

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO V OLOMOUCI
KATEDRA OPTIKY

SYNDROM SUCHÉHO OKA JAKO KOMPLIKACE ROHOVKOVÉ REFRAKČNÍ OPERACE LASIK

Bakalářská práce

VYPRACOVAL:

Jiří Junker

obor 5345R008 OPTOMETRIE

studijní rok 2020/2021

VEDOUCÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE:

doc. RNDr. Mgr. František Pluháček, Ph.D.

Čestné prohlášení:

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně pod vedením doc. RNDr. Mgr. Františka Pluháčka, Ph.D. za použití literatury uvedené v závěru práce.

V Olomouci dne

.....

podpis

Poděkování:

Tímto bych rád poděkoval doc. RNDr. Mgr. Františku Pluháčkovi, Ph.D. za konzultace, odborné rady a připomínky a vstřícný přístup při vedení mé bakalářské práce.

Tato práce byla vytvořena za podpory projektů IGA PřF UP v Olomouci s názvem “Optometrie a její aplikace“, č. IGA_PrF_2020_008 a IGA_PrF_2021_012.

Obsah

Úvod	5
1. Rohovková refrakční operace LASIK.....	6
1.1 Rohovka	6
1.2 Vrstvy rohovky	7
1.3 Fotoablace	8
1.4 Postup operace LASIK.....	9
2. Lakrimální funkční jednotka	13
2.1 Slzná žláza.....	13
2.2 Spojivka	14
2.3 Aferentní inervace.....	15
2.4 Eferentní inervace slzné žlázy.....	16
2.5 Eferentní inervace mrkání	17
3. Slzný film a syndrom suchého oka	18
3.1 Lipidová vrstva	18
3.2 Vodná vrstva	19
3.3 Mucinová vrstva.....	20
3.4 Syndrom suchého oka	20
3.4.1 Schirmerův test I	21
3.4.2 TBUT test.....	22
3.4.3 Vitální barvení.....	23
3.4.4 Měření osmolarity	24
3.4.5 Měření rohovkové citlivosti	24
4. Vliv operace LASIK na rohovkovou citlivost.....	25
4.1 Poškození rohovkových nervů	25
4.2 Postoperativní rohovková citlivost.....	26
4.3 Faktory s možným vlivem na postoperativní rohovkovou citlivost.....	27
4.3.1 Hloubka ablace a technika tvorby rohovkové lamely	27
4.3.2 Umístění přechodového můstku.....	28
5. Mechanismy přispívající k syndromu suchého oka po operaci LASIK	31
5.1 Vliv operace LASIK na pohárkové buňky	31
5.2 Hyperosmolarita a zánět očního povrchu.....	35
5.3 Postoperační neuralgie	37
Závěr	39
Seznam použité literatury:	41

Úvod

V dnešní době je poptávka o laserovou refrakční chirurgii stále vyšší, protože pro ametropické pacienty představuje možnost, jak se zbavit nošení brýlí a kontaktních čoček. Metoda LASIK je z aktuálních běžně prováděných metod ta nejpobulárnější díky své relativní bezbolestnosti a rychlému návratu ostrého vidění. Ačkoliv je tato metoda poměrně bezpečná a předvídatelná, přináší sebou některá rizika a komplikace. Od svého počátku prošla refrakční chirurgie řadou inovací a zdokonalení a zrak ohrožující rizika se stávají pouze v raritních případech. Syndrom suchého oka, který se vyskytuje do jisté míry u převážné většiny pacientů, je však stále nejčastějším důvodem nespokojenosti pacientů v prvních týdnech až měsících po operaci. Snahou oftalmologů je prevence výskytu suchého oka a zmírnění symptomů, ale samotná etiologie této nemoci z ní činí téměř nevyhnutelnou komplikaci rohovkových refrakčních zákroků.

Cílem této práce je na základě rešerše odborné literatury přehledně a srozumitelně vysvětlit a přiblížit problematiku postoperativního syndromu suchého oka, který doprovází všechny rohovkové refrakční operace, ale objevuje se nejčastěji a nejintenzivněji po operaci LASIK. Účelem této práce je objasnit především princip vzniku této postoperativní komplikace, jelikož se na ní podílí řada faktorů o jejichž relevanci bylo publikováno mnoho studií, které místy prezentují protichůdné názory.

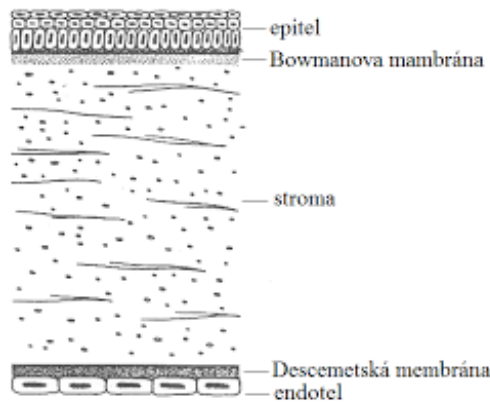
První tři úvodní kapitoly poskytují základní informace pro jednodušší pochopení jednotlivých mechanismů, které se podílí na vzniku syndromu suchého oka po metodě LASIK. Je v nich popsána stavba rohovky a princip rohovkové refrakční operace LASIK, dále lakrimální funkční jednotka sehrávající instrumentální roli v problematice suchého oka a také slzný film a stručný úvod k syndromu suchého oka a klinickým testům pro jeho vyšetření. Stěžejní část práce poté v následujících dvou kapitolách pojednává o vybraných mechanismech, které jsou aktuálně vnímány jako hlavní příčiny postoperativního suchého oka. Zpracován zde bude přehled o vlivu poškození rohovkových nervů při operaci, úbytku pohárkových buněk, postoperačním zánětu a neuralgii na syndrom suchého oka.

1. Rohovková refrakční operace LASIK

Refrakční operace LASIK patří mezi rohovkové refrakční zákroky, které ke korekci pacientovy ametropie využívají principu fotoablace pro remodelování rohovky. Rohovka je velice vhodnou tkání pro výkon refrakčních zákroků díky její snadné přístupnosti a relativně vysoké optické lomivosti, která se běžně pohybuje mezi 40 D až 44 D a představuje přibližně dvě třetiny celkové optické mohutnosti oka. V této kapitole je nejprve popsána rohovka společně s jejími parametry a strukturou, jejíž pochopení je potřebné pro porozumění principu operace LASIK. Dále bude přiblížen mechanismus fotoablace a samotný operační postup při metodě LASIK. Zvýšená pozornost bude zaměřena na proces tvorby rohovkové lamely, který má vliv na postoperativní syndrom suchého oka (této problematice je blíže věnována stěžejní část práce v kapitole 4). [1-3]

1.1 Rohovka

Rhovka společně se sklérou tvoří zevní obal oka nazývaný tunica fibrosa, ze kterého rohovka zaujímá 1/6 celkového povrchu. U zdravého jedince je rohovka transparentní, hladká, elastická a zcela bezcévná. V periferní části rohovka přechází v bělimu, toto místo se označuje jako limbus. Limbus tvoří předěl mezi transparentními vlákny rohovky a neprůhlednými vlákny bělimy. Rohovka má lehce oválný tvar, její rozměr v horizontálním směru je 11 až 12 mm a 9 až 11 mm ve vertikálním. Ve svém středu, kde je nejtenčí, má tloušťku přibližně 0,550 až 0,565 mm, která směrem k periférii roste a dosahuje hodnot 0,610 až 0,640 mm. Rohovka je konvexní, poloměr zakřivení přední plochy rohovky se pohybuje kolem 7,8 mm a poloměr zadní plochy kolem 6,5 mm. Index lomu rohovky je 1,376, tedy je velice podobný indexu lomu vody. Hydratace rohovky totiž dosahuje až 80 %. Mimo funkci refrakční má rohovka také má funkci ochrannou, tedy tvoří mechanickou a chemicky nepropustnou bariéru mezi vnějším prostředím a vnitřními strukturami oka. Histologicky je rohovka dělena na pět základních vrstev. Od nejsvrchnější po nejvnitřnější je to epitel, Bowmanova membrána, rohovkové stroma, Descementova membrána a endotel (viz obr. 1). [1,4,5]



Obr. 1: vrstvy rohovky [6]

1.2 Vrstvy rohovky

Nejzevnější vrstvou rohovky je epitel. Tato vrstva je vysoká 30 až 50 μm , což představuje téměř 10 % celkové tloušťky rohovky. Epitel rohovky je vrstevnatého dlaždicového typu, je nezrohovatělý a tvořený z pěti až šesti vrstev buněk. Tyto buňky mají dobrou schopnost regenerace díky četným mitózám probíhajícím v bazální vrstvě, která naléhá na Bowmanovu membránu. Díky této schopnosti regenerace se buňky epitelu úplně obnoví přibližně každý týden. Buňky na nejzevnější vrstvě jsou opatřeny mikrokly, které zvětšují celkový povrch buňky a tím napomáhají správné adhezi mucinové složky slzného filmu k rohovce. Epitelovou vrstvou prochází velké množství nervových vláken, které zajišťují vysokou sensitivitu rohovky. Dále také epitel obsahuje melanocyty a makrofágy. Z nich nejvýznamnější jsou Langerhansovy buňky odpovědné za imunitní odpověď a hypersenzitivitu rohovky v případě infekce. [1,4,5]

Bowmanova membrána je tlustá homogenní vrstva obsahující četná kolagenní vlákna a mezibuněčnou hmotu. Tvoří předěl mezi buňkami epitelu a stromatem. V průřezu tato struktura má 7 až 12 μm . Bowmanova membrána neobsahuje žádné buňky, napomáhá ke stabilitě rohovky a slouží jako báze pro kmenové buňky epitelu. Tato membrána je produkována nejspodnějšími bazálními buňkami epitelu, avšak pokud dojde k traumatu zasahujícího až do Bowmanovy membrány, nedojde k její regeneraci, ale vytvoří se jizva. [4,5]

Rohovkové stroma zaujímá přibližně 90 % její celkové šířky. Stroma rohovky se skládá z 200 až 250 na sobě ležících vrstev, které se označují jako lamely. Každá z těchto lamel je tvořená rovnoběžnými svazky kolagenních vláken, jež probíhají přes celou šířku rohovky a vzájemně se kříží pod přibližně pravým úhlem. Mezi lamelami se vyskytují specifické fibroblasty označované jako keratocyty, které jsou podstatné

například při hojení rohovky po traumatu. Důležitými vlastnostmi stromatu je transparentnost a fakt, že stroma rohovky udává její celkové zakřivení a tím i její optickou mohutnost. Stroma navíc neregeneruje. Díky těmto vlastnostem se stává cílem fotoablace při remodelování rohovky (viz kapitola 1.3). Transparentnost je zajištěná velice důmyslnou strukturou kolagenních vláken, což umožňuje světlu projít s velice malým rozptylem. V případě rohovkového jizvení dochází ve stromatu k tvorbě nových fibril, které sice dokážou reparovat místo poškození, ale jejich tloušťka a uspořádání nejsou zdaleka tak rovnoměrné jako u zdravé rohovky. V neposlední řadě má stroma také funkci ochrannou. [1,4,5,7]

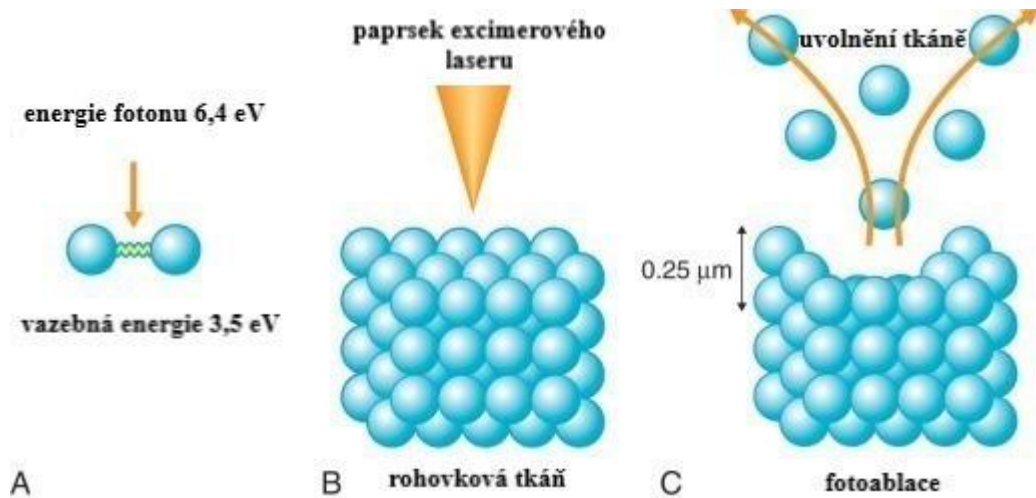
Druhou bazální membránou rohovky je Descementova membrána, jejíž tloušťka od 5 do 10 μm a je tvořena kolagenními filamenti uspořádanými do trojrozměrné struktury. Descementova membrána tvoří bariéru, kterou jsou schopny projít molekuly vody a ostatní malé molekuly, ale zabraňuje migraci leukocytů do stromatu. [4,5]

Nejvnitřnější vrstvou je jednovrstvý dlaždicový epitel označovaný jako endotel. Buňky endotelu mají hexagonální tvar, jsou 18 až 20 μm velké v jejich průměru a jejich výška je 5 až 6 μm . Endotel hraje podstatnou roli v udržování stálého pH rohovky a společně s povrchovým epitelem napomáhá k udržování transparence rohovky díky regulaci hydratace stromatu. Tato funkce je důležitá, protože nadměrná hydratace by mohla způsobit edém a negativně ovlivnit optické vlastnosti rohovky. Buňky endotelu téměř nemají schopnost mitotického dělení, tedy nemají schopnost regenerace. Zánik endotelové buňky je kompenzován zvětšením sousedních buněk. Je předpokládáno, že v průběhu života takto přijdeme až o 30 % všech endotelových buněk. [1,4,5]

1.3 Fotoablace

Fotoablace rohovky je fotochemický proces, při kterém působením dopadajícího záření (u refrakčních operací se jedná zejména o ultrafialové záření) dochází k rozpadu rohovkové tkáně (konkrétně rohovkového stromatu) na malé molekulové fragmenty. Je zapotřebí splnit dvě podmínky, které jsou nutné, aby tento proces proběhl. Tkáň, na kterou záření dopadá musí mít dobrou absorpci pro danou vlnovou délku a energie dopadajících fotonů musí být vyšší než mezní energie molekulových vazeb tkáně (kterými jsou v případě kolagenních stromálních vláken vazby mezi uhlíky a mezi uhlíkem a dusíkem). V případě, že jsou podmínky splněny, poté dochází k přímému narušení molekulových vazeb dopadajícím fotonem bez významného poškození okolní tkáně, přičemž většina

přebytečné energie je odváděna uvolněnými molekulovými fragmenty ve formě kinetické energie. [2,3]



Obr. 2: Princip fotoablace rohovky: A – energie dopadajícího fotonu a energie molekulové vazby, B – absorpce záření rohovkovou tkání, C – uvolnění molekulových fragmentů z povrchu, upraveno podle [8]

