

## ETIOPATHOGENESIS OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION AND ITS THERAPEUTICAL POSSIBILITIES

POTOCKÝ M., TRNAVEC B.

### ETIOPATOGENÉZA VEKOM PODMIENENEJ MAKULÁRNEJ DEGENERÁCIE A SÚČASNÉ MOŽNOSTI JEJ LIEČBY

**Age-related macular degeneration is the frequent cause of central visual acuity loss in the elderly patients group. The authors analyze in detail the pathogenesis of the process. The explanation of pathogenesis enables therapeutical intervention even though its possibilities are limited. Photodynamic therapy induces pharmacological thrombosis without any damage to the retina in the macular area. Pilot studies have demonstrated complete occlusion new vessels without any alteration of the photoreceptor layer. Age-related macular degeneration still remain a challenge for ophthalmologist and it also poses a serious social problem**

Vekom podmienená makulárna degenerácia je častou príčinou straty centrálnej zrakovkej ostrosti u starších pacientov. Autori práce podrobne analyzujú patogenézu tohto procesu. Vysvetlenie patogenézy umožňuje terapeutický zásah napriek obmedzeným možnostiam liečby. Fotodynamická liečba spôsobuje farmakologickú trombózu bez poškodenia sietnice v makulárnej oblasti. Pilotné štúdie demonštrovali úplnú oklúziu nových ciev bez zmien na fotoreceptorovej vrstve. Vekom podmienená makulárna degenerácia zostáva i naďalej výzvou pre oftalmológov a vážnym sociálnym problémom.

Vekom podmienená makulárna degenerácia (VPMD) je najčastejšou príčinou ireverzibilnej straty centrálnej zrakovkej ostrosti u starších pacientov vo vyspelých európskych krajinách (7). Ochorenie postihuje veľa jedincov, ale súčasné možnosti liečby sú obmedzené.

Včasnú štádiu VPMD je charakterizované prítomnosťou drúz a proliferáciou pigmentového epitelu (PE). Toto štádium označujeme ako vekom podmienenú makulopatiu. V neskorom štádiu — skutočná makulárna degenerácia — je charakteristická atrofia PE, jeho odlúpenie, chorioideálna neovaskularizácia a tvorba fibrovaskulárnej jazvy disciformného charakteru.

Pacienti, ktorí majú viac ako 70 rokov, sú postihnutí včasnou formou asi v 30 % a neskorou asi v 4—8 %.

Aj keď sa diskutuje o rozličných rizikových faktoroch, jedinými dokázanými sú fajčenie, ženské pohlavie, ateroskleróza a nízke koncentrácie sérových betakarotenoidov. Faktory životného prostredia nemajú jednoznačne dokazateľný negatívny vplyv. Vplyv antioxidantov je minimálny, podobne ako vplyv vitamínu A. Iné vitamíny alebo stopové prvky nemajú žiaden vplyv.

O to významnejšiu úlohu majú okulárne rizikové faktory. Sú to drúzy okolo fovey, hyperpigmentácie, pomalé nafarbovanie chorioidey pri fluorescenčnej angiografii, fokálna atrofia sietnicového PE, poškodenie jedného oka, svetlá dúhovka, menšia koncentrácia melanínu v bunkách PE a v chorioidei (9).

#### Genetické vplyvy vývoja VPMD

Vyskytuje sa primárne u belochov, je vysoká konkordancia u dvojčiat. Až 60 % postihnutých má príbuzných s rovnakým ochorením.

rením. Obraz bilaterálnych drúz alebo disciformnej jazvy je vždy symetrický. Keďže dominantné makulárne dystrofie vznikajú v dôsledku metabolického defektu, je veľmi pravdepodobné, že môže viesť k vzniku VPMD. Ako kandidátne gény možno označiť také, ktoré ovplyvňujú lyzozómové procesy v PE, sú zodpovedné za reparatívne procesy v ňom, kontrolujú imunologické procesy v ňom, alebo tie, ktoré riadia ochranné funkcie v PE, napríklad produkcia melanínu.

#### Patofyziologické poznámky

Vonkajšie segmenty fotoreceptorov sú fagocytované bunkami PE v dennom rytme — tyčinky ráno, čapíky večer. Jedna bunka PE svojimi mikrokľmi obkolesuje 200—300 fotoreceptorov (4). Asi 25 % fotoreceptorov odovzdáva svoje membránové časti, a preto sa v bunkách PE hromadí denne veľké množstvo materiálu. Jeho súčasťou sú aj nenasýtené mastné kyseliny, ktoré sú vo zvýšenej miere vystavené oxidačnému poškodeniu. Odtransportovanie fagocytovaného materiálu sa deje pomocou lyzozómov PE. Časť materiálu využívajú bunky PE, ktoré sa nemôžu obnovovať delením na regeneráciu svojich bunkových organel. Nehodnotiteľný prijatý materiál sa vylučuje a transportuje cez Bruchovu membránu (ďalej BM) do chorioidey. Tieto procesy vedú počas života k podstatným zmenám v PE a BM.

