

 GRADA®

# VĚKEM PODMÍNĚNÁ MAKULÁRNÍ DEGENERACE

Petr Kolář  
a kolektiv



# Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

*Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umísťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.*





Copyright © Grada Publishing, a.s.

**Petr Kolář a kolektiv**

## **VĚKEM PODMÍNĚNÁ MAKULÁRNÍ DEGENERACE**

### **Hlavní autor:**

MUDr. Petr Kolář, Ph.D., Oční klinika FN Brno a LF MU Brno

### **Kolektiv autorů:**

RNDr. Michal Beránek, Ph.D., MBA – Ústav patologické fyziologie LF MU, Brno

MUDr. Hana Došková, Ph.D. – Oční klinika FN Brno a LF MU, Brno

MUDr. Zora Dubska, CSc. – Oční klinika VFN, Praha

MUDr. Jan Ernest, Ph.D. – Oční klinika ÚVN, Praha

MUDr. Evžen Fric – Oční klinika FN a LF UP Olomouc

MUDr. Oldřich Chrapek, Ph.D. – Oční klinika FN a LF UP Olomouc

MUDr. Tomáš Jurečka, Ph.D. – Klinika nemocí očních a optometrie FN u sv. Anny a LF MU, Brno

MUDr. Vladimír Korda, Ph.D. – Oční klinika LF v Hradci Králové

MUDr. Pavel Němec – Oční klinika ÚVN, Praha

MUDr. Matúš Rehak – Oční klinika FN a LF UP Olomouc, Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Universität Leipzig, Germany

doc. MUDr. Jiří Řehák, CSc. – Oční klinika FN a LF UP Olomouc

doc. MUDr. Tomáš Sosna, CSc. – Oční oddělení FTN, Centrum diabetologie IKEM Praha

MUDr. Daniela Vysloužilová – Oční klinika FN Brno a LF MU Brno

### **Recenzovali:**

doc. MUDr. Šárka Pitrová, CSc.

prof. MUDr. Peter Strmeň, CSc.

© Grada Publishing, a.s., 2008

Obrázky v publikaci dodali autoři jednotlivých kapitol.

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2008

Součástí knihy je CD-ROM s obrazovou přílohou.

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 3404. publikaci

Odpovědný redaktor Jan Lomíček

Sazba a zlom Antonín Plicka

Počet stran 160

1. vydání, Praha 2008

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a. s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

Autoři a nakladatelství Grada Publishing, a.s., děkují společností Novartis s r.o., Ophthalmics a Pfizer, spol. s r.o., za finanční podporu, která umožnila vydání této publikace.



*Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.*

*Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o léčích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.*

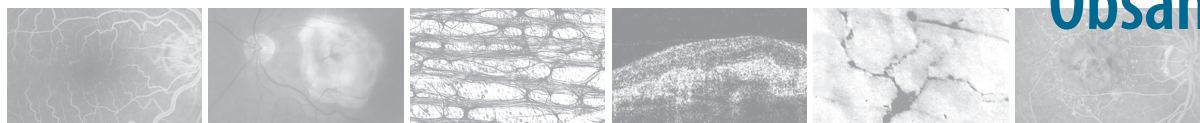
*Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.*

**ISBN 978-80-247-2605-2** (tištěná verze)

**ISBN 978-80-247-6760-4** (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

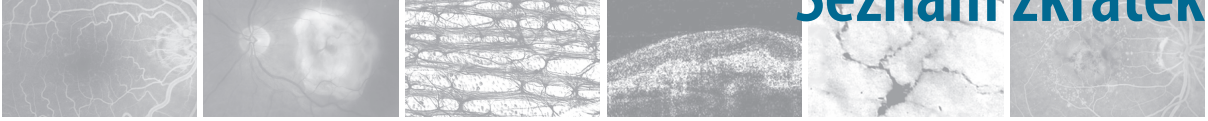
# Obsah



Seznam zkratek .....	VII
Předmluva .....	IX
Úvod .....	XI
<b>1 Anatomie a fyziologie sítnice .....</b>	<b>1</b>
1.1 Úvod .....	1
1.2 Klinická a topografická anatomie sítnice .....	1
1.3 Cévní zásobení sítnice a chorioidey .....	4
1.4 Hemato-retinální bariéra .....	5
<b>2 Histologie sítnice .....</b>	<b>9</b>
2.1 Úvod .....	9
2.2 Histologická struktura sítnice .....	9
<b>3 Fyziologie vidění .....</b>	<b>17</b>
3.1 Retinální pigmentový epitel .....	17
3.2 Struktura a funkce fotoreceptorů .....	19
3.3 Barevné a noční vidění .....	21
<b>4 Genetické aspekty VPMD .....</b>	<b>25</b>
4.1 Vliv genů na VPMD .....	25
4.2 Aplikace genetického výzkumu v klinické praxi, moderní technologie – RNA interference .....	29
<b>5 Imunologické aspekty VPMD .....</b>	<b>33</b>
5.1 Imunologický stav sítnice .....	33
5.2 Imunitní mechanismy u VPMD .....	34
<b>6 Experimentální modely věkem podmíněné makulární degenerace .....</b>	<b>39</b>
6.1 Úvod .....	39
6.2 Stárnutí .....	40
6.3 Geneticky indukované formy VPMD .....	40
6.4 Modely vlhké formy VPMD .....	41
6.5 Role imunitního systému v patogenezi VPMD .....	42
6.6 Závěr .....	43
<b>7 Histopatologický obraz VPMD .....</b>	<b>45</b>
7.1 Morfologické projevy přirozeného procesu stárnutí sítnice .....	45
7.2 Morfologické projevy věkem podmíněné makulární degenerace .....	47
<b>8 Epidemiologie a rizikové faktory VPMD .....</b>	<b>51</b>
8.1 Prevalence .....	51
8.2 Incidence .....	52
8.3 Celkové rizikové faktory VPMD .....	53
8.4 Okulární rizikové faktory VPMD .....	57
8.5 Závěr .....	57
<b>9 Klasifikace a klinický obraz VPMD .....</b>	<b>59</b>
9.1 Úvod .....	59
9.2 Klinické projevy přirozeného procesu stárnutí sítnice .....	59
9.3 Klasifikace VPMD .....	59
9.4 Patofyziologie VPMD .....	68
<b>10 Základní vyšetřovací metody u VPMD .....</b>	<b>75</b>
10.1 Vyšetření zrakové ostrosti .....	75
10.2 Vyšetření Amslerovou mřížkou .....	78
10.3 Biomikroskopické vyšetření .....	78