Pro fotoablaci rohovky se využívá pulzního excimer laseru (z anglického *excited dimer*), jehož náplň (dimer) zde tvoří směs argonu a fluoru, která je stabilizována heliem. Tento laser produkuje záření o vlnové délce 193 nm, která se prokázala jako velice efektivní pro fotoablaci a vytváří minimální kolaterální poškození okolní tkáně. Program navádí jednotlivé pulzy laseru do různých míst stromatu tak, aby limitoval lokální nárůst tepla ve tkáni při fotoablaci a zároveň požadovaným způsobem opračoval stroma rohovky. Pro korekci myopie laser takto odstraňuje tkáň v centru rohovky, čímž dojde k jejímu oploštění, v případě korekce hypermetropie se odstraňuje více periferní tkáň a rohovka se tímto více vyklene. Při korekci astigmatismu je tkáň odstraněna v požadovaném meridiánu. [3]

1.4 Postup operace LASIK

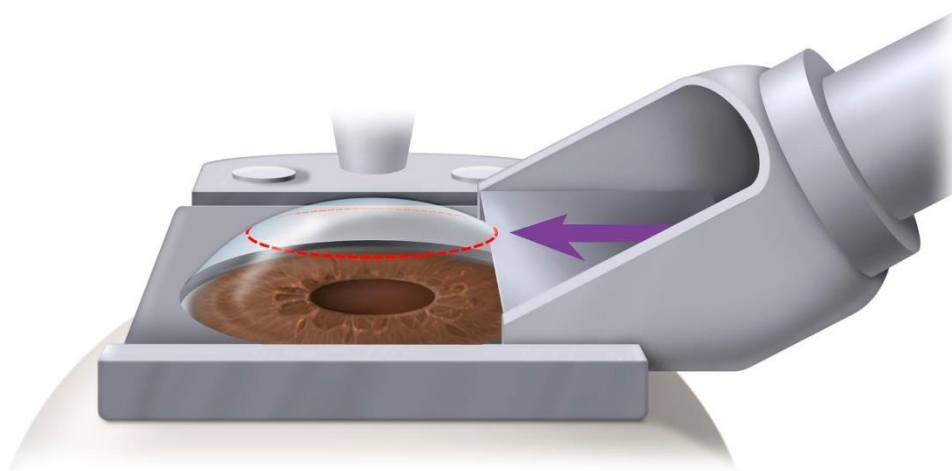
Oproti povrchovým ablacím, kam se řadí například metoda PRK či LASEK, které fotoablaci provádí na povrchu deepitelizované rohovky, se při operaci LASIK vytváří rohovková lamela, která je odklopena a fotoablace probíhá na obnaženém stromatu. Výhodou a také důvodem větší popularity metody LASIK je poměrně krátký čas pro dosažení požadovaného vizu a krátká rekonvalescence. Velká část pacientů dosahuje vizu 1 ihned po operaci, nebo postupně v průběhu prvního týdne od operace, kdežto například u metody PRK je vizus výrazně snížený v prvním týdnu po operaci, jelikož v tomto intervalu dochází k reepitelizaci rohovky. Další výhodou je také snížená

postoperační bolest ve srovnání s metodou PRK. Nevýhodou metody LASIK oproti povrchovým ablacím však je vyšší výskyt aberací vyšších řádů, které se nejčastěji objevují, pokud velikost ablační zóny je značně menší než průměr zornice. Dalším negativem je, že LASIK je kontraindikován u tenkých rohovek, což velkému množství pacientů znemožňuje tuto operaci postoupit. V neposlední řadě je LASIK spojený s vysokým výskytem postoperačního syndromu suchého oka, kterému jsou věnovány kapitoly 4 a 5. [2,3]

Před samotným zákrokem je nutné provést sérii vyšetření, která zahrnuje vyšetření naturálního vízu a vízu s nejlepší možnou korekcí, refrakci, cykloplegickou refrakci, pupilometrii, topografii a pachymetrii rohovky, vyšetření binokulárních funkcí a vyšetření předního a zadního segmentu oka. Je zapotřebí také vyloučit možné kontraindikace k operaci, kterými je například keratokonus nebo velice tenká rohovka, u které je možný rozvoj sekundárního postoperativního keratokonu, probíhající zánět oka nebo přítomnost infekce, gravidita, dystrofie endotelu, lagofthalmus, preoperační chronický syndrom suchého oka, patologie pojivových tkání a řada dalších. Kontraindikace jsou posouzeny oftalmologem. V indikovaných případech je možné přejít k zákroku. Celková doba zákroku na jednom oku trvá přibližně 5 minut. Během operace je oko pacienta lokálně anestetizováno a pacient je vyzván ke sledování fixačního bodu. Pro zajištění správné polohy oka je využíván systém pro kontrolu fixace, který pozastaví ablacii v případě chybné fixace (pasivní kontrola), nebo přizpůsobí svazek laseru podle případného odchýlení operovaného oka (aktivní kontrola). Po dokončení zákroku je doporučeno, aby pacient měl oko zavřené po dobu 15 až 40 minut, což napomáhá lepší adhezi rohovkové lamely. Je také možné využít krycí čočky při špatné adhezi. Po jedné hodině od operace je oko zkontrolováno a při absenci komplikací je možné pacienta propustit. Doporučená postoperativní medikace zahrnuje topická antibiotika pro prevenci možné infekce, umělé slzy bez konzervačních látek pro lubrikaci a topické steroidy pro snížení bolesti. [3]

Pro vytvoření rohovkové lamely je možné využít mikrokeratomu (MK) nebo femtosekundového laseru (FS laser). U MK je hlavní součástí velice tenká a ostrá břitva sloužící k vytvoření lamely. Další podstatnou částí tohoto přístroje je sací kroužek, který je přiložen na oko podél limbu. Při své aktivaci sací kroužek pevně přilne k povrchu oka a zvýší nitrooční tlak IOP (z anglického *intraocular pressure*) na požadovanou hodnotu, čímž rohovku stabilizuje. Tato hodnota by měla dosahovat alespoň 65 mmHg. Vnější

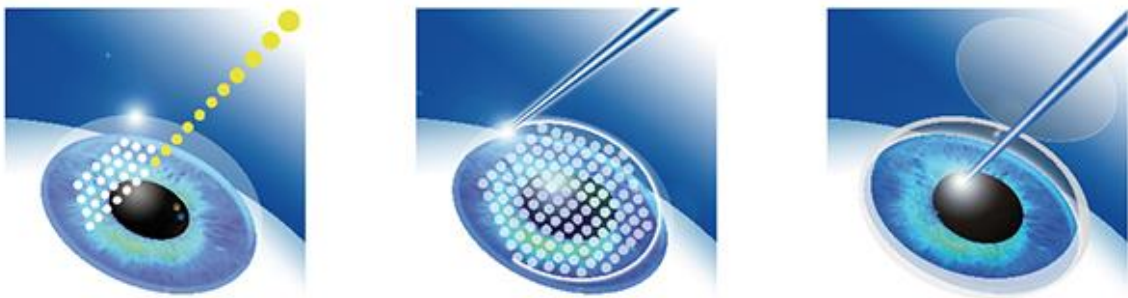
okraj kroužku také poslouží jako rovina, po které se bude posouvat hlavice MK. Vertikální rozměr sacího kroužku určuje průměr vytvořené lamely. Při použití nízkého kroužku bude vyklenutá část rohovky větší, tudíž bude možné vytvořit větší průměr lamely, pokud je však vertikální rozměr kroužku větší, pouze malá část rohovky vyklene nad vrchní plochu kroužku a průměr lamely bude menší. Vyčnívající část rohovky je poté oploštěna, aby břitva MK mohla rovnoměrně projít rohovkou. Čím více je rohovka aplanovaná, tím tenčí bude výsledná lamela a čím delší je průběh břitvy samotného MK, tím tenčí bude ponechaný přechodový můstek, který drží lamelu spojenou se zbytkem rohovky. Přechodový můstek z pravidla bývá umístěn na nazální nebo superiorní straně. Poté co je rohovka stabilizována a aplanována, dojde k samotnému řezu. Motor MK způsobí velice rychlou oscilaci břitvy. V případě starších modelů MK je břitva posouvána manuálně, v případě automatických modelů břitva sama projde rohovkou a zastaví se tak, aby zůstal přechodový můstek. Lamela je následně odklopena a pomocí excimer laseru dochází ke korekci vady. Po dokončení fotoablace je lamela umístěna zpět na původní místo. [2-4]



Obr. 3: Tvorba rohovky pomocí mikrokeratomu [9]

Modernější technika, která prokazuje lepší, přesnější a reprodukovatelnější výsledky, využívá FS laseru pro vytvoření lamely. Tento laser se vyznačuje svou přesností a minimálním poškozením okolní tkáně. Během operace dochází přímo ve stromatu k fotodisrupci v místech, kde je laser fokusován. Takovýchto míst jsou vytvořeny tisíce a díky překrývání jednotlivých míst vznikne řez, podél kterého je poté možné lehce oddělit lamelu od zbylé části rohovky. Před operací jsou do počítače zadané jednotlivé parametry, jako je například tloušťka lamely, její průměr, umístění a velikost přechodového můstku a další. Podobně, jako je tomu u MK, je potřeba rohovku

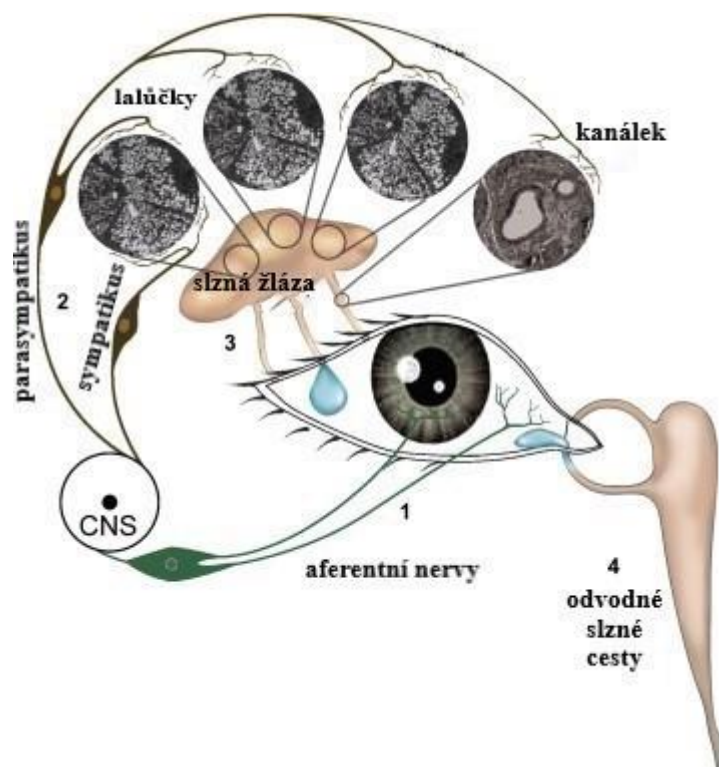
stabilizovat pomocí sání a následně ji perfektně oploštit, aby výsledek byl co nejpřesnější. Poté co je aplanovaná rohovka nacentrována dojde k samotnému vytvoření lamely, které je řízené programem a vychází z předem zadaných parametrů. Následně je sání povoleno a operující lékař mechanicky za pomoci špachtle postupně oddělí lamelu od stromálního lůžka. Lamela je odklopena a operující přechází k fotoablaci. Vytváření lamel za pomoci FS laseru přináší řadu výhod, jako je vyšší spolehlivost, snížené riziko perforace lamely a dalších komplikací i při tvorbě tenkých lamel, předvídatelnější tloušťka lamely a také vyšší sterilita zákroku. Nevýhodou však je prodloužená doba sání, a tedy i prodloužení celkové operace, cenová náročnost a náročnější manipulace s lamelou. [2,10,11]



Obr. 4: Princip vytvoření lamely pomocí femtosekundového laseru [12]

2. Lakrimální funkční jednotka

Lakrimální funkční jednotka LFU (z anglického *lacrimal functional unit*) označuje systém struktur, které svou spoluprací udržují homeostázu očního povrchu. LFU se skládá z volných nervových zakončení a receptorů na povrchu rohovky a spojivky, vedlejších a hlavní slzné žlázy, víček a jejich vzájemného propojení aferentními a eferentními nervovými vlákny. V případě, že některý z těchto členů LFU je kompromitován, dochází k narušení celkové rovnováhy, která může vést k syndromu suchého oka. V kontextu s refrakční operací LASIK se jedná primárně o zhoršení funkce aferentní inervace (viz kapitola 4.). [13]



Obr. 5: Schéma lakrimální funkční jednotky: 1 – aferentní vlákna vycházející z rohovky a spojivky, 2 – eferentní vlákna inervace slzné žlázy, 3 – slzná žláza, 4 – odvodné slzné cesty, upraveno podle [14]

2.1 Slzná žláza

Slzná žláza je exokrinní žlázou podobně jako slinná žláza. Hlavní úlohou slzné žlázy je reflexní tvorba slz například při poranění oka, ale podílí se i na bazální produkci. Slzná žláza je rozdělená do dvou částí, kterými jsou část očnícová a část víčková. Předěl mezi jednotlivými částmi je tvořen šlachou svalu zvedače horního víčka. Část očnícová je svojí velikostí přibližně trojnásobná vůči části víčkové a svým tvarem připomíná mandli. Očnícová část se nachází v jamce pod předním laterálním stropem očnice, kde je přichycená jemnou trámčinou. [7,15,16]

Víčková část, kterou je možné pozorovat při everzi horního víčka na laterální straně, naléhá na spojivkový vak, kde má společné vývody s očníkovou částí. Slzná žláza má 10 až 14 těchto vývodů, které vychází z jednotlivých lalůčků slzné žlázy, které představují jednotlivé slzotvorné jednotky. V lalůčcích slzné žlázy se nachází kubické serózní buňky se sekrečními granuly, které produkují vodnatý sekret s obsahem glukózy, bílkovin a lysozomů. Tento sekret je poté sbírán a odváděn kanálky. [7,15,16]

2.2 Spojivka

Spojivka je to velice tenká, transparentní mukózní membrána se značným cévním zásobením, která pokrývá zadní plochu víček a přední část skléry. Její jméno vychází z toho, že slouží jako spojnice mezi očním bulbem a víčky. Část pokrývající víčka se označuje jako tarzální, část kryjící oční kouli je poté bulbární. V místě limbu přechází bulbární spojivka v rohovkový epitel. [4,7]

