

Univerzita Karlova v Praze

3. lékařská fakulta

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Prevence makulární degenerace podmíněné věkem
(Prevention of age related macular degeneration)

Jitka Mudrychová

Magisterský studijní program
Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

2006

Prohlašuji, že předkládanou magisterskou práci jsem vypracovala samostatně a použila jsem pramenů , které cituji a uvádím v příloženém seznamu odborné literatury.

V Praze 2006

Mudry Borod Jitka

Ráda bych touto cestou poděkovala plk.doc.Mudr. Jiřímu Paštovi, Csc. za ochotu ,vstřícnost a odborné vedení při přípravě mé práce.

Obsah

1. Úvod
2. Souhrn (Summary)
3. Charakteristika a etiologie onemocnění
4. Rizikové faktory a rané stadium nemoci
5. Rozdělení ARMD
 - 5.1 Suchá (atrofická) forma
 - 5.2 Vlhká (exsudativní) forma
 - 5.2.1. Klasifikace membrán dle FAG vlhké formy ARMD
 - 5.2.2. Typy CNV
6. Diagnostika ARMD
 - 6.1. Základní oftalmologická vyšetření
 - 6.1.1. Biomikroskopická oftalmoskope
 - 6.1.2. Fotografické vyšetření
 - 6.2. Kontrastní zobrazovací techniky
 - 6.2.1. Fluorescenční angiografie
 - 6.2.2. Indiocyantinová angiografie
 - 6.2.3. Ultrazvuková sonografie
 - 6.2.4. Optická koherentní tomografie
7. Terapie
 - 7.1. Terapie suché formy ARMD
 - 7.2. Terapie vlhké formy ARMD

- 7.2.1. Argonová laserová fotokoagulace
- 7.2.2. Fotodynamická terapie
- 7.2.3. Transpupilární termoterapie
- 7.2.4. Vitreoretinální chirurgie
- 7.2.5. Transplantace pigmentových buněk
- 7.2.6. Translokace sítnice
- 7.2.7. Alternativní minimálně invazivní chirurgické přístupy

8. Závěr

9. Seznam zkratk

10. Seznam použité literatury

11. Seznam příloh

12. Přílohy

1. ÚVOD

ARMD - věkem podmíněná degenerace makuly (degeneratio maculae luteae senilis) je ve vyspělých zemích nejčastější příčinou praktické (centrální, funkční) slepoty u osob starších 60 let a její prevalence se prodlužuje s délkou života. Je to onemocnění, které velice zasahuje do kvality jejich života, nezávislosti a limituje je v sociálním kontaktu, který je právě pro tento věk tak důležitý.

Proto se v této práci věnuji podstatě patologických dějů , klinickým důsledkům, možnosti léčby a hlavně možnosti prevence tohoto onemocnění, což by byla nejefektivnější terapie. Protože ARMD je onemocnění nejasné etiologie a diagnostikuje se v určité (většinou již hodně pokročilé) fázi onemocnění, je logické, že se všechny snahy soustředí právě na nalezení příčiny a určitou prevenci ARMD, neboť se toto onemocnění stává i velkým ekonomickým problémem mnoha zemí. Je zde snaha o sestavení určitých protokolů (postupů) v přístupu k léčbě a prevenci makulární degenerace. Dosavadní léčba se prakticky omezuje na stabilizaci (zastavení progresu) a zabránění relapsů choroby. Proto je zásadní zabývat se možností ovlivnění nemoci již v počátku.

2. Souhrn

Cílem této práce je snaha o souhrn dosavadních poznatků o patologii, diagnostice, klinických projevech a možnostech terapie a prevence ARMD. ARMD je devastující onemocnění, které způsobuje ve svém důsledku funkční (centrální) slepotu, kdy postižení jsou v konečné fázi nemoci omezeni v sociálním kontaktu s okolím (nerozpoznají tváře, nemohou číst a řídit) a velice zasahují do kvality jejich životů a nezávislosti.

Příčina ARMD je neznámá, ale uvažuje se o multifaktoriální příčině, což znamená, že je zde účast genetické predispozice a vnějších (nespecifických) faktorů (vlivů). K těmto faktorům se řadí např. kouření, UV záření, hypertenze – což nám může pomoci při určité prevenci nemoci.

