

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO
V OLOMOUCI
KATEDRA OPTIKY



MODERNÍ METODY TERAPIE KERATOKONU

Diplomová práce

VYPRACOVALA:

Bc. Barbora Sedláková

Obor 5345 OPTOMETRIE

Studijní rok: 2012/2013

VEDOUcí DIPLOMOVÉ PRÁCE:

RNDr. Mgr. František Pluháček, Ph.D.

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně, pod vedením RNDr. Mgr. Františka Pluháčka, Ph.D. za použití zdrojů uvedených v seznamu literatury.

V Olomouci dne 22.4.2013

.....

Barbora Sedláková

Poděkování

Ráda bych tímto poděkovala vedoucímu práce panu RNDr. Mgr. Františku Pluháčkovi, Ph.D. za konzultace a cenné rady při zpracovávání diplomové práce. Dále paní primářce Mudr. Uranii Tavandzi a paní Mgr. Petře Drtilové z Evropské oční kliniky LEXUM v Ostravě za vstřícnost a poskytnutí údajů o pacientech pro zpracování praktické části. Diplomová práce byla podpořena z projektu PŘF UP č. PrF_2012_014.

Obsah

1 Úvod.....	6
2 Anatomie a fyziologie rohovky	7
2.1 Metrické parametry rohovky	7
2.2 Vrstvy rohovky	9
2.2.1 Epitel rohovky (<i>Epithelium anterius corneae</i>)	9
2.2.2 Bowmanova membrána (<i>Lamina limitans anterior - externa</i>)	10
2.2.3 Stroma (<i>Substantia propria corneae</i>)	10
2.2.4 Descemetova membrána (<i>Lamina limitans posterior - interna</i>).....	11
2.2.5 Endotel rohovky (<i>Endothelium camerae anterioris</i>).....	11
2.3 Výživa rohovky.....	12
2.4 Inervace rohovky	12
3 Keratokonus	13
3.1 Historie.....	14
3.2 Příčiny vzniku keratokonu	14
3.2.1 Genetické příčiny	14
3.2.2 Vnější faktory	16
3.2.3 Keratokonus po refrakční operaci.....	17
3.3 Klinický obraz keratokonu.....	17
3.3.1 Subjektivní příznaky	17
3.3.2 Objektivní příznaky	18
3.4 Vyšetření keratokonu.....	21
3.4.1 Vyšetření šterbinovou lampou	22
3.4.2 Topografie rohovky a indexy keratokonu.....	22
3.5 Klasifikace keratokonu	26
3.5.1 Tvar konu	27
3.5.2 Klasifikace podle elevační mapy	27
3.5.3 Klasifikace podle pachymetrie rohovky	28
3.5.4 Klasifikace podle zakřivení přední plochy rohovky	28
3.5.5 Klasifikace podle Amslera	28
3.5.6 Klasifikace podle Krumeicha.....	29
3.5.7 Klasifikace podle doby vzniku	29
3.6 Terapie keratokonu	30
3.6.1 Korekce brýlovými skly.....	30
3.6.2 Korekce kontaktními čočkami	31
3.6.3 Corneal Collagen Cross Linking (CXL)	34

3.6.4 Intrastomální rohovkové kroužky (ICRS)	40
3.6.5 Keratoplastika	41
3.6.6 Termokeratoplastika	42
4 Další ektázie rohovky	42
4.1 Pelucidní marginální degenerace (PMD).....	42
4.2 Keratoglobus	42
5 Praktická část	43
5.1 Metodika	44
5.2 Výsledky studie.....	45
5.3 Diskuze	50
6 Závěr	53
Použitá literatura	54

1 Úvod

Keratokonus je degenerativní onemocnění rohovky, vyznačující se vyklenutím a ztenčením rohovky. Velmi častý je pokles zrakové ostroty, který je způsoben nepravidelným astigmatismem. Vzniká nejčastěji v dospívajícím věku. Prevalence onemocnění je 5/10 000 obyvatel. Jelikož je v kompetenci optometristy vyšetřovat osoby od 15 let věku včetně, je možné se s onemocněním setkat v praxi. Velmi důležité je odhalit onemocnění v brzkém stádiu, což mnohdy není možné bez použití speciálního přístrojového vybavení. Čím dříve je keratokonus diagnostikován, tím lépe lze vadu korigovat, případně snížit progresi chirurgicky. Ke korekci lehčí formy keratokonu se používají pevné kontaktní čočky. Moderní metodou terapie je zpevnění rohovky tzv. Corneal Collagen Cross Linking (CXL). Pro zlepšení vzniklé refrakční vady je možno použít Intrastromální rohovkové kroužky (ICRS).

Práci tvoří část teoretická a praktická. První část se věnuje anatomii a fyziologii rohovky a jejich metrickým parametrům. Cílem teoretické části je seznámit s problematikou keratokonu, zejména jeho historií, příčinami vzniku, příznaky, vyšetřením, klasifikací onemocnění a hlavně s terapií keratokonu. Do určitého stádia onemocnění je možné keratokonus korigovat brýlovými skly. Častěji používanou korekční pomůckou jsou však kontaktní čočky, zejména pevné. Ke stabilizaci rohovky se využívá techniky CXL a to s odstraněním epitelu. Případně kombinace se zmíněnou technikou. Další možností terapie CXL je ICRS, keratoplastika a jiné.

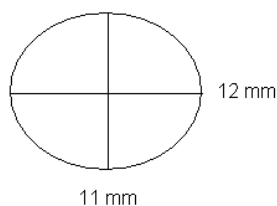
Studie uvedena v praktické části je zaměřena na CXL s odstraněním epitelu. Cílem bylo ověřit, zda jsou změny sledovaných parametrů rohovky s keratokonem a změny subjektivní refrakce v důsledku CXL statisticky významné po 1, 3 a 6 měsících od provedení zákroku.

2 Anatomie a fyziologie rohovky

Rohovka (*cornea*) má jedinečnou strukturu, která se nepochybně liší od žádné jiné tkáně v těle. V důsledku své polohy, která tvoří stěnu přední části bulby, splňuje přísná fyzická kritéria a zajišťuje řadu funkcí. Rohovka společně s bělimou (*sclera*) tvoří vnější vazivovou vrstvu oka (*tunica fibrosa bulbi*), kde rohovka je menší průhledná část s větším zakřivením než bělima. Jako součást tuhé vnější vrstvy oka rohovka s bělimou zachovávají stabilní nitrooční tlak, chrání nitrooční struktury, zabraňují úrazům a vniknutím infekce. Kromě mechanické funkce má rohovka dvě hlavní úlohy ve vidění. Zaprvé, přední plocha rohovky je hlavní refrakční prvek oka, odpovědný za přenos obrazu. Zadruhé, rohovka je transparentní a umožňuje přenos světla na sítnici. Je bezbarvá a bezcévná. Tvoří přibližně 20 % povrchu oční koule. [1, 2]

2.1 Metrické parametry rohovky

Průměr rohovky není stejnoměrný, horizontální průměr je 12 mm, vertikální průměr činí 11 mm (obr. 1). Z toho důvodu se také liší zakřivení rohovky v obou těchto směrech. Tímto vzniká fyziologický astigmatismus, jehož velikost je obvykle do 0,5 D, přičemž je zraková ostrost dobrá. Zrakové vzruchy, které zpracovávají mozková centra, vadu kompenzují. [2]



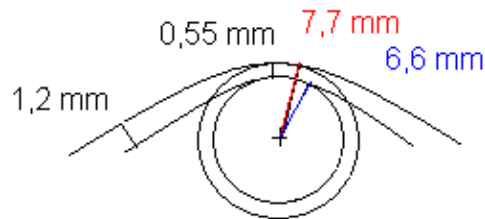
Obr. 1: Horizontální a vertikální zakřivení rohovky

Zakřivení přední a zadní plochy rohovky může být vyjádřeno jako poloměry křivosti v milimetrech nebo klinicky častěji v tzv. keratometrických dioptriích. Poloměr zakřivení přední plochy rohovky je 7,7 mm, zadní plocha má poloměr zakřivení 6,6 mm (obr. 2). V keratometrických dioptriích se hodnoty pohybují od 42 do 44. Přepočtení se dá vyjádřit vzorcem

$$\varphi = \frac{n - 1}{r},$$

kde n je index lomu rohovky a r je poloměr zakřivení v metrech.

Normální rohovka je strmější v centru a plošší v periferii. Průměrná centrální tloušťka rohovky je přibližně 550 μm , v periferii 1200 μm . Nejtenčí místo rohovky se obvykle nachází ve spodním temporálním kvadrantu. [1, 2, 21]



Obr. 2: Poloměr zakřivení přední a zadní plochy rohovky; tloušťka rohovky v centru a periferii

Optická mohutnost přední plochy rohovky činí 49,50 D, zadní plocha rohovky má -6,0 D. Průměrná hodnota optické mohutnosti rohovky je tudíž 43,50 D. Rozsah hodnot činí 38 – 49 D. Index lomu rohovky je 1,376. [1, 4]

Excentricita neboli asfericita označuje oploštění rohovky z centra směrem do periferie. Centrální zóna rohovky do 4 mm má přibližně sférický tvar, kdežto periferie rohovky je asférická a radiálně asymetrická. Normální rohovka má protáhlý tvar, jak je tomu na úzkém konci elipsy, znamená to, že se od centra k periferii oplošťuje. Pro výpočet průměrné excentricity lze použít přibližný vzorec

$$\bar{\varepsilon} = \sqrt{\bar{r}_s - \bar{r}_0},$$

kde $\bar{\varepsilon}$ je průměrná excentricita, \bar{r}_s je průměrné sagitální zakřivení a \bar{r}_0 průměrné centrální zakřivení. Sagitální zakřivení je vztažené k optické ose. Zakřivení je udáváno v mm. Normální hodnoty se pohybují od 0,35 do 0,55. Jiná klasifikace je uvedena v tabulce 1. [1, 44]

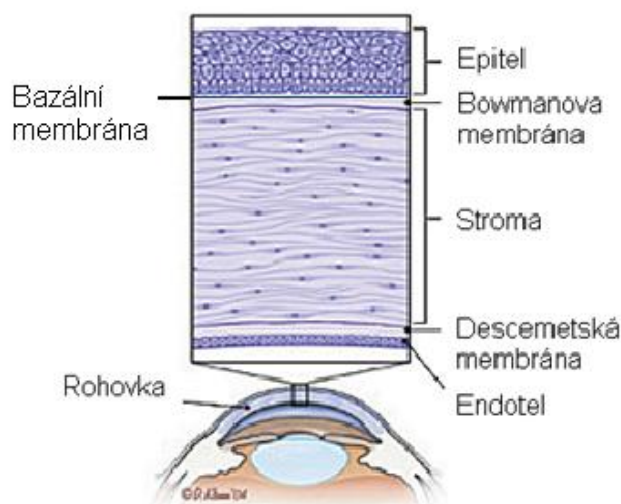
Mnoho odborníků se pokouší komplexně popsat asférický asymetrický tvar normální rohovky a to buď matematicky nebo graficky. Nicméně žádný popis není zcela přesný. V tabulce 1 je přehled rohovkové asfericity, její tvar, stručný popis a příklad rohovky, u které se může vyskytovat. Ve vztahu ke konickému tvaru rohovky je hodnota Q označena jako excentricita (asfericita). [1]

Q	Tvar	Popis	Příklad výskytu
> 0	zploštělý	periferně strmý	radiální keratotomie
0	sférický	jednotné zakřivení	ocelová kalibrační kulička
< 0	protáhlý	periferní zploštění	
-0,26	protáhlý	mírné periferní zploštění	normální rohovka
< -0,26	protáhlý	značné periferní zploštění	keratokonus

Tab. 1: Excentricita (asfericita) rohovky. Hodnota Q popisuje, do jaké míry se rohovka stáva strmější nebo plošší od centra směrem k periferii. [1]

2.2 Vrstvy rohovky

Na rohovce rozeznáváme pět vrstev. Z vnější strany epitel rohovky s bazální membránou, Bowmanova membrána, stroma, dále Descemetova membrána a endotel rohovky (obr. 3).