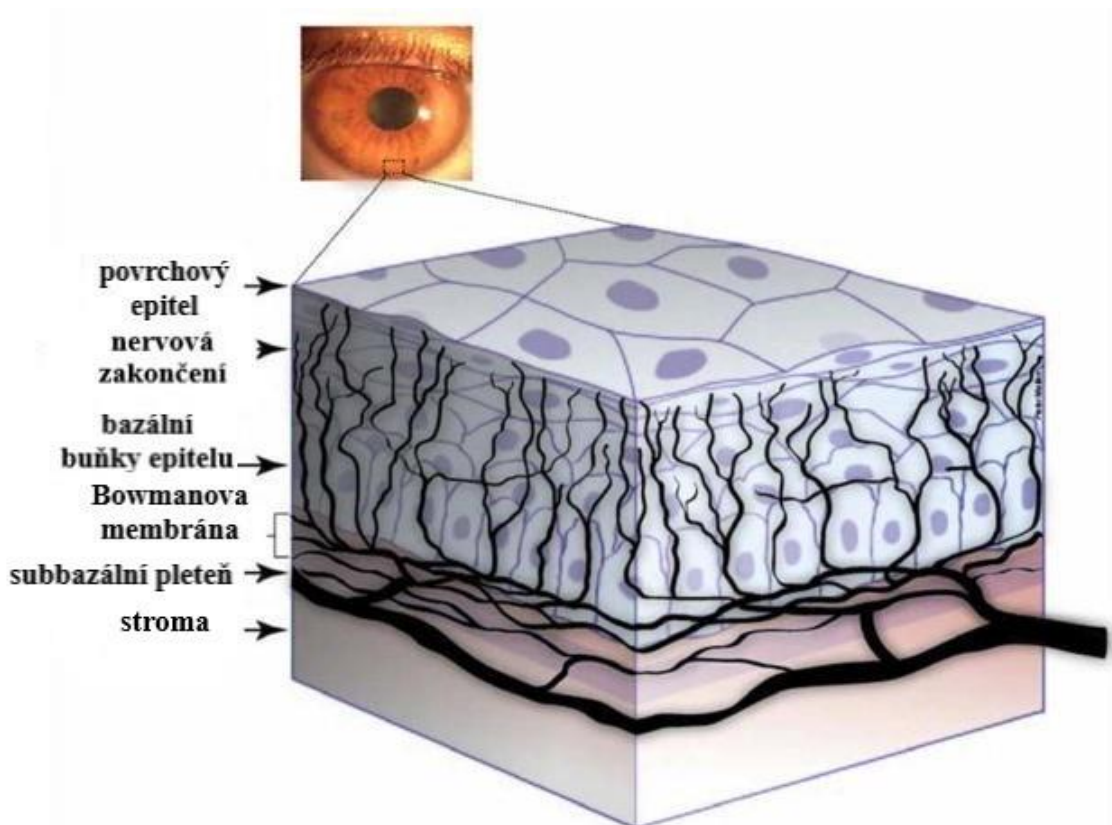
Fornix spojivky neboli spojivkový vak představuje prostor mezi víčkem a očním bulbem, kde tarzální a bulbární spojivka splývá jedna s druhou. V místě spojivkového vaku je víčková spojivka pevně fixovaná na tarzální ploténku víček, bulbární spojivka je uchycená v místě limbu, avšak vůči zbylé části bělimy je volná. Rozlišuje se fornix superior a inferior, přičemž vývody slzné žlázy ústí do vrchního spojivkového vaku. [4,7]

Spojivka se skládá ze dvou vrstev. Svrchnější vrstvou je epitel spojivky, který má dvě až devět vrstev v závislosti na poloze na oku. Tento epitel nekeratinizuje, výjimečným případem je stav chronického suchého oka. Druhou částí je stroma, které je oddělené od epitelu bazální membránou. Stroma je z histologického hlediska pojivová tkáň s výraznou vaskularizací. Ve stromatu se nacházejí bílé krvinky, Langerhansovy buňky, fibroblasty a melanocyty. [4,7]

Spojivka obsahuje řadu akcesorních žláz, které svou stálou produkcí vytváří slzný film. Mucinovou vrstvu produkují pohárkové buňky epitelu spojivky, které se nejvíce vyskytují poblíž nazálního koutku, ale objevují se také v horním spojivkovém vaku. Dalšími producenty mucinu jsou Henleovy krypty horního spojivkového vaku a Manzovy žlázy poblíž limbu. Stálou produkci vodné složky filmu zabezpečují Krauseho žlázy horního a dolního spojivkového vaku a žlázy Wolfringovy, které jsou větší než Krauseho a nacházejí se v tarzu víček. Meibomské žlázy při okraji víček společně s Zeissovými a Mollovými žlázami tvoří lipidovou vrstvu slzného filmu. [4,7]

2.3 Aferentní inervace

Rohovka je nejvíce inervovanou tkání těla. Její inervaci zabezpečují senzoričká vlákna oftalmické větve pátého hlavového nervu (nervus trigeminus). Signál pro dostředivé neboli aferentní vedení vzniká při aktivaci právě těchto nervů. Vstupním místem nervových vláken je oblast limbu, kde také vstupují i vlákna sympatické inervace, převládají však vlákna senzoričká. Nervy v oblasti limbu ztrácí své myelinové pochvy a tím zmenšují svůj průměr, což napomáhá udržet rohovku transparentní. Nervová vlákna se poté v rohovce dělí na stromální a subepiteliální (subbazální) pletěň. Demyelizované axony subepiteliální pleteně poté prudce zahýbají radiálně k povrchu a prochází Bowmanovou membránou, vstupují do epiteliální vrstvy, kde tvoří intraepiteliální pletěň. Vlákna při průstupu vrstvou bazálních buněk vedou poměrně lineárně, nemají tendenci se příliš větvit a nevytvářejí velké množství nervových zakončení. Až po průstupu do povrchových vrstev epitelu, se objevuje značné větvení a výskyt receptorů. [4,17,18]



Obr. 6: Chod nervových vláken rohovkovým stromatem a epiteliární vrstvou rohovky, upraveno podle [19]

Tyto nervy a jejich příslušné receptory se dají rozdělit do třech základních skupin v závislosti, na jaké podněty reagují. Mezi tyto skupiny patří zaprvé polymodální receptory reagující jak na mechanické, tak i na chemické a tepelné podněty, dále

mechanoreceptory aktivované pouze mechanickou stimulací a chladové receptory, které reagují na nebolestivou změnu teploty. Všechny tyto potenciálně nebezpečné stimuly vyvolávají reflexní lakrimaci. Polymodální receptory tvoří 70 %, mechanoreceptory 20 % a chladové receptory 10 % celkového počtu receptorů. V kontextu syndromu suchého oka je podstatná aktivace chladových a polymodálních receptorů, ke které dochází při odpařování slz z povrchu oka. Míra odpařování koreluje s osmolaritou, jejíž zvýšená hodnota je jedním ze znaků syndromu suchého oka (viz kapitola 5.2). [17]

Aferentní vlákna oftalmické větve pátého hlavového nervu trigeminu z rohovky směřují do spinálního trigeminálního jádra, které se nachází v prodloužené míše. Ve spinálním trigeminálním jádře se nachází dvě oddělené oblasti přijímající elektrické signály z rohovky. První oblast s označením Vc/C1 se nachází na přechodu kaudální části jádra a prvního krčního obratle. Tato oblast komunikuje s jádry v hypothalamu, což je podstatné pro vyvolání pocitu bolesti, který je následovaný dalšími autonomickými jevy, jako je například zvýšený tlak krve. Oblast Vc/C1 se nejeví instrumentálně v regulaci lakrimace. Druhou specializovanou oblastí v trigeminálním jádře je oblast Vi/Vc, která leží na pomezí pododdílu kaudálního a interpolárního. Tato oblast zpracovává podněty specifické pro rohovku a komunikuje předně s nucleus salivatorius superior a jádrem sedmého hlavového nervu nervus facialis, jež se obojí podílí na eferentním vedení, které reguluje slznou žlázu a mrkání. [17]

2.4 Eferentní inervace slzné žlázy

Slzná žláza je inervována senzoryckými i vegetativními nervy. Aktivita slzné žlázy je regulována vegetativním nervstvem, ze kterého převládá parasympatická inervace jak anatomicky, tak funkčně. Parasympatikus tedy hraje dominantní roli v regulaci žlázy. Při přerušení parasympatické inervace dochází k výraznému snížení až úplné zástavě produkce sekretu slzné žlázy, avšak při přerušení sympatiku se produkce téměř nezmění. [14,16,17,20]

Parasympatická složka eferentní inervace je tvořena dvěma neurony. Inervace přichází formou parasympatického nervus lacrimalis vedoucího podél sedmého hlavového nervu nervus facialis vycházejícího z ganglion pterygopalatinum, do kterého vedou pregangliová parasympatická vlákna nervus petrosus major z nucleus salivatorius superior. Z tohoto ganglia neboli nervové uzliny vycházejí také vlákna, která inervují pohárkové buňky spojivky. Parasympatické spojení může však být i jednoneuronové,

procházející fisura orbitalis inferior. Toto vedení neprochází ganglion pterygopalatinum. Sympatická inervace vede podél cév z plexus ophtalmicus jako nervus petrosus profundus a připojuje se k inervaci parasympatické před ganglion pterygopalatinum a dále vede společně s parasympatickými vlákny. [14,16,17,20]

2.5 Eferentní inervace mrkání

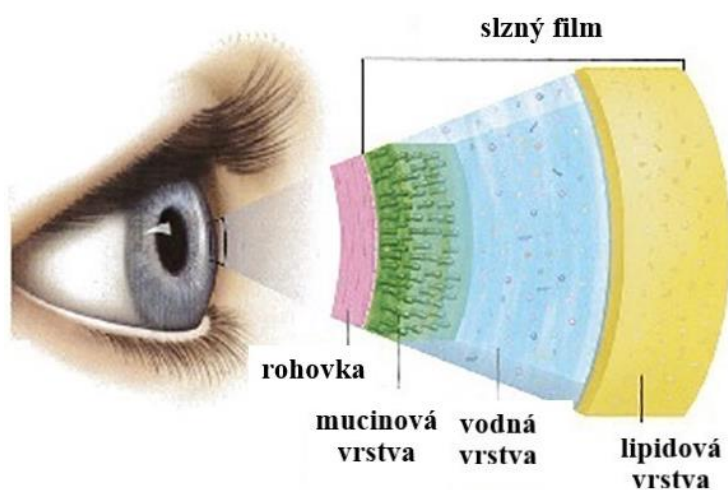
Další složkou LFU podléhající eferentní inervaci jsou mrkací pohyby. Mrkání může být reflexní, jež má za úkol chránit oko před možným fyzickým poškozením, ale také reaguje na osychání očního povrchu a svým průběhem obnovuje a roztírá slzný film na oku. Druhým typem mrkání je mrkání volní, které je vědomě iniciováno, a posledním je mrkání kontinuální, ke kterému dochází nezávisle na stimulech z povrchu rohovky. Kontinuální mrkání má frekvenci v rozmezí 10 až 20 mrknutí za minutu, což je dostatečná frekvence pro udržení zdravého slzného filmu, avšak při úkonech vyžadující zvýšené soustředění dochází k výraznému snížení této frekvence. [21]

Hlavními svaly, které se účastní mrkání je kruhový sval oční, který je inervovaný pomocí motorických vláken nervus facialis, a zvedač horního víčka, jež je inervovaný motorickými vlákny nervus oculomotorius. Tyto svaly pracují v koordinaci, kruhový sval oční svou aktivací vyvolá prudký pohyb horního víčka směrem dolů, který je následován pomalejším pohybem zvedače horního víčka směrem nahoru. Během pohybu horního víčka směrem nahoru dojde k napnutí víčkových vazů podobně jako pružiny, což jednak napomáhá rychlejšímu následnému mrknutí a také brání retrakci horního víčka do orbity působením zvedače horního víčka. [21]

3. Slzný film a syndrom suchého oka

Slzný film je vrstva tekutiny, která omývá rohovku, spojivku a obnaženou část bělimy. Předpokládá se, že vrstva filmu na bělimě je velice nestabilní a tenká. Bělma má však své vlastní cévní zásobení a slzný film zde nesehrává tak výraznou roli jako u rohovkové tkáně. Z celkové objemu slz nacházejících se na povrchu oka 70 až 90 % je zastoupených v slzném menisku, což je ve svém tvaru konkávní meniskus vytvořený slzami lokalizovaný mezi okrajem spodního nebo horního víčka a bulbární spojivkou. Zmenšení, nebo úplná absence menisku může být znak potenciálního syndromu suchého oka. Dále malou část celkového slzného filmu nalezneme mezi víčkovou a bulbární spojivkou a zbylý objem se nachází rozprostřen na povrchu rohovky. Tloušťka slzného filmu na povrchu oka se mění v závislosti na mrkacích cyklech, okamžitě po mrknutí dosahuje až 9 μm a zeslabuje se na přibližně 4 μm před následujícím mrknutím. [22,23]

Přítomnost slz je nezbytná pro správnou funkci rohovky, jakožto významného optického prvku oka. Slzný film zastává čtyři základní funkce. Obstarává výživu, udržuje povrch rohovky hladký, poskytuje ochranu buňkám epitelu a zajišťuje lubrikaci očního povrchu. Slzný film se dělí na tři hlavní složky, kterými jsou lipidová, vodná a hlenová (viz obr. 7). Tyto složky jsou dále popsány. [22,23]



Obr. 7: Slzný film složený z vnější lipidové vrstvy, střední vodné vrstvy a vnitřní mucinové vrstvy, upraveno podle [24]

3.1 Lipidová vrstva

Nejsvrchnější část slzného filmu představuje velice tenká lipidová vrstva, která u zdravého oka má pouze 100 nm. Tloušťku tukové vrstvy je možné zesílit nadměrným mrkáním, opačně poté se tato tloušťka snižuje při nedostatečném a pomalém mrkání. Většinu složek této vrstvy produkují Meibomovy žlázy umístěné v tarsální ploténce

horního a spodní víčka. Tyto žlázy se vyprazdňují přímo do slzného menisku během mrkacího pohybu a jejich produkt je následně rozetřen po povrchu rohovky. Dodatečné složky lipidové vrstvy produkují žlázy Mollovy a Zeissovy, které se také nacházejí ve víčkách. Hlavní funkcí lipidové vrstvy je zamezení a zpomalování samovolného odpařování vodné složky z povrchu oka a tím udržování její dostatečné tloušťky. Dalším významem lipidů je tvorba bariéry, která brání samovolnému vytékání slz z očí. Podstatnou vlastností lipidů je jejich vysoké povrchové napětí v porovnání s vodnou složkou, což napomáhá vodnou složku pasivně nasávat ze slzného menisku na střed oka a zajistit tak její rovnoměrnou tloušťku. [22,23,25]

3.2 Vodná vrstva

Nejobjemnější částí slzného filmu je vodná vrstva, která zaujímá 6,5 až 7,5 μm jeho výšky. Standardní pH slz se pohybuje kolem hodnot 7,4 až 7,5, což je přibližně shodné s pH plazmy. Jako běžná osmolarita slz se považuje hodnota přibližně 302 mOsm/L. Vodná vrstva je tvořena hlavní slznou žlázou a Krauseho a Wolfringovými přídatnými žlázami. Hlavní slzná žláza má za úkol většinou část reflexní tvorby slz. Přídatné žlázy jsou také schopné reflexní tvorby, jelikož jsou histologicky podobné a sdílí podobnou inervaci s hlavní slznou žlázou, avšak jejich reflexní produkce je nižší a převážně zabezpečují kontinuální sekreci. Reflexní složka slzení má mnohem větší možný objem než složka klidová, tento nárůst může být až pětinasobný. Reflexní slzení může být vyvoláno například podrážděním nervových vláken pátého hlavového nervu trigeminu, který inervuje rohovku a obličej, nadměrnou intenzitou světla dopadajícího na sítnici, psychickým rozrušením nebo patologií specifických mozkových center. [22,23,25,26]