ARMD můžeme rozdělit na suchou a vlhkou formu. Toto rozdělení respektuje rozdílné klinické projevy a rozdílnou terapii u obou forem. Obě formy mají na počátku onemocnění stejný charakteristický nález bodových usazenin, tzv. drúz pod pigmentoepitelem. Suchá forma – jde o vystupňovaný proces zániku kapilár v choriokapilaris, oftalmoskopicky – zvětšujícími se defekty pigmentového epitelu (atrofická ložiska). Dochází k pozvolnému poklesu zrakové ostrosti (progresi). Je špatně terapeuticky ovlivnitelná a může přejít ve vlhkou formu ARMD. Vlhká forma – u ní se kombinuje zánik kapilár v choriokapilaris s jejich proliferací přes defekty Bruchovy membrány pod pigmentový epitel a do subretinálního prostoru. Onemocnění začíná metamorfopsiemi, po nichž záhy následuje výrazné a nezřídka i náhlé (skokové) snížení zrakové ostrosti s pozitivním centrálním skotomem. Na ní se také zaměřují terapeutické úsilí, protože zatím neumíme ovlivnit podstatu, ale jen následky patologického procesu a zpomalit progresi.

ARMD se diagnostikuje pomocí základních oftalmologických vyšetření – přímá a nepřímá oftalmoskopie, biomikroskopie a kontrastních zobrazovacích metod: FAG, ICG, OCT.

Rozdělení na 2 formy je důležité i pro terapii. U suché formy se snažíme většinou o jakousi farmakologickou podporu (podávají se antioxidanty, minerály), můžeme zmínit i u vysoce rizikových drúz preventivní laserkoagulaci, IMT – implantace miniaturizovaného nitroočního teleskopu. U vlhké formy se používají různé druhy terapie jako: argonová laser fotokoagulace, fotodynamická terapie, transpupilární termoterapie (TTT), chirurgické metody – vitreoretinální chirurgie, transplantace pigmentových buněk, makulární translokace, intravitreální aplikace kortikoidů (triamcinolon). Nyní vkládají nové studie velké naděje do intravitreální nebo retrobulbární aplikace anti-VEGF.

Summary

The main effort of my diploma work is to sum up complex of contemporary knowledges in the spheres (lines) of pathology, diagnostics, clinical symptoms as well as in therapy and prophylaxis possibilities of ARMD. ARMD belongs among hazardous diseases(devastating), that brings about in it's sequel functional (central) amaurosis (blindness). In the last stage of this disease affected people are limited in their social contacts as well as in contacts with their social environs (they are not able to recognize faces, to drive or to read) and the ARMD influences afflicts fundamentally their life quality and simultaneously their independence.

Till this time we don't know, what is the causation of ARMD disease, but the most probable considerations is, that is caused by multi-factors genesis, it means, that one factor is created by genetic predisposition in combination with a lot of external, not yet exact specified influences. Among them are for example smoking, ultraviolet interference, hypertension. Consequential identification and recognition of all individual factors can contribute to prophylaxis.

There are two main types of ARMD disease – the dry one and the wet one. This classification respects different clinical symptoms and treatment method's. Both types of ARMD disease are manifested in the first stage by identical characteristic findings of drusen below pigmentepithelium. The dry type – is noted for increased and intensified process of capillary involution in choriocapillaris, opthalmoscopic – manifested by increasing defects of pigmentepithelium (atrophic niduses). It conduces to insidious decline of visual acuity, it's difficult treated through various therapeutical method's and could also convert into wet type. The wet type is characterised through combination of capillary involution together with proliferation defects of Bruch's membrane below pigmentepithelium and inside subretinal spatium. The first stage of disease starts with metamorphosias and it's subsequently and quickly followed by pronounced and not unfrequently by sudden depression of visual acuity with positive central scotoma. On depression of visual acuity are concentrated all therapeutical efforts, because in nowadays stage we are not able to influence the substance, but only aftereffects of pathological processes and to slow down progression.

ARMD disease is diagnosticated through elementary opthalmologic examination method's – direct and non – direct opthalmoscopy, biomicroscopy and method's based on contrast visual recognition like FAG, ICG, OCT.

For the therapy is also very important to distinguish between two types of ARMD. For dry type we are trying to use some kind of pharmacological support (administration of antioxidants and minerals) and for highly precarious spot – deposits we use laser coagulation, or IMT. For the wet one type we may apply various kinds of therapy: photocoagulation using argon laser, photodynamic therapy, transpupillary thermotherapy, surgical methods – vitreoretinal surgery, transplantation of pigmentophores, macullary translocation, intravitreal and retrobulbar application of corticoids (triamcinolon). Most promising expectations according to new research study reports in this field are awaited from using of intravitreal application of anti – VEGF.

3. Charakteristika a etiologie onemocnění

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD, ARMD)

Macula lutea (žlutá skvrna), oblast sítnice, má stejně jako ostatní části sítnice v hlubokých vrstvách smyslové buňky (fotoreceptory). Dopadne-li na fotoreceptor světlo, vyšle signál přes nervové buňky a jejich vlákna do mozku. Ten z mnoha signálů sestavuje obraz. Fotoreceptory jsou vyživovány cévami z cévnatky, mezi nimi je vrstva pigmentových buněk (RPE), která kontroluje transport látek. Macula lutea, resp. foveola (centrum-střed žluté skvrny) je místem zrakové ostrosti.