#### Zmeny fotoreceptorov a pigmentového epitelu

Podstatným faktorom procesov odstraňovania produktov obmeny z fotoreceptorov a PE je oxidatívne poškodzovanie procesu svetlom (11). Už malé osvetlenie vyvoláva geneticky regulovanú bunkovú smrť (apoptóza), pri ktorej sa bunka rozpúšťaním vlastných častí uvoľňuje zo zväzku. Intenzívne svetlo vyvoláva nekontrolovaný proces bunkovej nekrózy s okolitou zápalovou reakciou. S pribúdajúcim vekom sa vonkajšie segmenty stláčajú a skracujú. Okrem priameho poškodenia svetlom vznikajú aj chemické procesy vo vonkajších segmentoch fotoreceptorov, čo sťažuje lyzozómové procesy (11). To vedie k uloženiu lipofuscínových granúl v PE, ktoré sa už ďalej nedajú odbúrať, a tým limitujú lyzozómovú proteolýzu. Po 40. roku života 8 % a po 80. roku až 19 % objemu buniek PE v makule tvoria lipofuscínové granuly. Bunka PE funguje celý život ako jeden neustále pracujúci makrofág. Je mitoticky neaktívna, a preto jej zánik zvyšuje metabolické nároky na zostávajúce bunky PE. Nie všetok materiál sa ďalším transportom dostáva do BM. Za určitých okolností nahromadenie lipofuscínu v bunke PE môže viesť k jej zániku. Buniek PE ubúda s vekom. Materiál odtransportovaný do BM mení jej histologickú štruktúru. Kým u mladých ľudí prevážajú granuly v PE a BM je nezmenená, v strednom veku už nachádzame jej zmeny a s pribúdajúcim vekom sa masívne objavujú uloženiny v BM a ubúda nálezu v PE.

#### Zmeny Bruchovej membrány

Výlučky PE (membránové časti z apoptotického zániku buniek PE a lipofuscínové granuly) vedú k deštrukcii BM. Menia sa jej matrixové proteíny a skladba kolagénových vlákien. Zmeny sú

dokázateľne od 40. roku života a pribúdajú s vekom exponenciálne. Produkty vylučovania vyvolávajú v BM lokálne a difúzne materiálové nahromadenia, ktoré nachádzame histologicky a klinicky ako mäkké, tvrdé a ploché drúzy. Ich rozličné chemické zloženie sa odzrkadľuje v nafarbovaní fluoresceínom. Hyperfluorescenčné drúzy sú tvorené prevažne polárnymi fosfolipidmi a hypofluorescenčné neutrálnymi tukmi (10).

### Geografická atrofia pigmentového epitelu

Zmeny v PE môžu dosiahnuť taký rozsah, že niektoré bunky zanikajú a iné proliferujú. Zaniknuté bunky tvoria depigmentové areály, ktorých okraje sú v dôsledku proliferácie a fagocytózy uvoľneného melanínu zmnožené pigmentované. Z takýchto presunov pigmentu sa vyvíjajú väčšie atrofické areály a vzniká klinický obraz geografickej atrofie PE (5). Nad atrofickým PE dochádza k degeneratívnym zmenám vo fotoreceptoroch. Zánikom jednotlivých sietnicových buniek sa vyvíja postupná redukcia centrálnej zrakovej ostrosti.

### Chorioidová neovaskularizácia

Na základe zmien v PE a BM dochádza u časti pacientov k zápalovej reakcii s vrastaním chorioideových kapilár cez BM pod PE. Tento pochod vedie k strate centrálnej zrakovej ostrosti a 80–85 % pacientov, ktorí stratili schopnosť čítať, majú túto komplikáciu (5). Vrstvené kapiláry sa diferencujú na arterioly a venuly obklopené fibróznym tkanivom. Fibrovaskulárna membrána provokuje proliferáciu PE, ktorý môže dočasne alebo úplne inaktivovať neovaskularizáciu. Ak sa PE dekompenzuje, rastúce cievy sa môžu nerušene rozširovať v subretinálnom priestore. Kombinácia rôznych možností objasňuje variačnú šírku klinického obrazu aj rozličný individuálny priebeh neovaskularizácie. Zmeny BM vedú k zníženiu difúzie endotelového rastového faktora tvoreného pigmentovými bunkami. To síce môže viesť k regresii chorioidových kapilár, ale následná hypoxia a od lipofuscínu závislé zmeny v látkovej výmene buniek PE vedú k zmnoženiu produkcie uvedeného rastového faktora. Tento spolu so zmenenou syntézou matrixových molekúl v BM vedie k popudu na vrastanie chorioidových kapilár.

### Odlúpenie pigmentového epitelu

Všetky uvedené uložieniny v BM podstatne ovplyvňujú jej priepustnosť pre vodu. To znamená, že permanentný tok tekutiny od sietnice cez PE smerom do chorioidey je brzdený a tekutina sa hromadí pod PE. Novovytvorené chorioidové kapiláry narážajú na zmenšenú priepustnosť BM. Preto sa tekutina z nich vystupujúca hromadí pod PE. Vzniká obraz vaskulárneho odlúpenia PE (2, 3). Ak napätie v subpigmentálne uloženej tekutine stúpa môže sa PE prerhnúť (3). Stáva sa to asi v 10 % prípadov v spojitosti s väčším subretinálnym krvácaním a podstatným znížením centrálnej zrakovej ostrosti.

### Diagnostika vekom podmienenej makulárnej degenerácie

Základom pre určenie diagnózy a prípadné určenie liečebného postupu je biomikroskopické vyšetrenie zadného segmentu oka kontaktnou alebo nekontaktnou metódou, ktoré umožňuje zistiť jednotlivé štádiá a uvedené zmeny. Pre správne určenie prítom-

nosti, alebo neprítomnosti neovaskulárnych membrán a presakovania z nich je nevyhnutné vykonať fluoresceínovú angiografiu. Táto nám umožňuje rozhodnúť o charaktere drúz, veľkosti depigmentovaných alebo hyperpigmentovaných areálov, aj o rozsahu neovaskulárnych membrán prípadne miest presakovania z nich, či určiť prívodnú cievu membrány. Umožňuje nám presne hodnotiť aj odlúpenie PE. Ďalšou metódou je indocyáninová angiografia, ktorá nám dovoľuje lepšie sa orientovať v chorioideovej neovaskularizácii. Dopĺňanie oboch metód je cennou a dnes už nevyhnutnou diagnostickou pomôckou pre liečbu VPMD.

