects of glucocorticoids in the neural system. Evidence, mechanisms and implications.* Prog Neurobiol. 2001; **65**(4):367-90.
68. Yoshioka H, Katsume Y, Akune H. *Experimental central serous chorioretinopathy in monkey eyes: fluorescein angiographic findings.* Ophthalmologica. 1982; **185**(3):168-78.
69. 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.
70. Daruich A, Matet A, Dirani A, et al. *Oral Mineralocorticoid-Receptor Antagonists: Real-Life Experience in Clinical Subtypes of Nonresolving Central Serous Chorioretinopathy With Chronic Epitheliopathy.* Transl Vis Sci Technol. 2016; **5**(2):2.
71. 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.
72. Cardillo Piccolino F, Eandi CM, Ventre L, et al. *Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy.* Retina. 2003; **23**(6):752-63.

73. 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.
74. 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.
75. Baran NV, Gurlu VP, Esgin H. *Long-term macular function in eyes with central serous chorioretinopathy*. Clin Exp Ophthalmol. 2005; **33**(4):369-72.
76. Yannuzzi LA, Slakter JS, Kaufman SR, et al. *Laser treatment of diffuse retinal pigment epitheliopathy*. Eur J Ophthalmol. 1992; **2**(3):103-14.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. Costanzo E, Cohen SY, Miere A, et al. *Optical Coherence Tomography Angiography in Central Serous Chorioretinopathy*. J Ophthalmol. 2015; **2015**:134783.
81. Yannuzzi LA, Shakin JL, Fisher YL, et al. *Peripheral retinal detachments and retinal pigment epithelial atrophic tracts secondary to central serous pigment epitheliopathy*. Ophthalmology. 1984; **91**(12):1554-72.
82. Coscas G. *Atlas of Indocyanine Green Angiography: Fluorescein Angiography, ICG Angiography and OCT Correlations*. Paris: Elsevier SAS, 2005. 383, 203 - 225. ISBN: 2-84299-729-8.

83. Holz FGD, S. *Fluorescence Angiography in Ophthalmology: Fluorescein Angiography, Indocyanine Green Angiography, Fundus Autofluorescence*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008. 224, 118 - 121. ISBN: 978-3-540-78359-6.
84. Piccolino FC, Borgia L. *Central serous chorioretinopathy and indocyanine green angiography*. *Retina*. 1994; **14**(3):231-42.
85. Iida T, Hagimura N, Sato T, et al. *Evaluation of central serous chorioretinopathy with optical coherence tomography*. *Am J Ophthalmol*. 2000; **129**(1):16-20.
86. Ahlers C, Geitzenauer W, Stock G, et al. *Alterations of intraretinal layers in acute central serous chorioretinopathy*. *Acta Ophthalmol*. 2009; **87**(5):511-6.
87. Yang L, Jonas JB, Wei W. *Optical coherence tomography-assisted enhanced depth imaging of central serous chorioretinopathy*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; **54**(7):4659-65.
88. Kon Y, Iida T, Maruko I, et al. *The optical coherence tomography-ophthalmoscope for examination of central serous chorioretinopathy with precipitates*. *Retina*. 2008; **28**(6):864-9.
89. Yalcinbayir O, Gelisken O, Akova-Budak B, et al. *Correlation of spectral domain optical coherence tomography findings and visual acuity in central serous chorioretinopathy*. *Retina*. 2014; **34**(4):705-12.
90. Iacono P, Battaglia PM, Papayannis A, et al. *Acute central serous chorioretinopathy: a correlation study between fundus autofluorescence and spectral-domain OCT*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015; **253**(11):1889-97.
91. Landa G, Barnett JA, Garcia PM, et al. *Quantitative and qualitative spectral domain optical coherence tomography analysis of subretinal deposits in patients with acute central serous retinopathy*. *Ophthalmologica*. 2013; **230**(2):62-8.
92. Yang L, Jonas JB, Wei W. *Choroidal vessel diameter in central serous chorioretinopathy*. *Acta Ophthalmol*. 2013; **91**(5):e358-62.

93. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. *Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography*. Am J Ophthalmol. 2008; **146**(4):496-500.
94. Jirarattanasopa P, Ooto S, Tsujikawa A, et al. *Assessment of macular choroidal thickness by optical coherence tomography and angiographic changes in central serous chorioretinopathy*. Ophthalmology. 2012; **119**(8):1666-78.
95. Chan SY, Wang Q, Wei WB, et al. *Optical Coherence Tomographic Angiography in Central Serous Chorioretinopathy*. Retina. 2016; **36**(11):2051-2058.
96. 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.
97. 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.
98. Kim SK, Kim SW, Oh J, et al. *Near-infrared and short-wavelength autofluorescence in resolved central serous chorioretinopathy: association with outer retinal layer abnormalities*. Am J Ophthalmol. 2013; **156**(1):157-164 e2.
99. Zhang P, Wang HY, Zhang ZF, et al. *Fundus autofluorescence in central serous chorioretinopathy: association with spectral-domain optical coherence tomography and fluorescein angiography*. Int J Ophthalmol. 2015; **8**(5):1003-7.
100. Framme C, Walter A, Gabler B, et al. *Fundus autofluorescence in acute and chronic-recurrent central serous chorioretinopathy*. Acta Ophthalmol Scand. 2005; **83**(2):161-7.
101. Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, et al. *Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration*. Am J Ophthalmol. 2007; **143**(3):463-72.

102. Ehrlich R, Mawer NP, Mody CH, et al. *Visual function following photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy: a comparison of automated macular microperimetry versus best-corrected visual acuity.* Clin Exp Ophthalmol. 2012; **40**(1):e32-9.
103. Maia A. *A New Treatment for Chronic Central Serous Retinopathy: Micropulse yellow laser resolves leakage and retinal detachment without scarring or retinal damage.* Retina Today. 2010; **2**:62-64.
104. Yip YW, Ngai JW, Fok AC, et al. *Correlation between functional and anatomical assessments by multifocal electroretinography and optical coherence tomography in central serous chorioretinopathy.* Doc Ophthalmol. 2010; **120**(2):193-200.
105. Lai TY, Lai RY, Ngai JW, et al. *First and second-order kernel multifocal electroretinography abnormalities in acute central serous chorioretinopathy.* Doc Ophthalmol. 2008; **116**(1):29-40.
106. Caccavale A, Romanazzi F, Imperato M, et al. *Central serous chorioretinopathy: a pathogenetic model.* Clin Ophthalmol. 2011; **5**:239-43.
107. Manayath GJ, Shah VS, Saravanan VR, et al. *POLYPOIDAL CHOROIDAL VASCULOPATHY ASSOCIATED WITH CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY: Pachychoroid Spectrum of Diseases.* Retina. 2018; **38**(6):1195-1204.
108. Klein ML, Van Buskirk EM, Friedman E, et al. *Experience with nontreatment of central serous choroidopathy.* Arch Ophthalmol. 1974; **91**(4):247-50.
109. Chrapek O, Rehak J. *[Treatment of central serous chorioretinopathy--personal experience].* Cesk Slov Oftalmol. 2002; **58**(1):51-6.
110. Alkin Z, Osmanbasoglu OA, Ozkaya A, et al. *Topical nepafenac in treatment of acute central serous chorioretinopathy.* Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. 2013; **2**(4):96-101.
111. Boscia F *When to treat and when not to treat patient with central serous retinopathy.* Retina Today [online], 2010.