10.4	Vyšetření kontrastní senzitivity .....	78	12.4	Laserová fotokoagulace termálním laserem ....	115
10.5	Vyšetření barevného vidění .....	79	12.5	Transpupilární termoterapie .....	119
10.6	Vyšetření adaptace na tmu .....	81	12.6	Chirurgická terapie VPMD .....	121
<b>11</b>	<b>Speciální vyšetřovací metody u VPMD .....</b>	<b>83</b>	12.7	Radioterapie věkem podmíněné makulární degenerace .....	126
11.1	Fluorescenční angiografie .....	83	12.8	Terapie suché formy VPMD .....	129
11.2	Indocyaninová angiografie .....	88	<b>13</b>	<b>Zvětšovací pomůcky u věkem podmíněné makulární degenerace a péče o slabozraké .....</b>	<b>139</b>
11.3	Optická koherenční tomografie .....	92	13.1	Úvod .....	139
<b>12</b>	<b>Terapie VPMD .....</b>	<b>99</b>	13.2	Klasifikace zrakového postižení dle WHO .....	139
12.1	Úvod .....	99	13.3	Pomůcky pro zrakově postižené .....	140
12.2	Fotodynamická terapie .....	100	13.4	Metody zvětšení objektu .....	141
12.3	Anti-VEGF terapie .....	105	13.5	Závěr .....	144
				<b>Rejstřík .....</b>	<b>145</b>

# Seznam zkratek

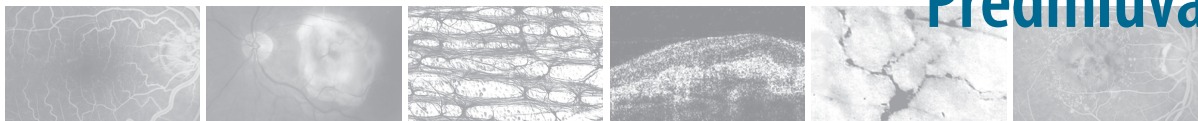


ABCR	<i>ATP-binding cassette transporter</i>
BM	Bruchova membrána
BMI	<i>body mass index</i> – index tělesné hmotnosti
CFH	<i>complement factor H</i> – faktor komplementu H
CFB	<i>complement factor B</i> – faktor komplementu B
CNV	chorioideální neovaskulární membrána
CZO	centrální zřaková ostrost
DHA	dokosahexaenová kyselina
EDCCS	<i>Eye Disease Case Control Study</i>
ELOVL	<i>elongation of very long chain fatty acids-like</i>
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
FA	fluorescenční angiografie
FAG	fluorescenční angiografie
FAZ	foveální avaskulární zóna
FES	<i>Framingham Eye Study</i> – Framinghamská studie
FGFs	<i>fibroblast growth factors</i> – růstový faktor fibroblastů
GA	geografická atrofie
GB	gangliové buňky
HB	horizontální buňky
HRB	hematoretinální bariéra
ICAM-1	intracelulární adhezivní molekula-1
ICG	indocyaninová zeleň
ICGA	indocyaninová angiografie
IRN	intraretinální neovaskularizace
LDL	<i>low density lipoprotein</i> – lipoprotein s nízkou denzitou
MB	Müllerovy buňky
MCP-1	<i>monocyte chemoattractant protein-1</i>
MLI	<i>membrana limitans interna</i> – vnitřní limitující membrána
MMP	matrix metaloproteinázy
MPS	<i>Macular Photocoagulation Study Group</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NT	nitrooční tlak
OCT	<i>optical coherence tomography</i> – optická koherenční tomografie
PCV	<i>polypoidal choroidal vasculopathy</i> – polypoidní chorioideální vaskulopatie
PDT	fotodynamická terapie
PEDF	<i>pigment derived epithelial factor</i> – faktor produkovaný epitelovými buňkami
PON	<i>paraoxonase</i> – paraoxonáza
PPV	pars plana vitrektomie
RAP	<i>retinal angiomatous proliferation</i> – retinální angiomatózní proliferace

RDS	<i>retinal degeneration slow</i>
RPE	retinální pigmentový epitel
RT	radioterapie
rt-PA	rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu
SAE	<i>serious adverse events</i> – těžké nežádoucí účinky
SLO	skenovací laserový oftalmoskop
SOD	<i>superoxide dismutase</i> – superoxid dismutáza
SRT	subretinální tekutina
TGF	<i>transforming growth factor</i> – transformační růstový faktor
TIMP	tkáňové inhibitory metaloproteináz
TNF	<i>tumor necrosis factor</i>
TTT	transpupilární termoterapie
VCTS	<i>Vision Contrast Test System</i>
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i> – cévní endotelový růstový faktor
VPMD	věkem podmíněná makulární degenerace
VPV	vnitřní plexiformní vrstva
VS	vnitřní segment fotoreceptoru
ZN	zrakový nerv
ZS	zevní segment fotoreceptorů
ZO	zraková ostrost
ZPV	zevní plexiformní vrstva



## Předmluva



Čtenáři dostávají do rukou první vydání publikace zabývající se věkem podmíněnou makulární degenerací. Idea, že by dílo tohoto typu mělo vzniknout, se zrodila před dvěma lety.

Chtěl jsem, aby vznikla kniha zabývající se problematikou věkem podmíněné makulární degenerace v celé šířce. Oslovil jsem proto širokou skupinu předních českých retinálních specialistů, aby se na vzniku rukopisu podíleli. Všichni se svého úkolu s vervou zhostili a výsledek bude moci každý čtenář posoudit sám.

Chtěl bych na tomto místě všem spoluautorům poděkovat za výborně odvedenou práci. Dále bych rád

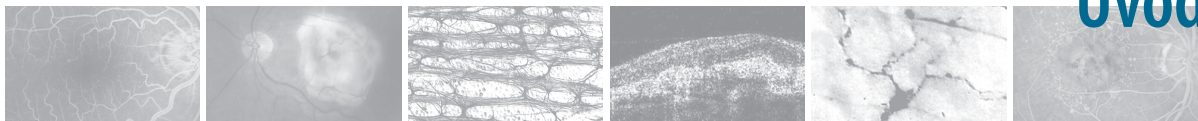
vyslovil dík svému mateřskému pracovišti – Oční klinice LF Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno – vedené prof. MUDr. Evou Vlkovou, CSc., kde jsem měl možnost získat své zkušenosti s diagnostikou a terapií očních nemocí.

Mé velké poděkování patří v neposlední řadě také mé rodině, která se mnou měla v době, kdy jsem pracoval na přípravě knihy, bezmeznou trpělivost. Jmenovitý dík patří mé manželce Heleně a dcerám Helence, Evičce a Petrušce.

Brno, červenec 2008

*Petr Kolář*





Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je onemocnění makuly, které můžeme diagnostikovat u pacientů starších 60 let. V souvislosti s trendem stárnutí světové populace jak ve vyspělém světě, tak v rozvíjejících se zemích (Čína, Indie) se my oftalmologové budeme s tímto onemocněním setkávat stále častěji.