### Liečba vekom podmienenej makulárnej degenerácie

Liečebné možnosti sú stále veľmi obmedzené. Jednou z možností je laserová koagulácia, ktorá je vlastne terapeutickým pokusom udržať zrakovú ostrosť pre budúcnosť, prináša však absolútny skotóm pre súčasnosť. V prvých mesiacoch majú koagulované oči horšiu zrakovú ostrosť ako oči nekoagulované. Preto je veľmi dôležitý rozhovor lekára s pacientom, ktorý mu objasní tieto skutočnosti. Laserová terapia je opodstatnená hlavne pri klasických ohraničených neovaskulárnych membránach uložených extrafoveolárne, juxtafoveolárne a subfoveolárne. Je dôležitá východisková zraková ostrosť, veľkosť a uloženie membrány a samozrejme rýchlosť konania. Teda koagulácia má byť včasná. Aj úspešná má veľké riziko recidív. S pribúdajúcim časom (v 5-ročnom sledovaní) majú koagulovaní pacienti lepšiu zrakovú ostrosť ako nekoagulovaní. Z hľadiska techniky možno použiť perifoveolárnu, rozptýlenú alebo ICG (indocyáninová zelená) vedenú koaguláciu prívodnej cievy. Okrem neovaskulárnych membrán možno koagulovať aj vaskulárne odlúpenie pigmentového epitelu a profylakticky aj drúzy.

V poslednom čase sa začína uplatňovať fotodynamická liečba. Fotodynamická liečba využíva schopnosť benzoporfyrínových derivátov v lipozómovej forme inkorporovať sa do určitých buniek. Princíp fotodynamickej terapie spočíva v tom, že inkorporovaná látka — fotosenzibilizátor — sa aktivuje svetelným zdrojom (špeciálny laser) a vytvárajú sa vysoko reaktívne toxické kyslíkové radikály s následnou oxidáciou proteínov, lipidov a nukleových kyselín. Histologickým korelátom je cieleňá alterácia membrán endotelových buniek s následnou agregáciou trombocytov a trombotickým uzáverom ožiarených ciev v neovaskulárnych membránach. Najväčšou výhodou liečby je jej bezpečnosť pre okolité štruktúry a zničenie výhradne neovaskulárnych membrán. To znamená, že použitie v makulárnej oblasti ničí selektívne len chorioideové cievy a ostatná retina zostáva nedotknutá. Najviac vhodným pre využitie sa javí verteporfín. Prvé výsledky hovoria o viac ako 70 % úspešnosti a ukazujú sa viac ako optimistické. Liečbu možno opakovať a použiť aj v oblastiach (foveola a fovea), kde iné možnosti odstraňovania neovaskulárnych membrán sú spojené s deštrukciou vizuálne mimoriadne dôležitých štruktúr. Prvé výsledky dokumentujú skutočný uzáver novovytvorených ciev v subfoveálnych membránach a zlepšenie zrakovej ostrosti u pacientov s chorioideovou neovaskularizáciou, a teda veľmi zlou prognózou.

Z ďalších možností je to liečba žiarením vo forme brachyterapie alebo teleterapie na základe poznatku, že ionizujúce žiarenie brzdi proliferáciu endotelu. Výhodou je malé pôsobenie na okolité tkanivá. Nevýhodou je relatívne krátky čas pozitívneho efektu.

V súčasnosti sa v značnej miere využíva chirurgická liečba na odstránenie subretinálneho krvácania, pretože toto krvácanie

v krátkom čase vyvoláva ireverzibilnú stratu fotoreceptorov. Chirurgicky môžeme odstraňovať aj subretinálnu neovaskulárnu membránu (6) alebo rotovať makulu. Insuflácia plynu do sklovcového priestoru môže pozitívne ovplyvniť odlúpenie pigmentového epitelu. Transplantácia buniek PE, či fotoreceptorov sú nádejou do budúcnosti (1). Treba si uvedomiť, že tieto chirurgické výkony sú veľmi ťažké a môžu mať značné množstvo komplikácií.

Medikamentózna liečba síce nepoškodzuje sietnicu, ale nie je žiaden dôkaz, že vitamíny, antioxidanty, stopové prvky, alebo inhibitory angiogenézy by mali terapeutický efekt. Podobne vazodilatanciá nemajú žiaden terapeutický alebo preventívny efekt. Je zrejmé, že liečebné možnosti sú značne obmedzené.

### Záver

Peroxidácia mastných kyselín v membránových doštičkách vonkajších segmentov fotoreceptorov, hromadenie lipofuscínu v PE a štrukturálne zmeny BM vedú k zmene fyziologickej výmeny medzi PE, BM a chorioideou. To má za následok hromadenie tekutiny pod PE s následným fibrovaskulárnym rastom. Všetky uvedené zmeny sa môžu vyskytovať v rozličnom štádiu u rôznych jedincov. To vedie k rozličným formám VPMD. Aj keď vieme vysvetliť podstatu jej vzniku, terapeutické možnosti sú veľmi obmedzené.

### Literatúra

1. Algever P.V. et al.: Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 232, 1994, s. 707—716.
2. Bird A.C.: Eye, 5, 1991, s. 1—12.
3. Bird A.C., Marshall J.: Trans. Ophthalmol. Soc. UK, 105, 1986, s. 674—682.
4. Bok D.: Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 26, 1985, s. 1659—1694.
5. Bressler N.M. et al.: Surv. Ophthalmol., 32, 1988, s. 375—413.
6. De Juan E., Macherer R.: Am. J. Ophthalmol., 105, 1987, s. 25—29.
7. Holz F.G., Pauleikhoff D.: Altersabhängige makula degeneration. Springer Verlag 1998.
8. Holz F.G. et al.: Arch. Ophthalmol., 112, 1994, s. 402—406.
9. Lavin M.J. et al.: Br. J. Ophthalmol., 74, 1990, s. 482—486.
10. Pauleikhoff D. et al.: Ophthalmology, 99, 1992, s. 1548—1553.
11. Remé C. et al.: Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 234, 1995, s. 2—11.
12. Sarks S.H.: Br. J. Ophthalmol., 57, 1973, s. 951—965.
13. Schmidt-Erfurth U. et al.: Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 37, 1996, s. 122.