Obr. 3: Příčný řez rohovkou [15]

2.2.1 Epitel rohovky (*Epithelium anterius corneae*)

Epitel je nerohovějící vnější vrstvou rohovky. Tloušťka epitelu je 50 – 52 μm , zastupuje 10 % tloušťky rohovky. Tvoří ho čtyři až šest vrstev buněk. 2 až 3 řady představují dlaždicové buňky, na které navazují 2 až 3 řady buněk kubických. Celý epitel se průměrně obnovuje během 7 dní. Vrstva prolifерujících cylindrických buněk je umístěna pod buňkami kubickými. Vývoj cylindrických buněk má za příčinu postup

k povrchu ve formě kubických buněk. Dalším vývojem postupují až k povrchu rohovky jako buňky dlaždicové. Tento proces je označován jako reepitelizace rohovky. Odumřelé buňky se odplavují pomocí slz. Epitel má rychlou regenerační schopnost. Při erozi rohovky je schopen reepitelizace do 72 hodin. Není-li povrch epitelu porušen, znemožňuje vniknutí infekce. Rohovková tkáň má největší počet nervových zakončení na mm². Podrážděním je vyvolán mrkací reflex. Je-li narušen epitel cizím tělískem, zánětem, UV zářením či erozí, dojde k obnažení senzitivních zakončení trojklaného nervu. To má za následek bolest, reflexní slzení, případně neovladatelné sevření víček. [3, 6, 7, 23]

Bazální membrána (*Lamina basalis*) je vrstva mezi epitelem rohovky a Bowmanovou membránou. Tvoří ji hlavně kolagen a laminin, které jsou vytvářeny rohovkovým epitelem. Právě bazální membrána zabraňuje vstupu infekce do oka, je-li epitel poškozen. [7]

2.2.2 Bowmanova membrána (*Lamina limitans anterior - externa*)

Bowmanovu membránu tvoří zejména kolagen. Jedná se o tenkou (8-12 μm) nebuněčnou vrstvu, která tvoří přechod mezi bazální membránou a stromatem. Po porušení není schopna regenerace, zanechává rohovkovou jizvu. [3, 6]

2.2.3 Stroma (*Substantia propria corneae*)

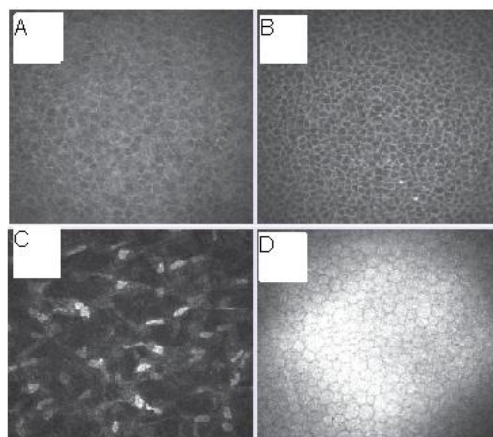
Rohovkové stroma zaujímá přibližně 90 % tloušťky rohovky, tloušťka činí 450 μm. Tvoří jej kolagenní fibrily, které mají rovnoměrné lamely (300 – 500) v pravidelném uspořádání. Zadní stroma má uspořádání pravidelnější. Prostor mezi kolagenními vlákny je vyplněn extracelulární matrix, kde jsou rozptýleny keratocyty. Tloušťka fibril a vzdálenost mezi nimi musí být menší než vlnová délka světla. Tento předpoklad zaručuje, že světelné paprsky při průchodu skrz rohovku nejsou ovlivněny a průhlednost rohovky není omezena. Průhlednost rohovky zajišťují také mukopolysacharidy, které se nachází v prostorech mezi fibrilami. Zástupcem je kyselina hyaluronová, která na sebe váže vodu a tím pádem určuje stupeň hydratace stromatu a zároveň rozhoduje o průhlednosti rohovky. Obsah vody by měl být konstantní okolo 80 %. Je-li obsah vody vyšší, fibrily se roztlačí z důvodu nabobtnaných mukopolysacharidů a dojde k rohovkovému zkalení. Rohovkové stroma má velmi malou schopnost regenerace. [3, 7, 8]

2.2.4 Descemetova membrána (*Lamina limitans posterior - interna*)

Descemetova membrána je tvořena sítí vláken kolagenních a elastických. Tato membrána je silně světlolomná o tloušťce 5 - 10 μm . S postupným věkem se ztlušťuje. Membrána je odolná při infekcích a poranění, je schopna regenerace oproti Bowmanovy membrány. V periferní části postupuje do trabekula komorového úhlu, ve Schwalbeho prstenci končí. [3, 8]

2.2.5 Endotel rohovky (*Endothelium camerae anterioris*)

Endotel zaujímá zadní plochu rohovky a duhovkorohovkový úhel, kde pokračuje na přední plochu duhovky. Tvoří jej pravidelné hexagonální buňky o tloušťce přibližně 5 μm . Průměrný počet endotelových buněk při narození činí zhruba 6000 bb/mm^2 (buněk na mm^2). Již za krátkou dobu po narození počet buněk rychle klesá až na 4000 bb/mm^2 . Buněčné dělení je zastaveno. Fyziologický zánik endotelových buněk činí zhruba 0,6 % ročně. Patologické poškození endotelu má za následek ztenčování a rozšiřování buněk na ploše. Asi 2000 bb/mm^2 obsahuje endotel kolem 85. roku života. Toto množství buněk je hraniční pro transplantaci rohovky. Má-li endotel méně než 1000 bb/mm^2 , je funkčně bezvýznamný. Endotel zabraňuje průniku komorové tekutiny do stromatu, tím pádem je zachována průhlednost rohovky. Buňky endotelu přečerpávají ze stromatu nadbytečnou vodu a ionty zpět do komorové tekutiny, udržují konstantní hydrataci. Buňky endotelu nedisponují schopností regenerace. [3, 6, 8]



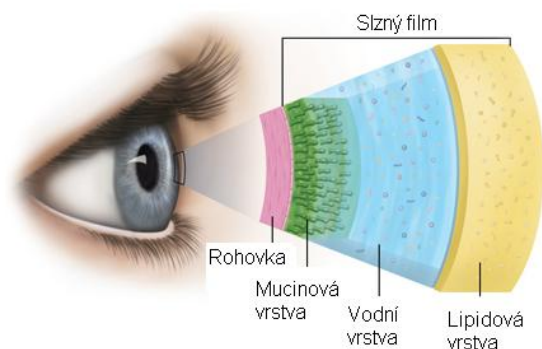
Obr. 4: Vrstvy rohovky zachyceny konfokálním mikroskopem [9]

A – dlaždicové buňky epitelu; B – kubické buňky epitelu; C – stroma s keratocyty; D – hexagonální buňky endotelu

2.3 Výživa rohovky

Rohovka je bezcévná tkáň, přísun živin a kyslík musí získávat z jiných zdrojů. Je vyživována cestou aminokyselin, glukózy a zásobována kyslíkem několika cestami: z kapilár limbu rohovky, z komorové tekutiny (rohovku zásobuje glukózou) a ze slzného filmu (rohovku zásobuje kyslíkem). [3]

Slzný film se nachází na povrchu rohovky. Má několik funkcí, kromě zásobení rohovky kyslíkem, chrání povrchový epitel rohovky mechanicky a také imunologicky. Při mrkání se slzný film roztírá, očišťuje povrch rohovky a hydratuje rohovkový epitel. Jeho tloušťka činí 7 až 10 μm . Tvoří ho tři vrstvy. Lipidová neboli olejová vrstva je tvořena Meibomskými žlázami, brání odpařování vodné vrstvy slzného filmu. Druhá vrstva je vodní, která je produkována Krauseho žlázkami a žlázou slznou. Rohovku vyživuje a hydratuje. Tvoří 90 % celkového objemu slzného filmu. Vnitřní část slzného filmu tvoří vrstva mucinová. Je produkována pohárkovými buňkami. Díky této vrstvě je vodní složka přilnutá k povrchu epitelu rohovky, který je hydrofobní. Hojení rohovky je pomalé z důvodu pomalého metabolismu. [3, 10]



Obr. 5: Slzný film a jeho vrstvy [11]

2.4 Inervace rohovky

Rohovka je nejhustěji inervovaná tkáň lidského těla. Pro srovnání má rohovka 300-600 krát hustější inervaci než kůže. [12]

Inervace probíhá z první větve trojklaného nervu (*nervus trigeminus*) cestou *nervus ophthalmicus*, dále *nervus nasociliaris* a *nervi ciliares breves*. Senzitivní inervace vstupují do oblasti korneosklerálního limbu. Do rohovky vstupuje také touto cestou inervace sympatická přes *ganglion cervicale superior*. Autonomních zakončení je méně než senzitivních. Konečná větev v rohovce se dělí na plexus subepitelový a stromální. Nervy ztrácí myelinovou pochvu v místě průchodu oblastí limbu. V některých případech lze zaznamenat radiální uspořádání nervových vláken, která jsou

bělavá a pochvu ještě neztratila. Je-li rohovka podrážděna přímo, je vyvolán mrkací reflex. Při erozi rohovky, zánětu, či působení expozice UV záření může být narušen epitel rohovky. Senzitivní zakončení trojklaného nervu se obnaží a způsobí bolest. Následkem je reflexní slzení, případně pevné sevření víček zvané blefarospasmus. Pokud není vhodná hustota nervových svazků v rohovce, je možný vznik syndromu suchého oka, rohovkového vředu či keratitidy. Rohovkové nervy mohou být narušeny po chirurgickém zákroku. Je prokázáno, že LASIK snižuje hustotu nervových vláken až o 40 %. [3, 12]

3 Keratokonus

Rohovka je čirá a průhledná za normálních podmínek. Je jedním z optických médií, kterým prochází světelné paprsky, putují skrz čočku až k sítnici, vizuální obraz vytváří mozek. Z tohoto důvodu jakákoliv změna tvaru a průhlednosti rohovky má za následek zhoršené vidění, které může vést v některých případech až ke slepotě. Právě keratokonus je jedním z těchto onemocnění. [12, 14]

Keratokonuse patří mezi ektatické onemocnění. Normální povrch rohovky je hladký a asférický. U pacientů s keratokonusem má rohovka tvar kuželu. Nepravidelný povrch rohovky má za následek nepravidelný astigmatismus a tím pádem zkreslení obrazu. Onemocnění je progredující, začíná obvykle v pubertě nebo také později. Obecně platí, že mladí pacienti s pokročilou formou onemocnění mohou často pokročit do stádia, kde je k zastavení progresu potřeba určitá forma chirurgického zákroku. Zpočátku se může keratokonus objevit na jednom oku, ale ve většině případů (přibližně 85 %) se jedná o oboustranné onemocnění. Etiologie keratokonuse není dodnes zcela objasněna. Onemocnění je pravděpodobně dědičné. Vyskytuje se samostatně nebo souvisí s jinými chorobami. Není známa etnická predilekce onemocnění, ale v některých částech světa jako je Nový Zéland a některých částech Finska, je vyšší výskyt v důsledku genetických faktorů. [3, 13]