Cílem této publikace je proto přiblížit problematiku věkem podmíněné makulární degenerace jak oftalmologům primárního kontaktu, na kterých záleží, zda odešlou pacienta k léčbě za makulárním specialistou včas, tak kolegům, kteří se zabývají diagnostikou a terapií makulárních onemocnění.

Věkem podmíněná makulární degenerace je onemocnění, které, jak již bylo řečeno výše, postihuje především obyvatele vyspělých zemí. Nicméně v souvislosti se stárnutím světové populace se stává velkým problémem i v nejlidnatějších zemích světa. Ve věkové kategorii starších 65 let je VPMD nejčastější příčinou slepoty. Tento fakt představuje pro vyspělé země výraznou ekonomickou zátěž, neboť péče o slepé je finančně velmi nákladná (rehabilitace, kompenzační pomůcky, sociální dávky, pobyt ve speciálních ústavech pro nevidomé a slabozraké). Cílem vědeckého snažení posledních let je proto najít takový terapeutický postup, který by vzniku slepoty zabránil, nebo ji alespoň na co nejdelší dobu odvrátil.

Jedná se o onemocnění multifaktoriální. Kromě věku, který je „přirozenou“ příčinou, mají velký vliv další rizikové faktory. Jsou to: kouření cigaret, nesprávná výživa, obezita a diabetes mellitus, hypertenze, oxidační stres a kardiovaskulární rizikové faktory, pohlaví, rasa a familiární dědičnost (častější výskyt u žen bílé rasy a rodin postižených VPMD), vliv genů, jejichž produkty se účastní procesu angiogeneze.

Základními klinickými příznaky, kterými se onemocnění projevuje, jsou metamorfózie (deformace

vnímaného obrazu), centrální skotom (výpadek zorného pole), pokles centrální zrakové ostrosti (zejména na blízko).

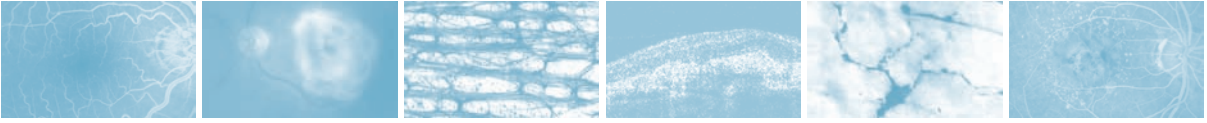
Věkem podmíněná makulární degenerace se vyskytuje ve dvou formách: suché a vlhké. Se suchou formou se může oftalmolog setkat daleko častěji. Statistiky říkají, že je jí postiženo asi 85 % subjektů z celkového počtu nemocných s VPMD. Vlhkou formou je postiženo zbylých 15 %.

Suchou formu VPMD můžeme označit za méně závažnou. Onemocnění postupuje většinou zvolna. Je charakteristické výskytem drúz (tvrdých nebo měkkých) a změnami na úrovni retinálního pigmentového epitelu (RPE). Konečným (terminálním) stadiem suché formy VPMD je geografická atrofie (GA) RPE. Ta je příčinou těžké ztráty zraku až na úroveň praktické slepoty. Podílí se 20 % na celkovém počtu pacientů osleplých kvůli VPMD.

Vlhká forma VPMD je daleko závažnější než suchá. Vyskytuje se sice méně často, zato ale rychle postupuje, a pokud není léčena, vede velmi záhy (většinou do několika měsíců) k oslepnutí. Základní charakteristikou vlhké formy VPMD je přítomnost chorioideální neovaskulární membrány (CNV). Jedná se o patologický shluk cév cévnatky, který pokud není jeho růst zastaven, vede k tvorbě disciformní jizvy, která představuje terminální stadium vlhké formy VPMD. CNV se tedy podílí na ztrátě zraku z důvodu VPMD zbylými 80 %.

Terapeutické postupy, které se v posledních deseti letech prosadily (fotodynamická terapie, aplikace antagonistů cévního růstového faktoru), umožňují zejména u vlhké formy onemocnění stabilizaci a u některých pacientů dokonce zlepšení centrální zrakové ostrosti. A to je hlavním cílem nás oftalmologů – zabránit hrozící ztrátě zraku.





# Anatomie a fyziologie sítnice

Tomáš Jurečka

## Obsah

1.1 Úvod .....	1	1.4 Hemato-retinální bariéra .....	5
1.2 Klinická a topografická anatomie sítnice .....	1	1.4.1 Vnitřní hemato-retinální bariéra .....	7
1.3 Cévní zásobení sítnice a chorioidey .....	4	1.4.2 Zevní hemato-retinální bariéra .....	7
		Literatura .....	8

## 1.1 Úvod

Oko je vysoce specializovaný smyslový orgán přizpůsobený k převodu světelné energie na akční potenciály nervové soustavy – fotopercepci.

*Tunica nervosa bulbi* sestává z vnějšího listu – RPE a vnitřního listu – neurosenzorické sítnice. Nachází se v něm obrazová rovina optického systému oka. Zde dochází ke konverzi obrazu vnějšího prostředí na nervové vzruchy, které jsou dále převáděny zrakovou dráhou do mozkových center, kde jsou analyzovány (Forrester, 2004; Kvapilíková, 2000).

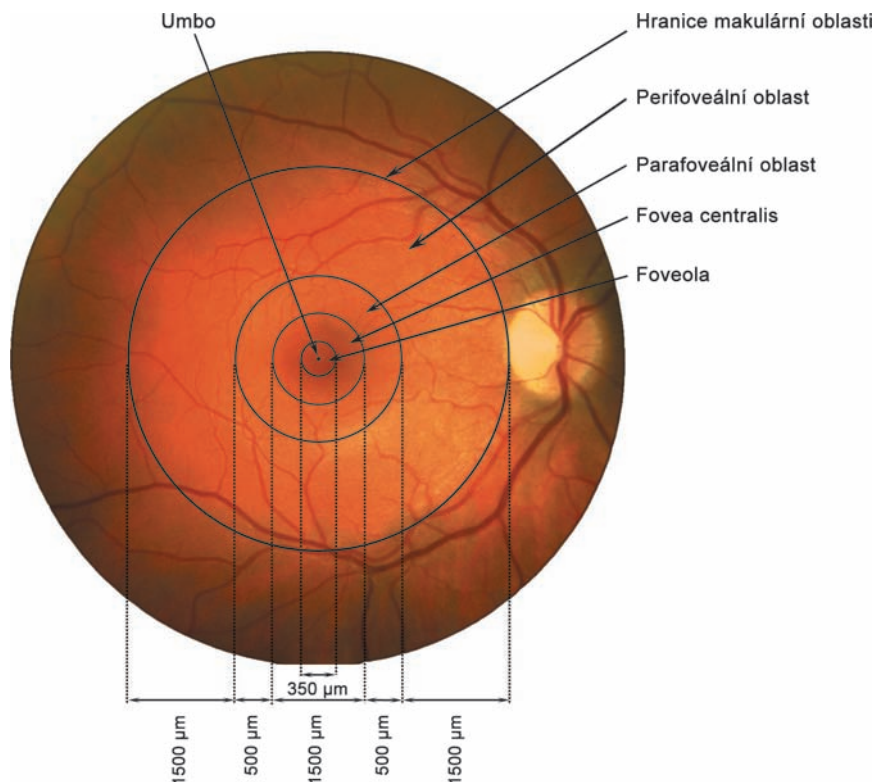
## 1.2 Klinická a topografická anatomie sítnice