Očná klinika SPAM, NsP sv. Cyrila a Metoda, Antolská 11, 851 07 Bratislava 5.

**Correspondence to:** MUDr. M. Potocký, CSc.  
(e-mail: bll@fmed.uniba.sk)

Práca bola prednesená na Spolku slovenských lekárov v Bratislave dňa 23.3.1999.

### THE RETINAL ENZYMIC SYSTEM AT THE AGE RELATED MACULAR DEGENERATION (ARMD)

OLÁH Z., VESELOVSKÝ J.

### ZMENY ENZYMOVÝCH SYSTÉMOV SIETNICE PRI VPMD

**The contribution interprets latest findings in retinal patophysiology from the view of the retinal enzymatic system function**

### tion in age related macular degeneration and mutual interaction between the atrophic degenerative process of the retinal pigmented epithelium, the Bruch's membrane and choriocapillaris at the macula.

Príspevok interpretuje najnovšie poznatky z patofyziológie sietnice z aspektu funkcie sietnicových enzýmových systémov vo vekom podmienenej makulárnej degenerácii a vzájomnej interakcie medzi atroficko-degeneratívnymi procesmi pigmentovaného epitelu sietnice, Bruchovou membránou a choriocapillaris makuly.

Rozvoj vekom podmienenej degenerácie makuly (VPMD) je hlavnou príčinou straty ostrosti zraku vo vyššom veku (2). Je to progresívny bilaterálny atroficko-degeneratívny proces pigmentového epitelu sietnice, Bruchovej membrány a choriocapillaris v priestore žltej škvrny sietnice. Je podmienená AS a ischemickými atakmi, môže byť spojená aj s hypertenziou.

Oblasť makuly sietnice je avaskulárna. Neuroepitel vyživuje výlučne choriocapillaris, pričom na rozdiel od neuroretiny kapiláry tu majú endotel fenestrovany. Je tu vysoká úroveň anaeróbnej i aeróbnej glykolýzy. Kľúčovým regulačným enzýmom tohto metabolizmu je fosfofruktokináza, ktorú stimuluje ADP a inhibuje ATP.

Pigmentový epitel sietnice (PES) z hľadiska svojich funkcií musí mať stály prísun  $O_2$ . Zásobuje fotoreceptory výživnými látkami, odstraňuje katabolity a syntetizuje melanín. Ďalej sa zúčastňuje na fagocytóze a lyzozómovej degenerácii starých fotoreceptorových membrán. Tu sa prejavuje vysoká aktivita lyzozómových enzýmov kyslej fosfatázy, betaglukuronidázy, katepsínu D a kyslej lipázy.

Vonkajší segment buniek neuroepitelu sietnice obsahuje enzýmy potrebné v metabolizme GTP. Enzým guanylátcykláza premeňa GTP na cGMP, ktorý je cyklickou nukleotidfosfodiesterázou hydrolyzovaný na GMP. GMP je potom buď hydrolyzovaný guanozín 5'-nukleotidázou, alebo je fosforylovaný kinázou cez GDP na GTP. Tento enzým závisí od prítomnosti mangánu a jeho celková aktivita môže byť regulovaná pomerom 1:1 s GTP, koncentráciou vápnika a ATP. Aktivita guanylátkinázy a nukleotidifosfát kinázy bola zaznamenaná nie vo vonkajšom, ale vo vnútornom segmente (v jadrách) neuroepitelu. Aktivita adenylcyklázy vo fotoreceptoroch je síce inhibovaná svetlom, pritom závisí od prítomnosti horčíka a mangánu, vápnik nepodporuje. S adenylcyklázovou aktivitou sa v sietnici vyznačuje aj GTPáza. Podľa novších štúdií enzým GTPáza je „periférne viazaný membránový proteín“ ktorý je pevnou väzbou pripojený k bledným membránam vonkajších segmentov zmyslového epitelu. Ďalej bol identifikovaný komplexný systém obsahujúci H-komponent (H-proteín helper). Jeho prítomnosť je nevyhnutná práve pre aktivizáciu GTPázy a pre kontrolu aktivity cyklickej nukleotidfosfodiesterázy.

Počas metabolických procesov sa v PES tvoria aj toxické voľné radikály, ktoré môžu poškodiť fotoreceptory (1). Fyziologicky v PES sú endogénne lapače týchto radikálov — superoxididismutáza a kataláza, tzv. zachytávače („scavengers“), ktoré chránia bunky PES pred voľnými radikálmi. Kataláza nielen katalyzuje redukciu  $H_2O_2$  na vodu, ale je schopná detoxikácie už existujúcej hydroperoxidázy. Superoxididismutáza je aktivovaná sukcinátom, fosfátom, ATP a redukovaným koenzýmom  $Q_{10}$ . (Prítomnosť týchto enzýmov je dokázaná v mitochondriách a v cytosóle.) K ďalším endogénnym lapačom v PES je nevyhnutný aj glutatiónpoxidáza. Najdôležitejším prirodzeným



pohlcovačom radikálov je alfatokoferol (vit. E) — zachytáva vzniknuté peroxidové radikály a blokuje nadmerné reakcie.

Nedostatok kapacity týchto ochranných mechanizmov aj redukcia antioxidantnej kapacity starnutím organizmu vedie k oxidatívne poškodeniu buniek PES a k degeneratívnym ochoreniam sietnice, vrátane VPMD (4). Poškodenie závisí od množstva voľných kyslíkových radikálov, ktorých prebytok vedie k peroxidácii membránových lipidov buniek PES a vzniknuté peroxidáčné produkty sú ďalším prameňom radikálov poškodzujúcich bunky PES. Lipidická peroxidácia sa zistuje v degeneratívnych ochoreniach a vo fotooxidatívnom poškodení sietnice. Je predpoklad, že oxidanty sú prítomné i pri tvorbe pigmentu lipofuscínu (pigment starnutia), ktorý je pri VPMD akumulovaný tzv. drúzami. Klinické skúsenosti ukázali negatívny vzťah medzi hladinou antioxidantov v plazme a rozvojom VPMD. Spolu s lipofuscínom tvorí sa i ceroid (pravdepodobne tiež pigment starnutia). Postupujúcimi sklerotickými zmenami sa tieto dva pigmenty akumulujú aj zásobné ich látky, čím vzniká degenerácia PES aj zmyslového epitelu sietnice.

