PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO V OLOMOUCI
KATEDRA OPTIKY

LÉČBA KERATOKONU METODOU SIMULTÁNNÍ LASEROVÉ FOTOREFRAKTIVNÍ KERATEKTOMIE S ADJUSTACÍ NOMOGRAMU NA MÍRU A CORNEAL CROSS LINKINGEM

Diplomová práce

VYPRACOVALA:
Bc. Regina Chlumská
Obor 5345R008 OPTOMETRIE
studijní rok 2013/2014

VEDOUCÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE:
RNDr. Mgr. František Pluháček, Ph.D.

Poděkování

Ráda bych poděkovala především RNDr. Mgr. Františku Pluháčkovi, Ph.D. za jeho podporu a spolupráci při vedení mé práce.

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně pod vedením RNDr. Františka Pluháčka Ph.D. za použití literatury uvedené v závěru práce

V Praze 19.12.2013

Obsah

Úvod k práci **4**

I. Keratokonus **5**
I.1. Charakteristika a epidemiologie **5**
I.2. Etiopatogeneze keratokonu **5**
I.3. Diagnostika **6**
I.3.1. Klinické známky keratokonu 6
I.3.1.1. Zevní znaky 6
I.3.1.2. Retinoskopie 6
I.3.1.3. Biomikroskopické známky keratokonu 7
I.3.2. Přístrojová diagnostika keratokonu 8
I.3.2.1. Rohovková topografie u keratokonu 8
I.3.2.2. Optická počítačová tomografie rohovky 9
I.3.2.3. Aberometrický nález u keratokonu 9
I.3.2.4. Pachymetrický nález 10
I.3.2.5. Hysteréza rohovky 11
I.4. Klasifikace keratokonu **11**
I.4.1. Klasifikace keratokonu podle morfologie[3] 11
I.4.2. Klasifikace podle Amslera – dle stadia onemocnění[3] 11
I.5. Možnosti léčby keratokonu **12**
I.5.1. Konzervativní léčba 12
I.5.2. Miniinvazivní metody léčby 13
I.5.2.1. Corneal Colagen Cross Linking (CXL) 14
I.5.2.2. Intrastromální rohovkové segmenty (ICRS) 19
I.5.2.3. Korekce ametropií fakickými čočkami 20
I.5.2.4. PRK 21
I.5.2.5. Kombinovaná metoda topografem řízené PRK a CXL 22
I.5.3. Invazivní metody léčby 24
I.5.3.1. Transplantace rohovky (keratoplastika) 24

II. Léčba keratokonu metodou simultánní laserové fotorefraktivní keratektomie s adjustací nomogramu na míru a corneal cross linkingem 25
II.1. Úvod **25**
II.2. Metodika **26**
II.2.1. Soubor pacientů 26
II.2.2. Klinická vyšetření 26
II.2.3. Sledované parametry a statistická analýza 27
II.2.4. Metodika provedení vlastního zákroku ATG PRK a CXL 27
II.2.4.1. Příprava operačního plánu 27
II.2.4.2. Operační technika 29
II.3. Výsledky **30**
II.3.1. Refrakční výsledky a zraková ostrost 31
II.3.2. Topografické výsledky 32
II.3.3. Změny v pachymetrii a na endotelu 34

Diskuze **36**

Závěr **40**

Seznam použité literatury **41**

Úvod k práci

Přestože je keratokonus (KK) jako klinická jednotka znám již více než 200 let, tak teprve v nedávné době jsme lépe porozuměli jeho etiopatogenezi, což umožnilo zásadní posun v možnostech léčby. Před ještě méně než 10 lety byla jedinou terapeutickou možností vedoucí k rehabilitaci vidění a zlepšení kvality života transplantace rohovky. Ostatní metody konzervativního přístupu, mezi které patří i v současné době stále poměrně oblíbené nošení tvrdých kontaktních čoček, si pouze kladou za cíl zlepšení stále se zhoršující zrakové ostrosti vlivem progrese keratokonu. Nejde tedy ve skutečnosti o metodu terapeutickou, nýbrž metodu pouze korekční. Zásadní přelom v léčbě nastal v roce 2003, kdy byla objevena a do klinické praxe zavedena metoda Corneal Cross Linkingu (CXL). Jednalo se o první metodu, kterou bylo možné změnit biomechanické vlastnosti rohovky, zpevnit její keratokonem změněnou strukturu, a tak zastavit a nebo minimálně výrazně zpomalit progresi keratokonu. Tím se otevřely i další možnosti a přístupy k léčbě keratokonu, a to především v kombinaci této metody s jinými postupy vedoucími ke zlepšení zrakových funkcí, které výrazně změnily šanci pacientů s keratokonem na zachování dobrého vidění i kvality života. Dnes existuje již řada metod, kterými je možné nejen zastavit progresi onemocnění, ale i rehabilitovat vidění na takovou úroveň, aby pacient nemusel používat, a nebo jen zcela minimálně, brýle či knontaktní čočky. Vlastní výzkum léčby keratokonu metodou kombinace laserové fotorefraktivní keratektomie podle topografu s využitím na míru adjustovaného nomogramu (ATG PRK) s Corneal Cross linkingem, který je součástí této práce, si kladl za cíl ověřit pozitivní účinek této metody na regularizaci rohovky, zlepšení zrakových funkcí a zastavení progrese keratokonu. Práce současně obsahuje přehled klasických a současně i nejmodernějších diagnostických metod, které umožňují mnohem časnější diagnostiku. Proto je dnes možné zahájit léčbu v raných stadiích onemocnění, ještě dříve, než se keratokonus projeví svými typickými klinickými známkami a ireversibilními změnami tvaru rohovky a zrakové ostrosti. Dále jsou v práci shrnuty a popsány veškeré v současné době dostupné metody léčby, jakými jsou CXL, implantace intrastromálních rohovkových segmentů (ICRS), korekce fakickými čočkami a metody transplantace rohovky.

I. Keratokonus

I.1. Charakteristika a epidemiologie

Keratokonus (KK) je nezánětlivé, degenerativní, pomalu progredující onemocnění rohovky, které vede k postupnému vyklenování a ztenčování centrální či paracentrální části rohovky. Nejčastěji postihuje dospívající a mladé dospělé v druhé až třetí dekádě života. Nástup onemocnění po 40. roce života je poměrně vzácný.

Prevalence keratokonu v populaci je 54,5 případů na 100 000 (0,05 %), což jinými slovy lze vyjádřit také, že 1 člověk ze 2 000 onemocní keratokonem. Mezi kandidáty na refrakční chirurgii je toto číslo větší, udává se incidence 5,7 %. Tato 100 násobně vyšší prevalence je dána tím, že mnozí pacienti s refrakční vadou přicházejí na kliniky refrakční chirurgie s cílem zbavit se brýlí pomocí laserové chirurgie, aniž by věděli, že jejich potíže s viděním jsou způsobeny právě keratokonem.[1]

I.2. Etiopatogeneze keratokonu

Přestože je keratokonus znám již více než 200 let, tak až v nedávné době jsme se dozvěděli více o jeho etiopatogenezi, což umožnilo i výrazný posun v možnostech jeho léčby. Kombinací technologického pokroku v diagnostice a nových možností léčby se dnes daří zachytit a úspěšně léčit keratokonus ještě v době, kdy není vidění tak závažně postiženo.

Dnes je již známé, že na etiopatogenezi keratokonu se podílí kromě genetických a mechanických faktorů i vlivy biochemické, které mění biomechanické vlastnosti rohovky. V rodinách, kde se vyskytuje keratokonus, je 15 krát až 67 krát zvýšená pravděpodobnost výskytu než v celkové populaci. Stejně tak je výskyt keratokonu spojen s některými očními a celkovými onemocněními. Zvýšená incidence keratokonu je popisována u Leberovy kongenitální amaurosy, katarakty, granulární rohovková dystrofie, Avellino rohovkové dystrofie a zadní polymorfní dystrofie. Z celkových onemocnění jsou to např. atopie, Downův syndrom, Ehlers-Danlos syndrom či osteogenesis imperfecta.[1]

Na buněčné úrovni dochází ve stromatu rohovky postižené keratokonem k mnoha enzymatickým změnám, narušení rovnováhy komponent extracelulární matrix, snížení počtu příčných vazeb mezi lamelami kolagenu, což je příčinou snížení odolnosti a nestability rohovky a vede k uvolňování lamel kolagenu. Zdá se, že jedním z hlavních spouštěcích mechanismů těchto změn je snížená odolnost rohovky vyrovnat se s produkty oxidačního stresu.[2]

I.3. Diagnostika

I.3.1. Klinické známky keratokonu

I.3.1.1. Zevní znaky

Existuje pouze několik málo externích znaků keratokonu, které jsou ovšem pozorovatelné jen u poměrně vyvinutých forem keratokonu. Patří mezi ně Munsonův znak, kdy pacienta požádáme, aby se podíval směrem dolů a současně si přidržíme horní víčka. Na spodním víčku pak můžeme pozorovat ostré vyklenutí víčka ve tvaru písmene „V“, které je způsobeno deformací hrany víčka vyklenutou rohovkou.

Rizzutiho fenomén je dalším zevním znakem. Je možné ho pozorovat už u časných stadií keratokonu a projevuje se jako kuželovitý pruh světla pozorovatelný v nasální části rohovky při limbu, když posvítíme bodovým světlem v temporální části limbu.[1]

I.3.1.2. Retinoskopie

Znaky keratokonu pozorovatelné při vyvolání sítnicového reflexu v rámci retinoskopie zahrnují tzv. „scissoring“ efekt. Protože optická délka dráhy v apexu keratokonu je větší než v okolí, retinoskopický reflex se bude jevit jako zdeformovaný a nerovnoměrně osvětlený. Tento efekt je běžně nazýván „scissoring“ efektem a je nejlépe pozorovatelný při mydriatické zornici, kdy dochází k expozici i periferní části rohovky, kde se nejčastěji vyskytuje apex

keratokonu. Na rozdíl od Munsonova znaku je „scissoring“ efekt možné pozorovat už u nižších stupňů keratokonu.[1]

I.3.1.3. Biomikroskopické známky keratokonu

Vyšetření na štěrbinové lampě patří mezi základní vyšetřovací metody v oftalmologii přispívající významným způsobem ke správné diagnostice tohoto onemocnění. Nicméně interpretace nálezů je založena především na subjektivním hodnocení a zkušenostech vyšetřujícího lékaře či optometristy, nejedná se tedy o objektivně prokazatelný nález. V případě keratokonu je ovšem zkušenost lékaře velmi důležitá, neboť některé biomikroskopické známky, zvláště u nižších stupňů keratokonu, jsou velmi subtilní a je možné je snadno přehlédnout.

Mezi známky, které je možné pozorovat mikroskopem v různé míře dle stadia vývoje keratokonu patří následující.

Ztenčení rohovky v místě apexu keratokonu, které je pozorovatelné při použití velmi tenkého optického řezu. Možným limitem ve vizuálním posouzení ztenčení je umístění apexu keratokonu v místě, které není pro keratokonus typické. Ojediněle je možné nalézt apex keratokonu v horní části rohovky, v nasálním či temporálním kvadrantu nebo zcela centrálně, kde je rohovka fyziologicky tenčí než v periferii.

Fleischerův prstenec, který částečně či zcela obkružuje bázi keratokonu. Své hnědavé zabarvení získává akumulací depozit železa (feritinu) v bazálních buňkách epitelu. Ve zdravé rohovkce jsou tyto železité částečky náhodně a difuzně rozptýleny přes epitel rohovky a basální buňky spojivky, ale nenacházejí se ve stromatu či endotelu rohovky.

S tím, jak se rohovka dále vyklenuje a ztenčuje, dochází k rozvoji známek vzniklých „pnutím a natahování“ ve formě jemných nitkovitých vertikálních řas Descemetovy membrány, kterým říkáme **Vogtovy strie**. Při zmáčknutí rohovky z temporální strany tyto strie často zmizí a po opětovném uvolnění tlaku se znovu objeví.