Sítnice představuje makroskopicky velmi jemnou transparentní blánu růžového zbarvení o ploše přibližně 266 mm<sup>2</sup>, jejíž tloušťka kolísá mezi 0,1 až 0,3 mm. V okolí terče zrakového nervu však dosahuje tloušťka sítnice až 0,56 mm, do periferie se ztenčuje, takže na úrovni ekvátoru je její tloušťka 0,18 mm; na *ora serrata* pouze 0,1 mm. Prostřednictvím pigmentového epitelu je retina volně přiložena k cévnatce, pevně je fixována pouze k terči zrakového nervu a k *ora serrata* (tento přední okraj senzorké retiny vymezuje anatomicky *pars optica retinae*). Mezi senzorkou sítnicí a pigmentovým epitelem sítnice se nachází potenciální subretinální prostor. Za fyziolo-

gických poměrů zde sítnice adhezuje k RPE, avšak za patologických stavů, jako je např. amoce sítnice, či u věkem podmíněné makulární degenerace, může v tomto prostoru docházet k akumulaci subretinální tekutiny nebo krve. Adheze sítnice k RPE je udržována prostřednictvím negativního tlaku, který umožňují viskózní proteoglykany subretinálního prostoru a elektrostatické síly. Biologické pojivo podílející se na adhezi sítnice je tvořeno interfotoreceptorovou matrix, která se nachází v rozsahu mezi zevní hraniční membránou sítnice a povrchem buněk RPE (viz níže).

Některé oblasti sítnice vykazují odlišné strukturální uspořádání, které je dáno specializací jejich funkce, a z klinického hlediska může mít jejich postižení zásadní vliv na činnost zrakového orgánu. Klinická a anatomická terminologie jednotlivých oblastí zadního pólu oka je však nejednotná a do jisté míry konfuzní. Následující text je proto psán zejména z pohledu potřeb klinické anatomie.

Makulou rozumíme z pohledu klinické anatomie okrouhlou centrální oblast (*area centralis*) na zadním pólu oka o průměru 5,5 mm, což odpovídá přibližně 15° centrálního zorného pole. Na rozdíl od extramakulární – periferní – sítnice obsahuje více než jednu vrstvu gangliových buněk (periferní sítnice obsahuje pouze jednu vrstvu gangliových buněk). Hranice makulární krajiny korelují s průběhem obou hlavních temporálních cévních arkád. Makulu utvářejí *umbo*, *foveola*, *fovea*, peri- a parafoveální oblast – viz obr. 1.1.



**Obr. 1.1** Topografie makulární oblasti

*Fovea centralis* představuje jamkovitou prohlubeň vnitřního povrchu sítnice uprostřed makuly o průměru 1500  $\mu\text{m}$  (což odpovídá 5° centrálního zorného pole). Nachází se 3 mm temporálně od centra terče zrakového nervu. Průměrná tloušťka sítnice je zde 250  $\mu\text{m}$ . Fovea se skládá ze zesíleného okraje, zešikmené stěny pod úhlem 22° – *clivus* – a spodiny, která odpovídá foveole. Čípký představují dominantní fotoreceptor fovey. Jejich uspořádání je výsledkem centripetální migrace prvního neuronu a centrifugálního laterálního posunu druhého a třetího neuronu v průběhu maturace fovey, k čemuž dochází tři měsíce před a tři měsíce po porodu. Výsledkem uvedených posunů je anatomicky patrné prohloubení fovey. K centrální migraci fotoreceptorů dochází v oblasti sítnice o průměru 1500  $\mu\text{m}$  (*fovea*) – viz obr. 1.2. I když je zde vzhledem k výraznému nakupení průměr jednotlivých čípků zúžený, uchovávají si objem díky svému prodloužení až na 70  $\mu\text{m}$ . Žlutá barva fovey a makuly je dána pigmenty ze skupiny karotenoidů – luteinem a zeaxantinem, které se nacházejí v axonech čípků, v bipolárních a gangliových buňkách. Tyto karotenoidy slouží mimo jiné jako filtr a ochrana proti krátkovlnnému UV záření. Oftalmo-

skopicky můžeme v této oblasti pozorovat oválný světelný reflex – foveální reflex – způsobený větší tloušťkou sítnice a vnitřní limitující membrány na jejím okraji – viz obr. 1.3.

V centru fovey leží *foveola*, avaskulární oblast sítnice o průměru 350  $\mu\text{m}$  a tloušťce přibližně 150  $\mu\text{m}$ . Jde o nejtenčí část retiny, která obsahuje pouze čípký a jejich jádra. Vnitřní vrstvy sítnice (bipolární a gangliové buňky) jsou odtlačeny do stran. Ve foveole tedy není přítomna vnitřní jádrová, vnitřní plexiformní vrstva, vrstva gangliových buněk ani vrstva nervových vláken sítnice. Axony čípků směřují radiálně periferně a utvářejí v zevní plexiformní vrstvě tak zvanou vrstvu Henleových vláken – viz obr. 1.2. Toto uspořádání spolu s vysokou hustotou čípků, absencí tyčinek a avaskularitou foveoly napomáhá k dosažení co nejlepší rozlišovací schopnosti zrakového analyzátoru a minimalizuje riziko interference cév a dalších retinálních struktur s dopadajícím světelným vlněním.