112. Koss M. *Treating Chronic Central Serous Chorioretinopathy: The goal is a treatment with increased Access and decreased effects*. Retina Today. 2013; **8**:68-70.
113. 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.
114. Schwartz R, Habot-Wilner Z, Martinez MR, et al. *Eplerenone for chronic central serous chorioretinopathy-a randomized controlled prospective study*. Acta Ophthalmol. 2017; **95**(7):e610-e618.
115. Rahimy E, Pitcher JD, 3rd, Hsu J, et al. *A Randomized Double-Blind Placebo-Control Pilot Study of Eplerenone for the Treatment of Central Serous Chorioretinopathy (Ecselsior)*. Retina. 2018; **38**(5):962-969.
116. Cakir B, Fischer F, Ehlken C, et al. *Clinical experience with eplerenone to treat chronic central serous chorioretinopathy*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2016; **254**(11):2151-2157.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. Schmidt-Erfurth U, Laqua H, Schlotzer-Schrehard U, et al. *Histopathological changes following photodynamic therapy in human eyes*. Arch Ophthalmol. 2002; **120**(6):835-44.

121. Maier M, Valet V, Feucht N, et al. *[Therapy options for chronic central serous chorioretinopathy. Photodynamic therapy combined with bevacizumab - a case series]*. *Ophthalmologie*. 2011; **108**(11):1027-31.
122. Stanga PE, Lim JI, Hamilton P. *Indocyanine green angiography in chorioretinal diseases: indications and interpretation: an evidence-based update*. *Ophthalmology*. 2003; **110**(1):15-21; quiz 22-3.
123. 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.
124. Lim JW, Kim MU. *The efficacy of intravitreal bevacizumab for idiopathic central serous chorioretinopathy*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; **249**(7):969-74.
125. 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.
126. Chung YR, Seo EJ, Lew HM, et al. *Lack of positive effect of intravitreal bevacizumab in central serous chorioretinopathy: meta-analysis and review*. *Eye (Lond)*. 2013; **27**(12):1339-46.
127. Ernest JB, Ž.; Němec, P.; Rejmont, L. . *Kombinovaná léčba serózní chorioretinopatie PDT a anti-VEGF*. In *Sborník prací 13. Vejdovského olomouckého vědeckého dne.*, Olomouc: Univerzita Palackého Olomouc, 2012. ISBN: 978-80-244-3027-0.
128. Gunther JB, Altaweel MM. *Bevacizumab (Avastin) for the treatment of ocular disease*. *Surv Ophthalmol*. 2009; **54**(3):372-400.
129. 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.

130. Mandal S, Sinha S, Abbas Z, et al. *Intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization complicating active central serous chorioretinopathy*. Indian J Ophthalmol. 2011; **59**(4):338-9.
131. Montero JA, Ruiz-Moreno JM, Fernandez-Munoz M. *Intravitreal bevacizumab to treat choroidal neovascularization following photodynamic therapy in central serous chorioidopathy*. Eur J Ophthalmol. 2011; **21**(4):503-5.
132. 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.
133. Carneiro AM, Silva RM, Veludo MJ, et al. *Ranibizumab treatment for choroidal neovascularization from causes other than age-related macular degeneration and pathological myopia*. Ophthalmologica. 2011; **225**(2):81-8.
134. 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.
135. Arevalo JF, Espinoza JV. *Single-session combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study at 12-month follow-up*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011; **249**(8):1159-66.
136. Arevalo JF, Espinoza JV. *Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for chronic central serous chorioretinopathy*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013; **251**(1):403-4.
137. 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.

138. 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.
139. Jalkh AE, Jabbour N, Avila MP, et al. *Retinal pigment epithelium decompensation. I. Clinical features and natural course*. *Ophthalmology*. 1984; **91**(12):1544-8.
140. Ie D, Yannuzzi LA, Spaide RF, et al. *Subretinal exudative deposits in central serous chorioretinopathy*. *Br J Ophthalmol*. 1993; **77**(6):349-53.
141. Nicholson B, Noble J, Forooghian F, et al. *Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment*. *Surv Ophthalmol*. 2013; **58**(2):103-26.
142. Robertson DM. *Argon laser photocoagulation treatment in central serous chorioretinopathy*. *Ophthalmology*. 1986; **93**(7):972-4.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. Smretschnig E, Ansari-Shahrezaei S, Hagen S, et al. *Half-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy*. *Retina*. 2013; **33**(2):316-23.
147. 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.
148. 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.