Při makulární degeneraci podmíněné věkem je narušena látková výměna mezi RPE a fotoreceptory v makule. Buňky ztrácejí funkci a hynou, ostrost vidění se zhoršuje. Zánik kapilár v choriokapilaris je přirozeným projevem stárnutí. U senilní makulární degenerace je tento involuční proces v oblasti makuly vystupňován. Velice důležité je, že nevede k úplné slepotě! Zůstává zachováno vidění mimo makulu, tzv. mimomakulární vidění (excentrické), které lze cvičit v programech reedukace zraku.

Rychlost postupu nemoci závisí na tom, o kterou formu onemocnění se jedná. Existuje suchá forma VPMD nebo vlhká forma (exsudativní) forma VPMD.

Etiologie

ARMD je onemocnění neznámé etiologie. Uvažuje se však o roli volných radikálů hrajících důležitou roli při vzniku ARMD (free radical model). V normální retině mají RPE buňky mnoho funkcí: provádí výměnu živin mezi receptory a choroideou, regeneraci fotopigmentu atd.. RPE buňky také zpracovávají a recyklují materiál fagocytovaný vnějšími segmenty receptorů (toto není proces identický s regenerací fotopigmentu, který také probíhá v RPE buňkách). Tyto procesy se během stárnutí zpomalují. RPE buňky mohou být ničeny volnými radikály, produkovanými při různých procesech v těle (např. účinky modrého světla, UV záření) a dochází tak k selhání odklízecí (čistící) funkce. Volné radikály ničí také membrány vnějších segmentů receptorů, tento abnormální materiál je těžké zpracovat (recyklovat) a dochází k jeho difusnímu ukládání v Bruchově membráně - v její vnitřní části, mezi bazální membránou a vnitřní kolagenní vrstvou (vznik drúz). Ukládání materiálu vede k vážnutí výměny živin, tkáňové ischémii a buněčné smrti.

Na druhé straně existují protektivní mechanismy retiny – antioxidanty = molekuly vázající volné radikály. Patří sem vitaminy nalezené v retině – vit. C, E, karotenoidy – lutein, zeaxanthin a další jako je: melanin, glutathion a antioxidační enzymy jako superoxid dismutasa a katalasa. [1,2]

4. Rizikové faktory a rané stadium nemoci

Rizikové faktory

Přestože příčiny VPMD jsou stále neznámé, ví se, že největší roli hraje stáří – přichází v 6.-7. dekadě, může se však projevit i dříve. Jedno oko bývá dříve a/nebo více postiženo. Onemocnění postihuje 5-10 % lidí ve věku 65 až 75 let a 20-30 % lidí nad 75 let (údaje se vztahují na západní průmyslové země a kolísají v závislosti na průzkumu a definici). Tudíž je velmi častou příčinou praktické slepoty a představuje závažný zdravotní problém. Mezi další rizikové faktory patří bílá barva pleti, onemocnění postihuje více ženy než muže (uvádí se až 2x častěji), výskyt VPMD v rodině, nemoci krevního oběhu (např. vysoký krevní tlak), kouření, dlouholetá zátěž světlem (např. při práci v přírodě, na volném slunci), nedostatek antioxidantů (např. vit. C, vit. E, beta karoten, selen). [2,3]

Rané stadium nemoci

V raném stadiu se u obou forem objevují žlutavé bodové usazeniny pod pigmentoepitelem, tzv. drúzy. Jsou již klinicky detekovatelné a asymptomatické. Liší se v počtu, velikosti, stupni elevace a stavu změn v RPE. Jsou zřídka klinicky detekovány před 45. rokem věku, ale jsou už více časté mezi 45. – 60. rokem. A s věkem roste počet i velikost drúz. [2], [Obr.č.3] Rozeznává se základních 5 typů drúz :

- tvrdé – malé, oválné, žluto – bílé tečky, které jsou asociovány s lokální dysfunkcí RPE. Postižení s tvrdými drúzami jsou ve zvýšeném riziku následujícího vývoje ztráty zraku z ložiskové atrofie. Tvrdé drúzy jsou tedy asociovány se suchou formou ARMD. U FAG se tak označují drúzy menší než 64 mikrometrů.
- měkké – větší, s nepřesně ohraničenými okraji, mohou se zvětšovat. Jsou asociovány s difusní dysfunkcí RPE a tím jsou ve zvýšeném riziku vývoje exsudativní formy ARMD. Větší než 64 mikrometrů (FAG).
- smíšené – přítomnost obou forem (měkkých i tvrdých) drúz.
- nodulární – nespočetné, malé, stejně velké (uniformní), oválné subretinální léze. Jsou mnohem častěji detekovány u mladších pacientů a lépe se identifikují FAG než klasickými metodami.
- kalcifikované – jakýkoli předchozí typ může v tento vyústit, tyto drúzy jsou výsledkem dystrofické kalcifikace.