Obr. 6: Porovnání rohovky normální s keratokonickou [49]

3.1 Historie

První zmínka o keratokonu byla vyslovena v disertační práci německého oftalmologa Burcharda Maucharta v roce 1748, kde tento stav popsal jako staphyloma diaphanum (vyhřeznutí rohovky). V roce 1854 britský fyzik John Nottingham odlišil keratokonus od jiných ektazií rohovky. Nottingham použil výraz vyklenutí rohovky a popsal několik rysů vyznačujících se tímto onemocněním. Britský chirurg William Bowman v roce 1859 diagnostikoval keratokonus díky oftalmoskopu. Popsal jak nejlépe zkoumat konický tvar rohovky za pomoci pozorovacího zrcátka Helmholtzova oftalmoskopu. Slovo keratokonus je používáno od roku 1869 díky diplomové práci švýcarského oftalmologa Johanna Hornera. V roce 1888 francouzský fyzik Eugèn Kalt naaplikoval skleněnou sklerální čočku, což zlepšilo vidění stlačením rohovky do pravidelnějšího tvaru. Od počátku dvacátého století se velmi rozšířil rozsah léčebných možností keratokonu. První úspěšná transplantace rohovky k léčbě keratokonu byla provedena v roce 1936 španělským oftalmologem Ramonem Castroviejo. [16]

3.2 Příčiny vzniku keratokonu

Jak je již zmíněno výše, přesná etiologie onemocnění není zcela jasná. Mezi možné příčiny vzniku keratokonu patří genetické predispozice, jako je Downův syndrom, atopický ekzém a jiné. Dále vnější faktory jako je mnutí očí a nošení kontaktních čoček nebo refrakční chirurgie. Jednotlivé příčiny jsou popsány níže. Čerpáno ze zdroje [17].

3.2.1 Genetické příčiny

U většiny případů se keratokonus vyskytuje spontánně, zřídka je znám výskyt v rodině. Pozitivní rodinnou anamnézu vykazuje 10 % pacientů. Určité argumenty poukazují na geneticky podmíněný výskyt keratokonu. Jedná se o rozdíly onemocnění

u jednovaječných a dvojevaječných dvojčat. Keratokonus se vyskytuje také u geneticky podmíněných onemocnění jako jsou: Downův, Noonanův, Marfanův, Alportův a Ehlers-Danlosův syndrom. Dědičná forma může být dominantní i recesivní. Marfanův a Ehlers-Danlosův syndrom je spojen s onemocněním pojivové tkáně, kde se řadí i stroma rohovky.

Prevalence keratokonu v rodinách je asi 3 % u příbuzných a blízkých. Znamená to asi 67 krát větší výskyt než u standartní populace. Nejčastější typ dědičnosti je autozomálně dominantní. Konkordance (shoda) je u dvojevaječných dvojčat nižší než u jednovaječných. To poukazuje na genetickou příčinu projevu.

3.2.1.1 Downův syndrom

U pacientů s Downovým syndromem (trisomie 21) je výskyt keratokonu až 300 krát častější než u běžné populace. Již dlouhou dobu je známa souvislost s 21. chromozomem.

3.2.1.2 Leberova kongenitální amauroza

Nejvyšší prevalence keratokonu je u Leberovy kongenitální amaurozy. Je to vzácné, geneticky podmíněné onemocnění sítnice, které postihuje vrstvy tyčinek a čípků. Lidé postižení touto chorobou se rodí slepí nebo krátce po narození k oslepnutí dochází.

3.2.1.3 Onemocnění pojivové tkáně

Stroma rohovky je pojivová tkáň, kterou tvoří kolagen, extracelulární hmota a glykosaminoglykan. Jsou fixovány v keratocytech. Lze předpokládat, že u níže jmenovaných geneticky podmíněných syndromů je zvýšená pravděpodobnost výskytu keratokonu.

Ehlers-Danlosův syndrom – jedná se o poruchu tvorby kolagenu, nápadná je hypermobilita (volnost) kloubů a zranitelnost kůže. Mezi oční projevy patří epidermální záhyby kůže víček, může být epikantus. Výrazné ztenčení je u rohovky a skléry. Právě proto se může projevit keratokonus, megalokornea nebo keratoglobus.

Marfanův syndrom – postihuje pojivovou tkáň, jedná se o mutaci genu pro fibrilin. Postižena bývají vlákna závěsného aparátu čočky, obsahují větší množství fibrilinu. Rohovkovým projevem je zvětšení rozměru rohovky – megalokornea. Příčinou oslabené tkáně může být i keratokonus.

Osteogenesis imperfecta – příčinou je porucha kolagenu typu I, omezuje uložení vápníku v kostech. Projevuje se jako je zvýšená lámavost kostí a můžeme pozorovat modré zabarvení skléry. Kolagen typu I je nejdůležitější ve stromatu rohovky, je-li narušen jeho metabolismus, je porušena také stabilita tkáně. S tím souvisí snadnější vznik keratokonu.

Alportův syndrom – je porušen kolagen typu IV. Syndrom se označuje jako dědičný zánět ledvin. Později se objeví i oční komplikace a to téměř u každého desátého pacienta.

3.2.1.4 Noonanův syndrom

Příčinou tohoto onemocnění je mutace genu PTNP-11, který je zakódovaný v proteinu SHP-2 a účastní se růstových pochodů. Jako oční abnormalita se může projevit nadměrná vzdálenost očí (hypertelorismus), epikantus, ptóza, strabismus a také keratokonus.

3.2.1.5 Atopický ekzém

Již v roce 1937 byla první zmínka o souvislosti atopického ekzému s keratokonem. V roce 1998 byl tento názor potvrzen. Některé studie nepoukazují na souvislost, jelikož se neobjevil zodpovědný gen. Je ale potvrzeno, že dvě třetiny pacientů s atopickým ekzémem si mnou oči pravidelně. Více v kapitole 3.2.2.1 Mnutí očí.

3.2.2 Vnější faktory

Pojem apoptóza je programovaná smrt buňky. Může být ovlivněna nitrobuněčně nebo zevními faktory. Díky zkoumání syndromu suchého oka je patrné, že mnutí očí a pohyb víček ovlivňuje buňky epitelu rohovky, což může mít za následek apoptózu a osmotický stres. Výskyt apoptotických keratocytů byl nalezen až u 60 % rohovek s keratokonem. [18]

3.2.2.1 Mnutí očí

Je známo, že se keratokonus vyskytuje častěji u pacientů s Downovým syndromem nebo atopickým ekzémem. U těchto pacientů se objevuje mnutí očí častěji než u běžné populace. Uvažuje se, zda je souvislost mezi geneticky podmíněným poraněním rohovky a nucením mnutí očí způsobené nadměrnou citlivostí. Pacienti s atopickým ekzémem udávají časté mnutí očí. Příčinou vzniku keratokonu ale není atopický ekzém jako takový. Na vzniku keratokonu se podílí opakované mnutí očí. [18]

3.2.2.2 Kontaktní čočky

Nositelé kontaktních čoček mají asi o tři čtvrtiny menší počet keratocytů než jedinci, kteří nenosí kontaktní čočky. Někteří autoři uvádějí, že dlouhodobé nošení kontaktních čoček je příčinou vzniku keratokonu. [18]

3.2.3 Keratokonus po refrakční operaci

Po operační metodě LASIK může nastat keratektázie. Jedná se o závažnou komplikaci, u které je obvykle potřeba provést transplantaci rohovky. Tímto dochází k zeslabení rohovky mechanicky. Keratokonus se může vyvinout až po letech od provedení operace, tudíž nelze spolehlivě říci, že je LASIK příčinou vzniku keratokonu. [18]

3.3 Klinický obraz keratokonu

Příznaky jsou velmi variabilní, záleží na stupni progresu onemocnění. Mohou být subjektivní, např. změny refrakce nebo příznaky objektivní, které lze pozorovat např. pomocí šterbinové lampy. [19]

3.3.1 Subjektivní příznaky

Zpočátku onemocnění může být zraková ostrost normální. Dále se projevuje zhoršeným viděním na jednom oku a postupně i na oku druhém. Typické jsou časté změny refrakce, které od určitého stupně nevedou ke zlepšení zrakové ostrosti. Rozmazání nebo zkreslení obrazu je způsobeno nárůstem myopie a pravidelným astigmatismem. Postupně přechází v astigmatismus nepravidelný, což je následkem paracentrálního vyklenování a ztenčování rohovky. Může se vyskytovat monokulární diplopie, světloplachost a nadměrné slzení. V noci se také mohou objevit kruhy kolem světla. [19, 20, 22]



Obr. 7: Subjektivní vidění při nekorigovaném keratokonu [25]

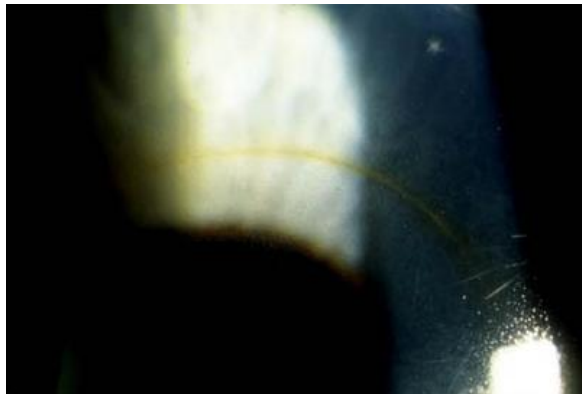
Keratokonus má souvislost s alergiemi, především s atopickým ekzémem (viz kapitola 3.2.1.5 Atopický ekzém). Pacienti mívají křehké nehty, jemné, nelesklé vlasy a vykazují často i psychické změny. [20]

3.3.2 Objektivní příznaky

Příznaky se liší podle typu onemocnění, kdy rozlišujeme chronický a akutní keratokonus. U chronického keratokonu se objevují jednotlivé příznaky podle probíhajícího stádia onemocnění, které se vyvíjí a progreduje v průběhu několika let. Akutní forma keratokonu vzniká až v pozdějších stádiích onemocnění, kdy dochází k ruptuře Descementovy membrány. [20]

3.3.2.1 Fleischerův prstenec

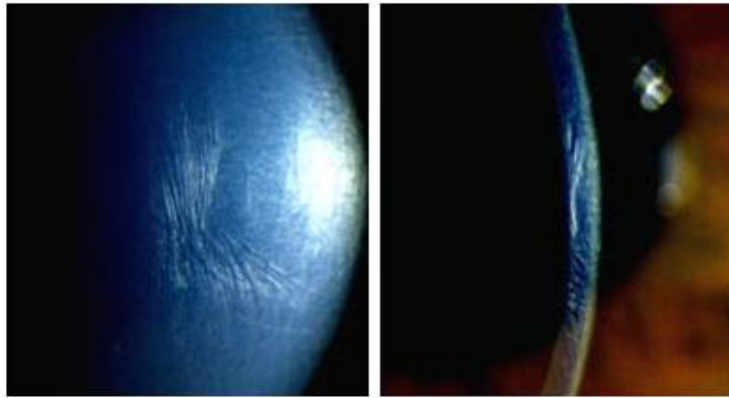
Jedná se o kruh v bazální vrstvě epitelu na okraji ektázie, způsobený vypadáváním solí železa. Je žluto-hnědé až olivově-zelené barvy. S progresí onemocnění se kruh stává tenčí. Je viditelný na štěrbinové lampě, u 50 % pacientů s keratokonem, nejlépe za použití kobaltového filtru. Po nalezení, je potřeba rozsah prstence posoudit pomocí bílého světla. [3, 5, 24]