Drobná vkleslina v úplném centru foveoly – *umbo* – odpovídá oftalmoskopicky patrnému foveolárnímu reflexu – viz obr. 1.3. Jedná se o oblast o průměru 150–200  $\mu\text{m}$  a nacházíme zde největší koncentraci

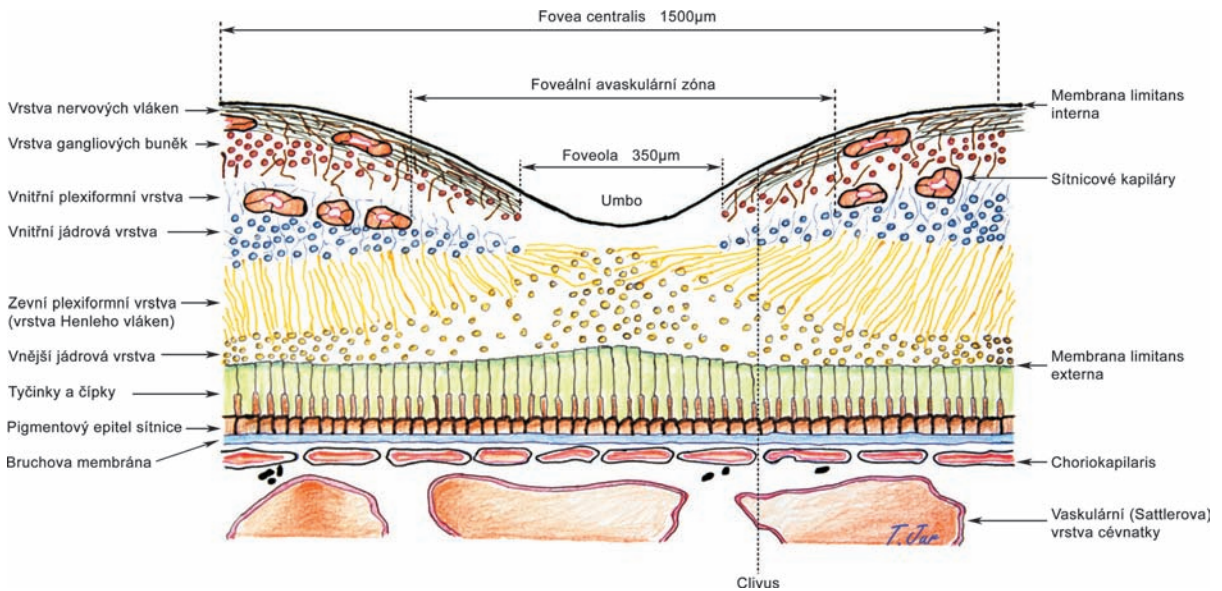


čipků (centrální nakupení čipků). Z důvodu vysoké koncentrace fotoreceptorů a jejich těsného nahuštění jsou jádra čipků uspořádána do více vrstev v kruzích, což připomíná tvar koláče (*gateau nucleaire*). Ztráta foveolárního reflexu může být první klinickou známkou poškození sítnice (Kanski, 2003).

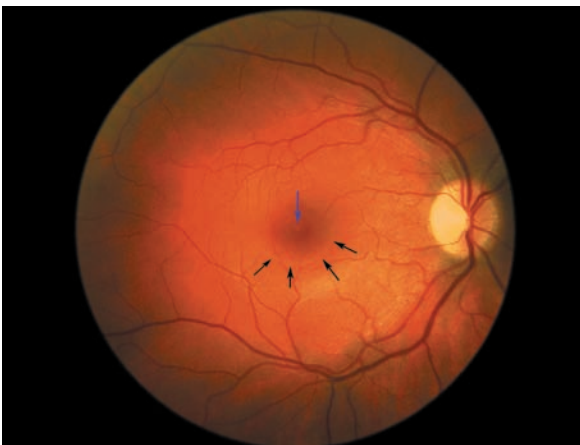
Foveální avaskulární zóna (FAZ) se nachází uvnitř fovey, ale svou velikostí přesahuje hranice foveoly. Její rozsah je variabilní (250–600  $\mu\text{m}$ ) a přesnou lokalizaci můžeme detekovat pouze pomocí fluorescenční angiografie. Sítnice zde neobsahuje retinální

kapilární cévní systém, a proto je její výživa zcela závislá pouze na difuzi z okolních okrsků sítnice a *choriokapilaris*. Avaskulární zóna fovey je obklopena cévními arkádami – cirkulárním systémem kapilár ve vnitřní jádrové vrstvě (centrální kapilární prsteneček) – viz obr. 1.2 a 1.4 – a umožňuje přístup světla k fotoreceptorům foveoly, aniž by při průchodu sítnicí interferovalo s jakoukoliv cévou.

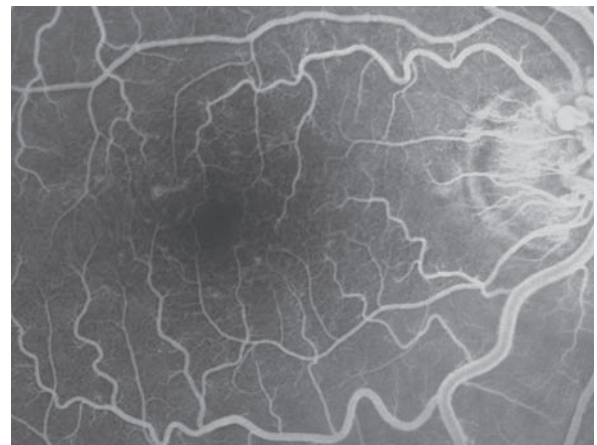
Někdy je v centrální krajině popisována tzv. parafoveální oblast (vnitřní makulární oblast), což je pruh sítnice o šířce 0,5 mm obklopující foveu – viz



Obr. 1.2 Topografie foveální oblasti sítnice



Obr. 1.3 Foveální a foveolární reflex, černé šipky označují hranici foveálního reflexu, modrá šipka označuje foveolární reflex



Obr. 1.4 Foveální avaskulární zóna, detail foveální oblasti na snímku fluorescenční angiografie

obr. 1.1. Struktura sítnice zde má pravidelné uspořádání do vrstev, které zahrnuje 4–6 vrstev gangliových buněk a 7–11 vrstev bipolárních buněk. Hustota čípků dosahuje 100 čípků/100  $\mu\text{m}^2$ .

Na parafoveální navazuje oblast perifoveální (vnější makulární), kterou tvoří pruh sítnice o šířce 1,5 mm obsahující na histologickém řezu několik vrstev gangliových buněk a šest vrstev bipolárních buněk – viz obr. 1.1. Čípky jsou obklopeny tyčinkami a jejich hustota je 9–12 čípků/100  $\mu\text{m}^2$ . Vrstva Henleových vláken již není v perifoveální oblasti patrna.