5. Rozdělení VPMD

VPMD se dělí na 2 typy: suchá forma a vlhká (exsudativní) forma.

5.1. Suchá (atrofická) forma

Jde o častější formu (asi 90 %), kdy nemocní si stěžují na pozvolný pokles ZO. Zpočátku se projevuje především při čtení a drobnými skotomy při vyšetření na Amslerově mřížce.[Obr.č.2] Později centrálním skotomem a praktickou slepotou. Průběh nemoci trvá zpravidla mnoho let. Není však vyloučen přechod do vlhké formy VPMD. Oftalmoskopický nález je charakterizován defekty pigmentového epitelu, které se vývojem onemocnění zvětšují a vytvářejí až ostře ohraničené atrofické ložisko s prosvítajícími choroidálními cévami – atrophía areolaris. [Obr.č.4] Dosud neznáme efektivní terapii.[1,2]

5.2. Vlhká (exsudativní) forma

Představuje asi 10 % případů. Je ale daleko závažnější než suchá forma VPMD. Vyskytuje se izolovaně nebo v souvislosti se suchou formou ARMD. Onemocnění začíná metamorfopsiemi (zkrivené vidění – přímky se zdají zvlněné, písmena zprohýbané), po nichž většinou záhy následuje výrazné snížení ZO s pozitivním centrálním skotomem.[Obr.č.1] Ostrost vidění se může rapidně zhoršovat, ale také zase pomalu zlepšovat (díky otoku sítnice, shromažďování tekutiny a krvácení). U vlhké formy se kombinuje zánik kapilár v choriokapilaris (degenerativní proces) s jejich proliferací přes defekty Bruchovy membrány pod RPE a do subretinálního prostoru (CNV – choroidální neovaskularizace) a to stimuluje zánětlivou fibroplastickou reakci tkáně, která je odpovědná za vývoj fibrovaskulární jizvy.[Obr.č.15] Stimuly ke vzniku patologické CNV jsou nejasné. Obraz typu CNV závisí, kromě jiných faktorů, také na charakteru léze Bruchovy membrány. Výživné cévy mohou být lokalizovány v centru nebo na okraji neovaskulárního komplexu. Proliferace cév však může být nepravidelná, z více zdrojů a různého vzhledu. Tím se vytváří různorodý obraz fibrovaskulární tkáně, s různou expresí projevů, jako je exsudace, serózní ablace RPE a sítnice, fibrovaskulární elevace RPE, hemoragické odchlípení RPE a sítnice.[Obr.č.5,10] Plně vyvinutá vlhká forma je charakterizována neovaskulární membránou mezi cévnatkou, RPE a neuroretinou a disciformní lézí makuly (degeneratio disciformis maculae luteae Kuhnt-Junins). Exsudát bohatý na bílkovinu a krevní výrony často překrývají neovaskulární membránu, kterou lze prokázat jen na fluoroangiogramech. [1,2]

5.2.1. Klasifikace membrán dle FAG vlhké formy ARMD

Dle FAG jsou membrány klasifikovány dle vzdálenosti od centra foveolární vaskulární zóny (FAZ) na:

- 1) Extrafoveální – více než 200 mikrometrů od centra FAZ
- 2) Subfoveální – pod foveolou (zasahující do centra)
- 3) Juxtafoveální – blíže než 200 mikrometrů od centra, ale nezasahující centrum

Organizace subretinálního exsudátu a opakujících se výronů mohou vytvořit až obraz prominujícího se pseudotumoru. Jindy jizvící proces končí atrofickou jizvou zaujímající celou makulu. Komplikací rozsáhlého krevního výronu pod sítnicí může být průnik výronu do sklivce (hemoftalmus). [2]

5.2.2. Typy CNV

Důležitá je lokalizace CNV ve vztahu k RPE. Gass rozlišil typ I CNV, který se rozvíjí v prostoru pod RPE a typ II CNV, jehož maximální část je lokalizovaná do subretinálního prostoru, tedy mezi neuroepitel a RPE. [Obr.č. 6,7,8,9] Přírozeným průběhem reakce RPE na neovaskularizaci je hyperproliferace pigmentových buněk v okolí ložiska, která se klinicky a angiograficky projevuje jako tmavý prstenec kolem neovaskulární membrány. Při dalším vývoji CNV tento fenomén postupně ustupuje výraznějším projevům CNV, především krvácení a exsudaci. Rozdělení neovaskulárních membrán na typ I a II má i klinický dopad na chirurgické řešení – extrakci CNV. U typu I, kde membrána leží pod RPE, se většinou současně s membránou extrahuje menší nebo větší část RPE bezprostředně související s patologií. Zatímco typ II, ležící větší částí nad RPE, bývá ve spojení s menší traumatizací.[12,13]