Známkou pokročilého keratokonu jsou jizvy v předním stromatu, které dle svého uložení a rozsahu mohou více či méně ovlivňovat kvalitu vidění.

Akutní hydrops je poměrně vzácně se vyskytující stav u velmi pokročilých stádií keratokonu, kdy dojde k porušení Descemetovy membrány a průniku nitrooční tekutiny do stromatu rohovky, což má za následek edém rohovky doprovázený prudkým snížením zrakové ostrosti. Samovolnou „tamponádou" a uzavřením perforace buňkami endotelu dojde k zastavení úniku nitrooční tekutiny, postupné resorpci otoku a následně vznikne hluboká stromální jizva.[1]

I.3.2. Přístrojová diagnostika keratokonu

Díky pokroku v moderní přístrojové diagnostice je dnes možné odhalit keratokonus již v jeho počátečních stadiích, kdy ještě nejsou biomikroskopicky patrné známky onemocnění na rohovce a než dojde k výraznému poklesu zrakové ostrosti. Nicméně mnohá přístrojová vyšetření jsou dostupná pouze na specializovaných pracovištích, zejména na klinikách zabývajících se refrakční chirurgií. Proto je zásadní, aby byl pacient při sebemenším podezřením na keratokonus odeslán na pracoviště vybavené potřebnou přístrojovou technikou, aby bylo možné diagnózu jednoznačně potvrdit či vyvrátit a zahájit případně adekvátní léčbu.

Mezi základní přístrojová vyšetření k detekci keratokonu patří rohovková topografie, optická tomografie na přístrojích Pentacam či Orbscan umožňující posouzení elevačních map a analýzu podrobné pachymetrické mapy, dále aberometrie a měření biomechanických vlastností rohovky (hysterézy a odolnosti vůči stresu).

I.3.2.1. Rohovková topografie u keratokonu

Keratotopografie je dnes považována za standard v diagnostice keratokonu a rohovkový topograf je možné najít kromě specializovaných pracovišť i v některých očních optikách a ordinacích terénních očních lékařů.

Základem tohoto vyšetření je promítání Placidova disku se soustřednými kružnicemi na přední plochu rohovky a následné vyhodnocení a převedení dat do podoby barevné mapy pomocí počítače.

V místě, kde je rohovka strmá, dochází ke zhuštění a ztenčení kroužků. Naproti tomu v místech, kde je plochá rohovka, jsou kruhy od sebe vzdáleny více.

Při zhodnocení výsledku keratotopografu není důležitá jen samotná hodnota keratometrie rohovky, ale je třeba brát v potaz další hodnoty jako je rozdíl v zakřivení rohovky v horní a dolní polovině, souměrnost, pravidelnost a rozložení případného astigmatismu.

Pro keratokonus může svědčit keratometrie větší než 47 D, rozdíl v zakřivení horní a dolní části rohovky (I-S Inferior – Superior index) větší než 1,5 D a tzv. „skewing“ (zahnutí, deformace strmého meridiánu).

V rámci diferenciální diagnózy je třeba brát v potaz „warpage“ (nařasení) rohovky následkem používání kontaktních čoček, jizvy na rohovce a předchozí hypemetropický laserový zákrok, které všechny mohou imitovat známky keratokonu.[1,9]

I.3.2.2. Optická počítačová tomografie rohovky

Na rozdíl od topografu, nám optické tomografy typu Orbscan a Pentacam, které pracují na principu skenování rohovky úzkým paprskem světla, umožňují měřit a zvlášť uvažovat a hodnotit přední a zadní plochu rohovky např. pomocí elevačních ploch. Současně díky nim získáváme informace a představu o podrobné pachymetrii celé rohovky. Elevační mapy vznikají na základě srovnání dané plochy s referenčním tělesem, nejčastěji sférickým nebo torickým a mohou odhalit známky keratokonu ještě dříve, než se projeví na topografu. Za suspektní jsou považovány elevace větší než 10 mikronů na zadní ploše rohovky a 15 mikronů na přední ploše. Nicméně i tady je třeba brát v úvahu jisté limity těchto přístrojů, zvláště u očí po předchozí laserové korekci či v případě přítomnosti jizev na rohovce.[1,9]

I.3.2.3. Aberometrický nález u keratokonu

Aberometrické vyšetření je spíše doplňkovou metodou, která může potvrdit nález na topografu, Pentacamu či Orbscanu. Typicky bývá zvýšena hodnota trefoilu a vertikální komy, která je způsobena asymetrií rohovky. Naopak u centrálních

ektazií, zvláště nižších stupňů, nemusí aberometr vykazovat žádné známky abnormality oproti zdravým očím. Stejně tak pouze na základě aberometrie může být velmi obtížné rozeznat oko po hypermetropickém laserovém zákroku od oka s keratokonem, přestože na topografii mají každý odlišnou podobu.[1]

I.3.2.4. Pachymetrický nález

Jak již bylo řečeno, změny v tloušťce rohovky jsou důležitým znakem pro stanovení správné diagnózy keratokonu. Existuje mnoho způsobů a přístrojů k měření tloušťky rohovky. Nejrozšířenější je měření pomocí klasického ultrazvuku, což má ovšem své limity v tom, že měření sondou je možné pouze v konkrétních bodech. Naproti tomu přístroje typu Orbscanu a Pentacamu vytvářejí trojrozměrnou pachymetrickou mapu rohovky v celém jejím rozsahu, což je v rámci diagnostiky keratokonu velmi přínosné.

Typické hodnoty tloušťky rohovky v centru se pohybují okolo 550±40 mikrometrů. S použitím dvou standardních odchylek od průměru dostáváme rozpětí normální tloušťky rohovky, která ve své spodní hranici dosahuje hodnoty 470 mikrometrů.

Pro keratokonus je typické ztenčení rohovky pod centrem, které ovšem nemusí být na spodní hranici normy 470 mikrometrů či pod ní. Hodnota pachymetrie v místě ztenčení je dána stupněm keratokonu a primární tloušťkou rohovky. Stejně tak lokace nejtenčího místa je ovlivněna lokací apexu keratokonu.

Při posuzování výsledku z Pantacamu a Orbscanu je důležité si všímat překrývání jednotlivých znaků, které jsou typické pro keratokonus. Tedy kolokaci zvýšených hodnot na elevačních mapách s místem nejstrmějšího zakřivení na axiální mapě a nejtenčím místem na rohovce. Pokud jsou tato místa totožná, přestože jejich hodnoty nemusejí být prokazatelně patologické, jedná se o více než suspektní nález svědčící pro keratokonus.[1,9]

I.3.2.5. Hysteréza rohovky

Poměrně novým přístupem v rámci diagnostiky keratokonu je měření biomechanických vlastností rohovky. Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert) využívá prudkého proudu vzduchu k aplanaci rohovky, jejíž změny ve tvaru jsou následně monitorovány pomocí elektro-optického systému. Sleduje se zpoždění při návratu rohovky do jejího původního tvaru a síla potřebná k její aplanaci. U rohovek s keratokonem jsou hodnoty hysterézy oproti zdravým očím výrazně sníženy.[1]

I.4. Klasifikace keratokonu

Existuje několik klasifikací založených na morfologii, vývoji onemocnění, očních příznacích a zakřivení rohovky. Mezi nejčastěji používané patří Amslerova klasifikace dle vývoje onemocnění a obecná klasifikace dle morfologie.

I.4.1. Klasifikace keratokonu podle morfologie[3]

Obecně lze keratokonus podle tvaru rozdělit do několika základních typů:

Nipple keratokonus – v překladu tvar bradavky. Jedná se o relativně malý keratokonus o průměru nepřesahujícím 5mm a umístěný v centrální části rohovky.

Oválný keratokonus – jeho průměr přesahuje 5 mm a bývá umístěn v paracentrální či periferní části rohovky, nejčastěji v inferio-temporalním kvadrantu.

Globus – velikost keratokonu zasahuje 75% rohovky, vyklenutí je kulovitého tvaru.

I.4.2. Klasifikace podle Amslera – dle stadia onemocnění[3]

První stadium je frustní nebo také subklinická forma, kdy je možné diagnózu stanovit pouze na základě nálezu na topografu. Dosažitelný vizus s brýlovou korekcí je 1,0 na Snellenových optotypech.

Druhé stadium, časný keratokonus s mírných ztenčením rohovky a bez přítomnosti jizev na rohovce.

Třetí stadium, střední forma keratokonu s typickými mikroskopickými známkami známkami na rohovce v podobě Vogtových strií, Fleischerova prstence, ale bez rohovkových jizev a opacit. Patrné je signifikantní ztenčení rohovky a nepravidelný astigmatismus mezi 2,0-8,0 dioptriemi. Vizus s brýlovou korekcí je horší než 1,0, ale s tvrdými kontaktními čočkami může být 1,0.

Ve čtvrtém, pozdním stadiu, je zakřivení rohovky větší než 55 dioptrií, na rohovce jsou patrné všechny známky keratokonu včetně výrazného ztenčení a jizev. Dále je přítomné velmi výrazné ztenčení rohovky a Munsonův znak.

V dnešní době je většina klasických klasifikací již spíše překonána, neboť vzhledem k současným možnostem léčby se ke klasifikaci přistupuje právě ještě s ohledem na terapeutické možnosti. Bere se tedy v úvahu progrese onemocnění, naturální a nejlépe korigovaná zraková ostrost, hodnota sférocylindrické korekce, pachymetrie v rámci celé rohovky, biomikroskopický nález a v neposlední řadě také přání pacienta.

I.5. Možnosti léčby keratokonu

V nedávné minulosti byly možnosti léčby keratokonu a jiných ektatických onemocnění značně limitované a omezovaly se spíše na korekci ametropií vzniklých následkem rozvoje onemocnění. Tím v podstatě nebylo možné zabránit progresi keratokonu a oddálit či se vyhnout v podstatě jediné možnosti léčby, a to transplantaci rohovky. Jediná možnost prevence spočívala v ne vždy příliš účinné radě pacientům, aby si nemnuli oči. Stejně tak se nepotvrdily představy o zpomalení progrese vlivem nošením tvrdých kontaktních čoček (RGP) či orthokeratologií. [2]

I.5.1. Konzervativní léčba

Z pohledu konzervativního přístupu je možné v raných stadiích keratokonu řešit vzniklou dioptrickou vadu pomocí brýlí. Spolu s progresí onemocnění dochází

na rohovce k vývoji nepravidelného astigmatismu, který není možné postupně uspokojivě korigovat pomocí brýlové korekce a je třeba sáhnout po řešení pomocí kontaktních čoček. Zpočátku je možné použít měkké sférické či torické kontaktní čočky z hydrogelového či silikonhydrogelového materiálu, které jsou z hlediska komfortu pro pacienta dobře tolerované. Nicméně postupně společně s progresí onemocnění se stává vidění i s měkkými kontaktními čočkami nedostačující a je třeba přistoupit k aplikaci tvrdých plynopropustných kontaktních čoček (RGP-rigid gas permeable). Jedná se o nejčastěji používané kontaktní čočky u pacientů s keratokonem. RGP čočky "maskují" a díky slzné čočce mezi rohovkou a vlastní tvrdou čočkou vyrovnávají nepravidelnosti v zakřivení rohovky a tím umožňují poměrně dobrou kvalitu vidění ve srovnání s čočkami měkkými. Nicméně vzhledem ke svému materiálu jsou pro pacienty mnohdy velmi nepohodlné a někteří je netolerují vůbec. Jistou možností zvyšující pohodlí pro nositele jsou čočky hybridní, kdy střed kontaktní čočky je z materiálu jako RGP čočky a okraje jsou z měkkého hydrogelu. Nicméně i tato aplikace má mnohá úskalí, především právě v oblasti přechodu pevného materiálu na měkký. [4]

I.5.2. Miniinvazivní metody léčby

V posledních 10 letech došlo v léčbě keratokonu a ostatních ektatických onemocnění k obrovskému pokroku, čímž se výrazně snížila nutnost transplantace rohovky. Metodou Corneal Cross Linking dnes umíme zastavit nebo alespoň zpomalit progresi onemocnění, implantací intrastromálních rohovkových segmentů (ICRS, Intrastromal Ring Segment) se snažíme oploštit centrální část rohovky a minimalizovat nepravidelný astigmatismus , který často brání korekci sférocylindrické refrakční vady. Často se také používá kombinace metod, které vedou jednak k zastavení progrese onemocnění a současně také zlepšují refrakční vlastnosti oka. Jedná se např. o kombinaci ICRS a CXL, implantace fakické nitrooční čočky a CXL či fotorefraktivní kratektomie – PRK (Photorefractive Keratectomy) v jednom kroku s CXL. Použití všech těchto "miniinvazivních" metod dnes výrazně snížilo potřebu transplantace rohovky.