Obr. 8: Fleischerův prstenec [22]

3.3.2.2 Vogtovy striae

V zadním stromatu je možné pozorovat malé vertikální linky (striae). Představují napětí, které je způsobeno protahováním vrcholu rohovky. Je-li vyvíjen jemný tlak na rohovku přes víčko, linky vymizí. Odstraní-li se tlak, jsou linky opět viditelné, dokonce lépe než před působením tlaku. Někdy mohou zvýraznit linky také pevné kontaktní čočky. Na štěrbinové lampě je tento jev pozorovatelný ve středu rohovky. [3, 22, 24]



Obr. 9: Vogtovy striae [22]

3.3.2.3 Munsonův znak

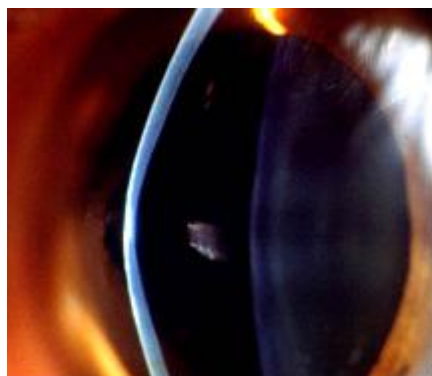
Munsonův znak je pozorovatelný při pohledu pacienta dolů, kde je díky vyklenuté rohovce typické prohnutí spodního víčka. Tento příznak je viditelný i bez použití štěrbinové lampy. Projevuje se u pokročilejšího stádia keratokonu. [24]



Obr. 10: Munsonův znak [26]

3.3.2.4 Rohovkové tenčení

Ztenčení je dáno snížením počtu lamel ve stromatu, může být až do jedné třetiny periferie. Nejstrmější část rohovky, což je apex, je obecně nejtenčí. Významné ztenčování tloušťky rohovky je pozorováno v pokročilých stádiích onemocnění. Vrchol je často posunut dolů. [22, 24]



Obr. 11: Ztenčení rohovky [22]

3.3.2.5 Rohovkové jizvení

Je označováno také jako Bowmanův stín. Jizvení obvykle není zpočátku vidět, s progresí onemocnění nastává roztržení Bowmanovy membrány, která je poté naplněna pojivovou tkání. K jizvení může vést rohovkový hydrops (viz kap. 3.3.2.9 Hydrops). Obvyklá je hluboká neprůhlednost rohovky. Plochá aplikace kontaktní čočky může hojení rohovkového jizvení urychlit. V tomto stádiu keratokonu je možné onemocnění zaměnit za keratitidu. V pokročilých případech to může znamenat významnou ztrátu zrakové ostroty a sekundárně indukovaný nepravidelný astigmatismus. [22, 24]



Obr. 12: Jizvení Bowmanovy membrány [22]

3.3.2.6 Zvýšená viditelnost nervových vláken na rohovce

V některých případech mohou být vidět rohovkové nervy. Neznačená to ale, že keratokonická rohovka obsahuje více nervů než rohovka zdravá. V důsledku změny hustoty nervových vláken jsou vlákna snáze viditelná. Jelikož je podobný klinický obraz u keratitidy nebo u normální rohovky, není možné tento jev považovat za jedinečný diagnostický znak u keratokonu. [22]

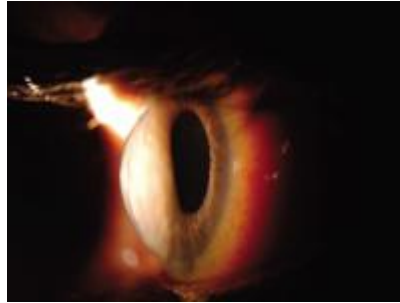
3.3.2.7 Endoteliální pohárový reflex

Tento reflex je možno vidět na apexu rohovky, je charakterizován krystalickým vzhledem a tím připomíná kapku rosy. Intenzivnější odraz souvisí se zvýšeným

zakřivením zadního povrchu rohovky, který se může zobrazit jako konvexní zrcadlo. [22]

3.3.2.8 Rizzutiho reflex

Tento znak je velmi dobře viditelný u vysokého astigmatismu. Je-li rohovka osvětlena z temporální strany, je pozorován reflex na straně nazální a naopak. [5, 24]



Obr. 13: Rizzutiho reflex [27]

3.3.2.9 Hydrops

Rohovkový hydrops je akutní formou onemocnění, nastává obecně v pokročilejších stádiích. Akutní hydrops se projevuje trhlinami ve vnitřních vrstvách rohovky, nejčastěji ve stromatu, nitrooční tekutina vstupuje do rohovky. To způsobí, že rohovka nabobtná a zakalí se. Objevuje se náhlá ztráta zraku, viditelná bílá skvrna na rohovce a vaskularizace. Jedná se o vzácný projev, který se vyskytuje asi jen u 3 % pacientů s keratokonem. Trhliny v Descemetově membráně mohou způsobit také edém stromatu. [5, 24, 28]



Obr. 14: Rohovkový hydrops [22]

3.4 Vyšetření keratokonu

Pro správnou diagnostiku onemocnění je potřeba provést několik vyšetření. Důležitá je anamnéza oční i celková, osobní i rodinná. Mezi základní vyšetření spadá vyšetření zrakové ostrosti bez korekce a s nejlépe stanovenou korekcí.

Vyšetření na štěrbinové lampě a zjištění parametrů rohovky jakožto další důležitá vyšetření, která jsou popsána níže. [7]

U keratokonu pozorujeme celou řadu znaků odlišných od normální rohovky. Také hodnoty parametrů jako jsou keratometrická data, pachymetrie a excentricita jsou abnormální a je potřeba je prozkoumat. Např. u přístroje Pentacam lze pozorovat elevace přední a zadní plochy rohovky a jiné, viz kapitola 3.4.2 Topografie rohovky.

3.4.1 Vyšetření štěrbinovou lampou

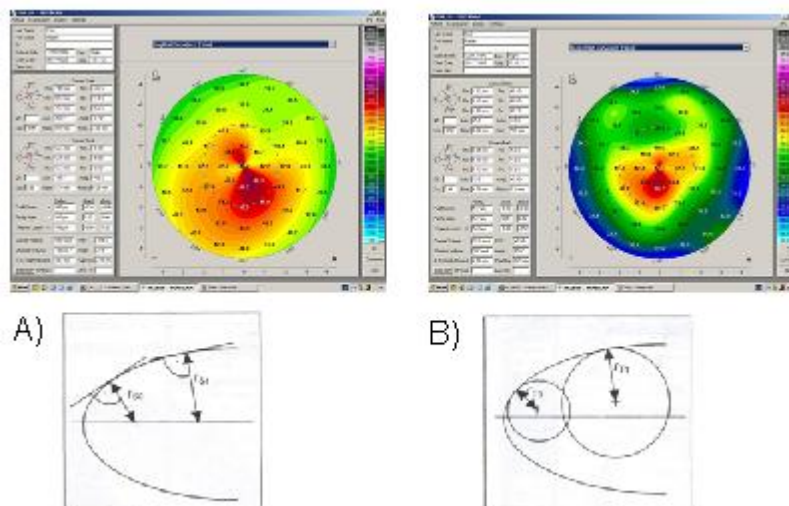
Štěrbínová lampa umožňuje zkoumat rohovkové změny, které u keratokonu mohou nastat. Různé nálezy se mohou objevit v různých stádiích onemocnění. Všechny nebo jen některé klasické nálezy nejsou vidět u každého pacienta pomocí štěrbinové lampy. Konkrétní nálezy jsou popsány v kapitole 3.3.2 Objektivní příznaky. Odborníci z Pacific University Oregon uvádí, že i přes moderní metody videokeratoskopie, nelze mapování rohovky nahradit vyšetřením na štěrbinové lampě. Zejména při určení diagnózy v počátečních stádiích keratokonu. Topografické změny, jako je strmější rohovka ve spodní části a více zploštělá v části horní, jsou běžné nálezy u rohovek bez keratokonu, jelikož data jsou vztažena k apexu rohovky. [22]

3.4.2 Topografie rohovky a indexy keratokonu

Pomocí metody keratometrie je měřena hodnota nejploššího a nejstrmějšího meridiánu rohovky, což jsou roviny s největším a nejmenším poloměrem zakřivení. Keratometr je mechanický nebo automatický. Placidové kroužky se používají u keratoskopie, kde se na přední plochu rohovky promítají koncentrické bílé a černé kroužky. Jejich odraz, který je od slzného filmu, napomáhá zjistit přítomnost rohovkového astigmatismu, v takovém případě jsou kružnice deformované. Zobrazí-li se kružnice jako elipsa, je deformace v jedné rovině a označuje se jako jednoduchá. Tento stav je pozorovatelný u rohovkového astigmatismu. U deformace, která zasahuje pouze určitou část rohovky, se objeví deformovaný odraz pouze v dané oblasti. To znázorňuje komplikovanější nepravidelnosti rohovky, především u keratokonu. [30, 31]

Je-li keratoskopický obraz zpracován počítačem, jedná se o topografii. Moderní počítačové topografy měří automaticky. Naměřené hodnoty ze spousta oblastí rohovky vytváří topografické mapy. Jsou dva způsoby zobrazení map. Axiální neboli sagitální mapa je vztažena k optické ose, udává celkovou tendenci zakřivení rohovky. Mapa meridionální neboli tangenciální je měřena bodově, je senzitivnější, ale lokálnější (obr. 15). Výstupem je barevné znázornění s nejplošším a nejstrmějším meridiánem.

Červená barva znázorňuje rohovku strmou, zelená barva udává normální strmost a barva modrá představuje plochou rohovku. Mapy také poskytují hodnoty rohovkového zakřivení v jednotlivých částech. Slouží hlavně k diagnostice ektatických onemocnění rohovky. Nejsou-li na šterbinové lampě patrné klasické znaky keratokonu, je potřeba k diagnostice využít rohovkovou topografii (videokeratografii). [7, 30, 35]

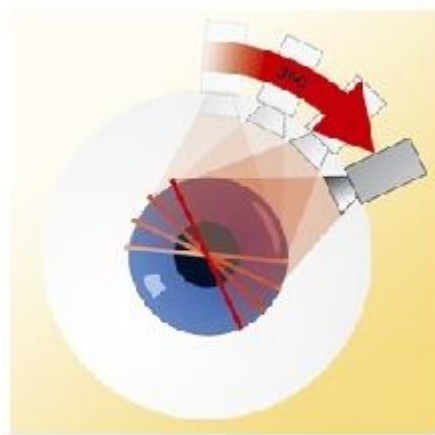


Obr. 15: Způsoby zobrazení topografických map, A) sagitální (axiální) mapa, B) tangenciální (meridionální) mapa [35]