6. Diagnostika ARMD

Vzhledem k tomu, že onemocnění VPMD nelze zcela vyléčit, záleží zejména na prevenci a včasném rozpoznání nemoci. S přibývajícím věkem by měly být samozřejmostí pravidelné oční kontroly. Už malá ztráta ostrosti vidění může ukazovat na počínající VPMD. Prvotním varovným signálem může být zvýšená citlivost na světlo. Následovně se zhorší zrak tak, že se hůře čte nebo vidí nejasná a rozmazaná místa. Nejdříve chybí jednotlivá písmena, ale s postupujícím časem je rozmazaná oblast stále větší. V pokročilém stádiu už nerozeznáte rysy tváře. Jsou vidět pouze obrysy a kontrasty, může dojít až ke slepotě.

6.1. Základní oftalmologická vyšetření

Přímá a nepřímá oftalmoskopie nebo biomikroskopie – jsou postačující pouze pro základní diagnózu subretinální neovaskularizace. Spolehlivá diferenciací jednotlivých typů CNV, velikost membrány a lokalizační zhodnocení, je možná pouze na základě konfrontace základních oftalmologických vyšetření s kontrastními zobrazovacími technikami, tj. fluorescenční angiografie (FAG), indocyaninová angiografie (ICG) a dalších pomocných technik, kterými sonografie (UZ) a nověji optická koherentní tomografie (OCT).

6.1.1. Biomikroskopická oftalmoskopie

Biomikroskopické vyšetření štěrbinovou lampou pomocí kontaktní čočky je u pacientů s VPMD přínosnou vyšetřovací metodou. Získaný obraz je kvalitní, kontrastní, širokouhlý, dostatečně zvětšený a prostorový, a to i při poměrně výrazných zákalech optických médií. Kontaktní čočka zamezuje mrkání a do velké míry i pohybům oka nespolupracujících pacientů.

6.1.2. Fotografické vyšetření

V rámci vyšetření očního pozadí u VPMD je pro dokumentaci a sledování vývoje onemocnění vhodné fotografické vyšetření. Digitální zobrazovací systémy disponují možností počítačové analýzy, a tím i srovnání různých nálezů na očním pozadí daného oka při dispenzarizaci, a jejich ukládání na záznamová média.

6.2. Kontrastní zobrazovací techniky

6.2.1. Fluorescenční angiografie

FAG má rozhodující význam pro klasifikaci projevů, forem a stadií VPMD, včetně volby její léčby. FAG je indikována na základě biomikroskopického vyšetření. Indikace: potvrzení vlhké formy VPMD a CNV, zvážení možnosti indikace její léčby, upřesnění místa léčby, sledování efektivity léčby a relapsů onemocnění. U pacientů se suchou formou VPMD se FAG obecně neprovádí.

FAG vykazuje širokou škálu obrazů. V zásadě umožňuje rozlišit formu klasickou a okultní. Rozlišení na tyto dvě formy je zásadní i přes fakt, že většinou existují přechodové formy, které obsahují určité procento formy druhé. Pro potřeby léčby se někdy uvádějí 3 základní skupiny, diagnostikované na základě FAG:

- převážně klasická forma (obsahující více jak 50% klasické formy)
- minimálně klasická (obsahuje méně jak 50% klasické formy)
- no classic forma (bez účasti klasické formy)

Pro základní rozlišení typu membrány a pro praktické potřeby stále přetrvává členění ne klasickou a okultní formu.

Klasická CNV (tvoří jí převážně typ II CNV) je charakterizována: jasnou, dobře ohraničenou oblastí hyperfluorescence v časné arteriální fázi. Významné je prosakování kontrastní látky v pozdních venózních fázích, kdy kontrastní látka pronikne do subretinálních prostorů a posléze překrývá hranice původní hyperfluorescence. Závažným znakem je vizualizace nevaskulárních cév v časné arteriální fázi angiogramu.

Okultní CNV (tvořena převážně typem I CNV) není jasně homogenní skupinou. Její projevy jsou variabilnější. V zásadě se podle angiografického obrazu dělí na 2 typy. První typ, tzv. membránový (fibrovascular pigment epithelial detachment – FVPED), je typický nepravidelnou elevací RPE, tečkovanou a skvrnitou hyperfluorescencí. V pozdní fázi přetrvává dlouho fluorescence fibrovaskulárního ložiska, částečně blokována nad ložiskem ležícím RPE. Druhý typ, tzv. seriózní, je ve spojení se seriózním odchlípením pigmentového epitelu (PED) a je charakterizován difúzním prosakováním seriózní tekutiny z neurčeného zdroje. Obrazu FAG odpovídá prosakování kontrastní látky v pozdních venózních fázích a není jasně vyjádřena CNV nebo FVPED. Mnoho studií posledních let prokázalo, že FAG odhaluje jen vrchní část CNV. Výhodná je pro posouzení a diagnostiku klasických forem. CNV s převážnou lokalizací v subRPE prostoru a hlubších vrstvách se znázorní jen orientačně.[12,13]