U zdravého jedince se ve vodné složce nacházejí ionty, elektrolyty, bílkoviny, růstové faktory napomáhající revitalizaci rohovky při poškození, enzymy a metabolity rohovky. Podstatnou bílkovinou jsou protilátky, zejména imunoglobulin IgA, jež se hojně vyskytuje v slzném filmu a hraje důležitou roli v obraně oka společně s bakteriocidními a bakteriostatickými enzymy. Dalším významným proteinem je lipocalin, který na sebe váže lipidy a napomáhá tak navázání lipidové složky na vodnou složku slzného filmu. [22,23,25,27]

Důležitou funkcí vodné složky slzného filmu je zvlhčování rohovky a spojivky a obstarávání výživy rohovkové tkáně, protože u zdravého jedince je rohovka zcela avaskulární a je tedy plně závislá na výživě, kterou v posteriorní části rohovky zajišťuje

nitrooční tekutina a části anteriorní slzný film. Vodná složka sehrává roli transportního média přinášející výživu ve formě glukózy a aminokyselin, dále kovů a kyslíku, jež je přijímán difúzí z okolního vzduchu. Vodná složka také funguje jako transportní médium v případě zánětu rohovky, kdy sebou nese bílé krvinky, nebo jako médium pro odvod a eliminaci buněčného debris, zplodin metabolismu epitelu, cizích tělísek a patogenů. [23,25]

3.3 Mucinová vrstva

K produkci mucinu dochází v pohárkových buňkách spojivky a částečně také v epiteliálních buňkách spojivky a Henleových kryptách uložených ve spojivkových klenbách. Nejsvrchnější buňky epitelu také částečně produkují hlenovou vrstvu ve formě transmembránových mucinů, které tvoří jejich glykokalyx, což je ochranný plášť na povrchu buňky. Tento obal ale také napomáhá k uchycení mucinů pohárkových buněk k povrchu oka a dochází tím k provázání obou mucinových složek v jednu. Přítomnost mucinu limituje lehce hydrofobní vlastnosti povrchové vrstvy epitelu a vytváří hydrofilní povrch, jež umožní vodné složce dostatečně hydratovat epitel rohovky. Další podstatnou funkcí mucinové vrstvy je vyplňování drobných mezer a nerovností v epitelu rohovky, což napomáhá k vytvoření dokonalého hladkého povrchu rohovky. Dále zajišťuje lubrikaci rohovky a omezuje tření při pohybu oka do stran a při mrkacích pohybech. Mucin také sehrává roli bariéry, která chrání epitelové buňky před cizími tělísky a bakteriemi. Při kontaktu s hlenovou vrstvou jsou drobná cizí tělíška obalena mucinem a zamezí se tak možné abrazi. V případě trhliny v hlenové vrstvě lze pozorovat místa s nižšími hydrofilními vlastnostmi a slabší ochranou proti bakteriím, avšak hlenová vrstva je povahou velice viskoelastická a má schopnost se rovnoměrně obnovovat při mrkacích cyklech. [22,23,25]

3.4 Syndrom suchého oka

Podle definice International Dry Eye Workshop (DEWS) syndrom suchého oka (SSO) je multifaktoriální onemocnění slz a očního povrchu, které působí symptomy nepohodlí, narušení vidění a nestabilitu slzného filmu s potenciálním poškozením očního povrchu. SSO je doprovázen zvýšenou osmolaritou slz a zánětem očního povrchu. [22,28]

SSO je dělen do dvou základních skupin na základě příčiny vzniku osmolarity. Hyperosmolaritě je blíže věnována kapitola 5.2. První skupinou je SSO z nedostatku vodné složky slz ADDE (z anglického *aqueous-deficient dry eye*). ADDE se objevuje na

podkladě dysfunkce nebo onemocnění slzné žlázy a hyperosmolarita vzniká při odpařování již omezeného množství slz z očního povrchu. Typickým onemocněním vyvolávajícím ADDE je autoimunitní onemocnění postihující slznou žlázu Sjögrenův syndrom. Dalšími příčinami ADDE může být věkem podmíněné snížení tvorby slz, obstrukce kanálků slzné žlázy nebo reflexní blok. Druhou základní skupinou je SSO z nadměrného odpařování vodné složky EDE (z anglického *evaporative dry eye*). EDE vzniká v přítomnosti normálně pracující slzné žlázy, avšak hyperosmolarita zde pramení ze zvýšeného odpařování vodné složky z povrchu. Nejčastější příčinou EDE je dysfunkce meibomských žláz, která vede k deficitu lipidové vrstvy slz, jež má bránit odpařování slz. Dalšími důvody EDE je třeba snížená frekvence mrkání, nošení kontaktních čoček, alergie nebo nedostatek vitamínu A. Ačkoliv je SSO takto rozdělen do oddělených skupin, není neobvyklé, že jednotlivé etiologie se objevují v kombinaci. [22,28,29]

Nejčastějšími subjektivními symptomy, na které si pacient stěžuje, je podráždění očí, pocit cizího tělíska, fotofobie, pálení, rozmazané vidění, které se zlepšuje po mrknutí, případně se vyskytující přechodná ostrá bolest a paradoxní slzení. Objektivní klinické příznaky SSO společně s příslušnými testy či vyšetřeními jsou popsány dále v této kapitole. Diagnózu značně komplikuje multifaktoriální povaha onemocnění a fakt, že neexistuje jediný test, který by opakovatelně přesně a spolehlivě posloužil pro odhalení SSO. [29,30]

3.4.1 Schirmerův test I

Schirmerův test I slouží k nepřímému měření sekrece slz. Pro provedení tohoto jednoduchého a cenově nenáročného testu je zapotřebí pouze filtračního papírku (standardním rozměrem je 35 mm x 5 mm), který je pacientovi umístěn do temporální části spodního spojivkového vaku za okrajem spodního víčka. Pacient má během testu zavřené oči a slzy, které jsou produkovány, jsou postupně nasávány papírkem. [29-31]



Obr. 8: Vyšetření sekrece slz pomocí Schirmerova I testu [31]

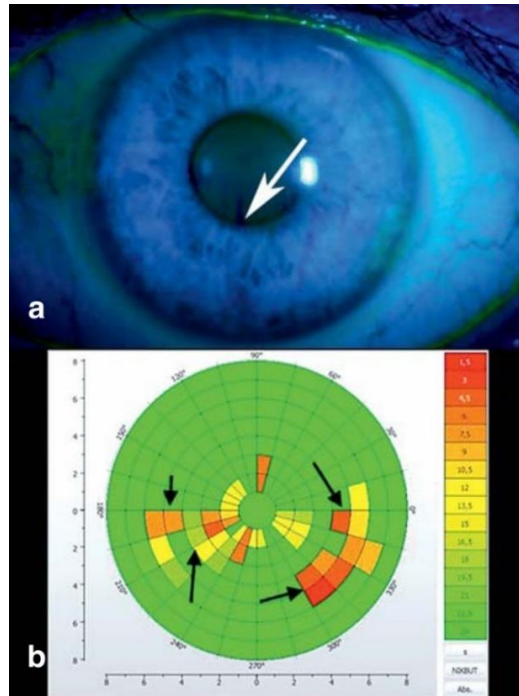
Test je možné provést s použitím lokálních anestetik nebo nikoliv. S použitím anestetik by nemělo dojít v teorii ke stimulaci reflexní sekrece vlivem vložení filtračního

papírku a měřena by měla být pouze bazální sekrece slz. Před začátkem testu s anestetiky je nutné odsát slzy ze spodního spojivkového vaku, aby výsledek nebyl zkreslený. Bez použití anestetik jsou hodnoty vyšší, jelikož je zapojena i reflexní sekrece slzné žlázy. Doba testu je 5 minut, poté je papírek vyjmut a je změřena délka části papírku nasáknutá slzami. Jako normální hodnota je bráno 10 mm a více, hodnoty nižší než 5 mm jsou považovány za výrazně patologické. Tento test není vždy specifický pro diagnózu SSO, ale výsledky u pacientů trpících SSO bývají obvykle snižené, což může postačit pro odhalení nedostatečnosti sekrece slz. [29-31]

3.4.2 TBUT test

TBUT test (z anglického *tear break-up time*) slouží ke zhodnocení stability slzného filmu. Invazivní forma TBUT je prováděna za pomoci fluoresceinu, který je aplikován na oční povrch. Fluorescein slouží k obarvení slzného filmu, který je poté pozorován pomocí štěrbinové lampy vybavené modrým kobaltovým filtrem a možností difúzního osvětlení. TBUT představuje čas v sekundách, který uplyne od posledního úplného mrknutí do chvíle, kdy je možné pozorovat na očním povrchu první porušení slzného filmu, jež se jeví jako tmavá místa, která představují oblasti, v nichž dochází k lokální evaporaci. Hodnoty vyšší než 10 sekund jsou považované jako normální, hodnoty pod 10 sekund jako patologické. Čím je TBUT kratší, tím horší je nestabilita slzného filmu. Pro dosažení nejpřesnějších a nejobjektivnějších výsledků je dobré měření provést třikrát. [29-31]

Neinvazivní forma TBUT může být provedena řadou přístrojů, jako je například aberometr, keratograf a další. Výhodou neinvazivních metod je absence fluoresceinu, který svou přítomností může vyvolávat nestabilitu a zkreslovat tím výsledky. Keratograf při měření TBUT využívá soustředných kružnic projektovaných na oční povrch a zpracovává jejich obraz odražený od slzného filmu. Jako TBUT je považován čas uplynulý od posledního mrknutí až po zaznamenání distorze soustředných kružnic. [29]



Obr. 9: Vyšetření stability slzného filmu pomocí TBUT testu: a – invazivní forma s pomocí fluoresceinového barviva (bílá šipka poukazuje na tmavé místo značící porušení slzného filmu), b – neinvazivní forma vyšetřována keratografem (černé šipky značí místa s porušeným slzným filmem) [31]

3.4.3 Vitální barvení

Díky vitálnímu barvení očního povrchu je možné pozorovat s pomocí štěrbinové lampy povrchové defekty na rohovce a spojivce. Barvení buněk v oční štěrbině naznačuje možný výskyt SSO. Pro vyšetření očního povrchu je možné použít fluoresceinové barvivo, bengálskou červeň nebo lisaminovou zeleň. [29-31]

Při aplikaci fluoresceinu dojde k obarvení míst rohovky a spojivky, kde je přítomna epitelová eroze a jsou poškozena mezibuněčná spojení. Pozitivní nálezem fluoresceinového barvení je povrchová tečkovitá keratitida, která se z pravidla vyskytuje prvně ve spodní části oční štěrbině. SSO není však jedinou příčinou těchto defektů, tečkovitá keratitida se navíc vyskytuje pouze u nízkého procenta pacientů se SSO, což ve výsledku limituje spolehlivost tohoto vyšetření. [29-31]

Bengálská červeň i lisaminová zeleň barví místa rohovky a spojivky s poškozeným epitelem, která nejsou dostatečně pokryta mucinem. Nevýhodou bengálské červě je, že působí podráždění očního povrchu a je toxická vůči epiteliálním buňkám. Její aplikace se tedy provádí společně s topickými anestetiky a je méně častá ve srovnání s aplikací fluoresceinu. [29-31]

3.4.4 Měření osmolarity

Při vyhodnocení osmolarity je měřena koncentrace osmoticky aktivních látek, které jsou rozpuštěny v slzách. Přístrojem pro měření osmolarity je například TearLab test, který je jednoduchý na obsluhu a rychle vyhodnocuje výsledky měření. Pacientovi je z koutku oka odebráno malé množství slz, které jsou následně přístrojem vyhodnoceny. Hyperosmolarita je jevem, který doprovází SSO, ale její prahová hodnota pro diagnostické účely je sporná a je tedy obtížné rozlišit zdravého pacienta od pacienta s lehkým SSO, ačkoliv výsledky měření osmolarity jsou přesnější a objektivnější než klasické testy, jako je Schirmerův test I, vitální barvení a TBUT. Jako hranice zdravého oka se udává hodnota 308 mOsm/L a méně. TearLab test je spíše vhodný pro diagnózu závažnějšího SSO, kdy je osmolarita výrazně vyšší a má vyšší tendenci k fluktuaci s opakovaným měřením. Měření osmolarity je také přínosné při sledování pacientů, kteří podstupují léčbu SSO pro zhodnocení účinnosti léčby. [29,30]

3.4.5 Měření rohovkové citlivosti

Měření rohovkové citlivosti není samo o sobě významným diagnostickým testem, ale může být vhodné a přínosné pro monitorování stavu oka v průběhu léčby. Pro vyšetření rohovkové a spojivkové citlivosti, která u některých pacientů s SSO může být snižena, je možné využít třech metod. Všechny tyto testy je nutné provést bez lokální anestezie. První méně sofistikovaná metoda spočívá v doteku povrchu oka vláknem vaty, kdy je subjektivně vyhodnocena reakce pacienta v podobě reflexního mrknutí. Druhá a výrazně častější metoda využívá Cochet-Bonnetův esteziometr. Nylonové vlákno esteziometru je přiloženo kolmo na povrch oka a vyšetřující přitlačí vlákno k povrchu, dokud nedojde k ohybu vlákna. Délka vlákna je nastavitelná a dovoluje tedy přesněji určit práh rohovkové citlivosti. Při použití největší délky vlákna, která je 6 cm a odpovídá přibližně normální rohovkové citlivosti, je síla působící na povrch nejnižší a se zkracováním délky vlákna se síla zvyšuje. Nejnovější metoda využívá přístrojů, jako je například CRCERT-Belmonte esteziometr, který bezkontaktně mechanicky stimuluje povrch oka proudem vzduchu. [29,32]



Obr. 10: Cochet-Bonnetův esteziometr [32]

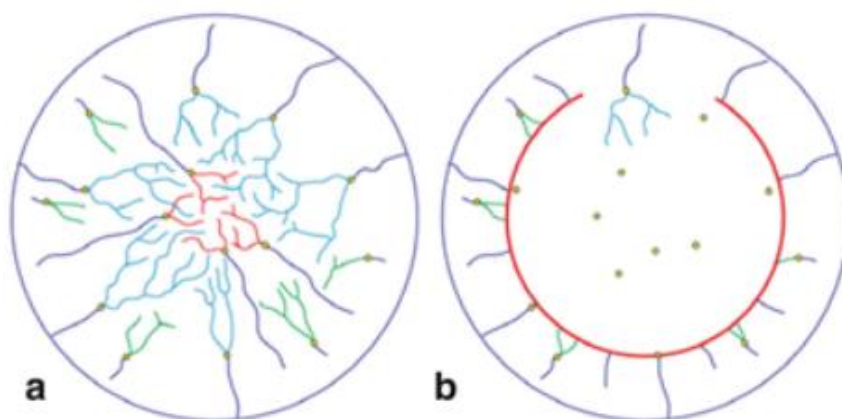
4. Vliv operace LASIK na rohovkovou citlivost

Postoperativní SSO je nejčastější komplikací spojenou s rohovkovými refrakčními operacemi, to zejména platí u operace LASIK. SSO se objevuje do jisté míry u převážné většiny pacientů po operaci LASIK a nejvyšší intenzitu má v prvních třech měsících od operace a celkové trvání tohoto stavu může dosahovat šesti měsíců až jednoho roku. Symptomy suchého oka se vyskytují i u jedinců bez předoperačních symptomů, avšak jejich závažnost po operaci bývá nižší ve srovnání s pacienty trpícími chronickým SSO již před operací. [33]

Tato kapitola se věnuje postoperativní depresi rohovkové citlivost jakožto nejpravděpodobnějšímu a nejúčinnějšímu mechanismu spojenému se vznikem této nemoci.