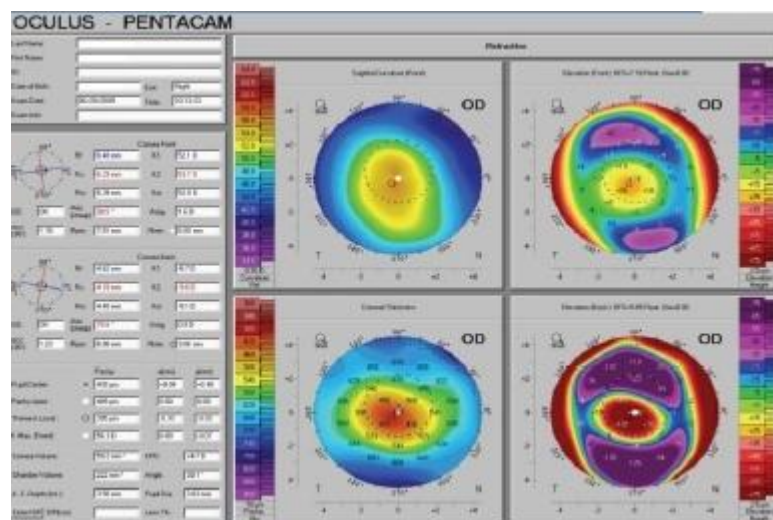
3.4.2.1 Pentacam

Podrobné vyšetření rohovky s jednotlivými parametry je možno provádět na přístroji Pentacam. Jedná se o kombinovaný přístroj tvořen systémem šterbinového osvětlení a Scheimpflugovy kamery, která se otáčí kolem oka. Je osvětlena tenká vrstva oka, vytváří se sekční obraz, který je snímán z bočního pohledu (obr. 16). Kamera je orientovaná podle Scheimpflugova principu, vytváří se tak naprosto ostrý obraz osvětlené roviny od přední plochy rohovky až po zadní plochu čočky. Zařízení generuje řadu radiálně orientovaných snímků přední komory oka. V následné analýze dílčích snímků jsou tkáně detekovány a přiřazeny k různým vrstvám jako jsou přední a zadní plocha rohovky, duhovka a čočka. Jednotlivé snímky jsou ukládány a opraveny vzhledem ke společnému referenčnímu bodu. Poté společně vytvoří trojrozměrný model celé přední komory oka. Oční pohyby při snímání obrazu jsou zachyceny druhým fotoaparátem, hodnoty jsou brány v úvahu při matematickém vyhodnocení. Toto vytváří soubor trojrozměrných naměřených hodnot, který udává přesný geometrický popis předního segmentu oka. Údaje jsou použity pro generování dat týkající se elevace, zakřivení, pachymetrie, hloubky přední komory a dalších ve formě barevných map.

Pentacam je jediným přístrojem, který je schopen provést přesné měření a analýzu rohovky v centru. Rotační princip se vyhýbá chybám měření, které mohou vznikat u vodorovného snímání. Vzhledem k radiální orientaci dílčích snímků je hustota datových bodů největší právě v centru. Toto bezkontaktní měření trvá méně než 2 sekundy. To je čas potřebný k vygenerování 50 sekčních obrazů, které produkují 138 000 skutečných elevačních hodnot. [7, 29]



Obr. 16: Princip Scheimpflugovy kamery, snímání sekčních obrazů [29]



Obr. 17: Zobrazení jednotlivých dat u keratokonu [32]

3.4.2.2 Orbscan

Přístroj Orbscan je schopen odhalit možné nepravidelnosti zakřivení rohovky, zejména u keratokonu. Přístroj získává více než 9000 datových bodů a pečlivě mapuje celý povrch rohovky (11 mm). Provádí podrobnou trojrozměrnou analýzu přední a zadní plochy rohovky, v celém rozsahu stanoví její tloušťku, hloubku přední komory a

širší zornice. Možná je i prostorová 3D simulace předního segmentu oka. Délka vyšetření je několik sekund, jedná se o bezkontaktní metodu. [8, 40]

3.4.2.3 Indexy keratokonu

Existuje několik indexů pro stanovení diagnózy, jedná se o tzv. diagnostická kritéria. Oftalmolog Rabinowitz zavedl 3 kritéria pro diagnózu keratokonu. Hodnota K udává stoupání rohovky z centra do periferie. Je-li hodnota vyšší nebo rovna 47,2 D, jedná se o keratokonus. Hodnota I-S znázorňuje rohovkovou keratometrickou asymetrii, dolní versus horní hodnota (inferior versus superior). Keratokonus vykazuje hodnota 1,4 D a vyšší. Kombinací hodnot K a I-S je index KISA%. Tato hodnota je velmi přesná v porovnání zdravých rohovek vůči keratokonickým. Udává se v procentech. Abnormální hodnoty, které vykazují zvýšené riziko keratokonu jsou v rozmezí 60 - 100 %. Hodnota nad 100 % vykazuje možný keratokonus. Zmíněné indexy spolu s dalšími důležitými jsou uvedeny v tabulce č. 2. [7, 36]

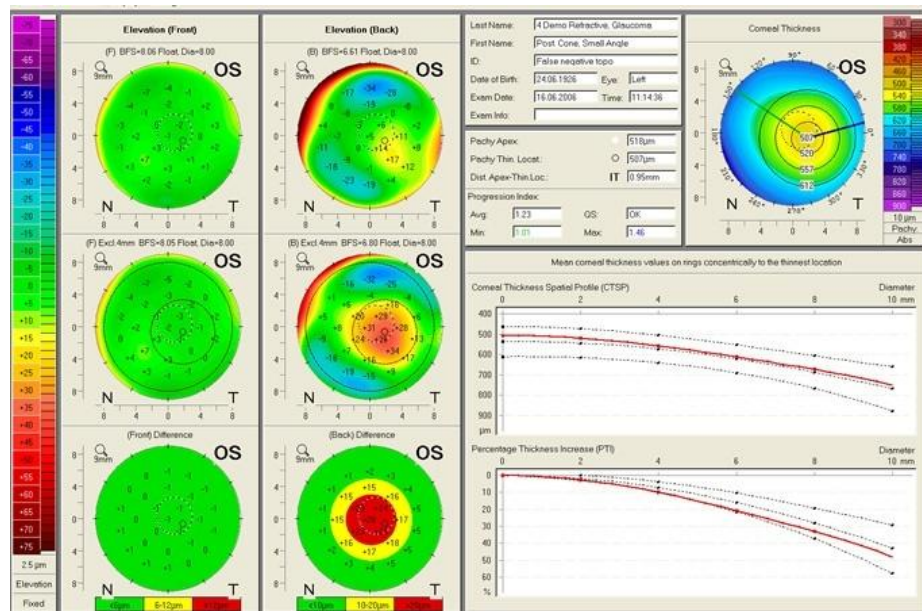
Autor	Index	Popis diagnostického indexu
Rabinowitz, McDonell	K	Strmost rohovky v centru.
Rabinowitz, McDonell	I-S	Asymetrie v keratometrii, dolní (inferior) versus horní (superior).
Maeda, Klyce	KPI	"Keratokonus Prediction Index"; odvozeno z osmi kvantitativních topografických ukazatelů.
Smolek, Klyce	KSI	"Keratokonus Severity Index"; úroveň závažnosti hodnocena pomocí systému umělé inteligence.
Rabinowitz, Rasheed	KISA%	Kvantifikuje stupeň pravidelného a nepravidelného rohovkového astigmatismu.
McMahon	KSS	"Keratokonus Severity Score"; stupeň závažnosti na základě zjištění na štěrbinové lampě, topografie rohovky a jejich střední kvadratické chyby.

Tab. 2: Shrnutí stěžejních indexů pro detekci keratokonu. [36]

Komplexnější přehled o rohovce je možno získat pomocí posouzení elevací přední a zadní plochy rohovky v kombinaci s pachymetrickými daty. Oftalmologové Belin a

Ambrósio vytvořili program, který tvoří výsledná data, pomocí Scheimpflugovy kamery je zobrazen případný screening keratokonu. Zobrazení veškerých dat a map je na jedné obrazovce, což umožňuje snadnější a souhrnný přehled o tvaru rohovky (obr. 18). Principem softwaru je dopočítávání hodnot k referenční ploše. [7, 28]

V softwaru od Belina a Ambrósia jsou 2 hlavní indexy. Index CTSP (Corneal Thickness Spatial Profile) znázorňuje graficky protenčení od nejtenčího místa rohovky do periferie. Procentuální nárůst od nejtenčího místa do periferie je vyjádřen indexem PTI (Percentage Thickness Increase). Centrace je v nejtenčím místě rohovky, pomocí 22 kruhů jsou data přepočítána z hodnot pachymetrie rohovky. Rohovka s keratokonem má větší progresi v protenčování do periferie. Ukazatel mezi normálními a keratokonickými rohovkami udává normální vzorec. Výše uvedené indexy CTSP a PTI znázorňují průměrný nárůst vůči vzorku populace, interval spolehlivosti činí 95 %. Díky kombinaci indexů, pachymetrických grafů a elevačních map je k dispozici podrobnější přehled o struktuře rohovky. U pacientů s keratokonem umožňuje citlivější screening. [28]



Obr. 18: Belin/Ambrósio software; levá strana představuje elevace přední a zadní plochy rohovky, pachymetrická data jsou uvedena na pravé straně [33]

3.5 Klasifikace keratokonu

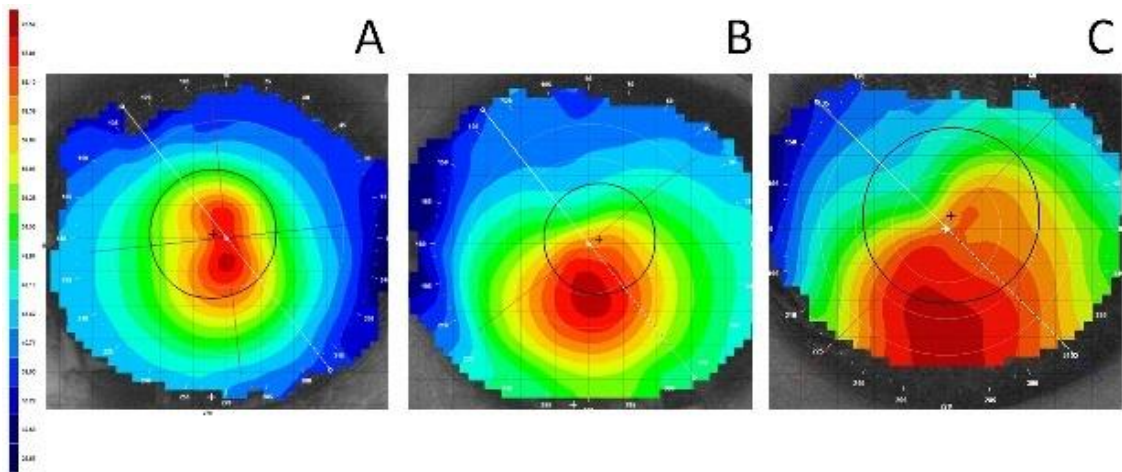
Keratokonus lze jednoduše klasifikovat podle tvaru konu a topografie struktury rohovky. Na topografu jsou sledovány 3 mapy: elevace, pachymetrie, zakřivení. Velmi používané je rozdělení podle Amslera a Krumeicha. Další klasifikace je podle doby vzniku keratokonu. [24, 34]

3.5.1 Tvar konu

Na základě topografie rohovky lze určit velikost tvaru konu. K co nejlepšímu vyhodnocení slouží tangenciální mapa, protože velmi dobře zvýrazňuje nepravidelnosti rohovky. U lehčích forem onemocnění může být tvar konu neurčitý. Klasifikace podle tvaru konu se využívá zejména při aplikaci kontaktních čoček. [7, 34]

Dělí se na 3 typy:

- **Nipple** (bradavka) má malý průměr (5 mm a méně), kulatý tvar. Umístění je centrální nebo o něco níže. Správné usazení kontaktní čočky je poměrně jednoduché díky centralizované strmosti rohovky. Vyskytuje se asi u 45 % keratokonických rohovek.
- **Ovál** (prohnutí) se vyznačuje velkým průměrem (>5 mm), konus je často posunut dolů nasálně nebo dolů temporálně. Tím navozuje vysoký nepravidelný astigmatismus. Je obtížnější pro usazení kontaktní čočky. Přibližně polovina rohovek s keratokonem je oválného tvaru.
- **Globus** má největší průměr (>6 mm), je ovlivněno nejméně 75 % rohovky, nejobtížnější pro usazení kontaktní čočky. Představují méně než 5% výskyt. [24, 36]