Na základe našich zistení je pôvod základných stavebných a výživných látok potrebných pre riadny priebeh citrátového cyklu, a tým aj normálnej funkcie mitochondrií v "povrchovej vrstve látok pigmentového epitelu sietnice", ktorú sme objavili v hovädzích očiach (3). Je to polotekutá vrstva obsahujúca voľné aminokyseliny. Z nich najvyššiu koncentráciu má kyselina glutámová a taurín. Majú aj detoxikačné účinky. Kyselinu glutámovú akumuluje sietnica (ako aj mozog) ako jednu z dôležitých zložiek pre syntézu bielkovín, ako aj pri oxidačných reakciách a pre udržanie stálej koncentrácie draslíka v sietnici. V neprítomnosti glukózy dochádza k inhibícii týchto procesov (6). Konštantná hladina taurínu je potrebná pre udržanie morfológie tkanivových štruktúr (5) a v prítomnosti ATP stimuluje absorpciu vápnika vonkajším segmentom fotoreceptorov.

Ako následok poklesu funkcie enzýmových systémov sa v makulárnej oblasti rozvíja VPMD v podobe tzv. atrofickéj (suchej) formy, s rozvojom drúz a exsudatívnej (vlhkej) formy s novotvorbou ciev a rozvojom fibróznej jazvy (väzivových membrán) a hemorágiami.

## Literatúra

1. Augustin J.J., Hunt S., Breipohl W., Böker T., Spitznas M.: Influence of oxygen free radicals and free radical scavengers on the growth behaviour and oxidative tissue damage of bovine retinal pigment epithelium. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 234, 1966, s. 58–63.
2. Bird A.: Age-related macular disease. *Brit. J. Ophthalmol.*, 80, 1996, č. 1, s. 2–3.
3. Kováčik L., Veselovský J.: Des aminoacids libres de la choroide, de l'épithelium pigmenté de la rétine et de la rétine du globe de l'oeil de bovins. *Arch. Ophthalm. (Paris)*, 34, 1974, č. 6–7, s. 489–494.
4. The POLA Study: Associations of antioxidant enzymes with cataract and age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 106, 1999, č. 2, s. 215–222.
5. Pasantes-Morales H., Ordóñez A.: Taurine activation of a bicarbonate-dependent, ATP-supported calcium uptake in frog outer segments. *Neurochemical Res.*, 7, 1982, č. 3, s. 317–327.
6. Veselovský J., Oláh Z.: Neuroprotektívny účinok pilokarpínu z pohľadu hladiny kyseliny glutámovej v tkanivových štruktúrach zadného segmentu oka. *Čs. Oftalmol.*, 55, 1999 (v tlači).

Klinika oftalmológie LFUK v Bratislave a Katedra živočíšnej fyziológie a etológie PrIFUK v Bratislave.

**Correspondence to:** Prof. MUDr. Z. Oláh, DrSc.  
(e-mail: ocna@faneba.sk)

Práca bola prednesená na Spolku slovenských lekárov v Bratislave dňa 23.3.1999.

## BRACHYTHERAPY OF ARMED

FURDOVÁ A., STRMEŇ P.

## BRACHYTHERAPIA V LIEČBE VPMD

**Low-dose radiotherapy by local applicators — Ru106 — plaques at a retinal apex dose of 1000–1500 cGy offers a method to treat subretinal neovascularisation by age related macular degeneration without destroying the overlying retina.**

Rádioterapia v nízkych dávkach lokálnymi aplikátormi – Ru106 plaketami do vrcholu sietnice v dávke 1000-1500 cGy ponúka metódu liečby retinálnej neovaskularizácie vo vekom podmienenej makulárnej degenerácii bez poškodenia prekrývajúcej sietnice.

Podľa niektorých údajov až 90 % makulárnej slepoty predstavuje subretinálna neovaskularizácia. Ide o patologický proces, keď cievy rastú pod sietnicou a presakuje tekutina, krv, lipidy, čo vedie k jazvovateniu, ktoré deštruuje makulu a vedie často k ireverzibilnému zníženiu videnia. Morfológicky sú to zmeny: subretinálna tekutina s neovaskulárnymi komplexmi, subretinálne krvácanie, odlúčenie pigmentového listu a perifoveolárne exsudáty. Angiogenéza tvorí komplex procesov obsahujúci stimuláciu endotelových buniek, ich aktiváciu rastu, migráciu, diferenciáciu. Angiogenéza rastové faktory ako produkty endotelových buniek, makrofágov, podporných tkanív majú silný endokrinný a parakrinný účinok vo fokálnych ložiskách neovaskularizácie. Prerušenie angiogénnych ciest môže inhibovať progresiu subretinálnej neovaskularizácie.

Rádioterapia môže angiogenézu ovplyvniť:

- priamo deštrukciou endotelových buniek a cytokíny produkujúcich makrofágov;
- nepriamo cez efekt regulátorových génov vo vnútri buniek, ktoré produkujú cytokíny regulujúce rast endotelu.