6.2.2. Indocyaninová angiografie

ICG zobrazuje hlavně choroidální cévní řečiště a využívá se pro rozlišení okultních forem. Je to technika schopná odhalit oblasti neovaskularizace tam, kde FAG selhala. Prokazuje u řady původních klasických forem přítomnost okultní porce CNV, jejich nutritivní cévy a retinohoroidální anastomózy (RCA). Objevují se 2 typické projevy. První je intenzivní ohraničená ložisková fluorescence, tzv. focal hot spot, druhý je podstatně širší plošná fluorescence, tzv. plaque, znázorňující síť neovaskulárních cév. Hot spot představuje aktivní část membrány a je méně příznivým faktorem, zatímco plaque reprezentuje klidovější formu – tenkou vrstvu fibrovaskulární sítě v prostoru pod RPE. Plaque z prognostického hlediska příznivějším faktorem, s perspektivou spíše pomalejší progresu nálezu. Lépe než klasická ICG znázorňuje patologii v choroidei a subretinálním prostoru high-speed ICG (HS ICG). Klasická ICG snímá změnu fluorescence každých 15-20 sekund, HS ICG skenuje vývoj angiogramu s frekvencí 12 snímků/s. HS ICG je v současné době jedinou technikou, která je schopna detailně zachytit normální a abnormální plnění choroidey.[12,13]

6.2.3. Ultrazvuková sonografie

S rozvojem OCT techniky ustoupila role sonografie do pozadí. Nyní se uplatní prakticky jen při diagnostice pokročilých forem, hlavně u tzv. maligních forem. Její přínos přetrvává pro diagnostiku hrubších forem CNV (pseudotumor) k odlišení od nádorové etiologie.

6.2.4. Optická koherentní tomografie

Je neinvazivní, nekontaktní zobrazovací technika, pracující na principu odlišné reflektivity retinálních a subretinálních tkání. Místo UZ používá infračervené záření a při vyšetření zadního pólu oka má vyšší rozlišovací schopnost. Axiální rozlišení je na sítnici kolem 8 mikrometrů. OCT doplňuje standardně používané metody. Jako pomocná vyšetřovací technologie umožňuje blíže poznat podstatu chorobného procesu, ale nemůže tyto metody nahradit.[12,13,14]

7.2.4. Vitreoretinální chirurgie

Obecná indikační kritéria pro chirurgickou extrakci v současné době zahrnují: definovaná subfoveolární neovaskulární membrána, nejlépe s jasným ohraničením, vizus 6/60 a horší. Velikost membrány není limitována, neměla by však být příliš velká – tzn. více jak 3,5 PD. Uznávanou technikou je modifikace původní Thomasovy techniky malé retinotomie. Operační postup zahrnuje třícestnou pars plana vitrektomii (kompletní odstranění sklivce) bez použití cerkláže. Místo retinotomie je voleno s ohledem na :

- nejlepší přístup k aktivnímu centru membrány
- lokalizaci serózního odchlípení sítnice k minimalizaci poškození neporušeného RPE
- co nejmenší narušení nervových vláken a zorného pole
- cévní architekturu sítnice

K usnadnění extrakce CNV, obzvláště je-li přítomná maskující hemoragie nad a kolem membrány, je někdy nutná 4. sklerotomie a přístup z inferotemporální strany. Spontánní uzávěr retinotomie je bez komplikací, laserkoagulace místo retinotomie je vyhrazena jen pro situaci operačního roztržení retinotomie při extrakci nadměrné a málo elastické membrány, nebo při přehlédnutí patologických fixací, jejichž tah retinotomii při extrakci rozšíří. Musí se použít dočasná nitrooční tamponáda (plynová – směs 30 % SF6 nebo déletrvající 10 % C3F8), která vyplní sklivcový prostor z cca 80 % a je doporučeno polohování tváří dolů po dobu vstřebávání tamponády (2-3 týdny).

Komplikace:

- krvácení do subretinálního prostoru během extrakce CNV (20 % operací) – není však příliš významná
- časná pooperační (do 3 měsíců)- zvýšení nitroočního tlaku, krvácení do subretinálního prostoru, katarakta, odchlípení sítnice
- pozdní (po 3 měsících) – patří mezi nejzávažnější komplikace – recidivy a atrofie RPE a choroidey . Recidivy u okulárních forem vznikají přibližně dvakrát častěji než u klasických forem. Jejich terapie závisí na typu recidivy – u drobných incipientních neovaskularizací se používá laserkoagulace, u pokročilejších forem je preferována transpupilární termoterapie. Atrofie se projeví většinou kolem 6. – 12. měsíce a terapeuticky je prakticky neovlivnitelná.