Obr. 19: Sagitální mapy znázorňující 3 typy tvaru rohovky u keratokonu, A – tvar nipple, B – tvar ovál, C – tvar globus [36]

3.5.2 Klasifikace podle elevační mapy

Poloha konu je stanovena pouze pomocí elevačních map. Rohovka je srovnávána se zvoleným referenčním tělesem, které je buď sférické nebo torické. Kladné elevační hodnoty označují strmost rohovky. Podezřelá elevace na přední ploše je již

v hodnotě +15 μm a více. Na zadní ploše je považována za abnormální elevaci hodnota +10 μm a více. [34, 35]

3.5.3 Klasifikace podle pachymetrie rohovky

V pachymetrické mapě se rozlišují dva vzory. Kuželový nebo kopulový tvar, ve smyslu barevného vyjádření odpovídá keratokonu. Tvar zvonu, který je rozsáhlejší než předchozí případy se objevuje u pelucidní marginální degenerace. Čím menší tloušťka rohovky, tím větší pravděpodobnost keratokonu. Nelze s jistotou určit tloušťku rohovky, u které je možno diagnostikovat keratokonus. Podezřelá hodnota nejtenšího místa rohovky je 470 μm a nižší. Alarmující hodnotou je rozdíl pachymetrie pravého a levého oka, který přesahuje 20 μm . [34, 35]

3.5.4 Klasifikace podle zakřivení přední plochy rohovky

Při studování topografických map by měla být věnována zvláštní pozornost sagitální mapě přední plochy rohovky. Existuje několik abnormálních znaků, které vedou k rozpoznání keratokonu. Ne každá nesouměrnost znamená keratokonus. Literatura [34] uvádí podezření keratokonu při keratomtrické hodnotě vyšší než 48 D. Klasifikace podle centrální keratometrie, kde jsou hodnoty vztaženy na oba meridiány je následující. Jako lehká se považuje hodnota menší než 45 D, střední je v rozmezí 45 - 52 D, pokročilá se uvádí větší než 52 D a těžká větší než 62 D. [24, 34]

3.5.5 Klasifikace podle Amslera

Nejpoužívanější klasifikace keratokonu je podle Amslerovy stupnice. Obsahuje čtyři stupně od nejmírnějšího po nejtěžší stádium onemocnění. Přehled jednotlivých sledovaných parametrů a hodnot je uveden v tabulce 3. [7]

Stupeň	Zakřivení rohovky [mm]	Vizus s brýlovou korekcí	Vizus s kontaktní čočkou	Průhlednost rohovky	Tloušťka rohovky [mm]
I	> 7,5	1,0 - 0,8	> 1,0	normální	0,5
II	6,5 - 7,5	0,2 - 0,8	0,8 - 1,0	normální	0,3 - 0,5
III	5,8 - 6,5	0,1 - 0,2	0,4 - 0,8	mírné zakalení	0,2 - 0,3
IV	< 5,8	< 0,1	0,2 - 0,4	silné zakalení	< 0,2

Tab. 3: Amslerova klasifikace keratokonu [37]

3.5.6 Klasifikace podle Krumeicha

Tabulka 4 uvádí rozřídění keratokonu podle Krumeicha. Je čtyřstupňové, jak je tomu u Amslerovy stupnice. Stupeň keratokonu je možné stanovit, pokud platí jeden z uvedených znaků. [38]

Stupeň	Zakřivení rohovky [D]	Pachymetrie [μm]	Refrakce	Další charakteristika
I	≤ 48	normální	excentricky indukovaná myopie a/nebo astigmatismus ≤ 5 D	Vogtovy striae
II	≤ 53	≥ 400	indukovaná myopie a/nebo astigmatismus > 5 D ≤ 8 D	-
III	> 53	200 - 400	indukovaná myopie a/nebo astigmatismus > 8 D ≤ 10 D	-
IV	> 55	≤ 200	refrakce není měřitelná	centrální zjizvení

Tab. 4: Krumeichova klasifikace keratokonu [38]

3.5.7 Klasifikace podle doby vzniku

V klinické praxi byly identifikovány 3 odlišné formy keratokonu. Toto rozdělení lze využít v poradenství pacientů o tom, co je možné předpokládat, v případě progresu onemocnění. Klinické zkušenosti ukázaly, že čím dříve se keratokonus vyskytne, tím bude stav závažnější. [22]

3.5.7.1 Keratokonus s nástupem puberty

Jedná se o nejčastější formu, začíná v raném dospívání přibližně ve věku 14 až 16 let. Obvykle je bilaterální, jedno oko je postiženo více než druhé. Následujících 8 a 10 let lze očekávat dramatickou progresi. Poté přechází do období, ve kterém se keratokonus jeví stabilizovaný. [22]

3.5.7.2 Keratokonus s pozdním nástupem

Příznaky keratokonu lze nejdříve pozorovat koncem dvacátých a na počátku třicátých let věku. Obě oči jsou často postiženy v podobné míře, s malou nebo žádnou asymetrií. Často je to neškodná forma onemocnění, na rozdíl od formy keratokonu vzniklé s nástupem puberty. Průběh je méně závažný, zřídka s nutností chirurgického zákroku v podobě rohovkového transplantátu. [22]

3.5.7.3 Frustní forma keratokonu

Tato forma byla poprvé popsána v roce 1937 Amslerem. V podstatě se jedná o velmi mírnou formu keratokonu, která se může objevit kdykoliv během života. Projevuje se ve formě nepravidelného astigmatismu v centrální nebo paracentrální oblasti bez známé etiologie. Nález na šterbinové lampě je normální. Zraková ostrost s nejlepší možnou korekcí může být i 1,0 (6/6). Nejvýraznějším znakem je chybějící progrese, zůstává poměrně stabilní v průběhu celého pacientova života. [22, 36]

3.6 Terapie keratokonu

Korekce a léčba závisí na stádiu keratokonu. U počátečních forem korigujeme astigmatismus brýlovými skly, kdy je zraková ostrost uspokojivá. Se vznikem nepravidelného astigmatismu již brýlová korekce nestačí. Pro zlepšení zrakové ostrosti se využívají pevné plynopropustné kontaktní čočky, tzv. RGP (rigid gas-permeable), zvané také GP (gas-permeable). RGP jsou často kontaktní čočky první volby. Alternativní volbou mohou být piggyback kontaktní čočky. Zahrnují použití silikon-hydrogelových kontaktních čoček, s vysokou propustností pro kyslík, jako nosič a RGP kontaktní čočka, která se aplikuje na měkkou čočku jako refrakční prvek. Další možností jsou hybridní SoftPerm čočky, jejichž střed je tvořen materiálem RGP čočky a okraje jsou hydrogelové. Lze také použít asférické kontaktní čočky, které jsou strmější v centru a plošší v periférii. [5, 39]

Pro stabilizaci progrese keratokonu slouží metoda Collagen Corneal Cross Linking. Částečnou stabilizaci a korekci umožňuje aplikace intrastromálních rohovkových prstenců do stromatu. V případě neuspokojivého výsledku, při použití předchozích metod, je nutná transplantace rohovky. Perforující keratoplastika se provádí v celé tloušťce rohovky, u přední hluboké lamelární keratoplastiky je zachována Descemetová membrána. [3]

Přehled možností terapie keratokonu je popsán v nadcházejících kapitolách, těžiště je zaměřeno na moderní metodu CXL.

3.6.1 Korekce brýlovými skly

V počátcích onemocnění lze keratokonus korigovat brýlovými skly. Má ale určitá omezení, jako je vysoký astigmatismus, který nemusí být v brýlích tolerován. Nastává změna refrakce, může se lišit týden co týden a v brýlích je tedy neodpovídající hodnota pro zrakovou pohodu. V důsledku asymetrie onemocnění se vyskytuje anizometropie. I přes tyto nevýhody jsou brýle první korekční pomůckou. [41]

3.6.2 Korekce kontaktními čočkami

Existuje několik typů kontaktních čoček, kterými lze korigovat keratokonus (tab. 5). Patří mezi ně kontaktní čočky měkké, hybridní a čočky se speciálním designem jako je Piggyback. Nejvíce používané jsou pevné kontaktní čočky. [39]

3.6.2.1 Měkké kontaktní čočky

Měkké kontaktní čočky mohou být dostačující korekční pomůckou v počátečních fázích onemocnění, kdy se vyskytuje pravidelný astigmatismus. Hydrogelové kontaktní čočky jsou obvykle nevhodné v případě pokročilého keratokonu. Silikon-hydrogelové kontaktní čočky jsou dostupné v designu, který je vhodnější ke korekci keratokonu. Čočky mají modulus elasticity, který je větší než u hydrogelových materiálů. Např. Kerasoft je kontaktní čočka určena výhradně ke korekci nepravidelných rohovek, zejména keratokonu. Je vyrobena ze silikon-hydrogelového materiálu. Nová kontaktní čočka Novakone může být použita ve všech stádiích onemocnění, je účinná zejména u pokročilejších forem, kdy již nejsou tolerovány hybridní ani RGP čočky. [39, 40, 41, 42]

3.6.2.1.1 Piggyback

V pozdějších fázích onemocnění, kdy je sníženo pohodlí nošení nebo stabilita usazení měkké kontaktní čočky, mohou být použity v kombinaci s pevnými čočkami, tzv. Piggyback design (obr. 20). Kombinace dvou překrývajících se kontaktních čoček, kde silikon-hydrogel je jako nosič a RGP je určena pro lepší zrakovou ostrost. Používají se u prvonositelů. Může se vyskytnout hypoxie v kombinaci s hydrogelovým materiálem. Silikon hydrogelový materiál s pevným plynopropustným materiálem dává vhodnou alternativu korekce. [39, 41]



Obr. 20: Systém piggyback [22]

3.6.2.2 Hybridní kontaktní čočky

Hybridní čočky mají centrální zónu z pevného materiálu a okraj je tvořen materiálem měkké kontaktní čočky. RGP složka slouží pro dobrou zrakovou ostrost a omezení aberací. Bývají na oku více stabilní než samotné RGP čočky. Disponují větším komfortem, díky menšímu působení čočky na víčko. Je možný vznik vaskularizace. Používá se např. SoftPerm nebo Synergeyes KC (obr. 21), která má vysokou propustnost pro kyslík. [39, 40, 41]



Obr. 21: Hybridní kontaktní čočka Synergeyes KC [22]