4.1 Poškození rohovkových nervů

Při operaci LASIK dochází k poškození nervových vláken při tvorbě lamely a následné fotoablaci obnaženého stromatu [33-36]. Subbazální vlákna, jež jsou přítomna ve svrchní části stromatu, jsou přetnuta pomocí MK nebo případně FS laseru a zanikají okamžitě po operaci s výjimkou dlouhých velice se větvících nervových vláken, které zanikají v prvních dnech po operaci. Následná fotoablace stromatu dále poškozuje jemná nervová vlákna ve stromatu rohovky [33-35]. Během operace takto dochází až k 90% snížení celkové nervové hustoty ve stromatu. Poškozená nervová vlákna však mají snahu regenerace a postupně opět prorůstají do stromatu z periférií rohovky se snahou obnovit inervaci rohovkové tkáně. Tento proces reinervace je zahájen během prvního až druhého týdne od samotné operace [33]. Reinervace však může trvat až jeden rok, než se parametry nervových vláken navrátí do 50 % předoperačního stavu, těmito měřenými parametry je hustota nervových vláken, jejich délka a tloušťka a rovnoměrnost průběhu vláken [33]. Studie Garcia-Gonzalez et al. (2019) zaměřující se na regeneraci subbazálních nervů po operaci LASIK dokázala, že nervová vlákna se nenavrtí do preoperativního stavu ani s odstupem 10 let [37].



Obr. 11: a – nervová vlákna rohovky vedoucí dostředivě a směrem k povrchu, červeně jsou vyznačena vlákna pocházející z centrálních stromálních vláken, zeleně z periferních a modře z paracentrálních, b – během operace LASIK dochází k přetnutí nervových vláken při tvorbě lamely a následné fotoablací , upraveno podle [38]

4.2 Postoperativní rohovková citlivost

V závislosti na úbytku nervových vláken klesá rohovková citlivost [33-36], která vypovídá o integritě ochranných mechanismů chránících oční povrch [33]. Právě snížená rohovková citlivost se jeví jako nejzávažnější příčina SSO po refrakčních operacích, a to zejména po LASIKu [33-36]. Komunikace mezi očním povrchem a slznou žlázou je velice důležitá pro udržení homeostázy [35]. Pokud však v intraepiteální vrstvě je snižené množství receptorů v závislosti na denervaci způsobené refrakční chirurgií [34-36], dochází k narušení neurálního oblouku a tím i spolupráce očního povrchu a slzné žlázy [36], které ve výsledku zapříčiní sníženou produkci slz hlavní i pomocných slzných žláz [33-36], která se klinicky projevuje nižšími hodnotami Schirmerova testu. Slzná žláza tedy není schopna správně reagovat na podněty a potřeby očního povrchu [35]. Zbytkové množství polymodálních a chladových receptorů, které zůstanou zachované po operaci sice reaguje správně na osychání očního povrchu a snížení teploty díky evaporaci slz, avšak jejich omezený počet i při zvýšené frekvenci stimulace nevytvoří dostatečně silný podnět pro slznou žlázu. Tímto dochází k rozvoji hyperosmolarity [35,36,39], které se věnuje kapitola 5.2. Podobným principem dochází k inhibici mrkání a díky prodloužení intervalů mezi jednotlivými mrkacími pohyby dochází ke zvýšenému odpařování [33-36]. Mrkací pohyb je také podstatný pro sekreci meibomských žláz, jelikož právě změna tlaku při mrkání zajišťuje vyprazdňování meibomských žláz [40]. Kombinace nízké frekvence mrkání a snížené sekrece meibomských žláz společně s nestabilitou slzného filmu vede ke zkrácení TBUT [35,36]. Rohovková citlivost se vrací do srovnatelných hodnot s preoperačními přibližně do 6 až 9 měsíců po operaci, ačkoliv hustota nervových vláken rohovky není na úrovni preoperačního stavu. Existuje tedy

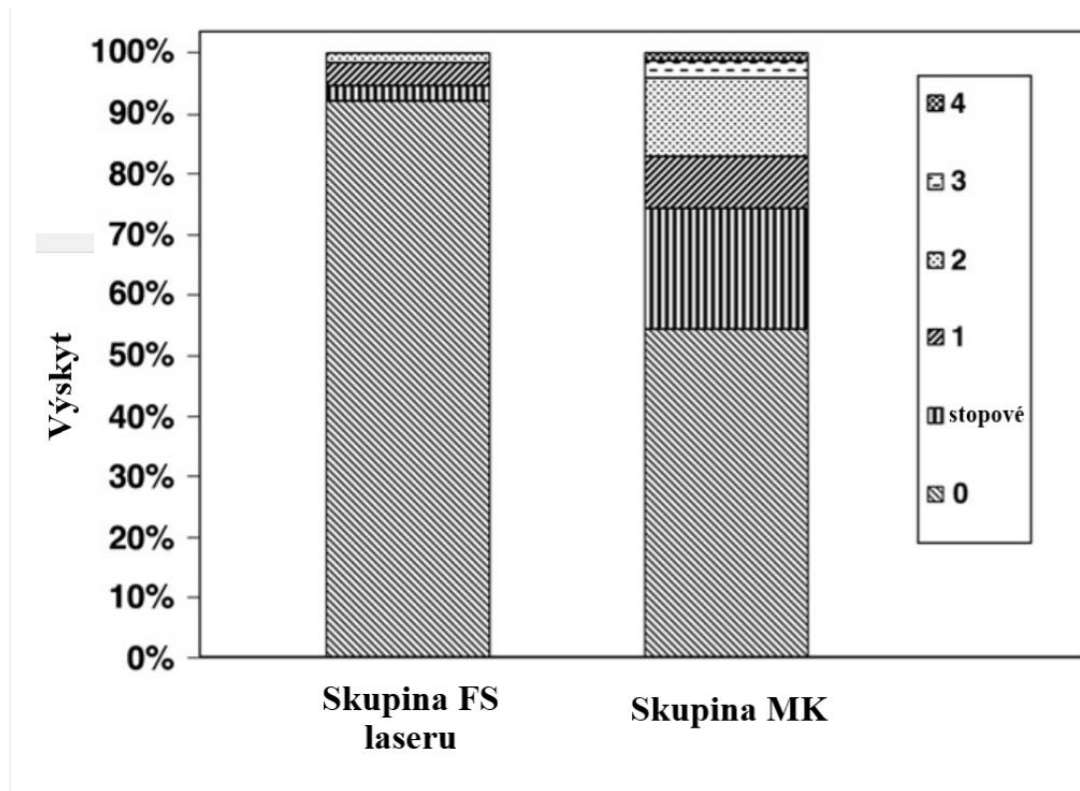
postačující míra hustoty nervových vláken, která zajistí adekvátní rohovkovou citlivost [33].

4.3 Faktory s možným vlivem na postoperativní rohovkovou citlivost

V následujících podkapitolách 4.3.1 a 4.3.2 jsou popsány intraoperační faktory, které mohou negativně ovlivňovat míru postoperační rohovkové citlivosti. Těmto faktorům byla věnována řada výzkumů, avšak bylo doposud obtížné dosáhnout přesvědčivé shody názorů.

4.3.1 Hloubka ablace a technika tvorby rohovkové lamely

Spekulovaným faktorem hrajícím roli ve snížení rohovkové citlivosti je hloubka ablace, která je závislá na preoperativním sférickém ekvivalentu, jelikož pro vyšší hodnoty preoperativní myopie nebo hypermetropie je potřeba odstranit více rohovkového stromatu pro dosažení požadované korekce [35,41]. S větším množstvím odstraněné tkáně by se dalo předpokládat více poškozených nervových vláken a podobný vliv by měla mít i tloušťka lamely na výslednou rohovkovou citlivost a postoperativní SSO [41], některé studie [42-44] ale nenašly výraznou spojitost mezi ablační hloubkou nebo tloušťkou lamely a SSO. V případě, že by ablační hloubka byla jediným stěžejním faktorem ovlivňující postoperativní stav, by se daly očekávat výraznější komplikace u očí s FS laserem vytvořenými lamelami, jelikož FS laser je preferován u vyšších korekcí než MK [43,45]. Avšak u pacientů, kteří podstoupili LASIK s využitím MK, se SSO objevuje častěji oproti pacientům, jejichž rohovková lamela byla vytvořena pomocí FS laseru [36]. Salomão et al. (2009) porovnávali MK a FS metody a jejich vliv na SSO, zaznamenali výrazně vyšší výskyt tečkovité epitelové eroze jakožto symptomu SSO u pacientů, kteří měli rohovkovou lamelu vytvořenou pomocí MK [45]. Výskyt SSO v MK skupině byl 46 % oproti 8 % u FS laseru. Výrazný rozdíl byl i v počtu pacientů, u kterých byla potřebná léčba pomocí cyklosporinu A (24 % v MK skupině a 7 % v FS skupině). Naopak Golas et Manche (2011) ve své studii zaměřující se na subjektivní symptomy našli výrazný rozdíl mezi operací s využitím MK a FS laseru [42]. Možným mechanismem pro vysvětlení rozdílu mezi MK a FS je, že tenčí a přesnější lamely vytvořené pomocí FS laseru působí nižší míru poškození vůči rohovkovým nervům [45], avšak Sun et al. (2013) nepozoroval výrazný rozdíl v rohovkové citlivosti po operaci mezi skupinami, pouze popsal vyšší hodnoty TBUT u FS laseru [43]. Mimoto Salomão et al. (2009) nepozorovali rozdíl mezi podskupinou MK s tenkými a MK s tlustšími lamelami, tedy tloušťka lamely se nejevila jako zásadní faktor [45].

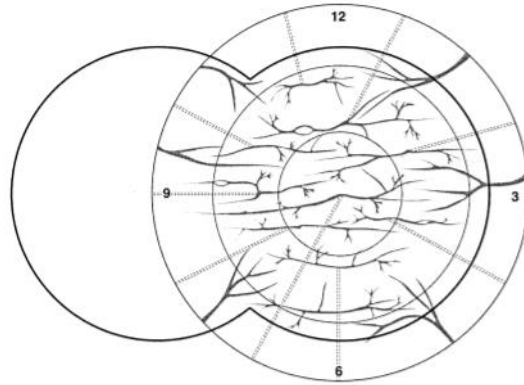


Obr. 12: Četnost a intenzita tečkovité epitelové eroze 1 měsíc po operaci LASIK ve studii Salomão et al. (2009), upraveno podle [45]

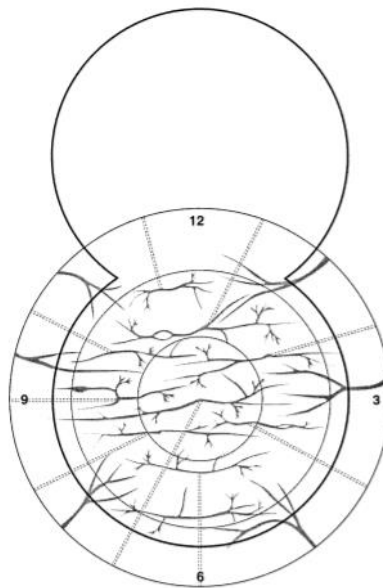
4.3.2 Umístění přechodového můstku

V otázce, jestli je vhodnější nazálně či superiorně umístěný přechodový můstek, se taktéž objevují protichůdné názory. Při tvorbě lamely jsou přetnuta nervová vlákna ve svrchním stromatu s výjimkou těch, které probíhají přechodovým můstkem, který zůstává spojený se zbylou rohovkovou tkání [46,47]. V případě, že převážné množství nervových vláken prochází do rohovky v oblasti limbu z určitého směru, by bylo výhodné umístit pozici přechodového můstku na stranu s nejhojnějším množstvím nervů. Řez MK nebo FS laseru by tedy přetnul vlákna z ostatních směrů a zachoval je ve směru přechodového můstku, což by zajistilo maximální možnou postoperativní rohovkovou citlivost a případně urychlilo její návrat k normálu [46,47]. Jedním z názorů je, že nervová vlákna vstupují do rohovky převážně z temporální a nazální strany. V tomto případě by řez se superiorním můstkem přetnul obě tyto oblasti, kdežto nazální můstek by zachoval část nazálních vláken [3,46,48]. Přirozená citlivost nazální a temporální limbální oblasti je vyšší oproti inferiorní, což podporuje tuto teorii [46,48]. Druhým názorem je, že nervová vlákna převážně pronikají do rohovky ze superiorní a inferiorní strany a výhodnější by bylo zachovat tedy vlákna ze superiorní strany [47,49]. Dodatečnou výhodou

superiorních přechodových můstků je lepší stabilita lamely při mrkacím pohybu horního víčka. Výběr pozice můstku zůstává volbou operujícího lékaře podle jeho preferencí [3].



Obr. 13: Nazální přechodový můstek přetíná vlákna vstupující do rohovky z temporálního směru, ale zachovává některá vlákna vstupující z nazálního směru [46]



Obr. 14: Superiorní přechodový můstek přetíná vlákna vstupující do rohovky z temporálního i nazálního směru [46]

Donnenfeld et al. (2003) popsal přívětivější účinky v případě nazálního můstku [46]. Pacienti ve skupině s nazálním můstkem měli sníženou rohovkovou citlivost, ale vyšší ve srovnání se skupinou se superiorním můstkem. Symptomy a příznaky byly mírnější ve skupině s nazálním můstkem. Rozdíl byl zaznamenán v Schirmerově testu, TBUT testu a vitálním barvení ve prospěch lamel s nazálním můstkem. Naproti tomu Kumano et al. (2003) shledali vyšší rohovkovou citlivost u pacientů se superiorním přechodovým můstkem [50]. Další studie od Vroman et al. (2005) shledala rozdíl pouze ve vyšší nazální citlivosti u nazálních můstků při kontrole po 1 měsíci, ale nebyl nalezen rozdíl v centrální

citlivosti mezi skupinami ani v Schirmerově testě, TBUT testě nebo vitálním barvení [49]. Podobně ani Mian et al. (2009) nezaznamenala rozdíl v objektivních testech pro SSO mezi jednotlivými skupinami [47]. Donnenfeld et al. (2004) také porovnával vliv tloušťky můstky na výslednou postoperační rohovkovou citlivost [48]. Rohovková citlivost a její návrat k preoperativním hodnotám společně s příznaky SSO byly horší ve skupině s úzkými přechodovými můstky oproti skupině se širšími můstky. Pochopitelným vysvětlením tohoto rozdílu mezi skupinami je, že širší můstky zachovávají více nervových vláken [48].

5. Mechanismy přispívající k syndromu suchého oka po operaci LASIK

Snížení rohovkové citlivosti ve spojení s narušením LFU však není jediným mechanismem hrající roli ve výskytu SSO. Tato kapitola se věnuje dalším vybraným faktorům, které ve vzájemné kombinaci mohou iniciovat vznik suchého oka po operaci LASIK.