7.2.5. Transplantace pigmentových buněk

Snaha o náhradu odstraněných buněk RPE, vede k pokusům o transplantaci pigmentových buněk buď RPE, nebo pigmentových buněk duhovky do subretinálního prostoru bezprostředně po extrakci membrány. Tyto metody však mají řadu komplikací jako je rejekce pigmentových transplantátů a omezené funkce transplantátů. Tato metoda je stále předmětem klinické studie.

7.2.6. Translokace sítnice

Další metoda náhrady RPE ztraceného během extrakce CNV nad oblast s nepoškozeným pigmentovým epitelem. Tyto techniky jsou zatím prováděné v rámci randomizovaných klinických studií. V současné době jsou prezentované 2 základní operační techniky:

1. 360stupňová retinotomie a totální rotace sítnice, je téměř pravidelně spojena s mnoha pooperačními komplikacemi, vyplývající ze závažnosti operace i samotného základního onemocnění
2. limitovaná retinální rotace, kde je posunu dosaženo po sklerálním zkrácení (technika dle Kasuyuki Imaia a Fujikada) nebo nařazení (technika dle de Juana). Udává se menší množství komplikací, ale také velice úzké spektrum využití. Mnozí chirurgové pro četné komplikace tuto metodu zcela odmítají.[11,12,13]

7.2.7 Alternativní – minimálně invazivní chirurgické přístupy

Intravitreální či retrobulbární aplikace kortikoidů (triamcinolon 4 mg, Anecortav acetát – Retaane 15 mg) a anti VEGF faktorů (anti VEGF aptamer – Macugen). První studie ukazují, že tyto látky mohou zabránit rozvoji (prevence) neovaskularizace (inhibice angiogeneze) a tvorbě CNV. Existují již minimálně invazivní chirurgické systémy pro aplikaci depotních kortikoidů a anti VEGF. Pomalé uvolňování látek umožňuje dosažení účinné koncentrace v cílové tkáni lépe, než opakovaná jednorázová podání. Sem patří např. biodegradabilní implantát Posurdex (tyčinka 1 mm dlouhá s dexamethasonem, doba účinku 3 – 6 měsíců), helical implant s triamcinolonem (doba účinku až 12 měsíců). U různých očních chorob spojených s neovaskularizací a hyperpermeabilitou hraje kauzální úlohu cévní endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor, VEGF). Za choroidální neovaskularizaci je zodpovědná izoforma $_{165}$ VEGF. Tento hlavní endoteliální růstový faktor, specifický mitogen pro cévní endotelové buňky, je secernován buňkami pigmentového epitelu sítnice a po své vazbě na hlavní VEGF receptor na endoteliích, VEGFR-2, selektivně stimuluje růst endoteliálních buněk a cévní permeabilitu. V letech 2002–2005 probíhala na 117 výzkumných pracovištích v USA, Kanadě, v Evropě, Izraeli, Austrálii a Jižní Americe mezinárodní prospektivní randomizovaná dvojité zaslepená multicentrická kontrolovaná klinická studie se širokými vstupními kritérii. Do studie bylo zařazeno 1 208 pacientů starších 50 let se subfoveolární choroidální neovaskularizací a zrakovou ostrostí od 0,5 do 0,06. Podle angiografického typu byly neovaskularizace tradičně klasifikovány jako predominantně klasické, minimálně klasické a okultní. Studie probíhala u všech těchto typů neovaskularizace. Pacienti byli randomizováni pro léčbu buď placebem, nebo intravitreální injekcí pegaptanibu, podávanou každých 6 týdnů.