Pokud však není jiné východisko a keratokonus dospěl do stadia, kdy konzervativní léčba nemá efekt, je dalším krokem k rehabilitaci vidění pouze transplantace rohovky.[2]

I.5.2.1. Corneal Colagen Cross Linking (CXL)

Využití dlouhovlnného UV-A záření a cross linkingu ke zpevňování materiálů není novým konceptem. Zubní lékaři využívají UV-A záření s indukcí cross linkových vazeb za účelem zpevnění zubních výplní. V průmyslu zpracovávajícím polymery se využívá technologie založené na působení UV-A záření k vytvrzování lepidel a cross linking s použitím glutaraldehydu se používá ke stabilizaci umělých srdečních chlopní. Cross linking je také přirozeně se vyskytujícím fenoménem spojeným se stárnutím organismu a projevujícím se na tkáních rohovky a čočky. Rohovkové fibrily tak tímto věkem podmíněným glykosilovaným cross linkingem zvětší svůj průměr o 4,5% a nitrooční čočka zvýší svou molekulární hmotnost a tuhost. Rohovkový cross linking - Corneal Colagen Cross Linking (CXL) je výsledkem výzkumu zahájeného začátkem 90.let za účelem nalezení biologického lepidla, které by bylo schopné zpevnit rohovkový kolagen.[5]

Corneal collagen cross linking byl v praxi poprvé proveden skupinou německých očních lékařů vedenou Dr. G. Wollensakem v roce 2003.[6] Jedná se o první metodu v historii, díky které je možné zastavit progresi keratokonu. Doposud není zcela známa patofyziologie změn, které během CXL probíhají ve strukturách rohovky a které vedou k jejímu zpevnění.

Je však obecným předpokladem, že ke zpevnění rohovky dochází díky zmnožení příčných vazeb (cross links) mezi kolagenními vlákny (fibrilami), které tvoří hlavní kostru kolagenních lamel rohovky. V laboratorních testech bylo prokázáno, že po provedení CXL dochází ke zvýšení biomechanické pevnosti rohovky o 328,9% a zvýšení rezistence vůči stresu 4,5 krát. Největší účinek byl zjištěn v přední polovině stromatu. V zadní polovině byl účinek již menší. Klinické studie potvrzují tyto experimentální výsledky a v současné době probíhá na světě několik dvojitě slepých randomizovaných studií, jejichž výsledky jsou velmi pozitivní.

CXL spočívá v nasycení rohovkového stromatu riboflavinem (vitaminem B2) a následném osvícení rohovky UV-A světlem o vlnové délce ±370 nanometrů. Jedná se tedy o druh fotodynamické léčby, která vede ke vzniku volných kyslíkových radikálů a následnou indukci vzniku nových příčných vazeb mezi kolagenními fibrilami rohovky. [2]

Během CXL je oko pacienta vystaveno přímému ultrafialovému záření, což by za normálních okolností vedlo k poškození tkání oka. Klíčem k bezpečnosti zákroku je riboflavin, který působí jako ochranný štít. UV-A absorpce v kombinaci s riboflavinem je průměrně 10x menší než při působení samotného UV-A záření. Kolhaas a kol. prokázali, že 70% UV-A záření je absorbováno v předních 200 mikrometrech rohovkového stromatu a dalších 20% v zadních 200 mikrometrech stromatu. Minimální množství záření proniká do hlubších struktur. Tato zjištění potvrzují taktéž klinické nálezy po CXL, které prokazují jeho účinnost a změny ve stromatu rohovky v hloubce 300 mikrometrů. Z těchto důvodů je limitem pro bezpečné provedení CXL tloušťka rohovky 400 mikrometrů.[5]

Provedení CXL

CXL je ambulantním zákrokem, který se provádí v lokální anestezii na operačním lůžku. Po instilaci lokálních anestetik je do prostoru mezi víčky umístěn rozvěrač, který brání mrkání víček v průběhu zákroku a zvětšuje přístup do oční štěrbiny. Stále existují kontroverzní názory na to, zda li a v jaké míře je nutné provádět abrazi epitelu před instilací riboflavinu. Nicméně odstranění epitelu v rozsahu 7-9 milimetrů je v současné době nejčastějším prováděným postupem. Epitel působí jako bariéra zabraňující dokonalému nasycení rohovky riboflavinem. Wollensak a kol. prokázali, že bez abraze epitelu dochází ke snížení účinku CXL na jednu pětinu normálního účinku CXL. [1,9]

Zastánci ponechání epitelu argumentují nižší pooperační bolestivostí a diskomfortem pro pacienta, rychlejším hojením a snížením rizika závažných infekčních komplikací. Tyto argumenty však nehovoří o prokazatelně omezeném průniku riboflavinu do stromatu rohovky a tím snížené účinnosti CXL.

Určitým kompromisem je provedení pouze částečné abraze epitelu, která umožní snadnější průnik riboflavinu do stromatu rohovky a rychlejší epitelizaci. Dalším možným přístupem může být vytvoření rohovkové kapsy v hloubce 100

mikrometrů za použití femtosekundového laseru a následné aplikaci dvou dávek riboflavinu o objemu 0,1ml do takto vytvořeného prostoru. Tento postup umožňuje dostatečnou distribuci riboflavinu do rohovky a snižuje pooperační diskomfort pacienta. Zatím neexistuje dostatečně velká sledovaná skupina takto ošetřených pacientů, nicméně první výsledky ukazují dobrou účinnost a bezpečnost tohoto postupu, stejně jako snížení pooperační bolestivosti a diskomfortu pacienta. [5,8]

Bez ohledu na to, zda li dojde k odstranění epitelu rohovky či nikoli, je následně aplikován 0,1% roztok riboflavinu v 20% dextranu každých 2-5 minut po dobu 30 minut před vlastním ozářením rohovky UV-A světlem. Dextran se používá za účelem omezení otoku rohovky, udržení a kontroly prostředí a maximální účinnosti CXL. Před vlastním vystavení rohovky UV-A záření je třeba zkontrolovat saturaci rohovky riboflavinem na štěrbinové lampě, kdy průkazem dostatečného nasycení rohovky je průnik riboflvinu do přední komory. Současně je nutné před expozicí UV-A záření zkontrolovat tloušťku rohovky a je li menší než 400 mikrometrů, je třeba použít hypotonický roztok riboflavinu, který změnou osmotických poměrů ve tkáni rohovky zvětší její tloušťku.

Bez ohledu na použitou techniku je ve všech případech použito UV-A záření o vlnové délce ±370 nanometrů, při které dochází k maximální absorpci riboflavinu, a síle 3mW/cm^2. Ošetřovaný průměr rohovky se pohybuje v rozmezí 7-9 milimetrů, čímž je zajištěna dostatečná velikost expozice a současně ochrana limbálních kmenových buněk rohovky.[5,8]

Pooperační péče

Pooperační péče je velmi podobná jako po PRK a zahrnuje standardně aplikaci lokálních anitibiotických kapek 4 krát denně po dobu 1 týdne a umístění terapeutické kontaktní čočky na oko, dokud není dokončena epitelizace povrchu rohovky, která obvykle netrvá délě než 4-5 dnů. [5]

Následně je obvyklý doporučený postup aplikace kortikosteroidů v dávce 5x denně, která se postupně snižuje až do vysazení po 3-4 měsích. Existují ovšem i přístupy, které aplikaci kortikosteroidů nedoporučují vzhledem k možnému potlačení přirozeně se vyskytujícího haze, ketrý je jedním z projevů CXL na rohovce.

Vedlejší projevy CXL

Mezi nejčastější vedlejší projevy CXL na rohovce patří haze. Jedná se o zašednutí rohovkového stromatu rohovky následkem apoptózy (řízené buněčné smrti) keratocytů vlivem CXL. Jeho výskyt je největší v prvním měsíci po zákroku a klinicky může zhoršovat zrakovou ostrost. Proto je nutné na tyto změny pacienta před operací upozornit. Haze můžeme klasifikovat podle intenzity zašednutí rohovky na haze prvního až čtvrtého stupně. Stupeň 0 je čirá rohovka, stupeň 1 je mírný haze, 2 střední, 3 velmi výrazný haze a 4 retikulární haze. Mírný haze do 1. stupně nemívá negativní vliv na zrakové funkce. Haze vyšších stupňů pak již snižují naturální i nejlépe korigovanou zrakovou ostrost. Mezi 3.-6. měsícem se denzita haze po CXL signifikantně snižuje a rohovka se stává stále více čirá. Během 6.-12. měsíce dochází k dalšímu snižování projevu haze. Ačkoli mohou být na rohovce patrné známky minimálního haze i po více než jednom roce, jsou pro pacienty klinicky nevýznamné a k jejich objasnění je třeba dalšího výzkumu. [5]

Přetrvávající rohovkový haze vedoucí ke ztrátám dvou i více řádků nejlépe korigované zrakové ostrosti je popisován u 8,6 %.[8]

Další možné nežádoucí účinky spojené s CXL se vyskytují sporadicky a patří mezi ně infekční komplikace spojené s použitím terapeutické kontaktní čočky, sterilní keratitida, poškození buněk endotelu, ke kterému může dojít v případě, že není dodržen doporučený postup pro provedení CXL. Závažné poškození endotelu je nevratné a může vest až k nutnosti provedení transplantace rohovky. [8]

Indikace k CXL

V současné době jsou jasnou indikací pro CXL pacienti s progresivním keratokonem I.-III. stupně či s ektasií. U mladých pacientů, kde je patrná progrese na jednom oku a stabilní keratokonus na oku druhém, je potřeba zvážit indikaci i přesto, že není přítomna evidentní progrese. Velmi často nemáme o přítomnosti progrese relevantní data, pacienti přicházejí mnohdy až v případě zhoršení vidění lepšího oka, a tak je vhodné se spíše přiklonit k provedení CXL i na oku druhém.

U pacientů s frustní formou keratokonu se doporučuje provedení CXL až v případě klinické progrese nebo evidentní progrese na topografii či na elevačních mapách např. z Pentacamu. [2]

K provedení CXL se také přistupuje prakticky vždy, když se v rámci léčby keratokonu využívá k regularizaci povrchu rohovky topografem řízená fotorefraktivní keratektomie (topography guided TG-PRK).