5.1 Vliv operace LASIK na pohárkové buňky

Obě již zmíněné možnosti pro tvorbu rohovkové lamely (FS laser a MK) vyžadují zvýšení nitroočního tlaku za pomoci sacího kroužku, který povrch oka dostatečně zpevní, aby řez lamely byl co nejhladší, nejrovnoměrnější a bez komplikací [51]. Právě zvýšení tlaku na očním povrchu se řadí mezi hlavní mechanismy vzniku SSO po operaci LASIK. Předpokládá se, že pohárkové buňky jsou náchylné na poškození díky jejich jemné struktuře a vysoký tlak vyvolaný sacím kroužkem je důvodem jejich destrukce a snížené hustoty, která je pozorována po zákroku [45,51-55].



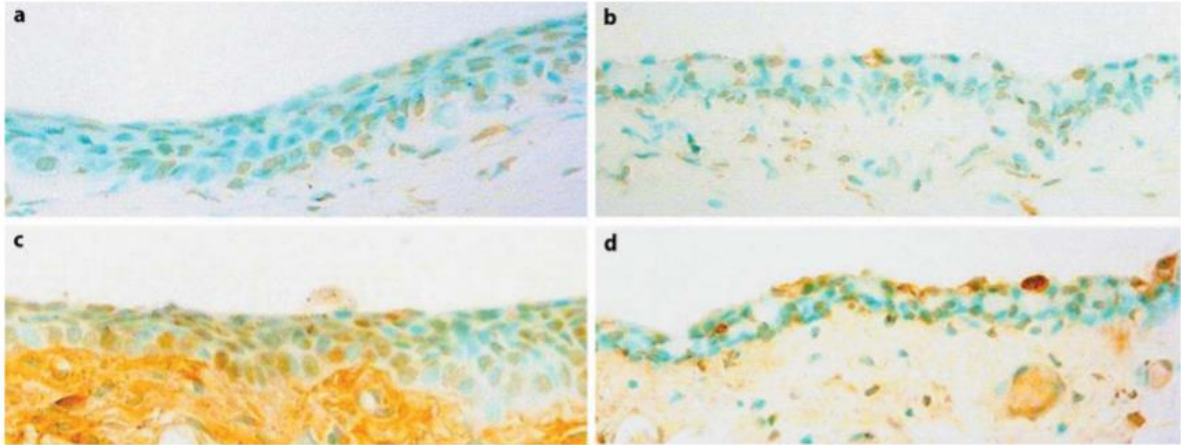
Obr. 15: Sací kroužek používaný při metodě LASIK pro zpevnění rohovky [56]

Rodriguez-Prats et al. (2007) provedli studii zaměřující se na vliv zvýšeného tlaku na počet pohárkových buněk obsahujících mucin, ve které zaznamenali přibližně 50% rozdíl mezi preoperativním stavem a stavem 1 týden od operace [51]. Počet buněk se příliš neměnil v rozmezí 1 měsíce od operace. Hlavním faktorem ovlivňujícím výslednou postoperativní hustotu pohárkových buněk je hustota preoperativní [54]. Pro měření hustoty pohárkových buněk se používá metoda impresní cytologie, která spočívá v přiložení filtračního papíru na epitel, který je zkoumán. Buňky epitelu přilnou k pórům papíru a je možné je spolu s papírem sejmout z povrchu. Po zafixování roztokem alkoholu

je epitel pozorován pod mikroskopem a je možné spočítat množství buněk na plošnou jednotku [51,53,54].

Pokusy na králičích očích provedené Shin et Lee (2006) objasnily spojitost mezi zvýšený tlakem, který působil sací kroužek umístěný na spojivku poblíž limbu, a úbytkem pohárkových buněk [52]. Králičí oči byly rozděleny do skupin v závislosti na době uplynuté od použití sacího kroužku. Nejvýraznější úbytek hustoty byl pozorovaný ve skupině 3 hodiny od operace, kdy populace buněk s mucinem klesla o 85 %. Ve skupinách s větším časovým odstupem byla hustota stále snižena a vrátila se do preoperativního stavu až ve skupině s odstupem 7 dní od operace. Odstup 7 dnů u králičích očí by u lidských očí odpovídal přibližně době 6 až 12 měsíců [52,55].

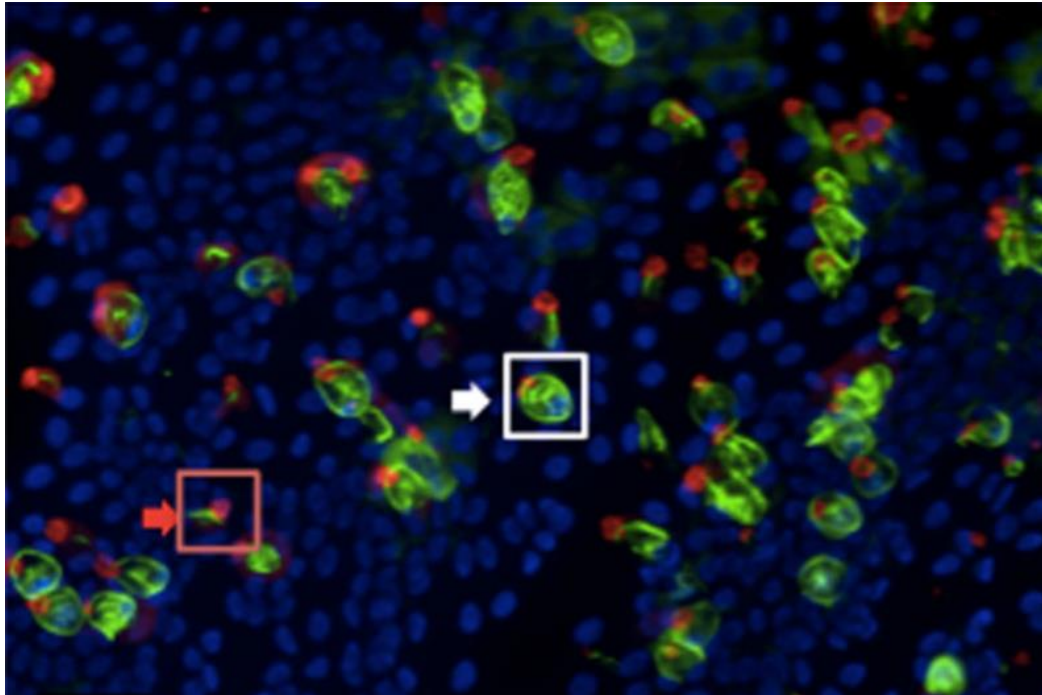
Zvýšení tlaku způsobí poškození buněk spojivky. Spojivková tkáň reaguje na poškození zesílením tloušťky epitelu, která se během hojení vrací do původní stavu [52]. Po operaci v závislosti na poškození tkáně dochází k zánětlivým procesům, které mohou zapříčinit apoptózu poškozených buněk, která dále snižuje počet pohárkových buněk spojivky [51,52,55]. Apoptóza se vyskytuje i v oblastech spojivky, které nebyly v přímém kontaktu se sacím kroužkem, jelikož k poškození buněk dochází i v přilehlé části spojivky. Možným dalším důvodem apoptózy je hypoxický stres vyvolaný výraznou změnou tlaku následovaný reperfuzí kapilár, což vede k narušení buněk [52]. Část zachovalých buněk po operaci se jeví deformované, mohou být rozměrově menší i větší, z pravidla mají nerovnoměrný tvar a neobsahují mucin [55]. Dále také dochází k mechanickému poškození perilimbální spojivkové inervace, která inervuje pohárkové buňky a společně s například růstovými faktory a prozánětlivými mediátory řídí jejich sekreci [52-55]. Byla také pozorována postoperativní změna složení sekretu pohárkových buněk [52].



Obr. 16: Spojivková tkáň králíčích očí pozorována mikroskopem, a,b – kontrolní vzorek bez provedení operace, c,d – spojivka po 6 hodinách od provedení operace; a,c – spojivka v místě aplikace sacího kroužku, b,d – spojivka v blízkosti aplikace; apoptotické buňky jsou obarveny hnědě, neapoptotické světle zeleně [52]

Chao et al. (2018) popsali metodu diagnostiky celkového počtu pohárkových buněk, tedy buněk (MUC5AC+) obsahujících MUC5AC mucin specifický pro tento typ buněk i buněk bez obsahu mucinu (MUC5AC-) [53]. V případě nálezu nízkého množství MUC5AC+ buněk je možné předpokládat dostatečnou míru sekrece a v případě opačném je možné očekávat inhibici sekrece, která je spojená s nárustem osmolarity a symptomy SSO [53]. Předpokládá se, že k inhibici dochází v závislosti na snížené rohovkové citlivosti, jelikož pohárkové buňky jsou inervovány podobným reflexním obloukem jako slzná žláza, u které dochází i inhibici sekrece při denervaci rohovky po operaci [54]. V této souvislosti byl zaveden termín MUC5AC+ Index pohárkových buněk, který je podílem pozitivních buněk obsahujících mucin k celkovému počtu pohárkových buněk. Tento index přináší možnost diagnostikovat schopnost populace buněk dostatečně produkovat mucin, jelikož i u jedince s vysokým množstvím pohárkových buněk může dojít k deficitu mucinové vrstvy, pokud pohárkové buňky nejsou schopny sekrece. Zvýšený MUC5AC+ Index byl ve skupině pacientů 12 měsíců po operaci LASIK spojený se symptomy SSO a nenormální morfologií nervů centrální rohovky, avšak nebyl spojený s parametry slzného filmu, jako je TBUT, Schirmerův test a fluoresceinové barvení.

Zvýšený index u probandů v kontrolní skupině však nejevil spojitost ani se symptomy SSO [53].

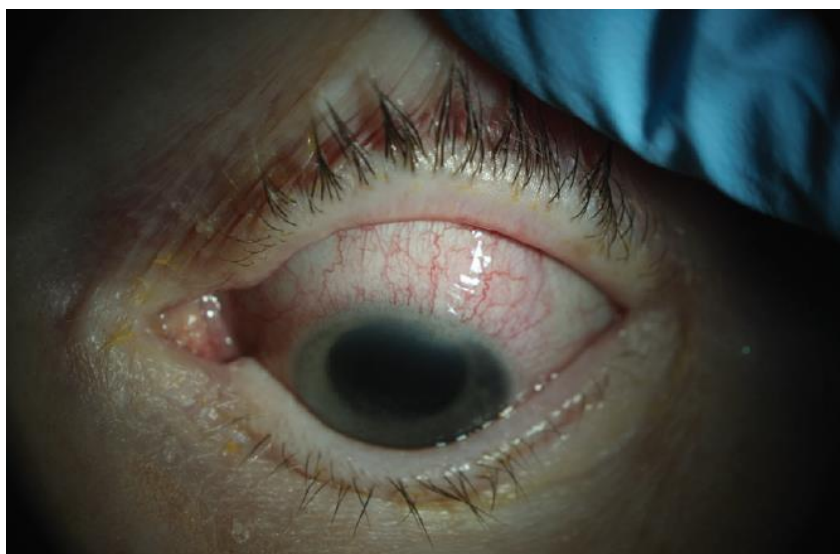


Obr. 17: Vzorek populace pohárkových buněk získaný metodou impresní cytologie obsahující pohárkové buňky (obarvené zeleně), pohárkové buňky obsahující MUC5AC (obarvené zeleně a červeně) a buněčná jádra (obarvené modře), bílá šipka označuje zdravou pohárkovou buňku, červená šipka fragment buňky [53]

Jako podstatný parametr se považuje doba aplikace sacího kroužku na očním povrchu. Při vytváření lamely za pomoci FS laseru je interval z pravidla delší, tedy je předpokládána vyšší míra poškození [45,55]. Delší doba sání u FS laserů je zejména závislá na době potřebné pro samotný řez [57]. Rodriguez et al. (2007) srovnávala úbytek pohárkových buněk v závislosti na použité technice a času aplikace sání [55]. Výraznější úbytek se objevoval ve skupině, která měla lamelu vytvořenou pomocí FS laseru, a to v intervalu od 1 týdne až 3 měsíce, přičemž 6 měsíců od operace rozdíl mezi skupinami nebyl výrazný. Byla pozorována výrazná korelace mezi dobou sání a úbytkem pohárkových buněk. Avšak Rodriguez-Prats et al. (2007) neshledal spojitost mezi dobou sání a úbytkem buněk, studie však byla prováděna pouze s použitím MK [51]. Kromě doby potřebné pro vykonání řezu je také důležitým parametrem tlak vytvořený jednotlivými přístroji. Hernández-Verdejo et al. (2007) prokázal vyšší IOP na prasečích očích s použitím MK oproti FS laseru [57]. IOP u sacího kroužku MK dosahoval hodnot o 1/3 vyšších než u FS laseru. Studie byla však omezená na srovnávání pouze jednoho modelu z každé kategorie.

5.2 Hyperosmolarita a zánět očního povrchu

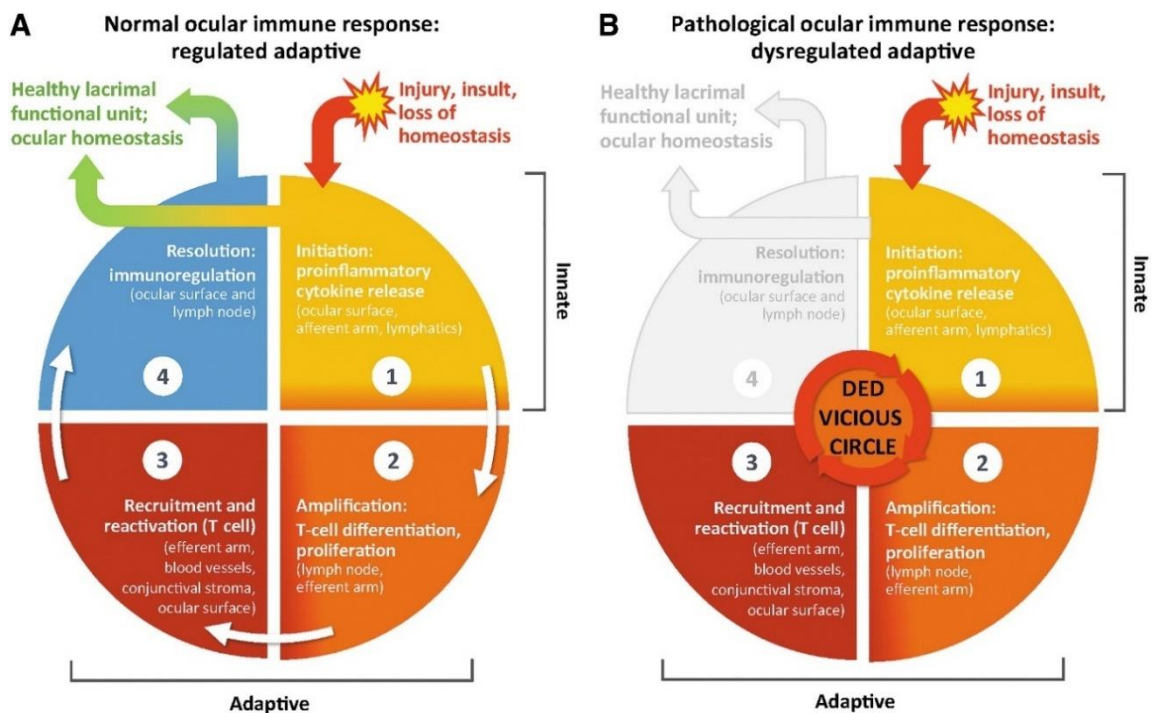
Hyperosmolarita je hlavním mechanismem, který zapříčiní zánětlivé reakce při SSO, ať už je to ve spojitosti to s rohovkovými refrakčními operacemi nebo nikoliv. Hyperosmotické slzy jsou slzy, ve kterých je zvýšená koncentrace iontů a dalších osmoticky aktivních molekul ve srovnání se standardní koncentrací v slzách zdravého jedince. Hyperosmolarita vzniká při nadměrném odpařování slz z očního povrchu, nedostatečnou tvorbou nebo nestabilitou slzného filmu [28,58]. Hyperosmotické slzy jsou typické pro pacienty po refrakční operaci LASIK, jelikož snížená rohovková citlivost má negativní vliv na kvantitu vodné složky slz, snížená frekvence mrkání sníží množství sekretu uvolněného z meibomských žláz a úbytek pohárkových buněk negativně ovlivní sekreci mucinu a tím i stabilitu slzného filmu, tedy dochází ke kombinaci více faktorů a riziko hyperosmolarity se zvyšuje [33,58]. Zvýšená osmolarita představuje riziko pro oční povrch, osmotické prostředí je totiž pro buňky toxické, působí oxidační stres a jejich svrašťení [59].