Extramakulární periferní sítnice je rozdělována do pásů na blízkou, střední, vzdálenou a extrémní periferii. Pruh blízké periferie je široký 1,5 mm, navazující střední periferie neboli ekvátor je široký 3 mm. Množství čípků je zde 8–10/100  $\mu\text{m}^2$  a každý je oddělen od dalšího čípků nejméně třemi tyčinkami. Vzdálená periferie se nachází mezi ekvátorem a *ora serrata*. Šířka oblasti je individuální v závislosti na velikosti očního bulbu a refrakci. Ve vzdálené periforii je pouze 6–7 čípků/100  $\mu\text{m}^2$ , které mají zkrácený vnější segment. Patologické nálezy periferní sítnice označujeme topograficky jako na ciferníku hodin, a proto rozdělujeme periferii sítnice na 12 segmentů. Extrémní periferii rozumíme *ora serrata a pars plana*. V periforii sítnice převládají tyčinky, tloušťka retiny je 100–140  $\mu\text{m}$  a obsahuje pouze jednu vrstvu gangliových buněk.

*Ora serrata* je obloukovitá klikatá linie představující přední zakončení sítnice (*pars optica retinae*). Senzorická retina se zde náhle oplošťuje a její buněčné elementy se redukuje do jednovrstevného nepigmentovaného epitelu *pars plana* ciliárního tělesa (*pars coeca retinae*). Pigmentový epitel sítnice pokračuje do pigmentového epitelu ciliárního tělesa a *membrana limitans interna* sítnice utváří bazální membránu nepigmentovaného epitelu *pars plana*. *Ora serrata* je temporálně široká asi 2 mm, nazálně asi 0,7–0,8 mm a nachází se 6–7 mm posteriorně od limbu rohovky (nazálně je asi o 1 mm blíže limbu rohovky než temporálně). Vzdálenost mezi terčem zrakového nervu a *ora serrata* je temporálně asi 23–24 mm, nazálně asi 18,5 mm.

Papila zrakového nervu leží 3 mm mediálně od fovey. Jedná se o okrouhlou oblast narůžovělé barvy o horizontálním průměru 1,5 mm, vertikálním průměru 1,8 mm s lehce elevovaným okrajem, kde se sbíhají axony gangliových buněk sítnice, procházejí skrze 200–300 drobných otvorů ve sklěře (*lamina cribrosa sclerae*) a dávají vznik zrakovému nervu. Sítnice nemá na papile charakteristické vrstevnaté uspořádání (slepá skvrna) a kromě *membrana limi-*

*tans interna*, která pokračuje na terč zrakového nervu jako Elschnigova bazální membrána, a nervových vláken – axonů gangliových buněk – neobsahuje žádné další sítnicové vrstvy. Sítnicové vrstvy končí při okraji papily optiku a jsou odděleny od terče zrakového nervu tenkou vrstvou buněk glie (intermediální Kuhntova tkáň). Narůžovělé zbarvení papily je způsobeno četnými jemnými arteriolami, které jsou větvičkami zadních ciliárních arterií. Lehké nadzdvížení okrajů papily je dáno nakupením nervových vláken. Směrem do středu je papila lehce prohloubena a vykazuje tzv. fyziologickou exkavaci. Středem této exkavace prostupují centrální sítnicová arterie a žíla (*arteria a vena centralis retinae*) (Forrester, 2002; Kanski, 2003; Tasman, 2005).

### 1.3 Cévní zásobení sítnice a chorioidey

Sítnice je mimořádně metabolicky aktivní část nervové tkáně s velmi vysokou spotřebou kyslíku. Na výživě oka se podílejí dva odlišné cévní systémy: retinální a uveální.

Cévy zásobující tkáň oka jsou větvemi *arteria ophthalmica*, která je první intrakraniální větví *arteria carotis interna* po jejím průběhu v *sinus cavernosus*. Do orbity se oftalmická tepna dostává skrze *foramen opticum*, kde probíhá inferolaterálně od zrakového nervu. Orbita však dostává cévní zásobení nejenom z větví *a. ophthalmica*, ale také z meningolakrimální arterie (větev z *a. meningea media*) a palpebrálních arterií, které jsou větvemi *a. facialis*. *A. meningea media* a *a. facialis* patří do cévního řečiště *a. carotis externa*. Cévní zásobení intraorbitální části zrakového nervu, sítnice a cévnatky je zajištěna z cirkulace *a. ophthalmica* (*aa. ciliares, a. centralis retinae*, piální cévní pleteň kolem zrakového nervu). Oftalmická tepna má však několik intraorbitálních kolaterálních cév s řečištěm *a. carotis externa*. Nejdůležitější kolaterály tvoří lakrimální a etmoidální anastomózy. Mezi větve *a. ophthalmica*, které zásobují oční tkáň, řadíme *a. centralis retinae* a jeden až pět zadních ciliárních arteriálních trunků. Tyto zadní ciliární arteriální trunky dávají vznik hlavním zadním ciliárním arteriím (mediální a laterální). Těsně před vstupem do skléry se každá z hlavních zadních ciliárních arterií dále větví na několik zadních krátkých ciliárních arterií (v počtu 10–20). Ty vstupují do bulbu skrze skléru v okolí zrakového nervu převážně při jeho nazálním a temporálním okraji a zásobují zadní partie cévnat-



ky, utvářejí *choriokapilaris* a vyživují také většinu předních partií zrakového nervu. Z ciliárních trunků se oddělují také mediální a laterální zadní dlouhé ciliární arterie, které penetrují sklěru na úrovni horizontálního meridiánu bulbu a zásobují krví duhovku, ciliární tělísko a přední partie cévnatky.

Mediální a laterální zadní krátké ciliární arterie často vzájemně anastomozují a přibližně u 77 % případů vytvářejí intrasklerálně uložený elipsoidní prstenec kolem zrakového nervu nazývaný *circulus arteriosus Zinnii et Halleri*. Z tohoto prstence vycházejí rekurentní arteriální piální větvičky, choroidální větvičky a větvičky penetrující zrakový nerv. Přední ciliární arterie jsou hlavním zdrojem krevního zásobení přední uvey. Postupují podél zevních přímých svalů a na úrovni jejich úponů vstupují skrze sklěru do oka, kde anastomozují se zadními dlouhými ciliárními arteriemi a vytvářejí *circulus arteriosus iridis major* jako hlavní zdroj zásobení duhovky a ciliárního tělíska. Vysílají také rekurentní větvičky k periferní cévnatce. Zadní *choriokapilaris* je tedy zásobená zadními krátkými ciliárními arteriemi, přední *choriokapilaris* dostává arteriální zásobení ze zadních dlouhých ciliárních arterií a rekurentních větviček předních ciliárních arterií. Přechodná zóna mezi předním a zadním systémem choroidální cirkulace se nachází na úrovni ekvátoru. Struktura cévnatky je segmentální; velké a střední choroidální cévy se chovají jako koncové arterie a každá zásobuje nezávislý polygonální segment *choriokapilaris*, který se označuje jako lobulus, z něhož odvádí krev venula. Ačkoliv je *choriokapilaris* jednotnou, vzájemně propojenou vrstvou kapilár, její funkčně lobulární struktura vede k segmentálnímu plnění. Na rozdíl od retinální cirkulace má *choriokapilaris* v cévní stěně fenestrace (o průměru 700–800 nm), které umožňují rychlý transport molekul (viz též kapitola 1.4 Hemato-retinální bariéra) (Cioffi, 2003; Roh, 2004).