Otázkou indikace je i věkový limit. Výsledky některých studií ukazují, že pacienti starší 35 let s předoperační nejlépe korigovanou zrakovou ostrostí lepší než 0,8 mají vyšší riziko ztráty dvou a více řádků nejlépe korigované zrakové ostrosti než mladší pacienti. [8]

Na druhou stranu u mladých pacientů, u kterých dochází k velmi rychlé progresi onemocnění v druhé dekádě života, je třeba přistoupit ke stabilizaci rohovky co nejdříve a vzhledem k evidentnímu účinku a současné bezpečnosti zákroku není potřeba CXL omezovat věkem. [2]

Kontraindikace CXL

Obecně jsou k CXL indikováni pacienti, jejichž minimální tloušťka rohovky je menší než 400 mikrometrů. Nicméně i pacienti s rohovkou tenčí než požadovaný limit mohou podstoupit CXL při použití hypotonického roztoku riboflavinu, který zvýší předoperační tloušťku rohovky na potřebných 400 mikrometrů. Po té je možné CXL bezpečně provést. U pacientů po provedené radiální keratotomii (RK) či astigmatické keratotomii (AK) existuje riziko ruptury incise, nicméně incidence výskytu těchto komplikací je zatím nejasná a mnohdy jsou tito pacienti k CXL indikováni právě z důvodu nutnosti zastavení progrese ektasie. Těžký syndrom suchého oka patří mezi další kontraindikace, které mohou negativně ovlivnit reepitelizaci povrchu rohovky a zvýšit riziko pooperačních infekčních komplikací. U těchto pacientů je třeba před zákrokem nejprve zlepšit stav pomocí uzávěru slzných cest a aplikací lubrikačních kapek. U pacientů s keratometrií větší než 58 D hrozí vyšší riziko vzniku přetrvávajícího haze či pokračující progrese onemocnění. U těhotných a kojících žen, stejně jako u pacientů se systémovým onemocněním ve smyslu kolagenóz, je doporučeno odložit CXL, dokud nebudou provedeny dostatečné výzkumy prokazující bezpečnost provedení zákroku mezi touto skupinou pacientů.[5,8]

I.5.2.2. Intrastromální rohovkové segmenty (ICRS)

Intrastromální rohovkové segmenty byly původně vyvinuty za účelem korekce nižších stupňů krátkozrakosti u jinak zdravých očí. Implantací segmentů do periferie rohovky došlo k oploštění centrální části a tím ke snížení myopie. S postupným vývojem a zdokonalováním laserové technologie pro refrakční chirurgii v posledních 15 letech se od tohoto způsobu korekce myopie prakticky ustoupilo a role implantace ICRS se přesunula do oblasti korekce a léčby ektatickýh onemocnění. [9]

Cílem implantace ICRS je především oploštění a snížení astigmatismu v centrální části rohovky. Tím dochází ke snížení hodnot centrální keratometrie až o 5 dioptrií, snižuje se astigmatismus a nepravidelnost rohovky a zlepšuje se nejlépe korigovaná zraková ostrost. U většiny pacientů dochází i ke zlepšení naturální zrakové ostrosti, i když to není primárním cílem této léčby. [10]

ICRS jsou vyrobeny z polymethylmetakrylátu, mají tvar hranolu prstencovitě zahnutého o různé výšce, dle výrobce až 450 mikrometrů. Implantují se hluboko do stromatu rohovky, okolo 70-80% tloušťky. Podle nomogramu, který je založen na velikosti sférocylindrické vady, umístění apexu keratokonu a nejlépe korigované zrakové ostrosti, jsou implantovány 1 nebo 2 segmenty o různých parametrech. Čím je segment vyšší, kratší a čím blíže jsou 2 segmenty k sobě, tím je účinek větší. ICRS se implantují v 5 mm zóně u rozvinutějších stupňů keratokonu nebo v 6 mm zóně u keratokonů nižšího stupně.

ICRS je možné kombinovat s dalšími metodami léčby a korekce keratokonu, dle individuálního nálezu a přání pacienta. Pokud se implantují ICRS pacientům s progresivním keratokonem, je možné současně v jednom kroku a nebo následně samostatně provést CXL. Dalším krokem ke korekci zbytkové refrakční vady po implantaci ICRS mohou být fakické čočky, které se implantují do přední či zadní oční komory a poskytují pacientům výrazné zlepšení zrakové ostrosti bez nutnosti používání brýlí či kontaktních čoček. [9]

Průběh implantace ICRS

Implantace ICRS se provádí ambulantně, na operačním sále, pouze v lokální anestezii a trvá přibližně 10 minut. Nejprve je třeba mechanicky a nebo pomocí femtosekundového laseru vytvořit tunel, do kterého jsou následně implantovány rohovkové segmenty. Po zákroku se kryje povrch oka kontaktní čočkou a u většiny pacientů dojde do 24 hodin ke zhojení epitelu v místě vstupní incise.

Indikační kritéria pro implantaci ICRS

Primární indikací k ICRS je obtížně korigovatelný neprogresivní keratokonus I.-III. stupně dle Amslera či jiné rohovkové ektazie bez výraznějších rohovkových jizev a opacit. Dalším indikačním kritériem je minimální tloušťka rohovky 450 mikrometrů v místě implantace, tedy v 5mm resp. 6mm dle typu segmentu. Primárním cílem je oploštění centrální části rohovky a zlepšení refrakčních podmínek pro další korekci, ať už brýlemi, kontaktními čočkami nebo implantací fakické nitrooční čočky. Při indikaci u pacientů s progresí keratokonu je doporučena kombinace s CXL, který zvyšuje biomechanickou stabilitu rohovky. Několik klinických studií prokázalo synergický účinek obou metod. [2]

I.5.2.3. Korekce ametropií fakickými čočkami

Je dobře známo, že nejlépe korigovaná zraková ostrost dosažená pomocí brýlové korekce je u pacientů s keratokonem mnohdy neuspokojivá. Důvodem bývá především anisometropie a vysoký, často nepravidelný astigmatismus. Korekce tvrdými kontaktními čočkami poskytuje lepší kvalitu vidění než brýlová korekce, zvláště u pacientů s nepravidelným astigmatismem. Nicméně 27% dlouhodobých nositelů RGP čoček postupně přestává tyto čočky snášet. [9]

V těchto případech a v případech, kdy pacient preferuje nenosit brýle či kontaktní čočky, může být možností korekce ametropie implantace fakických nitroočních čoček. Ty je možné implantovat do zadní komory (ICL-Implantable Collamer Lens) a nebo do přední komory (Artisan-Verysise PIOL). Výhodou čoček ICL je jejich materiál, kterým je colagen collamer, díky němuž jsou čočky měkké, složitelné a lze je implantovat mikroincizí menší než 3 milimetry. Tím je i

rehabilitace vidění velmi krátká, obvykle kratší než 1 týden. Předněkomorové čočky Artisan-Verysise PIOL jsou z pevného polymetylmetakrylátu (PMM) a vstup do oka je tedy nutné uzavřít několika stehy, které zůstávají na místě několik týdnů a mohou přechodně negativně ovlivňovat naturální zrakovou ostrost. [1,9]

I.5.2.4. PRK

Fotorefraktivní keratektomie (Photorefractive Keratectomy - PRK) je první metoda laserové refrakční chirurgie k odstranění dioptrií za asistence excimerového laseru používaná od počátku 90. let 20. století.

Přestože je v posledních letech postupně nahrazována modernější metodou LASIK, jejíž výhody tkví především v menší pooperační bolestivosti a rychlejší rehabilitaci vidění, má PRK v rámci laserové refrakční chirurgie stále své místo. To je dáno zejména tím, že se jedná o metodu povrchovou, která má menší nároky na tloušťku rohovky a současně je pro svůj terapeutický efekt indikována v u pacientů, kteří se chtějí zbavit brýlí, ale současně trpí některými onemocněními postihujícími epitel rohovky.

Vzhledem k tomu, že PRK probíhá pouze v povrchových vrstvách stromatu rohovky, mohou být k tomuto zákroku indikováni i někteří pacienti s keratokonem, kteří jsou jinak pro laserovou korekci zraku metodou LASIK absolutně kontraindikováni. V těchto případech se obvykle PRK provádí společně s CXL.

Průběh PRK

Při fotorefraktivní keratektomii je nejprve odstraněna povrchová vrstva epitelu. To je možné provést mechanicky, za asistence roztoku 20% alkoholu nebo pomoci laseru. Po té je ve svrchních vrstvách stromatu provedena fotoablace excimerovým laserem, který změní zakřivení rohovky v požadovaných parametrech a tím je dosaženo korekce dioptrií. Na závěr je na oko umístěna terapeutická kontaktní čočka, která se ponechává na místě do doby zhojení epitelu, což bývá obvykle za 4 dny.

Pooperační léčba

Do doby zhojení epitelu se profylakticky kapou antibiotika a pak následně po dobu 3 měsíců kortikosteroidní kapky. Ke stabilizaci vidění dochází okolo 1 měsíce.

Nevýhody PRK

Hlavní nevýhodou metody PRK oproti metodě LASIK je výrazně větší pooperační bolestivost, která je dána odstraněním epitelu v průběhu zákroku a pomalejší rehabilitace vidění. Dalším limitem je menší dioptrický rozsah, který je pro metodu PRK doporučován. Při korekci vysokých stupňů ametropií může docházet k výskytu pooperačního haze a taktéž k regresi vady.

I.5.2.5. Kombinovaná metoda topografem řízené PRK a CXL

Současná moderní medicína umožňuje přistupovat k léčbě keratokonu komplexněji než kdykoli před tím. V dnešní době je k dispozici řada metod, díky nimž je možné zpomalit či úplně zastavit progresi keratokonu a současně zrehabilitovat vidění postižené keratokonem. Současný přístup k léčbě keratokonu by se měl tedy zakládat na komplexním přístupu a posouzení mnoha parametrů. Patří mezi ně především věk pacienta, progrese onemocnění, naturální i nejlépe korigovaná zraková ostrost, maximální keratometrie v apexu keratokonu, pachymetrie, biomikroskopický nález a v neposlední řadě přání pacienta. Jiný postup je vhodný u 40 letého pacienta se stabilním keratokonem a přáním zlepšit vidění než u 20 letého pacienta s progredujícím nálezem, který si v první řadě přeje zastavit progresi onemocnění.

Jedna z možných terapeutických možností je i topografem řízená PRK (Topography Guided – TG PRK) v kombinaci s CXL. Přestože je laserová korekce v podobě metody LASIK kontraindikována u pacientů s jakýmkoli stupněm keratokonu či jen podezření na toto onemocnění, po úspěšném zavedení metody CXL a prokázání jeho účinnosti a bezpečnosti se začala otevírat cesta k možnosti regularizace rohovky pomocí PRK řízené topografem s následnou stabilizací rohovky metodou CXL. Efektivitu a bezpečnost provedení PRK u keratokonu dle striktních guidelines prokazovala ve své práci již Kasparova a kol. v roce 2003[12],

kdy měla již 6 letou sledovací dobu po provedení tohoto zákroku, ovšem v té době ještě bez použití CXL.

Technika collagen cross linkingu je bezpečnou, efektivní a v současné době již širokou odbornou veřejností akceptovanou metodou vedoucí k zastavení progrese keratokonu. Nicméně jak prokázalo již několik prací[13,14,15] cross linking sám o sobě má jen minimální vliv na topografickou regularizaci rohovky a zlepšení refrakčních vlastností oka. Proto základní problém pacientů s obtížně korigovatelným viděním zůstává i po cross linkingu nevyřešen. Z tohoto důvodu se logicky nabízí otázka kombinace zpevnění rohovky pomocí CXL s jinými metodami vedoucími ke zlepšení zrakových funkcí.

Kombinovaná léčba kearatokonu pomocí metody CXL v jednom kroku s povrchovou PRK je stále ještě poměrně novým a pro některé odborníky kontroverzním léčebným přístupem pro pacienty s keratokonem, nicméně již mnoho autorů potvrdilo její účinnost nejen v oblasti regularizace rohovky, ale i zastavení progrese onemocnění. V roce 2007, Kanellopoulos a Binder[16] publikovali výsledky své práce kombinované, sekvenční léčby keratokonu pomocí CXL s PRK, která byla provedena ve dvou po sobě následujících krocích. V prvním kroku bylo nejprve provedeno CXL a s odstupem několika měsíců PRK. Jak se později ukázalo, tento přístup měl několik limitů. Za prvé po následné fotoablaci došlo k odstranění významné části cross linkem zpevněné rohovky, což potenciálně může snižovat účinek CXL a za druhé refrakční výsledek byl negativně ovlivněn obtížně předvídatelnou reakcí cross linkem ošetřeného stromatu rohovky na fotoablaci excimerovým laserem. Pozdější práce Kanellopoulose et al z roku 2009[17] potvrdila, že z pohledu zlepšení nejlépe korigované zrakové ostrosti, snížení sférického ekvivalentu, zlepšení keratometrických parametrů a snížení výskytu a závažnosti haze, má CXL a PRK provedené v jednom kroku signifikantně lepší výsledky.