Nízke dávky žiarenia inhibujú proliferáciu fibroblastov, jazvovitých formácií ako posledné štádium exsudatívnej formy vekom podmienených zmien makuly (VPMD). Je niekoľko teórií, ktoré vysvetľujú toto pôsobenie:

- žiarenie pôsobí antiproliferatívne na endotelové bunky; strata týchto buniek vedie k zvýšenej krvnej koagulácii a sekundárne k uzáveru ciev;
- ožiarené cytokíny vedú k expresii adhezívnych molekúl a pevnej adherencii Le a Ly k endotelu. Táto subendotelová uložena zužuje lúmen ciev.

Dôležitým momentom je aj to, že zdravá sietnica je rezistentná proti nízkym hladinám žiarenia, proliferatívne vaskulárne bunky sú citlivejšie.

V liečbe ionizujúcim žiarením sa využívajú 2 formy: teleterapia a brachyterapia:

- teleterapia — používajú sa lineárne urýchľovače so zameraním na makulu pomocou CT pri použití fotónov 6MV, 10MV alebo 16MV v celkovej dávke 5–24 Gy, pričom podanie sa odporúča v niekoľkých frakciách; EBM (external beam radiation) — lúč je zameraný cez CT prístroj, pričom počítačom generované izodózy sú zamerané na makulu; pri využití tzv.

lens sparing technic je odklon lúčov 30 stupňov od optickej osi v kraniokaudálnom smere a len 30—50 dávky prechádza cez šošovku. Lúč prechádza cez mäkké tkanivo, orbitu k makule danej strany, neskôr cez sínusy, chiazmu, kontralaterálnu orbitu a frontálny lalok a opúšťa kráanium. Kontralaterálny zadný pól oka je ožiarený asi 50 % dávky;

- brachyterapia — využívajú sa episklerálne aplikátory — žiariče Ru<sup>106</sup>, ale aj Pd<sup>103</sup> a J<sup>125</sup> v dávke 35—56 cGy/h v celkovej dávke na povrch sietnice 1000—1500 cGy, pričom doba pôsobenia je 24—43 h; využívajú sa v liečbe čo najväčších ložísk, pričom nízka energia neovplyvní zdravé očné a mozgové tkanivo. Lúč z episklerálneho žiariča prechádza cez skléru priamo k membráne; žiarič blokuje 99,5 % šírenia lúčov smerom dozadu a laterálne; len asi 3 % žiarenia prenikajú do šošovky, 1 % žiarenia prechádza do sínusov, kontralaterálneho frontálneho laloka a orbity a asi 2,5 % do slznej žľazy v orbite, kde sa žiarič aplikoval.

Brachyterapia sa odporúča u pacientov vo veku nad 60 rokov pri progresívnom znížení vĺzusu pod 6/24, ak je FAG-nález subretinálnej neovaskulárnej membrány, ale aj u pacientov, ktorí odmietli laserterapiu.

Medzi nevhodných pacientov zaraďujeme tých, u ktorých je vĺzus stabilný viac ako 12 mesiacov, sú aj iné makulárne zmeny (vysoká myopia, angiodidné plaky, histoplazmóza a iné), ďalej zle kompenzovaný DM, hypertenzia a tiež prechádzajúca radiačná liečba onkologického ochorenia.

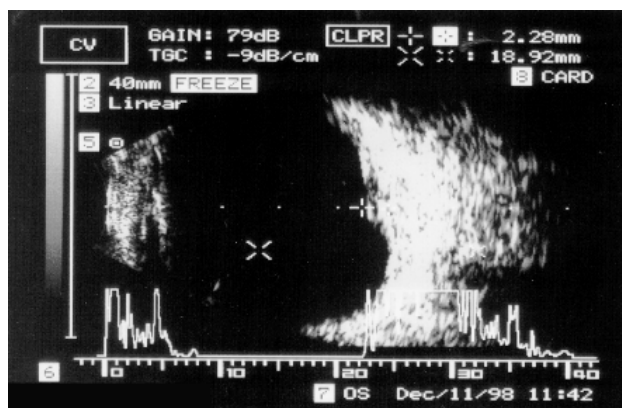
Medzi nežiaduce účinky žiarenia možno zaradiť erytém mihalnic, injekciu bulbu, epiforu, či pocit suchého oka, korneálnu epitelopatiu, rubeózu dúhovky, rozvoj katarakty, opísané boli aj prípady vzniku hemoftalmu, či postradiačné zmeny na očné pozadí (retinopatia, postradiačná neuropatia terča zrakového nervu, vaskulopatia). Riziko radiačnej malignity je minimálne (0,25 %); radiačná retinopatia vzniká až pri expozícii nad 25 Gy alebo 200 cGy denne dlhodobo; riziko vzniku katarakty je až 50 % — už pri dávke 5,5 Gy, pričom latencia je 6,5 roka pri dávke 4—10 Gy.

Po liečbe musia byť pacienti dispenzarizovaní, sledovaní v pravidelných intervaloch — pred aj po liečbe musí byť určená presná refrakcia, vyšetrenie štrbinovou lampou, IOT, oftalmoskopický nález, farebná fotografia oboch makúl, FAG, príp. scan-laser oftalmoskopia alebo angiografia indocyanínovou zelenou a sonografické meranie chorioretinálnej hrúbky v oblasti makuly.

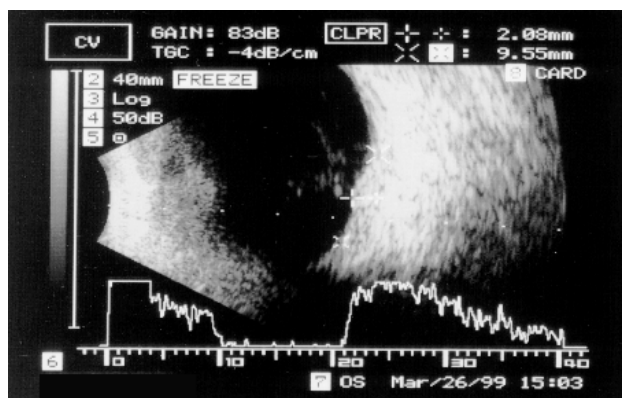
Veľmi dôležité pre určenie diagnózy miesta lézie je presné určenie vzdialenosti od fovey a terča zrakového nervu (obr. 1).