149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. Colucciello M. *Choroidal neovascularization complicating photodynamic therapy for central serous retinopathy*. Retina. 2006; **26**(2):239-42.
158. 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.

159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. Pang CE, Freund KB. *Pachychoroid neovascularopathy*. Retina. 2015; **35**(1):1-9.
163. 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.
164. Broadhead GK, Chang A. *Intravitreal aflibercept for choroidal neovascularisation complicating chronic central serous chorioretinopathy*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015; **253**(6):979-81.

SEZNAM TABULEK

- Tab. 1 Základní charakteristika souboru a vstupní hodnoty CRT a BCVA
- Tab. 2 Deskriptivní statistika věku a zrakové ostrosti (CRT, BCVA) a statistické porovnání změn sledovaného znaku s hodnotou k baseline (0M).
- Tab. 3 Schématické porovnání zrakové ostrosti (hodnota BCVA) ve skupinách.
- Tab. 4 Hodnoty centrální retinální tloušťky (CRT v mikrometrech) a nejlépe korigované zrakové ostrosti (BCVA v písmenech ETDRS) souboru v jednotlivých časech měření.
- Tab. 5 OCT a OCTA charakteristiky souboru pacientů

SEZNAM GRAFŮ

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

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

PŘÍLOHY

Tabulka – hodnoty centrální retinální tloušťky (CRT v mikrometrech) a nejlépe korigované zrakové ostrosti (BCVA v písmenech ETDRS) souboru v jednotlivých časech měření.

Pacient	Narození	CRT (mí)					BCVA (ETDRS)				
		0M	1M	3M	6M	12M	0M	1M	3M	6M	12M
1	1954	430	423	327	426	404	60	76	75	63	68
2	1958	300	247	264	267	267	80	85	84	84	82
3	1967	325	325	329	324	326	71	81	75	80	81
4	1983	379	230	245	245	252	70	87	90	93	93
5	1958	354	272	265	263	257	72	81	85	85	80
6	1967	390	250	260	374	255	73	80	83	77	85
7	1968	334	308	261	260	262	80	73	80	84	85
8	1972	576	289	288	294	262	75	85	85	85	85
9	1981	301	253	259	267	269	60	68	72	83	82
10	1942	247	256	238	246	242	50	55	58	65	64
11	1955	450	205	193	186	188	56	75	77	78	79
12	1961	448	206	220	224	225	75	76	86	89	90
13	1945	348	280	223	230	228	55	56	58	60	65
14	1960	550	255	262	264	265	70	88	88	89	80
15	1978	313	283	293	381	384	58	55	54	57	57
16	1972	1000	275	265	771	357	70	85	85	65	73
17	1952	359	237	249	248	246	68	77	79	78	79
18	1958	376	383	203	205	206	35	33	35	38	38
19	1958	313	217	222	231	233	68	73	75	80	80
20	1982	340	230	238	240	242	70	78	85	87	83
21	1954	310	191	173	193	277	44	47	46	58	50
22	1966	404	371	364	344	263	70	76	73	69	69
23	1964	257	248	253	247	258	82	85	90	86	87
24	1970	245	250	248	250	251	79	85	85	85	85
25	1975	617	290	253	259	266	68	73	77	84	84
26	1975	377	257	265	268	269	75	83	88	85	88
27	1974	403	284	293	295	293	85	86	90	85	87
28	1962	286	246	393	199	204	56	69	58	80	85
29	1964	393	253	287	272	265	75	82	85	86	85
30	1968	482	330	257	321	376	74	79	84	83	73
31	1968	338	233	251	249	253	71	83	85	85	85
32	1965	397	244	245	248	262	80	83	87	87	89
33	1978	280	242	247	254	254	72	85	85	85	85
34	1940	464	239	240	244	258	71	72	87	83	85
35	1973	326	298	277	282	259	76	80	83	75	85
36	1977	325	263	228	228	331	76	76	95	95	82
37	1969	432	312	320	320	325	78	85	87	92	91
38	1968	377	391	312	311	399	77	85	83	82	75
39	1971	361	277	217	220	224	76	77	78	78	78