Pegaptanib byl podáván v dávkách 0,3 mg, 1 mg a 3 mg. Během prvního roku, ke kterému se vztahují uvedené výsledky, bylo pacientům podáno 9 injekcí. Aktivní léčbu pegaptanibem podstoupilo přibližně 75 % pacientů, avšak alespoň jednu dávku léku obdrželo 1 190 pacientů a bylo aplikováno celkem 7 545 injekcí. Studii dokončilo 90 % nemocných. Primárním cílem bylo zabránit ztrátě zrakové ostrosti o více než 15 písmen ETDRS optotypů, sekundárním cílem bylo udržení či zlepšení zrakové ostrosti. Primárního i sekundárního cíle bylo dosaženo u všech angiografických typů léze. Počet nemocných, kteří utrpěli těžkou ztrátou zraku, tj. více než 30 optotypů, byl dvakrát vyšší v kontrolní skupině pacientů bez léčby než ve skupině pacientů léčených anti-VEGF. Ve skupině aktivně léčených pacientů byl počet těch, kteří si udrželi nebo zlepšili zrakovou ostrost, významně vyšší než ve skupině kontrolní. Z hlediska lokálních i celkových nežádoucích účinků je léčba velmi bezpečná. Nebyly zaznamenány žádné systémové komplikace jako hypertenze, krvácení, trombotické příhody či gastrointestinální perforace v souvislosti s léčbou. Protilátky proti pegaptanibu nebyly zjištěny. Nežádoucí účinky byly přechodné a souvisely spíše se způsobem podání než s vlastním lékem. Nejzávažnější komplikací byla endophthalmitis (u 12 nemocných, tj. 1,3 % z 890, jimž byla aplikována injekční léčba), avšak těžká ztráta zraku nastala pouze u jediného z těchto pacientů. Léčba pegaptanibem poskytuje statisticky významný příznivý účinek při léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace, bez ohledu na angiografický typ léze. Pegaptanib je prvním lékem, který přímo brání růstu novotvořených cév pod sítnicí a následné ztrátě zraku. U značného počtu nemocných brání ztrátě zraku a u významného počtu zvyšuje naději na udržení či zlepšení zrakové ostrosti. Přes zdánlivě nepříjemný způsob nitroočního injekčního podání pacienti po prvních aplikacích od léčby neustupují a snášejí ji velmi dobře. V prosinci roku 2004 pegaptanib obdržel schválení Food and Drug Administration v USA. Od začátku roku 2005 je anti-VEGF běžně používán v USA jako lék proti neovaskulární VPMD.[16]

8. Závěr

Věkem podmíněná makulární degenerace (ARMD) je v rozvinutých zemích hlavní příčinou těžké a nevratné ztráty zraku u osob starších 50 let a dosud je zdrojem značných terapeutických nesnází. Vlhká, neovaskulární forma ARMD představuje pouze 10 % celkové prevalence této choroby, avšak je zodpovědná za 90 % případů těžké ztráty zraku (těžká ztráta zraku znamená pokles zrakové ostrosti o 6 řádků optotypů ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). Neléčená choroba působí pokles vizu na 6/60 a horší u většiny nemocných. Vzhledem k narůstající populaci starších osob se toto onemocnění stává závažným socioekonomickým problémem. Pokud choroba není léčena, dochází k poškození fotoreceptorů (tyčinek a čípků) a ke ztrátě centrálního vizu.

Možnosti léčby ARMD jsou dosud omezené. Přímá laserová koagulace léze působí nejen destrukci patologické neovaskulární tkáně, ale i destrukci neuroretiny se vznikem ireverzibilního absolutního skotomu. Chirurgická extrakce fibrovaskulárního ložiska přináší většinou ztrátu pigmentového epitelu, nezbytného pro funkci fotoreceptorů. Nejšetrnější léčbu dosud představovala fotodynamická terapie, kombinující fotosenzibilizující účinek porfyriu, podaného intravenózně a následně vychyteného v neovaskulární lézi, a ozáření této léze laserovým paprskem s následnou koagulací těchto neovaskularizací. Funkční účinek takové léčby spočívá spíše ve stabilizaci zrakové ostrosti než v jejím zlepšení a je omezen na tzv. predominantně klasické neovaskulární membrány; procentuálně menší účinek se dostavuje u tzv. okultních membrán. Obecně je tato terapie účinná spíše u malých lézí. Transpupilární termoterapie, spočívající v hypertermii neovaskulární tkáně, dosud nepřináší signifikantní a trvalý úspěch.

Jelikož klíčovou součástí patogeneze vlhké formy ARMD je novotvorba cév, nové výzkumy se zaměřují na inhibici angiogeneze ve smyslu prevence neovaskularizace a regrese již existujících cév. Optimální lék proti choroidální neovaskularizaci by byl takový, který by inhiboval růst aberantních cév, stimuloval regresi existujících neovaskularizací, eliminoval edém a hemoragie snížením cévní permeability, bránil jizvení a odchlípení sítnice, a navíc by byl snadno aplikovatelný. Dosavadní způsoby léčby mají k této dokonalosti daleko. Působení VEGF mohou ovlivnit různá léčiva: triamcinolon acetonid, angiostatické kortikosteroidy či anti-VEGF. Zatímco působení steroidů je sporné a je dosud předmětem dalšího výzkumu, klinické studie anti-VEGF již přinesly příznivé výsledky.

9. Seznam zkratk

ARMD = VPMD – věkově vázaná makulární degenerace

RPE – retinopigmentový epitel

ZO – zraková ostrost

FAG – fluorescenční angiografie

CNV – choroidální neovaskularizace

RCA – retinochoroidální anastomózy

UZ – ultrasonografie

OCT – optická koherentní tomografie

ICG – indiocyaninová angiografie

PDT – fotodynamická terapie

TTT – transpupilární termoterapie

IMT- implantace miniaturizovaného nitroočního teleskopu