FAG-nález po brachyterapii vyšetrujeme priemerne 3, 12 a 18 mesiacov po liečbe, pričom nález hodnotíme ako stabilizovaný — bez zmien v skorej aj neskorej fáze FAG; regresia procesu je charakterizovaná segmentáciou a stratou periférneho kapilárneho okraja, pričom väčšie cievy perzistujú, dochádza k postradiačnej atrofii membrán sekundárne so zánikom vaskulárnych endotelových buniek, lokálnym trombózam a kapilárnym uzáverom. Vízus hodnotíme ako stabilizovaný, ak ide o zlepšenie alebo zníženie o nie viac ako 2 riadky optotypov a zníženie uvádzame ako zhoršenie o 2 a viac riadkov.

Roku 1998 sme zaviedli aplikáciu lokálnych žiaričov Ru<sup>106</sup> v liečbe VPMD aj na našej klinike: prvé skúsenosti ešte nedovoľujú štatistické spracovanie. Žiarič Ru<sup>106</sup> typ CCC bol aplikovaný u 4 pacientov, dávka žiarenia 1000/1500 Gy, doba ponechania aplikátora 2—28 h, doba sledovania 3—12 mesiacov. Sledovanie FAG a sonografické meranie hrúbky poukazuje na stabilizáciu



Obrázok 1A, B scan obraz subretinálnej membrány — 5 mesiacov po aplikácii žiariča Ru<sup>106</sup>, 55-ročný pacient, veľkosť membrány — hrúbka 2,28 mm.



Obrázok 1B, A scan obraz subretinálnej membrány — 8 mesiacov po aplikácii žiariča Ru<sup>106</sup>, 55-ročný pacient, veľkosť membrány — hrúbka 2,08 mm.

membrán po brachyterapii, stabilizáciu hodnôt vĺzusu a nezaznamenali sme pooperačné komplikácie; u 2 pacientov bola liečba doplnená diódovým laserom.

### Záver

V súčasnosti prevláda názor, že doba sledovania priemerne 12—18 mesiacov je stále krátka na určenie jednoznačného záveru (1—5). Cieľom liečby je zmenšenie edému, krvácania, oklúzia ciev SRN a regresia membrán, ako aj zlepšenie prípadne zachovanie videnia. Ako výrazne pozitívny výsledok sa môžu hodnotiť práce Chakravarthyho (2), keď k regresii membrán došlo u 77 % pacientov. U ostatných autorov nebola opísaná regresia membrán v angiograme (1, 3, 4, 5). K stabilizácii membrán došlo pri sledovaní 12—18 mesiacov u 39—76 % pacientov a k stabilizácii videnia pri použití rôznych dávok žiarenia u 63—90 % pacientov.

Prvé skúsenosti s aplikáciou lokálnych žiaričov Ru<sup>106</sup> na našom pracovisku poukazujú na možnosť využitia brachyterapie v liečbe VPMD.

## Literatúra

1. Binder, S., Bonnet, M., Velikay, M. et al.: Radiation therapy in proliferative vitreoretinopathy. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 232, 1994, s. 211–214.
2. Chakravarthy U., Houston F.R., Archer B.D.: Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy. Brit. J. Ophthalmol., 77, 1993, s. 265–273.
3. Valmaggia Ch., Bishoff P., Ries G.: Niedrig dosierte Radiotherapie der subfoveolären Neovaskularisationen bei altersabhängigen Makuladegenerationen. Klin. Mbl. Augenheilk., 208, 1996, s. 315–317.
4. Finger T.P., Berson A., Sherr D. et al.: Radiation therapy for subretinal neovascularisation. Ophthalmology, 103, 1996, s. 878–888.
5. Bergink J.G., Deutman F.A., Van der Broek J.F.C.M. et al.: Radiation therapy for subfoveal choroidal neovascular membranes in ARMD. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 232, 1994, s. 591–598.

Klinika oftalmológie LF UK v Bratislave

**Correspondence to:** Doc. MUDr. P. Strmeň, CSc.  
(e-mail: ocna@faneba.sk)

Práca bola prednesená na Spolku slovenských lekárov v Bratislave dňa 23.3.1999.

## FLUORESCEIN ANGIOGRAPHY OF PATIENTS WITH AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

HASA J., STRMEŇ P., KRÁŠNIK V.

## VEKOM PODMIENENÁ MAKULÁRNA DEGENERÁCIA VO FLUOROANGIOGRAFICKOM NÁLEZE

**Age-related macular degeneration has become the leading cause of severe visual loss in people over 60 years of age. The authors are reporting on characteristic fluorescein angiography findings obtained by fluorescein angiography of patients with age-related macular degeneration diagnosis.**

Vekom podmienená makulárna degenerácia sa stala najčastejšou príčinou vážnej straty zraku u ľudí vo veku nad 60 rokov. Autori podávajú správu o charakteristických fluoroangiografických nálezoch získaných u pacientov s diagnózou vekom podmienenej makulárnej degenerácie.

Fluoroangiografia (FAG) očného pozadia, ktorú zaviedli do oftalmológie roku 1961 Alvis a Novotný, patrí medzi dôležité vyšetrovacie metódy umožňujúce diferenciálnu diagnostiku ochorenia zadného segmentu oka.

FAG informuje o stave retinálnych ciev, chorioideovej cirkulácie, retinálneho pigmentového epitelu (RPE), vonkajšej a vnútornej hematookulárnej bariéry, prítomnosti intraretinálneho, subretinálneho príp. sub-RPE krvácania alebo tekutiny. Pretože vekom podmienená makulárna degenerácia (VPMD) je ochorenie postihujúce komplex choriocapilaris — Bruchova membrána — RPE, FAG je vhodné vyšetrenie na posúdenie a odhalenie zmien v uvedených štruktúrach.