40	1964	278	241	250	263	250	68	73	76	72	68
41	1971	272	158	156	162	156	75	79	76	79	79
42	1975	396	261	268	269	266	85	89	88	87	89
43	1966	538	247	250	256	262	72	85	85	85	90
44	1964	360	294	306	311	313	73	84	90	88	90
45	1954	501	266	258	265	262	77	84	85	89	92
46	1978	374	252	259	259	258	85	84	85	85	90
47	1966	328	225	203	203	208	60	70	65	65	68
48	1959	335	236	200	217	264	55	55	58	60	60
49	1963	466	240	248	247	257	55	60	80	80	78
50	1961	276	187	187	191	196	59	56	64	85	84
51	1976	389	236	203	210	212	69	70	72	79	84
52	1942	395	182	166	166	166	66	62	61	65	69
53	1952	310	292	326	222	221	55	46	65	67	71
54	1961	399	255	287	298	279	65	71	71	71	75

OCT a OCTA charakteristiky souboru pacientů

Pacient	Rok narození	Věk	Pohlaví	Oboustranné	Stopa	OM	Atrofie RPE	OS/IS linie	ELM	DRPE	Ablace RPE	12M	Atrofie RPE	OS/IS linie	ELM	DRPE	Ablace RPE	12M	Atrofie RPE	OS/IS linie	ELM	DRPE	CVN	SRT
1	1954	60	F	ano	1500	N	Y	disturbed ++	intact	Y	N	N	Y	disturbed +	intact	Y	N	N	Y	disturbed +	intact	Y	Y (not after rPDT)	Y
2	1958	57	M	ne	2200	Y/discrete	Y/local	disturbed +	disturbed	N/loc	N	N	N	intact	intact	N	N	N	N	intact	intact	N	N	N
3	1967	46	M	ano	2400	Y (1450um)	N	intact	intact	N	N	N	N	intact	intact	N	N	N	N	intact	intact	N	N	N
4	1983	30	M	ne	800	Y/discrete	N	intact	intact	N	N	N	N	intact	intact	N	N	N	N	intact	intact	N	N	N
5	1958	56	M	ne	1000	Y/discrete	N	disturbed +	intact	N	N	N	N	intact	intact	N	N	N	N	intact	intact	N	N	N
6	1967	47	M	ano	1100	Y (518um)	N	disturbed +	disturbed	N	Y	Y	N	disturbed +	disturbed	N	Y	Y	N	disturbed +	disturbed	N	N	N
7	1968	45	M	ne	1200	wavy RPE	N	disturbed +	intact	N	wavy RPE	wavy RPE	N	intact	intact	N	wavy RPE	wavy RPE	N	intact	intact	N	Y/1M post rPDT	N
8	1972	40	M	ano	1700	Y (1300um)	N	disturbed +	intact	N	Y (1300um)	N	N	disturbed +	intact	N	N	N	N	intact	intact	N	N	N
9	1981	32	M	ano	800	N	N	disturbed +	intact	N	N	N	N	disturbed +	intact	N	N	N	N	intact	intact	N	N	N
10	1942	73	M	ano	1200	N	Y	disturbed ++	disturbed	Y	N	N	Y	disturbed ++	disturbed	Y	N	N	Y	disturbed ++	disturbed	Y	Y (not after rPDT)	N
11	1955	58	M	ne	1700	wavy RPE	Y	disturbed +	disturbed	N	wavy RPE	N	N	disturbed +	disturbed	N	wavy RPE	N	N	disturbed +	disturbed	N	Y (not after rPDT)	N
12	1961	54	M	ne	1400 a 800	wavy RPE	Y	disturbed +	disturbed	Y	wavy RPE	N	N	disturbed +	disturbed	N	wavy RPE	N	N	disturbed +	intact	N	Y (not after rPDT)	N
13	1945	69	M	ne	2100	wavy RPE	Y	disturbed ++	disturbed	Y	wavy RPE	wavy RPE	Y	disturbed ++	disturbed	Y	wavy RPE	wavy RPE	Y	disturbed ++	disturbed	Y	Y (not after rPDT)	N
14	1960	52	F	ano	1000	wavy RPE	Y	disturbed +	intact	Y	wavy RPE	wavy RPE	N	disturbed +	intact	Y	wavy RPE	wavy RPE	N	intact	intact	Y	N	N
15	1978	36	M	ano	800	N	Y	disturbed ++	disturbed	Y	N	N	Y	disturbed ++	disturbed	Y	N	N	Y	disturbed ++	disturbed	Y	N	Y