V témže roce (2009) publikoval své zkušenosti s TG - PRK a CXL v jednom kroku Kymionis et al,[18] které následně ještě potvrdil v roce 2011[13] výsledky dlouhodobého sledování této metody. V obou pracích reportuje snížení průměrného sférického ekvivalentu, naturální i nejlépe korigované zrakové ostrosti, signifikantní snížení keratometrie a zastavení progrese keratokonu.

I.5.3. Invazivní metody léčby

I.5.3.1. Transplantace rohovky (keratoplastika)

Přestože se počet transplantací rohovky z důvodu keratokonu snižuje, zůstává keratokonus nadále nejčastější indikací pro výměnu rohovky. [11] Obecně platnými indikacemi pro keratoplastiku u pacientů s keratokonem je jeho rozvinutá forma s vysokou keratometrií, jizvami a opacity na rohovce či akutní hydrops. U takto pokročilých forem keratokonů není obvykle možné dosáhnout uspokojivé zrakové ostrosti pomocí tvrdých kontaktních čoček, která je i často spojená s jejich intolerancí a méně invazivní léčebné postupy vedoucí k rehabilitaci vidění (ICRS, CXL, fakické čočky) již nejsou účinné. [1]

Transplantace rohovky pro keratokonus patří mezi nejúspěšnější keratoplastiky z pohledu dlouhodobého přežívání transplantátu. Podle Australského transplantačního registru z roku 2012 je průměrné přežití 18 let, u druhého transplantátu je to 12 let a u třetího klesá na 9 let. [11]

V současné době je možné provést transplantci rohovky dvěma způsoby. Tradiční penetrující keratoplastiku (PKP), kdy je rohovka příjemce nahrazena rohovkou dárce v celém jejím rozsahu, postupně nahrazuje šetrnější lamelární keratoplastika, při které je nahrazena pouze poškozená část rohovky. V případě keratokonu je třeba nahradit pouze stroma, Descemetouva membrána a endotel jsou keratokonem nezasažené. Při přední hluboké lamelární keratoplastice (Deep Anterior Lamellar Keratoplasty - DALK) dochází k nahrazení pouze stromatu, descemetova membrána spolu s endotelem rohovky příjemce, který hraje klíčovou úlohu při imunitní reakci a pooperační rehabilitaci, zůstává neporušená. Tím jsou rizika spojená s možným odmítnutím transplantátu výrazně snížena oproti penetrující keratoplastice. Současně se zkracuje i doba rekonvalescence a vzhledem k jiné operační technice se snižuje indukovaný pooperační astigmatismus, což vede k lepším vizuálním výsledkům. [1]

II. Léčba keratokonu metodou simultánní laserové fotorefraktivní keratektomie s adjustací nomogramu na míru a corneal cross linkingem

II.1. Úvod

Ektatická onemocnění rohovky, jejichž nejčastějším představitelem je keratokonus, jsou charakterizována tektonickým oslabením rohovkových struktur, které má za následek postupné vyklenování a ztenčování rohovky. To vede následně ke vzniku vysoce iregulární rohovky s nepravidelným astigmatismem a obtížně korigovatelnou refrakční vadou. Léčebné možnosti se dnes zaměřují především na dvě základní oblasti: za prvé na zlepšení tektonických vlastností rohovky a zastavení progrese onemocnění pomocí Corneal Collagen Crosslinkingu (CXL) a implantací intrastromálních rohovkových prstenců (ICRS) a za druhé na obnovení zrakových funkcí. U pokročilých stupňů keratokonu je nadále jedinou možností léčby vedoucí ke zlepšení kvality života transplantace rohovky. CXL je minimálně invazivní metoda za použití riboflavinu a UV-A záření vedoucí ke zpevnění rohovkových struktur a zastavení progrese onemocnění, nicméně jen s minimálním vlivem na zlepšení refrakčních vlastností rohovky.[13,14,15] Z tohoto důvodu se logicky nabízí kombinovat CXL s jinými metodami vedoucími ke zpravidelnění povrchu rohovky a tím zlepšení zrakových funkcí pacienta. Jednou z těchto možností je i kombinace metody CXL v jednom kroku s povrchovou PRK. Přestože mnoho prací potvrdilo její účinnost nejen v oblasti regularizace rohovky, ale i zastavení progrese onemocnění,[13,16,17,18] jedná se stále ještě poměrně nový a pro některé odborníky kontroverzní léčebný přístup pro pacienty s keratokonem.

V naší retrospektivní, nerandomizované studii jsme si kladli za cíl ověřit předpoklady, že adjustovaná, topografem řízená (Adjusted Topography Guided - ATG) PRK s CXL v jednom kroku provedené na laseru Mel 80 firmy Carl Zeiss za asistence softwaru Topolink povede k: regularizaci zakřivení rohovky, snížení nepravidelného astigmatismu i sférické vady, zlepšení naturální i nejlépe korigované zrakové ostrosti a tím snížení závislosti na brýlích a ke stabilizaci

případné progrese onemocnění. Současně jsme si chtěli ověřit prediktibilitu, efektivitu a bezpečnost této metody.

II.2. Metodika

II.2.1. Soubor pacientů

V této retrospektivní, nerandomizované a konsekutivní studii bylo do sledovaného souboru zařazeno 15 očí 15-ti pacientů s nižším stupněm keratokonu. Průměrný věk byl 34 let (21-57 let) a sledovací doba 12 měsíců.

Indikační kritéria pro zařazení do studie zahrnovala keratokonus s dokumentovanou progresí i bez ní, dosaženou nejlépe korigovanou zrakovou ostrost do dálky (BCVA) 0,7 a lepší (decimální hodnota na Snellenových optotypech), minimální tloušťku rohovky v místě apexu keratokonu 450 mikrometrů s očekávanou pooperační pachymetrií větší než 350 mikrometrů v nejtenčím místě. Vyřazovací kritéria pro provedení ATG PRK a CXL byly centrální jizvy a opacity rohovky, těžká porucha slzného filmu, autoimunitní systémová onemocnění, herpetické oční onemocnění v anamnéze a hustota endoteliálních buněk pod 2000 buněk/mm^2. Zákrok taktéž nebyl proveden u těhotných a kojících žen. Pacienti, kteří nosili kontaktní čočky, je vysadily na 1 týden před plánovaným zákrokem v případě měkkých kontaktních čoček a 3 týdny v případě tvrdých (RGP) čoček.

Všichni pacienti byly před zákrokem pečlivě informování o všech přínosech i rizicích spojených s provedením zákroku a podepsali informovaný souhlas s provedením operace.

II.2.2. Klinická vyšetření

U všech pacientů před operací a v průběhu sledovací doby byla provedena následující vyšetření: autorefraktometr (Acuitus 5015, Carl Zeiss, Germany), měření nitroočního tlaku bezkontaktním tonometrem (Topcon CT 80A, Topcon Medical System, Oakland, US), určení naturální zrakové ostrosti (UCVA) a nejlépe korigované zrakové ostrosti (BCVA) v decimálních hodnotách měřená na

Snellenově optotypu, keratometrické hodnoty K_1, K_2 a K_{max} (optická mohutnost ve strmém a plochém meridiánu a v nejstrmějším místě rohovky) byly získány měřením na keratotopografu Oculus (Oculus Keratotopograf 2, Germany) a Atlas (Carl Zeiss, Germany) a pomocí optické tomografie na přístroji Pentacam (Pentacam classic, Oculus, Germany). Na Pentacamu se taktéž sledovala tloušťka rohovky v celém rozsahu. Spekulární mikroskopie byla provedena přístrojem Topcon SP-3000P (Topcon Medical System, Oakland, US) předoperačně a 12 měsíců po zákroku. Předoperační vyšetření zahrnovalo taktéž u všech pacientů vyplnění osobní anamnézy se zaměřením na oční, rodinnou a celkovou anamnézu, vyšetření slzného filmu včetně Schirmerova testu, vyšetření zadního segmentu oka v arteficální mydriáze a posouzení biomikroskopických známek keratokonu na štěrbinové lampě.

II.2.3. Sledované parametry a statistická analýza

Pro vyhodnocení výsledků zákroku se sledovaly a porovnávaly předoperačně a 12 měsíců po operaci následující parametry: naturální zraková ostrost (UCVA), nejlépe korigovaná zraková ostrost (BCVA), keratometrie v plochém a strmém meridiánu (K_1, K_2) a změny v nejstrmějším místě rohovky (K_{max}), elevace přední a zadní plochy rohovky, subjektivní sféro-cylindrická korekce, tloušťka rohovky v centru, apexu a v nejtenčím místě a sledovala se denzita endotelových buněk před a 1 rok po zákroku. Předoperační a pooperační data byla porovnána ve statistickém programu OpenStat verze 2008 za použití párového t-testu a neparametrického Wilcoxonova testu pro hodnoty s nerovnoměrným rozložením dat. Stanovená hladina významnosti byla $P<0,05$.

II.2.4. Metodika provedení vlastního zákroku ATG PRK a CXL

II.2.4.1. Příprava operačního plánu

Všichni pacienti byli operováni na excimerovém laseru Mel 80 Carl Zeiss (Carl Zeiss, Germany) za použití nomogramu pro topografem řízenou ablaci Topolink, vytvořeného v plánovacím softwaru CRS-Master (Carl Zeiss, Germany)

V prvním kroku bylo třeba změřit pacienta na keratotopografu Atlas (Carl Zeiss), ze kterého byla data přenesena do plánovacího softwaru Topolink v CRS-Masteru. Vzhledem k vysokým nárokům na kvalitu snímku bylo provedeno vždy několik měření. Pro vytvoření operačního plánu a export dat do laseru byl vždy vybrán nejlepší snímek. Každý operační plán byl vytvářen individuálně na základě dat získaných z topografu a s ohledem na manifestní refrakci. Při tvorbě plánu byl použit vlastní, autorem navržený a adjustovaný nomogram, vzniklý na základě předcházejících zkušeností s topografem řízenými laserovými korekcemi softwarem Topolink na laseru MEL 80. Primární snahou při plánovaní ablačního profilu bylo dosažení maximálně sférického tvaru rohovky po zákroku. Současně nesměla hloubka ablace přesáhnout hodnotu 70 mikrometrů a pooperační tloušťka rohovky musela být větší než 370 mikrometrů. Vlastní plánování probíhalo individuální adjustací velikosti cylindru a jeho osy dle předoperačního topografu při současném sledování virtuální pooperační axiální mapy rohovky. Vzhledem k tomu, že manifestní refrakce v případě keratokonu je ve vysoké míře ovlivněna vysokou iregularitou rohovky, která má za následek výrazné zvýšení rohovkových aberací, zejména vertikální komy, operační plán vytvořený vlastním nomogramem dle topografu mnohdy neodpovídal manifestní refrakci. Všechny ablační profily byly vytvářeny v efektivní optické zóně 5,5 milimetru, čímž bylo možné odstranit většinu dioptrické vady při současném dodržení hloubky ablace do 70 mikrometrů. Limitujícím faktorem při přípravě plánu byl i fakt, že software pro TG ablaci není schopen u typicky iregulární rohovky s keratokonu vytvořit hypermetropický profil. Nicméně pokud byla v manifestní refrakci přítomna malá hypermetropie, bylo to spíše v důsledku iregularity rohovky z důvodu keratokonu. S tím, jak se spodní polovina rohovky vyklenuje, dochází v její horní polovině naopak k oplošťování. Z těchto důvodů je typickou korekcí pro keratokonus astigmatismus mixtus, s astigmatismem v 80-90% případů proti pravidlu, přestože na topografu bývá astigmatismus ve zcela jiné ose a síle. To je dáno přítomností velmi vysoké vertikální komy, která převrací astigmatismus právě proti pravidlu. Operační plán je uložen a následně exportován do excimerového laseru.