Cieľom práce je opísať fluoroangiografické nálezy získané na retinologickej ambulancii I. očnej kliniky FN a LFUK v Bratislave vyšetrením pacientov s rôznymi štádiami VPMD.

VPMD rozdelujeme na skorú a neskorú formu.

O skoréj forme VPMD hovoríme pri náleze drúzových forcií a pigmentových abnormalít. Do neskoréj formy VPMD za-

radujeme nález suchej formy (geografická atrofia), alebo vlhkej formy (prítomnosť chorioideovej neovaskulárnej membrány, odlúčenia RPE, disciformnej jazvy).

Na FAG záznamoch pri skoréj forme VPMD sme nachádzali drobnú bodkovitú hyperfluorescenciu od skorých fáz vyšetrenia, pričom jej intenzita sa postupne znižovala. Bola charakteristická pri prítomnosti „tvrdých drúz“ RPE. Iný typ drúz — tzv. mäkké drúzy — sa na fluoroangiografickom zázname prejavoval hyperfluorescenciou v skorých fázach menšej intenzity ako drúzy „tvrdé“, ale ich hyperfluorescencia pretrvávala oveľa dlhšie. Hyperfluorescencia oboch typov počas celého FAG-vyšetrenia neprekazovala žiadne zväčšovanie v ploche. Fluoroangiografický obraz pigmentových abnormalít závisel od nálezu hyperpigmentácie alebo hypopigmentácie. Oblasti hyperpigmentácie na FAG-zázname boli hypofluorescenčné, kým hypopigmentované oblasti boli charakteristické prítomnosťou tzv. „window effect“ (atrofia RPE).

Suchá forma VPMD sa vo FAG zázname prejavovala minimálnou hyperfluorescenciou (atrofia choriocapilaris), fluorescenciou veľkých chorioideových ciev počas skorých fáz a hyperfluorescenciou (nafarbovaním) sklerálneho a chorioideového tkaniva v neskorých fázach. Počas všetkých fáz záznamu sa nezaznamenalo žiadne rozširovanie sa hyperfluorescencie do okolia.

Vlhká forma, ktorá je najčastejšou príčinou výraznej straty zrakovkej ostroti pri tomto ochorení, sa na FAG prejavovala rôznymi obrazmi. Pri náleze chorioideovej neovaskularizácie (CNV) sme pozorovali skorú, dobre ohraničenú hyperfluorescenciu, často s hypofluorescenčným lemom, ktorá počas záznamu zvyšovala svoju intenzitu, šírila sa do okolia zmazávaním svojich okrajov a pretrvávala do veľmi neskorých fáz záznamu. Opísaný obraz zodpovedal dobre definovanej (klasickej) CNVa hyperfluorescencii s presakovaním. Druhý typ, tzv. skrytá (zle definovaná) CNV vo FAG obraze pozostávala z rozličných obrazov ovplyvňovaných prítomnosťou krvácania, fibrotických zmien, hyperplázie pigmentu, serózneho odlúčenia RPE a neurosenzorickej sietnice. Obraz bol charakteristický svojou hyperfluorescenciou hlavne v neskorých fázach, pričom zdroj presakovania sa nedal odhaliť na zázname. Oblasti krvácania a hyperplázie pigmentu spôsobovali hypofluorescenciu.

Ďalším príkladom vlhkej formy VPMD bola prítomnosť odlúčenia RPE. Serózne odlúčenie RPE sa na FAG zobrazovalo ako hyperfluorescenčné oválne ložisko od skorých fáz s jemne sa znižujúcou hyperfluorescenciou v priebehu záznamu, bez známok presakovania a šírenia sa do okolia. Pri hemoragickom odlúčení RPE počas celého záznamu sa pozorovala hypofluorescencia ložiska.

V neskorých štádiách VPMD sme nachádzali disciformnú jazvu, ktorá sa vo FAG obraze prejavovala rozličnými obrazmi charakteristickými hyperfluorescenciou nafarbovaním a presakovaním, hyperfluorescenčné okraje jazvy sa však v priebehu vyšetrenia nerozširovali. Rozširovanie okrajov jazvy presakovaním svedčilo o prítomnosti CNV (2).

Okrem uvedených náleзов sme na fluoroangiogramoch zachytili aj skorú hyperfluorescenciu veľmi ostro ohraničenú rovnou hypofluorescenčnou líniou pravdepodobne spôsobenou zrolovaním okrajov roztrhnutého RPE (1).

FAG má nezastupiteľné miesto v diagnostike a následnej terapii VPMD. Len uvedené vyšetrenie odhalí prítomnosť CNV, lokalizuje rozsah poškodenia, na základe čoho umožní voľbu tera-

peutického postupu. Po laserkoagulačnej liečbe identifikuje prítomnosť perzistujúcej alebo rekurentnej CNV. Treba zdôrazniť, že bez fluoroangiografického vyšetrenia nemožno pristúpiť k liečbe VPMD.

#### Literatúra

1. **Gass J.D.M.:** Pathogenesis of tears of the retinal pigment epithelium. *Brit. J. Ophthalmol.*, 68, 1984, s. 514—519.
2. **Macular Photocoagulation Study Group:** Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study, *Arch. Ophthalmol.*, 109, 1991, s. 1242—1257.

3. **Richard G.:** Fluorescein angiography. Textbook and atlas. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1990, 236 s.

4. **Schatz H.:** Fluorescein angiography: basic principles and interpretation. S. 911—984. In: Ryan S.J. (Ed.): *Retina*. St. Louis, Mosby 1994.

Klinika oftalmológie LFUK v Bratislave

**Correspondence to:** Prof. MUDr. Z. Oláh, DrSc.  
(e-mail: ocna@faneba.sk)

---

Práca bola prednesená na Spolku slovenských lekárov v Bratislave dňa 23.3.1999.