16	1972	39	M	ano	1500	N	Y	disturbed +	disturbed	Y	N	N	Y	disturbed +	disturbed	Y	N	N	Y	disturbed +	disturbed	Y	N	Y
17	1952	62	F	ano	1500	Y (1330um)	N	intact	intact	N	Y (1330um)	N	N	intact	intact	N	N	N	N	intact	intact	N	N	N
18	1958	56	M	ne	1900	wavy RPE	Y	disturbed ++	disturbed	Y	wavy RPE	wavy RPE	Y	disturbed ++	disturbed	Y	wavy RPE	wavy RPE	Y	disturbed ++	disturbed	Y	Y (not after rPDT)	N
19	1958	56	M	ne	1200	wavy RPE	Y	disturbed +	disturbed	Y	wavy RPE	N	N	disturbed +	disturbed	Y	wavy RPE	N	N	disturbed +	intact	Y	Y (not after rPDT)	N
20	1982	32	M	ne	1000	N	N	disturbed +	intact	N	N	N	N	disturbed +	intact	N	N	N	N	disturbed +	intact	N	N	N
21	1954	60	M	ne	1700	wavy RPE	Y	disturbed ++	disturbed	Y	wavy RPE	wavy RPE	Y	disturbed ++	disturbed	Y	wavy RPE	wavy RPE	Y	disturbed ++	disturbed	Y	Y (not after rPDT)	N
22	1966	46	M	ano	800	N	Y	disturbed ++	disturbed	Y	N	N	Y	disturbed ++	disturbed	Y	N	N	Y	disturbed ++	disturbed	Y	Y	N
23	1964	50	M	ano	1800	N	Y	disturbed +	disturbed	Y	N	N	Y	disturbed +	disturbed	Y	N	N	Y	disturbed +	disturbed	Y	N	N
24	1970	43	M	ano	1900	N	Y	disturbed +	disturbed	Y	N	N	Y	disturbed +	disturbed	Y	N	N	Y	disturbed +	disturbed	Y	N	N
25	1975	41	M	ano	2800 a 1200	Y (2000um)	N	intact	intact	N	Y (2000um)	N	N	intact	intact	N	N	N	N	intact	intact	N	N	N
26	1975	41	M	ano	1200	Y (1140um)	N	intact	intact	N	Y (1140um)	N	N	intact	intact	N	N	N	N	intact	intact	N	N	N
27	1974	42	M	ne	800	N	N	disturbed +	intact	N	N	N	N	disturbed +	intact	N	N	N	N	disturbed +	intact	N	N	N
28	1962	51	M	ano	1800 a 1500	wavy RPE	Y	disturbed ++	disturbed	Y	wavy RPE	wavy RPE	Y	disturbed ++	disturbed	Y	wavy RPE	wavy RPE	Y	disturbed ++	disturbed	Y	Y (not after rPDT)	N
29	1964	49	M	ne	800	N	N	disturbed +	disturbed	N	N	N	N	disturbed +	disturbed	N	N	N	N	disturbed +	intact	N	N	N
30	1968	48	M	ne	1000	wavy RPE	Y	disturbed ++	disturbed	Y	wavy RPE	wavy RPE	Y	disturbed ++	disturbed	Y	wavy RPE	wavy RPE	Y	disturbed ++	intact	Y	N	N
31	1968	48	F	ano	1500	Y (1050um)	N	disturbed +	intact	N	Y (1050um)	N	N	disturbed +	intact	N	N	N	N	intact	intact	N	N	N
32	1965	50	F	ne	1800	wavy RPE	Y	disturbed +	disturbed	Y	wavy RPE	wavy RPE	Y	disturbed +	disturbed	Y	wavy RPE	wavy RPE	Y	disturbed +	intact	Y	Y (not after rPDT)	Y
33	1978	39	M	ne	800	Y (600um)	N	intact	intact	N	N	N	N	intact	intact	N	N	N	N	intact	intact	N	N	N
34	1940	74	F	ano	2600 a 850	wavy RPE	Y	disturbed +	disturbed	Y	wavy RPE	wavy RPE	Y	disturbed +	disturbed	N/loc	wavy RPE	wavy RPE	Y	intact	intact	N	Y (not after rPDT)	N
35	1973	42	M	ne	800	N	N	disturbed +	intact	N	N	N	N	disturbed +	intact	N	N	N	N	disturbed +	intact	N	N	N
36	1977	39	M	ne	1150	N	N	disturbed +	intact	N	N	N	N	disturbed +	intact	N	N	N	N	disturbed +	intact	N	N	N
37	1969	48	M	ne	1000	wavy RPE	N	disturbed +	intact	N	wavy RPE	N	N	disturbed +	intact	N	N	N	N	intact	intact	N	N	N