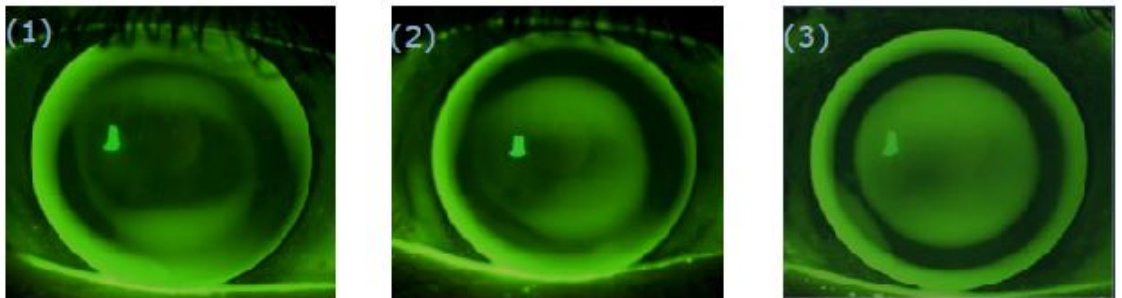
3.6.2.3 Pevné kontaktní čočky

Pevné kontaktní čočky mohou být vyráběny z několika materiálů. Výroba z polymethylmetakrylátu (PMMA) pomalu zaniká kvůli minimální propustnosti pro kyslík, kdy jsou možné komplikace jako hypoxie rohovky. Novější materiály zabezpečují dobrou látkovou výměnu rohovky a riziko vzniku komplikací je nižší. Čočky jsou plynopropustné (RGP), vyrábí se z materiálů jako např. acetát celulózy (CAB), silikonové pryskyřice, siloxanmetakrylátu a jiných. Tyto kontaktní čočky slouží ke korekci refrakčních vad oka, zejména u dioptrických hodnot, které nejsou u měkkých kontaktních čoček dostupné. Snadno korigují rohovkový astigmatismus a nepravidelnosti rohovky. Nejvíce se využívají pro korekci keratokonu. [43]

Skupina RGP čoček umožňuje propustnost kyslíku, je ale omezen odvod zplodin od rohovky a také je nepropustná pro vodu. Z tohoto důvodu se vyrábí korneální čočky pro dostatečnou pohyblivost na rohovce, jejich průměr je 6 až 8 mm. Před aplikací RGP čoček je nutná znalost topografie rohovky, zejména charakteristických parametrů pro keratokonus. Typ keratokonu je zjištěn na základě plochy a strmosti apexu. Stádium keratokonu je dáno excentricitou a nejstrmějším zakřivením rohovky. Je důležitý také stav rohovky a podíl pravidelného astigmatismu. Software pro aplikaci RGP čoček je integrován v keratografu Oculus. Např. KAKC (KoAxialKeratoConus) je RGP čočka

pro keratokonické rohovky, je čtyř křivková se středem křivosti na optické ose. [35, 39, 43]

Využívají se tři techniky aplikace RGP čoček (obr. 23). Jedná se o metodu „reshape and splint“. Může způsobit oděrky a jizvy na rohovce. Druhou metodou je tzv. tří dotyková „three-point touch“, která je preferována. Tlak čočky je rozložen převážně v periferii a jen mírně v centru. S progresí keratokonu je tato metoda obtížnější pro udržení kontaktní čočky. Třetí metoda je tzv. obušování vrcholu konu „apical clearance“, která je dobrou volbou. Je důležité periferní nadzvednutí okraje čočky. Metoda může být použita také pro opačnou geometrii čočky, která může zlepšit zrakovou ostrost a snížit aberace. Metoda s centrální podlouhlou optickou zónou vytváří menší tlak na apex se stejným centrálním zakřivením. Mohou se objevit rohovkové defekty na epitelu. [39]



Obr. 23: Usazení RGP čoček, zhodnocení pomocí barvení fluoresceinem, 1) metoda reshape and splint, 2) metoda three-point touch, 3) metoda apical clearance [39]

3.6.2.3.1 Sklerální kontaktní čočky

V pokročilém stádiu onemocnění nemusí být možné dosažení dostatečné stability usazení pevné kontaktní čočky. Sklerální čočky (obr. 22) mají větší průměr 18-20 mm, což je dvojnásobek průměru RGP čoček. Jsou navrženy tak, aby se čočka opírala o méně citlivou skléru. Usazení čočky neumožňuje žádný pohyb, proto jsou čočky ihned po nasazení pohodlné. Vyklenutá část čočky je vyplněna slzami, chová se jako kapalný obvaz a pomáhá tak léčit extrémně suché nebo poškozené rohovky. Tento „zásobník slz“ maskuje pravidelnosti rohovky a tím přispívá k lepší zrakové ostrosti zejména u keratokonu nebo po transplantaci rohovky. Díky lepší centraci a stabilitě je možné pomocí sklerálních čoček předejít nutnosti chirurgického zákroku. [41, 45]



Obr. 22: Sklerální čočka [45]

Materiál	Design	Průměr [mm]	Optická zóna [mm]
Pevný	Soper	8,5	7
Pevný	McGuire	8,6	6
		9,1	6,5
		9,5	7
Pevný	Rose K	8,7	liší se podle asférického zakřivení
Pevný	CLEK	8,6	6,5
Hybridní	SoftPerm	14,3 s 8,0 s pevnou centrální částí	-
Hybridní	SynergEyes KC	14,5 s 8,4 s pevnou centrální částí	-
Měkký	Flexlens	14	-
	Harrison design	15	-
	Piggyback	14,5	-
Sílikon-hydrogelový	KeraSoft 3	14; 14,5; 15	-

Tab. 5: Design kontaktních čoček pro korekci keratokonu [41]

3.6.3 Corneal Collagen Cross Linking (CXL)

Tento typ léčby, označován jako CXL, CCL nebo CCR, byl vyvinut na Technické univerzitě v Drážďanech. V letech 1993 až 1997 byla metoda prováděna na laboratorních zvířatech profesorem Theo Seilorem a profesorem Eberhardem Spoerlem. Postupně přešli k pokusům na lidské rohovky in vitro. První úspěšná operace byla provedena v roce 1999 jako léčba progresivního keratokonu a pelucidní marginální degenerace. V České republice byl poprvé použit CXL k léčbě keratokonu v roce 2006.

CXL lze použít také k léčbě a stabilizaci vředu rohovky, při rohovkovém řídnutí a po předchozích operacích. [7, 14, 46, 47]

Cílem zákroku je zlepšení biomechanické a biochemické stability rohovky, jež je u keratokonu porušena. Důležité je zastavení progresu onemocnění. CXL poskytuje potenciální prostředek pro vyztužení rohovky. Podle doktora Rabinowitzte existují tři způsoby, jak je možné provést tzv. síťování a tím zpevnění kolagenu.

- Jedná se o enzymatický proces, při němž dochází k nárůstu molekulárních vazeb a tím ke zvýšení mechanické pevnosti tkáně. Příčné vazby (cross links) mohou být vyvolány enzymaticky prostřednictvím aldehydů, chemicky fixačních prostředků a pomocí fotosenzibilního záření.
- Neenzymatický proces. Dlouhodobé vystavení monosacharidů v důsledku spontánní vazby mezi redukčním cukrem a aminoskupinou proteinů. Ukázalo se, že tyto vazby produkují zvýšenou pevnost rohovky s rostoucím věkem. Proto se u diabetiků ukazuje mnohem menší výskyt keratokonu.
- Oxidační proces. Monomer substrátu v přítomnosti fotosenzitivního roztoku, kterým je riboflavin (vitamín B2) může polymerovat formou zesílení (cross-linking) v přítomnosti UVA světelného zdroje. Tato technika polymerace byla použita v mnoha oblastech před použitím na oko, např. u dentálních materiálů. In vivo experimenty ukázaly, že kombinace UV záření a riboflavinu je nejúčinnější a minimálně invazivní metoda pro zpevnění kolagenu lidské rohovky. V dnešní době se využívá výhradně tohoto mechanismu. [48, 50, 51]

Před provedením zákroku CXL musí projít každý pacient komplexním vyšetřením. Je potřeba určit naturální vízus, vízus s nejlepší korekcí, objektivní a subjektivní refrakci, nitrooční tlak, keratometrická data a pachymetrii rohovky. [50]

V roce 2003 byla publikována studie, která informovala o postoperačním stavu 22 očí s keratokonem po CXL. Pacienti byli sledováni po dobu 4 let od zákroku CXL. Ve všech případech nebyla prokázána progresse keratokonu. Zlepšení zrakové ostrosti se projevilo u 15 očí z celkového počtu 22. U 16 očí bylo prokázáno zploštění rohovky v hodnotě maximální keratometrie o 2 D. [48]

3.6.3.1 Mechanismus působení

U normální rohovky existují kovalentní vazby (křížové – cross-links) s kolagenními vlákny, které zabezpečují strukturální celistvost a tuhost tkáně. U keratokonické rohovky je snížený počet křížových vazeb mezi kolagenovými vrstvami, tímto je snížena mechanická pevnost rohovky až na 30 %. CXL spočívá v použití fotosenzibilizátoru, kterým je riboflavin (vitamín B2) a ultrafialové (UVA) záření. Tímto je navozeno foto-oxidační zesíťování kolagenu v rohovkovém stromatu in vivo. [36]

Riboflavin má absorpční maximum pro UVA při vlnové délce přibližně 370 nm. Po nasycení rohovky riboflavinem je vystavena záření o uvedené vlnové délce. Molekuly riboflavinu fluoreskují, což vede k vytváření singletového kyslíku (excitovaný stav kyslíkové molekuly) a peroxidových radikálů. Tyto reaktivní kyslíkové radikály vedou ke vzniku kovalentních vazeb mezi kolagenovými molekulami. Studie ukazují, že CXL vyvolává fyzické změny v rohovce, které zahrnují zvýšení Youngova modulu, zvýšení ohybové tuhosti, větší průměr vláken kolagenu a zvýšenou odolnost vůči enzymatickému rozkladu. Tuhost rohovky se zvýší o 329 %. [35, 36]

U CXL existují 2 chirurgické techniky. Buď je epitel rohovky odstraněn (epi off) nebo zachován (epi on). [51]

3.6.3.2 CXL s odstraněním epitelu (epi off)

Technika epi off se považuje za jednoduchou a ne příliš časově náročnou, trvá přibližně 1 hodinu. Před operací je potřeba určit pachymetrii v nejtěsnějším místě rohovky. Po odstranění epitelu musí zůstat tloušťka rohovky minimálně 400 nm. [7]

CXL léčba se provádí za sterilních podmínek na operačním sále. Ve formě očních kapek se aplikují anestetika. Kape se pilokarpin, který vyvolává zúžení zornice, aby se minimalizovala expozice UV záření na čočku a sítnici. Pacient je polohován na operační stůl. Přístroj je umístěn nad okem tak, aby zůstalo otevřené. Proveďte se abraze vrstvy epitelu v rozmezí asi 7 - 9 mm. Tento krok je nezbytný pro zajištění správného proniknutí riboflavinu do rohovkového stromatu a tím lepší absorpci UV záření. Odstranění epitelu není bolestivé ani nebezpečné. Vrstva epitelu rohovky je schopna rychlé regenerace, již za několik dní bude vytvořena znovu. Rohovka je nasycována roztokem riboflavinu o 0,1% koncentraci (10 mg riboflavin-5-fosfát v 10 ml 20% roztoku dextranu) po dobu 30 minut. Kape se 1 kapka každé 2 minuty. Dále se kape destilovaná voda v kombinaci s riboflavinem. Po prostoupení riboflavinu

rohovkou je možné provést vlastní ozařování. Rohovka je vystavena UVA záření 30 minut (obr. 23). Ozařování se provádí ze vzdálenosti 1 cm, má vlnovou délku 370 ± 5 nm a intenzitu ozáření $3\text{mW}/\text{cm}^2$. U každého pacienta je pečlivě kontrolováno požadované ozáření bezprostředně před léčbou, aby se zabránilo potenciálně nebezpečnému UVA předávkování. Opět se kape riboflavin každé 2 minuty 1 kapka. Po zákroku je nutná aplikace lokálních, širokospektrálních antibiotik a oční masti s vitamínem A. Aplikuje se krycí kontaktní čočka, která zůstává na oku, dokud nedojde k reepitelizaci rohovky. [7, 36, 52, 53]



Obr. 23: Aplikace UV-A záření [55]

3.6.3.3 CXL bez odstranění epitelu (epi on)

Technika CXL bez odstranění epitelu je neinvazivní a velmi dobře snášená metoda s vyšším pooperačním komfortem. Celková doba trvání zákroku je asi 1 hodina. Výhodou je možné provedení i u tenčích rohovek, po kterých by v případě odstranění epitelu byla tloušťka rohovky nižší než 400 nm.