Obr. 18: Příklad chronického zánětu očního povrchu po operaci LASIK [60]

Při primární nespecifické odpovědi buňky epitelu v závislosti na zvýšené osmolaritě slz, produkují mimo jiné i enzym MMP-9 (matrix metaloproteináza). Ve zdravém epitelu správná hladina MMP-9 svým proteolytickým účinkem napomáhá přirozené obměně epitelových buněk. Proteolytický efekt spojený s vysokými hodnotami MMP-9, které jsou typické pro SSO, však způsobuje patologické snížení integrity epitelu a jeho nepravidelnost, jelikož rozkládá epitelovou bazální membránu a spojení mezi epitelovými buňkami [26,61-63]. Koncentrace MMP-9 dobře koreluje se závažností onemocnění očního povrchu a jeví se tak jako dobrý objektivní ukazatel SSO. Svou aktivitou MMP-9

zpomaluje a znesnadňuje hojení, zhoršuje stabilitu slzného filmu a vyvolává v buňkách epitelu produkci prozánětlivých cytokinů [26,62,63]. Cytokiny jsou signální proteiny, které podle svého druhu sehrávají specifickou úlohu v zánětlivé reakci. Například proapoptotické cytokiny podporují apoptózu zasažených buněk. Dále prozánětlivé cytokiny stimulují tvorbu T lymfocytů, zánětlivých buněk sekundární adaptivní odpovědi, a následně je přivolávají do místa poranění [26,61-63]. Porušené senzory nervy vylučují neuropeptidy SP (substance P) a CGRP (calcitonin gene-related peptide). Za normálních okolností tyto neuropeptidy mají trofický vliv na epitel, napomáhají regulovat jeho růst a výživu. SP a CGRP mají však i prozánětlivý efekt, kterým snižují stabilitu slz a vyvolávají vazodilataci limbálních cév a zvyšují jejich permeabilitu, což umožní zánětlivým buňkám jednodušeji prostoupit do místa poškození [58,62]. V případě, že selže imunoregulace adaptivní odpovědi, nedochází k inhibici zánětlivých buněk a jejich zvýšená a prodloužená aktivita způsobí nežádoucí poškození epitelu a jeho erozi. Buňky epitelu znovu odpovídají na své poškození dalším uvolňováním cytokinů a MMP a amplifikují tak opakovanou adaptivní fázi zánětlivé odpovědi. Pokud LFU nemá schopnost správně regulovat a odpovídat na poškození očního povrchu, přechází zánět do chronické fáze, jelikož poškozený epitel a lymfocyty samotné stimulují dále zánětlivé procesy a zánět se tak stává jak příčinou, tak výsledkem SSO [61].



Obr. 19: Imunitní odpověď očního povrchu, 1) systém reaguje na poškození tvorbou prozánětlivých cytokinů, 2) dochází k proliferaci T lymfocytů, 3) eliminace patogenu imunitními buňka, 4) imunoregulace systému; A – zdravý systém schopný obnovit rovnováhu, B – patologický systém bez regulace, který působí opakované poškození očního povrchu [61]

Epitelové defekty spojené s chronickým SSO vytváří místa, kde vzniká lokální nestabilita slzného filmu, která se projevuje zkracováním TBUT testu. V případě těžkého SSO dochází až k situaci, kdy první rozpad slzného filmu je pozorovatelný ihned po mrknutí. Z těchto prvních míst se hyperosmolarita graduálně šíří dále po oku. V místech, kde k defektu došlo nejdříve, má hyperosmolarita nejdelší působení, což vede k dalšímu rozvoji poškození očního povrchu, které se postupně rozšiřuje a dále vytváří zvýšenou osmolaritu i v místech původně nezasažených. V tomto ohledu je těžký a velice rozvinutý SSO nebezpečný, protože postižení tkáně vzniká na podkladu už existujícího poškození [28]. Vzhledem k tomu, že po operaci LASIK dochází k hojení narušené rohovkové tkáně, které je spojené s vyvoláním zánětu, může tak operace samotná být první krok k rozvoji cyklického zánětlivého procesu společně s hyperosmolaritou [61,62,64]. V případě, že dojde ke vzniku tohoto začarovaného kruhu je nutná intervence za pomoci imunoregulační medikace [61].

5.3 Postoperační neuralgie

Častým fenoménem u pacientů trpících SSO je neshoda mezi subjektivními potížemi a objektivním nálezem. Vyskytují se případy, kdy pacient s výrazným poškozením očního povrchu nevnímá subjektivní symptomy, které by se daly očekávat. Na druhé straně spektra jsou případy, kdy klinické testy vykazují zdravý oční povrch a funkci slz, avšak subjektivně si pacient stěžuje na bolest, pálení a další symptomy [39,65]. U pacientů s přetrvávajícími postoperativními potížemi, které nereflektují stav očního povrchu, je možným vysvětlením neuralgie podmíněná operací LASIK [39,65]. Jako neuralgie je chápána bolest nervového původu vznikající na podkladě poškození periferních nebo centrálních nervů, tato bolest se poté vyskytuje v místě průběhu nervu. Bolest bývá zpravidla velice nepřiměřená přítomným podnětům. Neuralgie se objevuje po řadě dalších zákroků v jiných částech těla. Příkladem může být torakotomie nebo mastektomie, jež obojí způsobují častý výskyt chronické postoperativní bolesti, která podobně jako u očního povrchu je přítomná i při absenci objektivních nálezů [39]. Projevy postoperativní neuralgie zahrnují zvýšenou citlivost na škodlivé ale i neutrální podněty, bolest na dotek, ale především pálení a prudkou vystřelující bolest [39]. Ačkoliv se jedná o odlišnou entitu, projevy neuralgie a SSO se částečně překrývají a může být složité je od sebe oddělit [65].

Rozvoj chronické postoperativní bolesti je umožněn díky poranění nervů při operaci LASIK v kombinaci s přítomným zánětem [33,39]. Zánět v okolí nervových zakončení

stimuluje aktivitu nervu, která se projevuje jako bolest. Vlivem těchto faktorů dochází k adaptaci nervu na časté stimuly a ke změnám nervové tkáně, které vedou ke snížení aktivačního prahu, zvýšené vodivosti a celkově zvýšené citlivosti nervů na jejich příslušná receptivní pole [39,58,64]. Paradoxně tedy při celkově snížené rohovkové citlivosti dochází k pocitu bolesti způsobené přecitlivěním zachovalých nocireceptorů [39], tento stav zvýšené citlivosti působící bolest se označuje jako hyperalgezie [66]. Možným mechanismem neustálého pocitu suchosti očí i v případě, kdy slzný film optimálně splňuje svou úlohu, je rohovková evaporační hyperalgezie pojmenována Rosenthal et Borsook (2015) [66]. Pokud chladové a polymodální receptory jsou hypersenzitivní díky prozánětlivým cytokinům, dochází ke snížení jejich aktivačního prahu. K aktivaci těchto receptorů tedy dochází při nižším poklesu teplot při evaporaci, což znamená, že pocit sucha se objevuje dřív, než dochází ke skutečnému osychání očního povrchu [66].

Závěr

Tato práce pojednávala o vybraných mechanismech, které se podílí na vzniku postoperativního syndromu suchého oka po rohovkové refrakční operaci LASIK. Pro pochopení hlavní náplně práce byly věnovány první tři úvodní kapitoly. V první kapitole byla představena rohovka s její strukturou a parametry a byl také přiblížen postup při operaci LASIK. Důraz byl kladen na postup tvorby rohovkové lamely, protože řez, který je nezbytný pro vytvoření rohovkové lamely, negativně ovlivňuje postoperační rohovkovou citlivost. Druhá kapitola představila pojem lakrimální funkční jednotka společně s jejími členy. Jednotlivé členy byly anatomicky popsány a byla nastíněna jejich role v regulaci rovnováhy očního povrchu. Třetí kapitola se věnovala slznému filmu a jeho složkám a zahrnovala také stručný úvod k syndromu suchého oka společně s klinickými testy pro diagnózu tohoto onemocnění. Byly zmíněny testy rutinní i testy sloužící k monitorování suchého oka specificky po zákroku LASIK.

Stěžejní část práce se poté zaměřila na etiologii a mechanismy vzniku suchého oka po operaci. Byly vybrány především mechanismy, jejichž vliv byl značně zkoumán a je relevantní u velkého množství pacientů. Zvýšená pozornost byla věnována částečné denervaci rohovkové tkáně, která vede ke snížení rohovkové citlivosti. Dochází tak k narušení homeostázy, jelikož je oslabena schopnost aferentního vedení signálu pro stimulaci lakrimace. Poškození rohovkových nervů a následné snížení rohovkové citlivosti je aktuálně vnímáno jako hlavní etiologie této nemoci. Dále byl popsán negativní dopad aplikace sacího kroužku, který je nezbytný při operaci, na četnost, kvalitu a schopnost sekrece pohárkových buněk. Účinek těchto dvou faktorů (snížená rohovková citlivost a snížená hustota pohárkových buněk) by bylo možné limitovat použitím modernějších instrumentů a technik, ale jejich negativní dopady jsou nevyhnutelné, jelikož jsou úzce spojené s použitým vybavením, které je nezbytné pro provedení právě této operace. Následně byla popsána problematika postoperativního zánětu. Zánět vzniká na podkladu poškození tkáně a neadekvátní funkce lakrimální funkční jednotky. Vlivem zánětu jsou pacientem vnímány nepříjemné symptomy spojené se syndromem suchého oka. Medikace, jako je například imunosupresivní cyklosporin A, je cílená právě k boj proti zánětu, který ohrožuje oční povrch a působí nepohodlí. Na závěr byla stručně představena postoperační neuralgie, která je úzce spjata s probíhajícím zánětem. Neuralgie přímo nevyvolává onemocnění samotné, ale představuje alternativní vysvětlení pro přítomnost symptomů spojenými se syndromem suchého oka.

Nová technika rohovkové refrakční chirurgie SMILE (z anglického *small incision lenticule extraction*), jejímž principem je vytvoření drobné čočky pomocí femtosekundového laseru uvnitř stromatu rohovky a její následné vyjmutí pomocí malého otvoru v rohovce, představuje dobrou alternativu pro korekci refrakčních vad. Tato technika se jeví jako bezpečná a dosahuje srovnatelně kvalitních výsledků při korekci vad. Výhodou této metody je nižší míra výskytu postoperativního syndromu suchého oka a nižší závažnost případných symptomů. Je tedy možné očekávat rostoucí popularitu tohoto zákroku, pokud by výskyt komplikací byl nižší ve srovnání s metodou LASIK.

[67]

Seznam použité literatury:

- [1] SRIDHAR, M. S. *Anatomy of cornea and ocular surface*. Indian journal of ophthalmology, vol. 66, 2018, no. 2, pp. 190-194, DOI: 10.4103/ijo.IJO_646_17.
- [2] HAMILL, M. D. (2019): *2019-2020 BCSC (Basic and Clinical Science Course), Section 13: Refractive Surgery*. American Academy of Ophthalmology, San Francisco. ISBN 978-1681041483
- [3] BENJAMIN, W. (2006): *Borish's clinical refraction*. Butterworth-Heinemann Elsevier, St. Louis. ISBN 978-0750675246
- [4] KUCHYNKA, P. a kol. (2007): *Oční lékařství*. Grada Publishing, Praha. ISBN 978-80-247-1163-8
- [5] MESCHER, A. L. (2018): *Junqueirovy základy histologie*. Galén, Praha. ISBN 978-80-7492-324-1
- [6] KRAUS, H. a kol. (1997): *Kompendium očního lékařství*. Grada Publishing, Praha. ISBN 80-7169-079-1
- [7] BRON, A., TRIPATHI, R., TRIPATHI, B. (1998): *Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit, 8Ed*. Taylor & Francis, London. ISBN 978-0412410109
- [8] *Excimer Lasers*. [online] [navštíveno 19.4.2021] Dostupné z <https://entokey.com/excimer-lasers/>
- [9] [online] [navštíveno 19.4.2021] Dostupné z <https://www.lvpei.org/events/2020/refractivesurgery360/wetlabs.html>
- [10] SUN, H. (2015): *Femtosecond-Laser-Assisted LASIK Eye Surgery and Imaging*. SPIE, Bellingham. ISBN 9781628416749
- [11] CALLOU, T. P., GARCIA, R., MUKAI, A., GIACOMIN, N. T., DE SOUZA, R. G., BECHARA, S. J. *Advances in femtosecond laser technology*. Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.), vol. 10, 2016, pp. 697-703, DOI: 10.2147/OPHTH.S99741.
- [12] *LASIK with Femtosecond Laser*. [online] [navštíveno 19.4.2021] Dostupné z <https://www.innovaocular.com/en/femtosecond-laser>