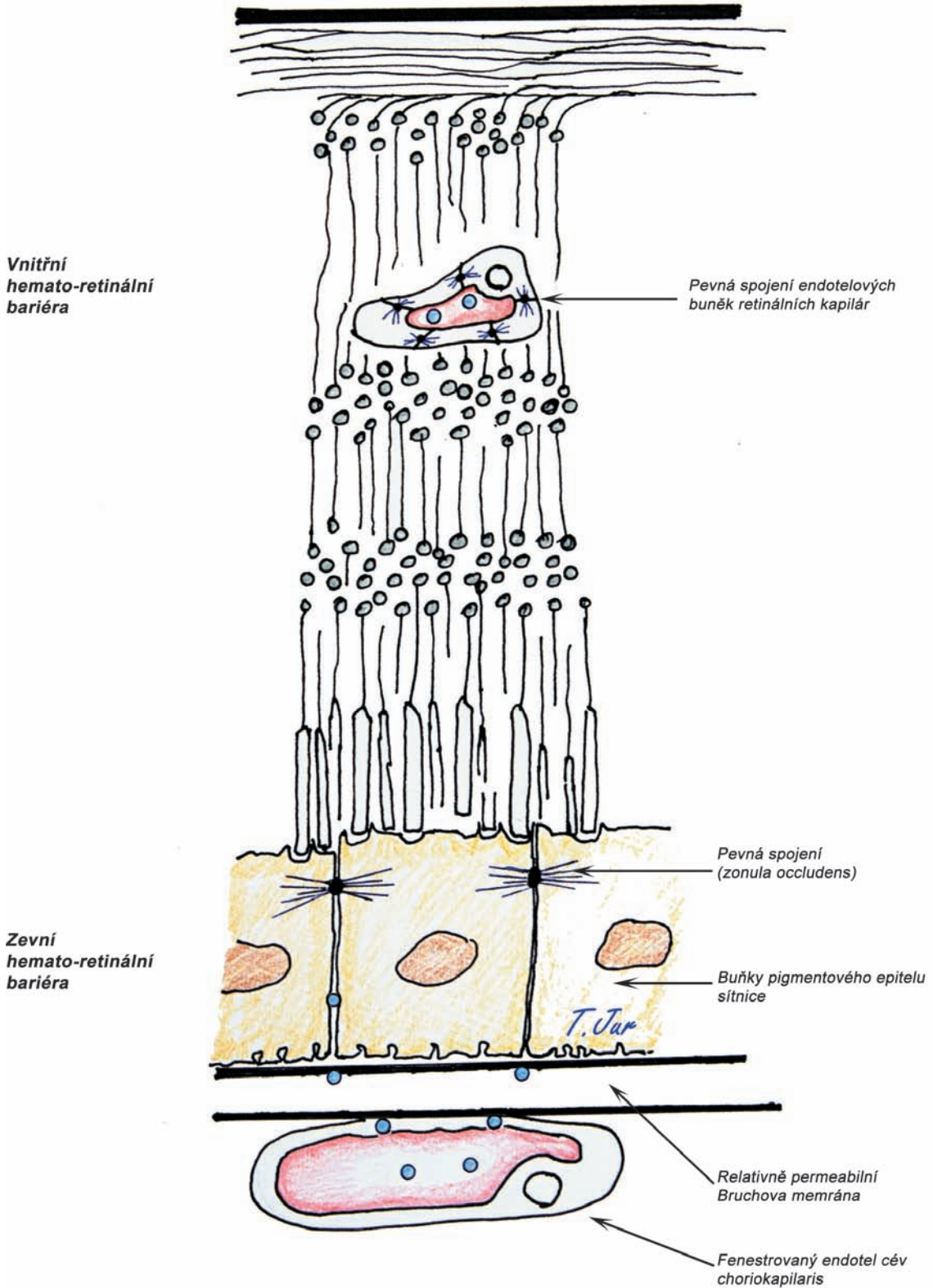
Žilní odtok z orbity obvykle nesleduje arteriální zásobení a orbitální žíly neobsahují chlopně. Největší odtokovou žílou orbity je horní oftalmická žíla. Žilní odtok sítnice a předních partií zrakového nervu zajišťuje takřka výhradně v. *centralis retinae*, která ústí do v. *ophthalmica superior*. Většina choroidální cirkulace ústí do systému vortikózních žil, obvykle nacházíme jednu vortikózní žílu v každém kvadrantu zadního pólu. Krev z předních partií uvey odtéká také zejména do vortikózních žil, i když nalézáme spojky do předních episklerálních cév. Vortikózní žíly ústí do horní i dolní oftalmické žíly. Mezi horní a dolní oftalmickou žílou existuje velké množství anastomóz, až

je často obtížné samostatnou dolní oftalmickou žílu identifikovat. Obě oftalmické žíly pak ústí do intrakraniálního *sinus cavernosus*, i když dolní oftalmická žíla může ústít také skrze *fissura orbitalis inferior* do *plexus pterygoideus*.

*Arteria centralis retinae* vstupuje do zrakového nervu 10–15 mm za bulbem a vystupuje na sítnici na papile optiku, kde se dále dichotomicky větví. Každá ze čtyř hlavních větví *a. centralis retinae* vyživuje okrsek sítnice, které se vzájemně nepřekrývají, to znamená, že se jedná o funkčně koncové arterie. Tyto arterie se v sítnici nacházejí ve vnitřních 2/3 její tloušťky (obr. 1.2). Arterioly a venuly se nacházejí ve vrstvě nervových vláken sítnice. Kapilární síť, vrstevnatě uspořádaná, utváří plexus ve vrstvě gangliových buněk, povrchový plexus vnitřní jádrové vrstvy a hluboký plexus vnitřní jádrové vrstvy. Při okraji fovey utvářejí všechny tři plexy pomocí anastomóz prstenec (centrální kapilární prstenec) a ponechávají centrální foveolární oblast avaskulární (FAZ). Přítomnost husté cévní sítě při okraji fovey napomáhá zásobení těl foveolárních fotoreceptorových buněk laterální difuzí, ale může také v této lokalizaci zapříčinit výrazné prosakování séra za hypoxicko-ischemických či zánehtlivých podmínek. Zevní partie retiny o tloušťce asi 130  $\mu\text{m}$  (vrstva tyčinek a čípků, zevní jádrová vrstva) cévy neobsahují a jsou vyživovány difuzí z cévnatky (*choriokapilaris*). Na výživě sítnice se tedy podílí dva oddělené cévní systémy, větve *a. centralis retinae* (zásobující vnitřní vrstvy sítnice) a *choriokapilaris* (zásobující zevní, avaskulární vrstvy sítnice). Hraniční zóna mezi oběma cévními systémy, mezi kterými existuje jen minimální funkční překrývání, se nachází v zevní plexiformní vrstvě sítnice. V některých případech nacházíme cilioretinální arterii, která je přímou větví ciliárních arterií, vstupuje na sítnici při okraji terče zrakového nervu a zásobuje malý okrsek sítnice.