38	1968	49	M	ano	800	wavy RPE	N	disturbed +	disturbed	N	N	Y	disturbed	disturbed	N	N	N
39	1971	45	M	ne	1750	N	Y	disturbed +	disturbed	Y	N	Y/loc	disturbed	intact	Y	N	N
40	1964	53	M	ano	1250	wavy RPE	Y	disturbed +	disturbed	Y	N	Y	disturbed	disturbed	Y	N	Y/1M post rPDT
41	1971	45	M	ne	1300	N	Y	disturbed +	disturbed	Y	N	Y	disturbed	disturbed	Y	N	N
42	1975	42	M	ano	1500	Y (1170um)	N	intact	intact	N	N	N/irr	intact	intact	N	N	N
43	1966	51	M	ne	1400	wavy RPE	N	disturbed +	intact	N	N	Y	disturbed	intact	N	N	N
44	1964	52	F	ne	1300 a 1300	wavy RPE	Y	disturbed +	intact	Y	N	Y	intact	intact	Y	N	Y (not after rPDT)
45	1954	66	M	ne	800 a 800	N	N	disturbed +	intact	N	N	N	intact	intact	N	N	N
46	1978	38	M	ano	800	N	N	disturbed +	intact	N	N	N	intact	intact	N	N	N
47	1966	51	F	ne	1450	N	Y	disturbed +	disturbed	Y	N	Y	disturbed	disturbed	Y	N	N
48	1959	58	M	ne	1500 a 1750	wavy RPE	Y	disturbed +	disturbed	Y	N	Y	disturbed	disturbed	Y	N	Y (not after rPDT)
49	1963	54	F	ano	1100	wavy RPE	N	disturbed +	intact	N	N	N	intact	intact	N	N	Y (not after rPDT)
50	1961	55	M	ne	1150	N	Y	disturbed ++	disturbed	Y	N	Y	disturbed	intact	Y	N	N
51	1976	41	M	ne	1000 a 2000	N	N	disturbed +	intact	N	N	N	intact	intact	N	N	N
52	1942	75	F	ne	2000	wavy RPE	Y	disturbed +	disturbed	Y	N	Y	disturbed	disturbed	Y	N	Y (not after rPDT)
53	1952	64	F	ne	1750	wavy RPE	Y	disturbed ++	disturbed	Y	N	Y	disturbed	disturbed	Y	N	Y (not after rPDT)
54	1961	55	F	ano	1900	wavy RPE	Y	disturbed +	intact	Y	N	Y	disturbed	intact	Y	N	Y (not after rPDT)