Obr.1 Operační plán pro ATG PRK (na horním obrázku je virtuální záměrná pooperační axiální mapa, na dolním obrázku je profil ablace)

II.2.4.2. Operační technika

Simultánní ATG PRK a CXL probíhalo dle aténského protokolu navrženého A. Kanallopoulosem. Po instalační anestezii 1% Tetracainem byl nejprve odstraněn epitel do hloubky 60 mikronů pomocí laserové foto-terapeutické keratektomie, nebo li PTK. Následně byla provedena samotná adjustovaná, topografem řízená ablace ATG PRK dle připraveného operačního plánu. Po ukončení laserové korekce byla provedena kontrola pachymetrie ultrazvukem. Pokud rohovka dosahovala tloušťky minimálně 400 mikrometrů, byl aplikován každé 2 minuty po dobu 30 minut 0,1% roztok riboflavinu v 20% Dextranu. V případě, že byla tloušťka rohovky menší než 400 mikrometrů, byl použit hypotonický roztok Riboflavinu. Kontrola nasycení rohovky riboflavinem proběhla na štěrbinové lampě a proběhla i opětovná kontrola pachymetrie před expozicí rohovky UV-A zářením. Pokud tloušťka rohovky nedosahovala 400 mikrometrů, byl použit hypotonický roztok riboflavinu po dobu dalších 10 minut. Pro ozáření rohovky UV-A zářením byla

použita Peschkeho lampa (Peschke Meditrade GmbH) s vlnovou délkou 365 mikronů, intenzitou záření 3 mW/cm^2, umístěná ve vzdálenosti 45 mm od rohovky. Expozice záření probíhala po dobu 30 minut, během které byl každé 2 minuty instilován isotonický roztok riboflavinu. Vzhledem k tomu, že v průběhu záření může tloušťka rohovky kolísat, probíhala průběžně kontrola pachymetrie a v případě poklesu tloušťky rohovky pod 400 mikrometrů proběhla instilace hypotonického roztoku riboflavinu. Po ukončení záření byly aplikovány antibiotické a kortikosteroidní kapky a byla nasazena terapeutická kontaktní čočka, která zůstala v oku po dobu epitelizace povrchu oka, obvykle 4-5 dnů. Po dobu 1 týdne byly aplikovány antibiotické a steroidní kapky a pak po dobu 3-4 měsíců, dle nálezu na rohovce, kortikosteroidní kapky, jejichž dávka se z 5x denně v prvním měsíci postupně snižovala na 1x denně v posledním měsíci užívání. První kontrola proběhla 4.den po zákroku a pak 1, 3, 6 a 12 měsíců po zákroku.

II.3. Výsledky

Sledovací dobu 12 měsíců dokončilo všech 15 pacientů zařazených do studie. Žádné peroperační a pooperační komplikace jsme nezaznamenali. Tabulka číslo 1 shrnuje všechny sledované parametry.

	preop	**1 rok**	***P***
	průměr ± SD	**průměr ± SD**	
UCVA (decimální)	0,30 ± 0,18	0,65 ± 0,21	***0,0001****
BCVA (decimální)	0,87 ± 0,13	0,93 ± 0,13	0,1165
SE (D)	-1,70 ± 1,22	-0,14 ± 1,07	***0,0025****
Sféra (D)	-0,27 ± 1,44	0,22 ± 1,00	0,2129
Cyl subj (D)	-2,87 ± 1,37	-0,72 ± 0,71	***0,0001****
Cyl Front (D)	2,64 ± 1,93	0,41 ± 1,35	***0,0052****
Cyl Back (D)	0,81 ± 0,38	0,22 ± 0,87	***0,0306****
K_{max} (D)	51,59 ± 2,82	43,65 ± 2,97	***0,0003****
K_1 (D)	43,98 ± 1,75	42,01 ± 1,25	***0,0000****
K_2 (D)	46,98 ± 2,19	43,19 ± 1,66	***0,0000****
ECD (buňky/mm^2)	2 740,95 ± 154,31	2 779,82 ± 286,98	0,5901
Elevace přední plochy (µm)	24,53 ± 9,24	9,60 ± 6,29	***0,0000****
Elevace zadní plochy (µm)	41,93 ± 17,51	51,07 ± 21,78	***0,0166****

Tab.1 Sledované parametry

SD = směrodatná odchylka, P = pravděpodobnost, UCVA = nekorigovaná zraková ostrost, BCVA = nejlépe korigovaná zraková ostrost, SE = sférický ekvivalent, Cyl subj = astigmatismus

subjektivní, Cyl Front = astigmatismus přední plochy rohovky, Cyl Back = astigmatismus zadní plochy rohovky, ECD = hustota endoteliálních buněk

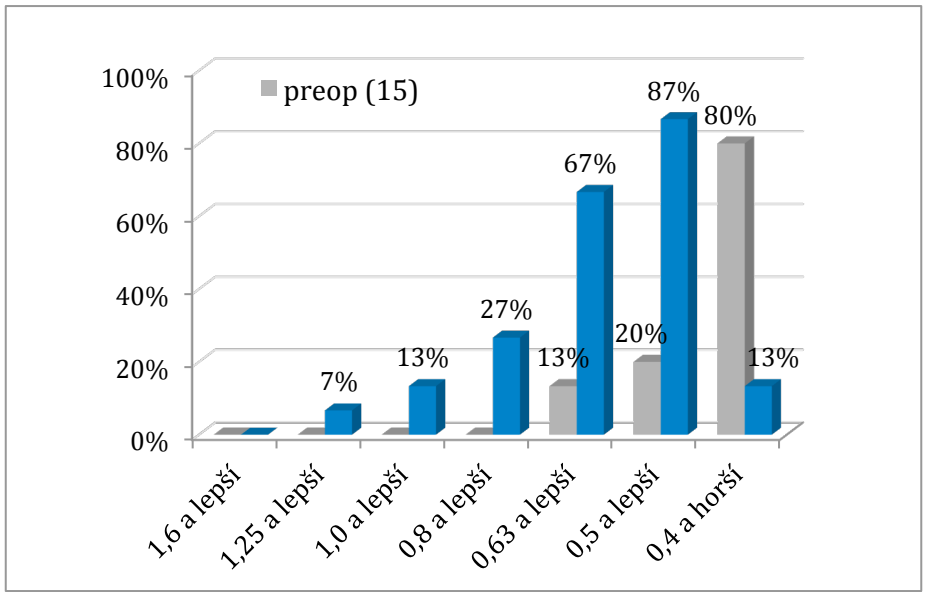
** statisticky signifikantní rozdíl (p<0,05)*

II.3.1. Refrakční výsledky a zraková ostrost

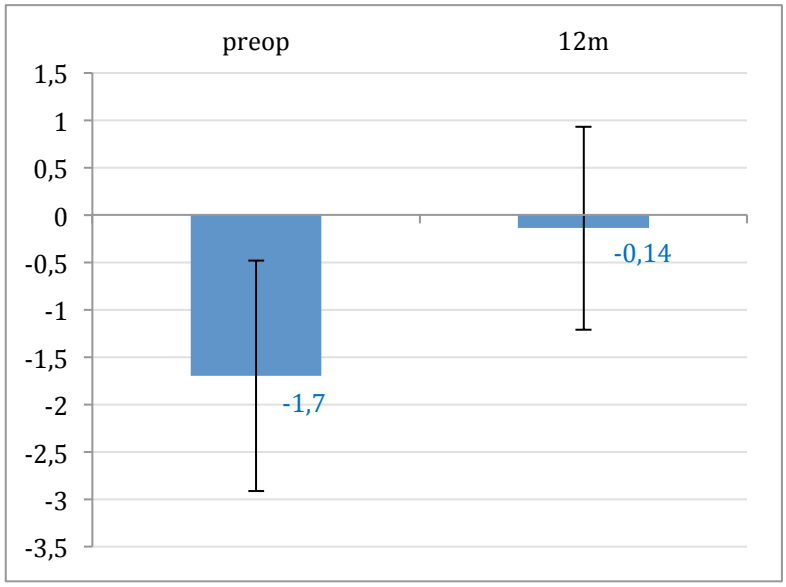
Předoperační UCVA se statisticky významně zlepšila (P=0,0001) z průměrných 0,30 ± 0,18 na 0,65 ± 0,21 (graf 1). Změna BCVA z předoperačních 0,87 ± 0,13 na 0,93 ± 0,13 byla statisticky nevýznamná (P=0,1165). Sférický ekvivalent se statisticky významně změnil z předoperační hodnoty -1,70 ± 1,22 na -0,14 ± 1,07 (P=0,0025) (graf 2). K nevýznamné změně (P=0,2129) došlo u sférické hodnoty manifestní refrakce, která byla -0,27 ± 1,44 resp. 0,22 ± 1,00. Hodnota cylindrické korekce se signifikantně zlepšila (P=0,0001) z průměrných -2,87 ± 1,37 na -0,72 ± 0,71.

40 % (6očí) získalo 1 řádek BCVA, 13 % (2 oči) 2 řádky. 2 pacienti ztratily 1 resp. 2 řádky BCVA (graf 3).

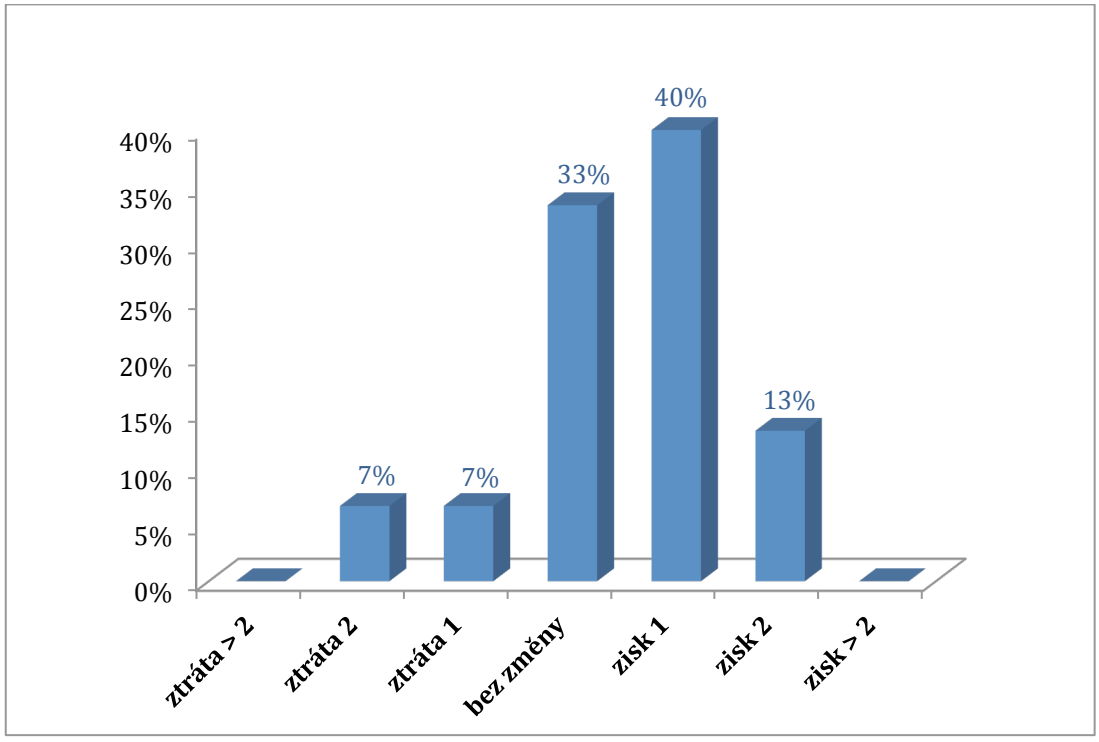
Tato ztráta řádků byla zapříčiněna výskytem pooperačního haze 2. stupně, který přetrvával i 12 měsíců po zákroku a měl negativní vliv na nejlépe korigovanou zrakovou ostrost. U 40% očí jsme zaznamenali mírný haze 0,5.-1. stupně, který byl klinicky nevýznamný.