## 1.4 Hemato-retinální bariéra

Obdobně jako je tomu u mozku, disponuje sítnice vysoce selektivní hemato-tkáňovou bariérou, která primárně zajišťuje optimální extracelulární prostředí pro přenos nervových vzruchů. Hemato-retinální bariéra je součástí tzv. hemato-okulární bariéry, kterou utvářejí bariérové funkce některých očních struktur (cév, pigmentového epitelu sítnice, ciliárního tělíska, duhovky, Bruchovy membrány), jež zabraňují volnému průniku molekul z cévního lumen do extravazálního prostoru oka a také nekontrolovanému úniku



Obr. 1.5 Hemato-retinální bariéra

látek, např. iontů, z oka. Hemato-okulární bariéra se tedy podílí na zajištění stability mikroprostředí očních tkání. Sestává ze dvou funkčně mírně odlišných bariérových systémů: hemato-retinální bariéry oddělující neurální tkáň oka (sítnici) od krevního systému a bariéry mezi krevním systémem a nitrooční tekutinou – přední hemato-okulární bariéra (*blood-aqueous barrier*), regulující produkci, složení komorové tekutiny a metabolickou výměnu mezi komorovou tekutinou a krví. Hemato-retinální bariéra se dále funkčně dělí na zevní (pigmentový epitel sítnice a Bruchova membrána) a vnitřní (kapiláry sítnicových cév) – viz obr. 1.5.

### 1.4.1 Vnitřní hemato-retinální bariéra

Vnitřní hemato-retinální bariéra je tvořena zejména endotelem sítnicových cév – viz obr. 1.5. Cévní endotel představuje jedna vrstva buněk, která vystýlá povrch intimy krevních cév. Endotel hraje důležitou úlohu při udržování vazomotorického tonu cévní stěny, v koagulační kaskádě, udržování integrity cévy a její selektivní bariérové funkce a při imunitní reakci. Mezi membránami endotelových buněk retinálních kapilár se nacházejí četná pevná spojení (*tight junctions*, *zonulae occludentes*), která jsou velmi stabilní, podobně jako pevná spojení mozkových cév (tzv. *nonleaky tight junctions* – pevná spojení, která neprosakují; obdobně se v rámci mozkové tkáně hovoří o hemato-encefalické bariéře). Tato pevná spojení brání přestupu makromolekul z cévního lumen do intersticia sítnice i opačným směrem z extracelulárního prostoru sítnice či sklivce do cévního lumen, vytvářejí transmembránové gradienty pro jednotlivé molekuly a ionty, které jsou ovlivňovány selektivním aktivním transmembránovým transportem a nikoliv pasivní difuzí. Mezibuněčná spojení tvoří komplexní struktury složené z transmembránových a cytoplazmatických/cytoskeletárních bílkovinných komponent. Byly popsány nejméně čtyři různé typy endotelových spojení: pevná spojení (*zonula occludens*, *tight junctions*), *gap junctions*, *zonula adherens* a *syndesmosis*. Pevná spojení se nacházejí v apikální části intercelulární štěrbině. Je pravděpodobné, že mediátory zánětlivé povahy zvyšují propustnost cév svojí vazbou na specifické receptory, které převádějí intercelulární signály, vyvolávají reorganizaci cytoskeletárních struktur a vedou k rozšíření mezi-

buněčné štěrbině. Spoje mezi endoteliemi regulují také extravazaci leukocytů. Pokud dojde k adhezi leukocytu na endotelovou buňku, nastává řízené otevření mezibuněčného endotelového spojení. Sítnicové cévy v makule jsou obklopeny tak zvanými „koncovými výběžky *en-passant* (koncovými výběžky v průběhu)“ Müllеровých buněk glie (astrocytů), které regulují bariérové vlastnosti endotelových buněk. Buňky glie mají schopnost secernovat faktory, které buď zesílí (jako například neurotrofní faktor odvozený od gliální buněčné linie a neurturin), nebo oslabí pevnost bariéry cévních endotelií (například TGF- $\beta$ , bFGF, TNF). Vaskulární endotelový růstový faktor (VEGF), nazývaný také jako „faktor vaskulární permeability“, je jednou z nejdůležitějších molekul, které regulují bariérové vlastnosti endotelových buněk. Tento faktor je schopen zvýšit cévní propustnost 50 000× silněji než histamin (Joussen, 2005), je secernován do sítnice, kde má odlišné funkce v zevní a vnitřní bariéře. Vnitřní hemato-retinální bariéra je vystavena (signifikantním koncentracím) VEGF pouze za hypoxických podmínek, kdy Müllеровy buňky zvyšují expresi a sekreci VEGF. Tento VEGF odvozený z Müllеровých buněk může za hypoxicko-ischemických podmínek přispívat k patologické permeabilitě bariéry, která se nachází v sensorické sítnici (Bringmann, 2004).

### 1.4.2 Zevní hemato-retinální bariéra

Zevní hemato-retinální bariéru utváří pigmentový epitel sítnice (RPE) spolu s Bruchovou membránou a choriokapilaris. Endotelie tvořící choriokapilaris obsaňují četné fenestrace, jsou ve srovnání s kapilárami sítnicových cév dosti permeabilní a jejich bariérová úloha je tedy minimální. Bruchova membrána slouží jako bariéra volné difuze pouze pro velké molekuly. Zásadní bariérovou funkci látkám pocházejícím z cévnatky vytváří pigmentový epitel sítnice, neboť se v apikolaterálním okraji jeho buněk nacházejí četné *zonulae occludentes*, podobně jako je tomu mezi endoteliemi retinálních kapilár – viz obr. 1.5 (Cioffi, 2003). V zevní bariéře normální zdravé sítnice je VEGF produkován buňkami pigmentového epitelu sítnice, je secernovaný zejména jejich bazální stranou tak, aby udržoval fenestrování a vysoce permeabilní charakter endotelií vaskulatury cévnatky (viz dále kapitola 3.1 Retinální pigmentový epitel).