- [13] STERN, M. E., GAO, J., SIEMASKO, K. F., BEUERMAN, R. W., PFLUGFELDER, S. C. *The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye*. *Experimental Eye Research*, vol. 78, 2004, no. 3, pp. 409-416, DOI: 10.1016/j.exer.2003.09.003.
- [14] DARTT, D. A. *Neural regulation of lacrimal gland secretory processes: relevance in dry eye diseases*. *Progress in retinal and eye research*, vol. 28, 2009, no. 3, pp. 155-177, DOI: 10.1016/j.preteyeres.2009.04.003.
- [15] OBATA, H. *Anatomy and histopathology of the human lacrimal gland*. *Cornea*, vol. 25, 2006, no. 10, pp. 82-89, DOI: 10.1097/01.ico.0000247220.18295.d3.
- [16] ČIHÁK, R. (2016): *Anatomie 3*. Grada Publishing, Praha. ISBN 978-80-247-5636-3
- [17] MENG, I. D., KUROSE, M. *The role of corneal afferent neurons in regulating tears under normal and dry eye conditions*. *Experimental Eye Research*, vol. 117, 2013, pp. 79-87, DOI: 10.1016/j.exer.2013.08.011.
- [18] MARFURT, C. F., COX, J., DEEK, S., DVORSCAK, L. *Anatomy of the human corneal innervation*. *Experimental Eye Research*, vol. 90, 2010, no. 4, pp. 478-492, DOI: 10.1016/j.exer.2009.12.010.
- [19] CRUZAT, A., QAZI, Y., HAMRAH, P. *In Vivo Confocal Microscopy of Corneal Nerves in Health and Disease*. *The ocular surface*, vol. 15, 2017, no. 1, pp. 15-47, DOI: 10.1016/j.jtos.2016.09.004.
- [20] KHONSARY SA, MA Q, VILLABLANCA P, EMERSON J, MALKASIAN D. *Clinical functional anatomy of the pterygopalatine ganglion, cephalgia and related dysautonomias: A review*. *Surgical neurology international*, vol. 4, 2013, no. 6, pp. 422-428, DOI: 10.4103/2152-7806.121628.
- [21] EVINGER, C. *A Brain Stem Reflex in the Blink of an Eye*. *Physiology*, vol. 10, 1995, no. 4, pp. 147-153, DOI: 10.1152/physiologyonline.1995.10.4.147
- [22] GEERLING, G., BREWITT, H. (2008): *Surgery for the Dry Eye: Scientific Evidence and Guidelines for the Clinical Management of Dry Eye Associated Ocular Surface Disease*. Karger Publishers, Basel. ISBN 978-3805583763

- [23] KORB, D., CRAIG, J., DOUGHTY, M., GUILLON, J. P., TOMLINSON, A., SMITH, G. (2002): *The Tear Film: Structure, Function and Clinical Examination 1st ed.* Butterworth-Heinemann, Oxford. ISBN 978-0750641968
- [24] *Aqueous Deficient Dry Eye*. [online] [navštíveno 19.4.2021] Dostupné z <https://www.keen-eyecare.com/dry-eye-center/aqueous-deficient-dry-eye/>
- [25] KANSKI, J., BOWLING, B. (2015): *Kanski's Clinical Ophthalmology: A Systemic Approach 8th ed.* Saunders, Philadelphia, ISBN 978-0702055720
- [26] PFLUGFELDER, S. C., DE PAIVA, C. S., TONG, L., LUO, L., STERN, M. E., LI, D. Q. *Stress-activated protein kinase signaling pathways in dry eye and ocular surface disease*. *The ocular surface*, vol. 3, 2005, no. 4, pp. 154-157, DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70244-6.
- [27] MCDERMOTT, A. M. *Antimicrobial compounds in tears*. *Experimental eye research*, vol. 117, 2013, pp. 53-61, DOI: 10.1016/j.exer.2013.07.014.
- [28] CHAN, C. (2015): *Dry Eye A Practical Approach*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. ISBN: 978-3-662-44105-3
- [29] WOOD, S., MIAN, S. I. *Diagnostic tools for dry eye disease*. *European ophthalmic review*, vol. 10, 2016, no. 2, pp. 101-107, DOI: 10.17925/EOR.2016.10.02.101.
- [30] ZEEV, M. S., MILLER, D. D., LATKANY, R. *Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies*. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, vol. 8, 2014, pp. 581-590, DOI: 10.2147/OPHTH.S45444.
- [31] MESSMER, E. M. *The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease*. *Deutsches Arzteblatt international*, vol. 112, 2015, no. 5, pp. 71-81, DOI: 10.3238/arztebl.2015.0071.
- [32] GOLEBIOWSKI, B., PAPAS, E., STAPLETON, F. *Assessing the sensory function of the ocular surface: implications of use of a non-contact air jet aesthesiometer versus the Cochet-Bonnet aesthesiometer*. *Experimental eye research*, vol. 92, 2011, no. 5, pp. 408-413, DOI: 10.1016/j.exer.2011.02.016.

- [33] CHAO, C., GOLEBIOWSKI, B., STAPLETON, F. *The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye*. *The ocular surface*, vol. 12, 2014, no. 1, pp. 32-45, DOI: 10.1016/j.jtos.2013.09.001.
- [34] AMBRÓZIO, R., TERVO, T., WILSON, S. E. *LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment*. *Journal of refractive surgery*, vol. 24, 2008, no. 4, pp. 396-407, DOI: 10.3928/1081597X-20080401-14.
- [35] QUINTO, G. G., CAMACHO, W., BEHRENS, A. *Postrefractive surgery dry eye*. *Current opinion in ophthalmology*, vol. 19, 2008, no. 4, pp. 335-341, DOI: 10.1097/ICU.0b013e3283009ef8.
- [36] COHEN, E., SPIERER, O. *Dry Eye Post-Laser-Assisted In Situ Keratomileusis: Major Review and Latest Updates*. *Journal of ophthalmology*, vol. 2018:4903831, 2018, DOI: 10.1155/2018/4903831.
- [37] GARCIA-GONZALEZ, M., CAÑADAS, P., GROS-OTERO, J., RODRIGUEZ-PEREZ, I., CAÑONES-ZAFRA, R., KAZOBOLIS, V., TEUS, M. A. *Long-term corneal subbasal nerve plexus regeneration after laser in situ keratomileusis*. *Journal of cataract and refractive surgery*, vol. 45, 2019, no. 7, pp. 966-971, DOI: 10.1016/j.jcrs.2019.02.019.
- [38] *Corneal Nerve and Keratocyte response to ReLEx Surgery*. [online] [navštíveno 19.4.2021] Dostupné z <https://entokey.com/corneal-nerve-and-keratocyte-response-to-relex-surgery/>
- [39] LEVITT, A.E., GALOR, A., WEISS, J.S., FELIX, E.R., MARTIN, E.R., PATIN, D.J., SARANTOPOULOS, K.D., LEVITT, R.C. *Chronic dry eye symptoms after LASIK: parallels and lessons to be learned from other persistent post-operative pain disorders*. *Molecular pain*, vol. 11:21, 2015, DOI: 10.1186/s12990-015-0020-7.
- [40] *Improve Your Understanding of Meibomian Gland Function -and Dysfunction*. [online] [navštíveno 16.2.2021] Dostupné z <https://www.reviewofoptometry.com/article/improve-your-understanding-of-meibomian-gland-function-and-dysfunction>

- [41] DE PAIVA, C. S., CHEN, Z., KOCH, D. D., HAMILL, M. B., MANUEL, F. K., HASSAN, S. S., WILHELMUS, K. R., PFLUGFELDER, S. C. *The incidence and risk factors for developing dry eye after myopic LASIK*. American journal of ophthalmology, vol. 141, 2006, no. 3, pp. 438-445, DOI: 10.1016/j.ajo.2005.10.006.
- [42] GOLAS, L., MANCHE, E. E. *Dry eye after laser in situ keratomileusis with femtosecond laser and mechanical keratome*. Journal of cataract and refractive surgery, vol. 37, 2011, no. 8, pp. 1476-1480, DOI: 10.1016/j.jcrs.2011.03.035.
- [43] SUN, C. C., CHANG, C. K., MA, D. H., LIN, Y. F., CHEN, K. J., SUN, M. H., HSIAO, C. H., WU, P. H. *Dry eye after LASIK with a femtosecond laser or a mechanical microkeratome*. Optometry and vision science, vol. 90, 2013, no. 10, pp. 1048-1056, DOI: 10.1097/OPX.0b013e31829d9905.
- [44] MANCHE, E., MURAKAMI, Y. *Prospective, randomized comparison of self-reported postoperative dry eye and visual fluctuation in LASIK and photorefractive keratectomy*. Ophthalmology, vol. 119, 2012, no. 11, pp. 2220-2224, DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.06.013.
- [45] SALOMÃO, M. Q., AMBRÓSIO, R., WILSON, S. E. *Dry eye associated with laser in situ keratomileusis: Mechanical microkeratome versus femtosecond laser*. Journal of cataract and refractive surgery, vol. 35, 2009, no. 10, pp. 1756-1760, DOI: 10.1016/j.jcrs.2009.05.032.
- [46] DONNENFELD, E. D., SOLOMON, K., PERRY, H. D., DOSHI, S. J., EHRENHAUS, M., SOLOMON, R., BISER, S. *The effect of hinge position on corneal sensation and dry eye after LASIK*. Ophthalmology, vol. 110, 2003, no. 5, pp. 1023-1029, DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00100-3.
- [47] MIAN, S. I., LI, A. Y., DUTTA, S., MUSCH, D. C., SHTEIN, R. M. *Dry eyes and corneal sensation after laser in situ keratomileusis with femtosecond laser flap creation Effect of hinge position, hinge angle, and flap thickness*. Journal of cataract and refractive surgery, vol. 35, 2009, no. 12, pp. 2092-2098, DOI: 10.1016/j.jcrs.2009.07.009.
- [48] DONNENFELD, E. D., EHRENHAUS, M., SOLOMON, R., MAZUREK, J., ROZELL, J. C., PERRY, H. D. *Effect of hinge width on corneal sensation and dry eye after laser in situ keratomileusis*. Journal of cataract and refractive surgery, vol. 30, 2004, no. 4, pp. 790-797, DOI: 10.1016/j.jcrs.2003.09.043.

- [49] VROMAN, D. T., SANDOVAL, H. P., FERNÁNDEZ DE CASTRO, L. E., KASPER, T. J., HOLZER, M. P., SOLOMON, K. D. *Effect of hinge location on corneal sensation and dry eye after laser in situ keratomileusis for myopia*. Journal of cataract and refractive surgery, vol. 31, 2005, no. 10, pp. 1881-1887, DOI: 10.1016/j.jcrs.2005.03.074.
- [50] KUMANO, Y., MATSUI, H., ZUSHI, I., MAWATARI, A., MATSUI, T., NISHIDA, T., MIYAZAKI, M. *Recovery of corneal sensation after myopic correction by laser in situ keratomileusis with a nasal or superior hinge*. Journal of cataract and refractive surgery, vol. 29, 2003, no. 4, pp. 757-761, DOI: 10.1016/s0886-3350(02)01840-0.
- [51] RODRIGUEZ-PRATS, J. L., HAMDI, I. M., RODRIGUEZ, A. E., GALAL, A., ALIO, J. L. *Effect of suction ring application during LASIK on goblet cell density*. Journal of refractive surgery, vol. 23, 2007, no. 6, pp. 559-562, DOI: 10.3928/1081-597X-20070601-04
- [52] SHIN, S. Y., LEE, Y. J. *Conjunctival changes induced by LASIK suction ring in rabbit model*. Ophthalmic research, vol. 38, 2006, no. 6, pp. 343-349, DOI: 10.1159/000096229.
- [53] CHAO, C., GOLEBIEWSKI, B., STAPLETON, F., ZHOU, X., CHEN, S., MADIGAN, M. C. *Conjunctival MUC5AC+ goblet cell index: relationship with corneal nerves and dry eye*. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology, vol. 256, 2018, no. 11, pp. 2249-2257, DOI: 10.1007/s00417-018-4065-y.
- [54] RYAN, D. S., BOWER, K. S., SIA, R. K., SHATOS, M. A., HOWARD, R. S., MINES, M. J., STUTZMAN, R. D., DARTT, D. A. *Goblet cell response after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis*. Journal of cataract and refractive surgery, vol. 42, 2016, no. 8, pp. 1181-1189, DOI: 10.1016/j.jcrs.2016.05.008.
- [55] RODRIGUEZ, A. E., RODRIGUEZ-PRATS, J. L., HAMDI, I. M., GALAL, A., AWADALLA, M., ALIO, J. L. *Comparison of goblet cell density after femtosecond laser and mechanical microkeratome in LASIK*. Investigative ophthalmology & visual science, vol. 48, 2007, no. 6, pp. 2570-2575, DOI: 10.1167/iovs.06-1259.
- [56] *Lasik*. [online] [navštíveno 19.4.2021] Dostupné z <http://www.lasik.md/learnaboutlasik/lasik.php#.YH2Kv-gzZEY>

- [57] HERNÁNDEZ-VERDEJO, J. L., TEUS, M. A., ROMÁN, J. M., BOLÍVAR, G. *Porcine model to compare real-time intraocular pressure during LASIK with a mechanical microkeratome and femtosecond laser*. Investigative ophthalmology & visual science, vol. 48, 2007, no. 1, pp. 68-72, DOI: 10.1167/iovs.06-0192.
- [58] NETTUNE, G. R., PFLUGFELDER, S. C. *Post-LASIK tear dysfunction and dysesthesia*. The ocular surface, vol. 8, 2010, no. 3, pp. 135-145, DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70224-0.
- [59] BROCKER, C., THOMPSON, D. C., VASILIOU, V. *The role of hyperosmotic stress in inflammation and disease*. Biomolecular concepts, vol. 3, 2012, no. 4, pp. 345-364, DOI: 10.1515/bmc-2012-0001.
- [60] *Aggressive Recurrent Inflammation After LASIK*. [online] [navštíveno 19.4.2021] Dostupné z <https://crstodayeurope.com/articles/2019-mar/aggressive-recurrent-inflammation-after-lasik/>
- [61] PERIMAN, L. M., PEREZ, V. L., SABAN, D. R., LIN, M. C., NERI, P. *The Immunological Basis of Dry Eye Disease and Current Topical Treatment Options*. Journal of ocular pharmacology and therapeutics, vol. 36, 2020, no. 3, pp. 137-146, DOI: 10.1089/jop.2019.0060.
- [62] SHARMA, B., SONI, D., SAXENA, H., STEVENSON, L. J., KARKHUR, S., TAKKAR, B., VAJPAYEE, R. B. *Impact of corneal refractive surgery on the precorneal tear film*. Indian journal of ophthalmology, vol. 68, 2020, no. 12, pp. 2804-2812. DOI: 10.4103/ijo.IJO_2296_19.
- [63] SAMBURSKY, R., DAVITT, W. F. 3rd, LATKANY, R., TAUBER, S., STARR, C., FRIEDBERG, M., DIRKS, M. S., MCDONALD, M. *Sensitivity and specificity of a point-of-care matrix metalloproteinase 9 immunoassay for diagnosing inflammation related to dry eye*. JAMA ophthalmology, vol. 131, 2013, no. 1, pp. 24-28, DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.561.
- [64] SHTEIN, R. M. *Post-LASIK dry eye*. Expert review of ophthalmology, vol. 6, 2011, no. 5, pp. 575-582, DOI: 10.1586/eop.11.56
- [65] THEOPHANOUS, C., JACOBS, D. S., HAMRAH, P. *Corneal Neuralgia after LASIK*. Optometry and vision science, vol. 92, 2015, no. 9, pp. 233-240, DOI: 10.1097/OPX.0000000000000652.

[66] ROSENTHAL, P., BORSOOK, D. *Ocular neuropathic pain*. The British Journal of Ophthalmology, vol. 100, 2016, no. 1, pp. 128-134, DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306280.

[67] WONG, A. H. Y., CHEUNG, R. K. Y., KUA, W. N., SHIH, K. C., CHAN, T. C. Y., WAN, K. H. *Dry Eyes After SMILE*. Asia-Pacific journal of ophthalmology, vol. 8, 2019, no. 5, pp. 397-405, DOI: 10.1097/01.APO.0000580136.80338.d0.