Graf 1 Kumulativní změna UCVA (naturální zrakové ostrosti)



Graf 2 Změna ve sférickém ekvivalentu
(Velikost svislé úsečky reprezentuje dvojnásobek směrodatné odchylky parametru, výška sloupce jeho průměrnou hodnotou)



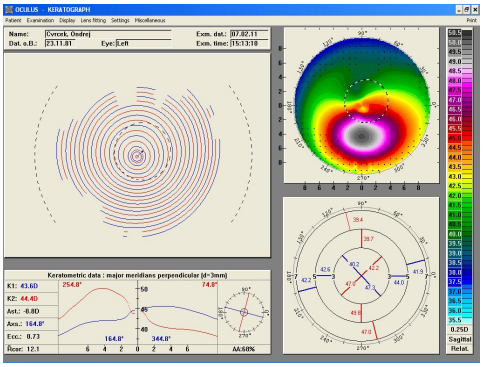
Graf 3 Zisk řádků BCVA (nejlépe korigované zrakové ostrosti)

II.3.2. Topografické výsledky

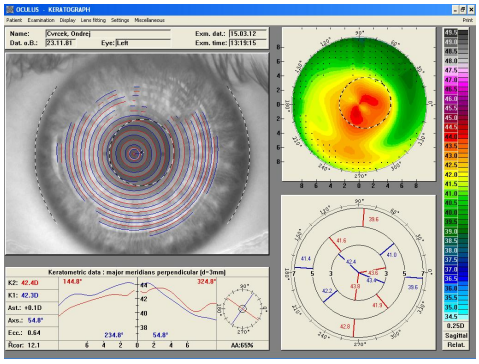
Po ATG PRK s CXL došlo k signifikantně významným změnám ve všech sledovaných parametrech (P< 0,005).

Plochý meridián K_1 se z původních 43,98 ± 1,75 snížil na 42,01 ± 1,25, strmý meridián K_2 z předoperačních 46,98 ± 2,19 na 43,19 ± 1,66 (Graf 4). Největší změny byly zaznamenány v nejstrmějším místě rohovky K_{max}, které se snížilo z průměrných 51,59 ± 2,82 před zákrokem na 43,65 ± 2,97 12 měsíců po zákroku (P=0,0000) (Graf 5).

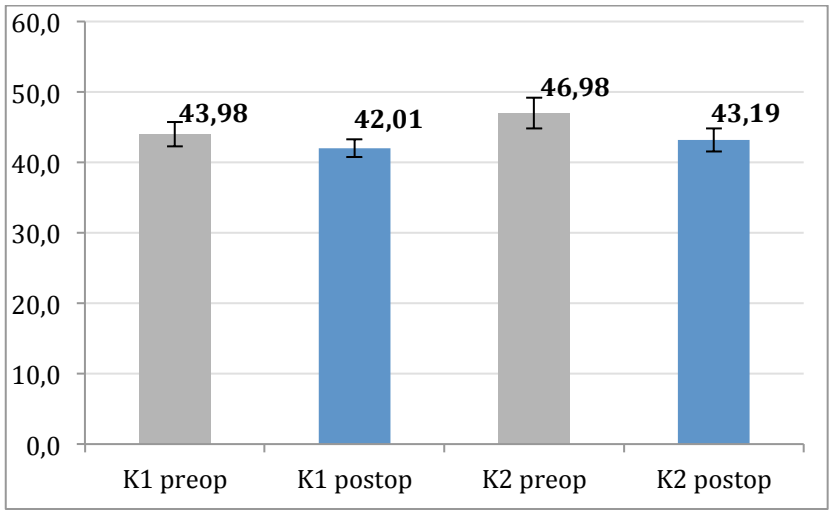
Obrázky topografu (obr. 1 a obr. 2) ukazují výraznou regularizaci rohovky po zákroku.



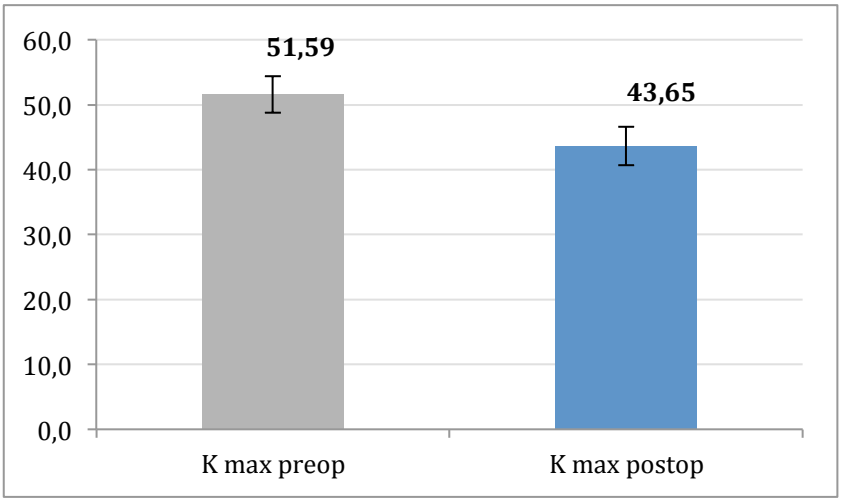
Obr. 1 Předoperační topografie



Obr. 2 Pooperační topografie



Graf 4 Změny plochého (K_1) a strmého (K_2) meridiánu před a po zákroku
(Velikost svislé úsečky reprezentuje dvojnásobek směrodatné odchylky parametru, výška sloupce jeho průměrnou hodnotu)



Graf 5 Změny keratometrie v nejstrmějším místě rohovky (K_{max})
(Velikost svislé úsečky reprezentuje dvojnásobek směrodatné odchylky parametru, výška sloupce jeho průměrnou hodnotu)

Stejně tak byly zaznamenány statisticky významné změny v hodnotách simulovaného astigmatismu přední i zadní plochy rohovky odečteného z Pentacamu. Na přední ploše rohovky byl astigmatismus 2,64 ± 1,93 resp. 0,41 ± 1,35 a na zadní ploše 0,81 ± 0,38 resp. 0,22 ± 0,87.

K významným změnám došlo i v hodnotách elevačních ploch, které poklesly na přední ploše rohovky z 24,53±9,24 na 9,6±6,29(P=0,0000), naproti tomu elevace zadní plochy se zvýšila z předoperačních 41,93±17,51 na 51,07± 21,78 (P=0,0166).

II.3.3. Změny v pachymetrii a na endotelu

V tabulce číslo 2 jsou uvedeny hodnoty předoperační a pooperační tloušťky rohovky v daných místech. K největším změnám došlo v nejtenčím místě rohovky, kdy se průměrná pachymetrie snížila z 503,13 ± 36,60 mikronů na 423,27 ± 52,95 mikronů. (P=0,0000). Menší změny byly zaznamenány v apexu rohovky 515,93 ± 37,88 mikronů resp. 458,67 ± 46,88 mikronů a v centru 519,60 ± 36,12 mikronů resp. 459,20 ± 45,39 mikronů.

	preop	1 rok	rozdíl	*P*
Pachymetrie (µm)	**průměr ± SD**	**průměr ± SD**		
v apexu	515,93 ± 37,88	458,67 ± 46,88	-57,27	0,0000*
v centru	519,60 ± 36,12	459,20 ± 45,39	-60,40	0,0000*
v nejtenčím místě	503,13 ± 36,60	423,27 ± 52,95	-79,87	0,0000*

Tabulka 2 Změny tloušťky rohovky v jednotlivých místech

*P = pravděpodobnost , * statisticky signifikantní rozdíl (p<0,05)*

Statisticky nevýznamné změny byly v hustotě buněk endotelu, které z předoperační hodnoty 2 740,95 ± 154,3 bb/cm^2 zůstaly na 2 779,82 ± 286,98 bb/cm^2 po operaci.

Diskuze

Technika collagen cross linkingu je bezpečnou a efektivní metodou vedoucí k zastavení progrese keratokonu, nicméně má jen minimální vliv na topografickou regularizaci rohovky a zlepšení refrakčních vlastností oka. [13,14,15] U pacientů s obtížně korigovatelným viděním je proto vhodné kombinovat CXL s jinými metodami vedoucími ke zlepšení zrakových funkcí, např. ICRS, fakické nitrooční čočky nebo TG PRK.

Cílem kombinované metody ATG PRK a CXL je modelace nepravidelně zakřivené rohovky, snížení nepravidelného astigmatismu, zlepšení výsledné zrakové ostrosti spolu se zastavením progrese onemocnění. V našem souboru pacientů jsme zaznamenali signifikantní zlepšení naturální zrakové ostrosti z předoperačních průměrných 0,3 na pooperačních 0,65 (decimální hodnoty), což je ve srovnání s výsledky prací Kymionise et al[13] a Kanellopoulose et al [17] z pohledu dosažení většího zlepšení a zvýšení naturální zrakové ostrosti po operaci výsledkem lepším. Ve studii Kymionise[13] se zlepšila naturální zraková ostrost z 0,16 na 0,45, v případě Kanellopulosovy[15] práce to bylo z 0,13 na 0,5. Ovšem tyto jejich výsledky mohou být ovlivněny jednak tím, že výchozí naturální zraková ostrost byla nižší než v našem sledovaném souboru, lze tedy předpokládat, že stupeň keratokonu mohl být větší a pak také úmyslným podkorigováním pooperačního záměru. Cílem léčby je primárně zastavení progrese keratokonu a snaha o maximální regularizaci povrchu rohovky s tím, že musí být dodržena pravidla týkající se maximální hloubky ablace a konečné postoperační tloušťky rohovky. Oba autoři si arbitrárně stanovili tuto hloubku na 50 mikrometrů. Kanellopoulos et al[17] dále uvádí, že vzhledem k možnému riziku překorigování zákroku operuje 70% velikosti manifestního cylindru a dle plánované hloubky ablace maximálně 70% sférické komponenty. Podobná kritéria má i Kymionis et al,[13] který koriguje 60% sférocylindrické vady. V našem souboru byla primárním kritériem pro plánovanou hloubku ablace předoperační tloušťka rohovky, která pokud byla dostatečná, plánovali jsme zákrok do maximální hloubky 70 mikrometrů s důsledným dodržením kritéria o zbytkové pooperační pachymetrii minimálně 370 mikrometrů v nejtenčím místě rohovky. S ohledem na předchozí zkušenosti s topografem řízenou ablací softwarem

Topolink na excimerovém laseru Mel 80 (Carl Zeiss) na očích s jinou diagnózou než keratokonus, které ukazovaly spíše na podkorigování cylindrické komponenty, rozhodli jsme se o maximální korekci cylindrické složky. Operační plán ovšem nevycházel z manifestní refrakce, jako u jiných autorů, ale z topografického nálezu. Tímto odlišným přístupem k modelaci rohovky jsme dosáhli redukce v plochém meridiánu (K_1) o -1,97 D ve strmém meridiánu (K_2) o -3,79 D. Kymionis et al ve své práci z roku 2011[13] reportuje snížení plochého meridiánu o -1,18 D a strmého o -2,35 D. Kanellopoulos et al[17] uvádí snížení střední hodnoty keratometrie (K_m) o -3,5 D. Největší změny jsme zaznamenali ve změně nejstrmějšího místa rohovky K_{max}, které se oploštilo z průměrných předoperačních 51,59 D ±2,82 na 43,65 D ±2,97. Toto výrazné oploštění v apexu keratokonu je dáno tím, že systém Topolink při regularizaci rohovky s keratokonem nejvíce pracuje právě v místě apexu keratokonu, který oplošťuje s ohledem na keratometrii, kterou má rohovka v bezprostředním okolí. Tímto se poměrně výrazně liší od softwaru T-CAT (WaveLight, Alcon Laboratories), který jednak oplošťuje apex rohovky, ale současně na protilehlé straně rohovku zestrmuje a vytváří tak „kvazi-hypermetropický“ profil. Tím je možné dosáhnout menší hloubky ablace právě v kritickém nejtenčím místě rohovky a současně dostatečné regularizaci povrchu. Díky tomuto limitu Topolinku nebylo možné do našeho souboru zařadit mnoho pacientů s keratokonem, kteří sice splňovali stanovená kritéria, ale při vytváření operačního plánu bylo zjištěno, že plánovaná hloubka ablace by přesahovala výrazně hodnotu 70 mikrometrů, právě v místě apexu kertokonu a nebylo možné ji zásadně snížit ani redukcí plánované sférocylindrické korekce v operačním plánu. Dalším limitem Toplinku při použití u pacientů s keratokonem byl fakt, že specifický tvar keratokonické rohovky nedovoloval naplánovat jakoukoli hypermetropickou sférickou korekci do ablačního profilu. Bylo tedy možné operovat pouze cylindrickou a myopickou sférickou komponentu refrakční vady. Z tohoto úhlu pohledu se jeví systém T-CAT, se kterým pracuje mimo jiných autorů i Kanellopoulos, jehož publikované soubory korekcí keratokonu topografem řízenou PRK čítají mnoho set očí, výrazně příznivější. Současně T-CAT dokáže topograficky neutralizačním systémem (TNT) přizpůsobit operační plán založený na manifestní refrakci současnému nálezu na topografu. S faktem, že manifestní refrakce u výrazně aberovaných a iregulárních rohovek, jako je tomu v případě

keratokonu, nemusí odpovídat nálezu na topografu, Topolink nepočítá. Vývojem vlastního nomogramu pro plánování operací metodou Topolink, kdy individuálně „modelujeme“ tvar každé rohovky právě s ohledem na topografický nález na rohovce se podařilo dosáhnout výrazně přesnějších a předvídatelnějších refrakčních výsledků.

Dalším faktorem, který může ovlivňovat prediktibilitu refrakčního výsledku, je technika provedení samotného CXL. Odstranění epitelu rohovky před samotným zákrokem je zásadní pro dokonalé nasycení stromatu rohovky riboflavinem a je možné ho technicky provést dvěma způsoby. Buďto mechanicky, speciálním nožem a nebo laserem, metodou transepiteliální fototerapeutické keratektomie (PTK). Práce Reinsteina et al[19] na vysokofrekvenčním ultrazvuku Artemis ukázaly, že tloušťka epitelu rohovky u keratokonické rohovky je jiná, než u rohovky zdravé. V apexu keratokonu je tloušťka epitelu snížena až na úroveň 30 mikrometrů, oproti 60 mikrometrům u zdravých rohovek, zatímco okolí apexu keratokonu obkružuje prstenec vrstvy ztluštělého epitelu. To má za následek, že při odstraňování epitelu pomocí transepiteliálního PTK, které jde do předem definované hloubky 50-60mikrometrů, dochází v apexu keratokonu, kde je vrstva epitelových buněk menší, k ablaci vlastního stromatu rohovky, což může velmi pravděpodobně vést k refrakčnímu účinku. Kymionis et al[20] ve své práci porovnávající refrakční výsledky po CXL s mechanickou abrazí epitelu versus transepiteliální PTK došel k závěru, že ve skupině, kde byl epitel odstraněn mechanicky, nedošlo po zákroku k signifikantním změnám ani v keratometrii rohovky ani ve velikosti astigmatismu, zatímco u skupiny s provedeným transepiteliálním PTK došlo k signifikantnímu snížení strmého meridiánu i rohovkového astigmatismu. Na základě těchto zjištění a s ohledem na možnosti používaného plánovacího softwaru pro topografem řízenou ablaci je třeba zvážit, jak velkou sférocylindrickou vadu naplánovat pro vlastní ablaci excimerovým laserem po provedeném PTK, aby nedošlo k překorigování vady.

Výskyt pooperačního haze v naší skupině byl u 40 % v rozsahu mírného haze stupně 0,5-1, který neměl negativní vliv na klinické výsledky, u 14 % (2 oči) jsme zaznamenali po 1 roce haze stupně 2, v jehož důsledku došlo ke ztrátě 1 resp. 2 řádků nejlépe korigované zrakové ostrosti. Naše výsledky potvrzují práce

ostatních autorů[13,17] kteří popisují výskyt přetrvávajícího mírného haze stupně 1 až u 50 % očí.

I přes své limity spočívající v omezených možnostech plánovacího softwaru, zejména hlubších ablacích v místě apexu keratokonu a nemožnosti hypermetropické korekce, je metoda ATG PRK a CXL pomocí softwaru Topolink a za použití vlastního nomogramu bezpečnou a efektivní metodou. 53% pacientů ze sledovaného souboru dosáhlo zisku 1 a více řádků, což je podobný výsledek, který reportovali i jiní autoři. Lin et al[21] udává zisk 1 řádku u 60 % očí, Kymionis et al[13] uvádí zisk 1 a více řádků u 48 %, ztrátu 1 řádku nejlépe korigované zrakové ostrosti u 10 % očí.

Výsledky naší práce potvrzují, že metoda ATG PRK v jednom kroku s CXL výrazně regularizuje povrch rohovky, snižuje hodnoty plochého i strmého meridiánu, signifikantně snižuje hodnotu sférického ekvivalentu a zejména cylindrické korekce, což má za následek zásadní zlepšení naturální zrakové ostrosti. Po celou sledovací dobu 12 měsíců nedošlo u žádného pacienta ke známkám progrese keratokonu, nicméně k prokázání dlouhodobé stability nálezu je třeba dalšího výzkumu a delší sledovací doby.

Pro další výzkum zůstává otázkou, jaké stupně keratokonu mohou být ještě bezpečně a efektivně léčeny kombinovanou metodou TG PRK a CXL a je li tato metoda u vyšších stupňů keratokonu efektivnější než např. implantace intrastromálních rohovkových segmentů ICRS v kombinaci s CXL.

Větší, prospektivní, randomizovaná a srovnávací studie prokazující bezpečnost a efektivitu této metody stejně jako dlouhodobější sledování pacientů je nezbytné pro další validizaci výsledků.

Závěr

Zásadní pokrok v oblasti léčby keratokonu, který představovalo především objevení CXL, přineslo velkou změnu v přístupu k pacientům s tímto onemocněním. Dnes je již možné přistupovat ke každému pacientovi velmi individuálně a ušít mu léčbu „na míru“ v závislosti na mnoha parametrech. Patří mezi ně především otázka věku a progrese onemocnění, naturální a nejlépe korigovaná zraková ostrost, velikost sférocylindrické vady, změny na topografii, biomikroskopický nález na rohovce, ale také vlastní přání pacienta.

Jedním z možných terapeutických přístupů je i TG PRK v kombinaci s CXL. Tato zatím stále ještě poměrně nová metoda umožňuje kvantitativní i kvalitativní rehabilitaci vidění při současném zastavení progrese keratokonu. V našem sledovaném souboru jsme zaznamenali zlepšení UCVA z průměrných předoperačních 0,3 na 0,65 (decimální hodnoty na Snellenově optotypu). Významným dílem k tomuto zlepšení přispěla redukce cylindrické složky refrakční vady z průměrných předoperačních -2,87 D na -0,72 D a signifikantní snížení všech keratometrických parametrů. K největším změnám došlo v místě nejstrmějšího místa v apexu kertokonu, které se oploštilo z předoperačních průměrných 51,59 D na 43,65 D. V krátkodobém 12 měsíčním sledování byla pozorována stabilita výsledku i vysoká subjektivní spokojenost pacientů. Díky individuální adjustaci nomogramu topografem řízené ablace bylo možné dosáhnout lepší výsledné regularizace rohovky oproti standardní metodě TG PRK a CXL a zpřesnění refrakčních výsledků. Pro úspěšné a bezpečné provedení zákroku a stabilitu výsledku je třeba dodržovat přísná guidelines, která se týkají především hloubky provedené ablace a plánované zbytkové pooperační tloušťky rohovky. Otázkou tedy zůstává, jaký stupeň keratokonu je možné touto metodou efektivně a bezpečně léčit. Nicméně první, krátkodobé výsledky našeho výzkumu i publikované střednědobé výsledky světových klinických prací [13,16,17,18] ukazují na slibnou budoucnost této léčebné metody. Klíč k úspěchu minimálně invazivní a účinné léčby pro pacienty s keratokonem ovšem stále tkví v oblasti včasné diagnostiky onemocnění.

Seznam použité literatury

[1] WACHLER, *B. et al. Modern Management of keratoconus*, Jaypee Brothers Medical Publishers 2008. ISBN 81-8448-209-4

[2] FILIPEC, M. *Nový algoritmus v léčbě keratokonu in* ROZSÍVAL P. *Trendy soudobé oftalmologie.* page 78-87. Galén, 2011. ISBN 978-80-7262-691-5

[3] ROMERO-JIMÉNEZ M. et al. *Keratoconus: riview*. Contact lens & Arterior Eye, Vol. 33, 2010, pp. 157-166)

[4] VAZIRANI J., BASU S. *Keratokonus: current perspectives*. Clinical Ophthalmology, Vol. 7, 2013, pp. 2019-2030

[5] DAHL B. et al. *Corneal collagen cross-linking: An introduction and literature review*. Optometry, Vol 83, No 1, January 2012, pp. 33-42

[6] WOLLENSAK G., SPOERL, E., SEILER T. *Riboflavin/ultraviolet A induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus.* Am J Ophthalmology. Vol. 135, 2003, , pp. 620-627

[7] GREENSTEIN SA. et al. *Natural history of corneal haze after corneal cross linking for keratococnus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis*, J Cataract Refract Surg. Vol. 36, 2010, pp. 2105-2114

[8] MEEK K., HAYES S. *Corneal cross-linking: a review*. Ophthalmic and Physiological Optics Vol. 33, 2013, pp. 78-93

[9] PINELLI R., LECCISSOTI A. *Keratoconus surgery and cross-linking*. Jaypee Brothers Medical Publishers 2009. ISBN 81-8448-650-2

[10] TORQUETTI L. et al, *Long-term follow up of intrastromal corneal ring segments in keratoconus,* J Cataract Refract Surg. Vol. 35, 2009, pp. 1768-1773

[11] WILLIAMS KA., LOWE MT., KEANE MC., JONES VJ., LOH RS., COSTER DJ. *The Australian Corneal Graft Registry 2012*. Available from: http://ebaanz.org/doc/ACGR_2012_REPORT_COMPLETE.pdfAccessed August 16, 2013.

[12] KASPAROVA E. et al. *Six year experience with excimer laser surgery for primary keratoconus in Russia*. J Refract Surg. Mar/April Vol. 19, 2003, No. 2, pp. 250-254

[13] KYMNIONIS G. et al, *Simultaneous topography guided PRK followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus.* Am J Ophthalmol Vol. 152, 2011, pp. 748-755

[14] TUWAIRQI W. et al. *Safety and efficacy of Simultaneus corneal collagen cross-linking with topography guided PRK in Managing Low grade Keratoconus: 1-year follow-up.* J Refract Surg. Vol. 28, 2012, pp. 341-345

[15] ALESSIO G. et al, *Photorefractive Keratectomy Followed by Cross-linking Versus Cross-linking Alone for Management of Progressive Keratoconus: Two-year follow up.* Am J Ophthalomol Vol. 155, 2013, pp. 54-65

[16] KANELLOPOULOS AJ., BINDER PS. et al. *Collagen cross-linking (CCL) with sequential topography guided PRK: a temporizing alternative for keratoconus to penetrating keratoplasty.* Cornea. Vol. 26, 2007, No. 7, pp. 891-895

[17] KANELLOPOULOS AJ. et al. *Comparison of Sequential vs Same day Simultaneous Collagen Cross-linking and Topography – guided PRK for Treatment of Keratoconus.* J Refract Surg. Vol.25, Sep 2009, pp. 812-818

[18] KYMIONIS G. et al. *Simultaneous topography guided PRK followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus.* J Refract Surg. Vol. 25, 2009, pp. 807-811

[19] REINSTEIN D. et al. *Epithelial, stromal and total corneal thickness in keratoconus: three-dimensional display with Artemis very high frequency digital ultrasound.* J Refract Surg. Vol. 26, 2010, pp. 259-71

[20] KYMIONIS G. et al. *Combined Transepithelial Phototherapeutic Keratectomy and Corneal Collagen Cross-linking for Progressive Keratoconus.* Ophthalmology Vol. 119, 2012, pp. 1777-1784

[21] LIN D. et al. *Clinical Results of Topography – based Customized Ablations in Highly Aberrated Eyes and Keratoconus/Ectasia With Cross - linking.* J Refract Surg. Vol. 28, 2012, pp. 841-848