Provedení zákroku je stejné jako u CXL s odstraněním epitelu. Rozdíl je v přípravku riboflavinu, který obsahuje zvláštní molekuly umožňující snadné proniknutí do rohovky přes epiteliální vrstvu, která by jinak byla nepřekonatelnou bariérou. V den léčby jsou kapány myotika. Oko a jeho okolí jsou čištěny antiseptickým roztokem a jsou podávána anestetika ve formě očních kapek. V první fázi musí rohovka vstřebat riboflavin, který je opakovaně vkapáván. Po absorpci riboflavinu je rohovka ozařována UV zářením o nízké intenzitě. Tato fáze je rozdělena asi do 6ti intervalů po 5ti minutách. Na závěr se oko vypláchne fyziologickým roztokem. [7, 52]

3.6.3.4 Komplikace po CXL

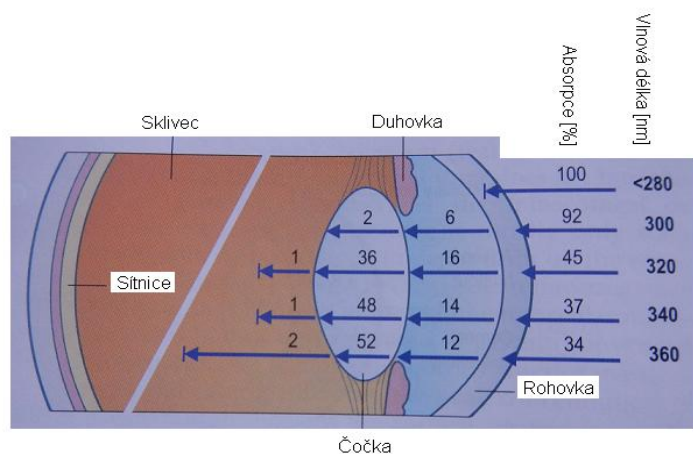
U techniky epi off může dojít k prodloužení hojení epitelu rohovky. V takovém případě jsou nutné častější kontroly oka, užívání antibiotických kapek a delší hojení s kontaktní čočkou. Nejčastějším vedlejším účinkem může být mírný zákal

rohovkového stromatu, který nijak výrazně neovlivňuje zrakovou ostrost. V tomto případě je potřeba častější kapání kortikosteroidních kapek. Mezi komplikace spojené s odstraněním neživé tkáně v epitelu rohovky patří sterilní rohovkové infiltráty, infekční keratitida, akantaméba a virus herpes simplex. Tyto komplikace byly zaznamenány v průběhu prvního týdne po zákroku. [36, 50]

3.6.3.5 Působení UV záření na oko

Vnější povrch lidského těla je vystaven zemskému slunečnímu záření, které obsahuje ultrafialové světlo (UV) o vlnové délce přibližně 295 – 400 nm, které je složeno z UVA, UVB a UVC složky. Dále obsahuje viditelné světlo 400 – 800 nm a infračervené světlo (IR) je v rozmezí 800 – 1200 nm. Sluneční UV světlo prochází značným rozptylem a absorpcí tak, že většina škodlivých, nejkratších vlnových délek (<290 nm) nebo veškeré UVC záření (100 – 280 nm) a 70 až 90 % UVB záření (280 – 315 nm) nedosáhne na zemský povrch. UV záření obsahuje více energie než viditelné a IR záření, proto má větší potenciál způsobit fotochemické poranění nebo poškození. Když toto záření dosahuje do oka je podíl absorpce různými strukturami dán vlnovou délkou a úhlem dopadu. K maximální absorpci dochází, pokud jsou UV paprsky rovnoběžné s pupilární osou. Rohovka je více citlivá na poranění UV zářením než kůže, jelikož neobsahuje melanin. Dochází-li k vysoké přímé expozici UV záření, málokdy se vyskytují spáleniny. Může nastat tzv. „sněžná slepota“, k níž může dojít při lyžování v poledních hodinách bez použití brýlí, kdy sníh odráží 85 % dopadajícího světla. Také při nechráněném zraku se může vyskytnout při svařování. Svařovací oblouk vyzařuje škodlivé UVB a UVC záření. [54]

Existuje značná variabilita v expozici UV záření do oka. Lidské fotoreceptory a rohovkové nervy nedokážou detekovat UV záření a lehké poranění se může objevit bez vědomí jedince. Např. akutní fotokeratitida na epitelálním povrchu nebo chronické keratopatie na epitelu a přední části rohovkového stromatu. Přehled očních komplikací vzniklých působením UV záření viz tab. 6. Rohovka absorbuje 100 % UVC záření, 90 % UVB a 60 % UVA záření, které je nejméně škodlivé (obr. 24). Proto je rohovka hlavním filtrem UV záření pro vlnové délky 200 – 300 nm jako ochrana čočky a sítnice před poškozením. [54]



Obr. 24: Absorpční spektrum UV záření pro různé struktury v oku [54]

UV záření je možným původcem několika akutních a chronických očních onemocnění. Tabulka 6 zahrnuje několik onemocnění.

Onemocnění	Intenzita poškození
Vnější:	
Fotokeratitida	vysoká
Pterygium	střední
Pinguekula	nízká
Spinocelulární karcinom spojivky	nízká
Duhovka:	
Melanom	nízká
Čočka:	
Katarakta	střední
Změny předního pouzdra čočky	střední
Cévnatka/sítnice:	
Solární retinopatie	vysoká
Melanom žívnatky	nízká
Věkem podmíněná makulární degenerace	nízká

Tab. 6: Přehled očních onemocnění v důsledku působení ultrafialového záření. [54]

3.6.3.5 Kombinace CXL s ICRS

Ačkoli jsou ICRS, viz kapitola 3.6.4 Intrastromální rohovkové kroužky (ICRS), jednou z možností ke zlepšení zrakové ostrosti u keratokonu, jejich vliv na potlačení progresu je stále nejasný. Naopak CXL poskytuje rohovce biomechanickou stabilitu a zpomaluje, popřípadě zastavuje progresi keratokonu. Je nutné provádět zákroky současně, protože je velmi důležité hojení v místě řezu u implantátu. Otázkou bylo, zda kombinace těchto dvou pokusů skýtá lepší možnost léčby. [56]

Studie prokázaly účinnost kombinované léčby. Bylo zaznamenáno zlepšení u průměrných hodnot UCVA a BCVA, významné zlepšení bylo u sférické a cylindrické hodnoty a u střední keratometrie. [56]

3.6.3.6 Kombinace CXL s PRK

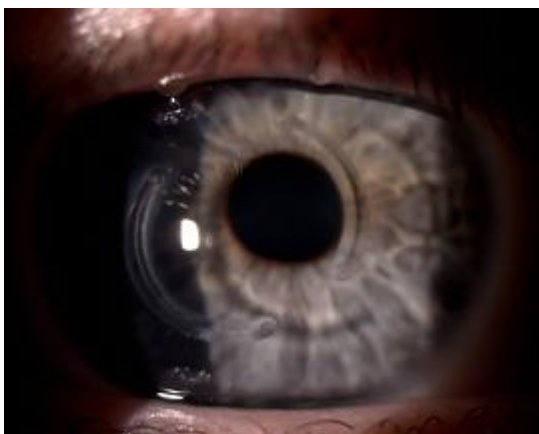
Tato kombinace je zaměřena zejména na zlepšení BCVA, refrakční vadu přímo neodstraňuje. Jedná se hlavně o snížení nepravidelného astigmatismu a tím méně obtížné vykorigování. [7]

3.6.4 Intrastromální rohovkové kroužky (ICRS)

ICRS (Intrastromal corneal ring segments) je chirurgická možnost, která oddaluje nebo nahrazuje keratoplastiku u léčby keratokonické rohovky. Je použita u pacientů s keratokonem, kde selhaly způsoby korekce brýlemi či kontaktními čočkami. Metoda byla zpočátku používána ke korekci lehké a střední myopie. Modifikací ICRS jsou intrastromální segmenty, kdy jsou použity dva půlkruhy. Existuje několik typů ICRS, nejčastěji používané jsou Keraring, Intacts a Ferrara rings. Cílem je zlepšit zrakovou ostrost bez odstranění tkáně rohovky. [3, 35, 57]

Principem metody je oploštění centra rohovky a napnutí v periférii. Operace se provádí v topické anestezii. Je provedena radiální incize do 70 % rohovkové tloušťky. Používá se separační nůž cirkulárního profilu. Mechanickým tlakem pomocí separačního nože v rohovkovém stromatu vzniká intrastromální tunel. Do něj je pinzetou implantován kroužek, případně segmenty. Čím je průměr kroužku menší, tím je větší korekce. Dále může být rohovková rána zašita. Následuje pooperační terapie kortikosteroidy. [3, 35]

Metoda ICRS je indikována u keratokonu III. a IV. stupně podle Amslera, pelucidní marginální degenerace, dále u pooperačních ektázií a nepravidelností rohovky. Jedná se o bezpečnou, efektivní a reverzibilní metodu. [35]



Obr. 25: Intrastromální rohovkové segmenty (Zdroj: Moje čočky s.r.o.)

3.6.5 Keratoplastika

Transplantace rohovky neboli keratoplastika může být lamelární, kde jsou nahrazeny jen některé vrstvy rohovky nebo penetrující, u které je rohovka nahrazena v plné tloušťce rohovkou dárcovskou. Výhodou jsou dobré refrakční vlastnosti a přežívání čirého transplantátu po dlouhou dobu. [35]

3.6.5.1 Lamelární keratoplastika

Provádí se dva typy lamelární keratoplastiky a to povrchová (přední) a hluboká (zadní). K léčbě keratokonu se hluboká lamelární keratoplastika však nepoužívá. Při přední hluboké lamelární keratoplastice (DALK – deep anterior lamellar keratoplasty) se transplantuje asi 2/3 tloušťky rohovky. Týká se odštěpení rohovky v blízkosti Descemetovy membrány a odstranění epitelu rohovky, Bowmanovy vrstvy a stromatu. Příjemce má zachován endotel, tím pádem je sniženo riziko nepřijetí transplantátu. Technika vyžaduje kratší čas na regeneraci. [5, 53, 57]

3.6.5.2 Perforující keratoplastika

V roce 1905 provedl první úspěšnou transplantaci rohovky olomoucký primář Karl Eduard Zirm. Jako hlavní chirurgickou metodu k léčbě keratokonu se perforující keratoplastika používala asi od roku 1950. V současnosti je častěji používanou metodou přední lamelární keratoplastika, jejíž výhodou je nižší výskyt pooperačního astigmatismu. Rohovka je odstraněna v celé tloušťce a nahrazena rohovkou dárcovskou. Všechny vrstvy rohovky jsou zachovány. Mladí dárci rohovek jsou preferováni z důvodu vitálnějších endoteliálních buněk, jež jsou důležité pro zachování transparentnosti. [3, 57]

3.6.6 Termokeratoplastika

Termokeratoplastika je laserová chirurgická technika, u které je kontrolovaným zahříváním oplošťován kónus rohovky. V důsledku toho se mění uspořádání kolagenu ve stromatu. Využívá se diodový laser, díky němuž se vlákna v místě záření zahřívají a tím pádem shlukují. Cílem je zvýšení zakřivení v plochem meridiánu a snížení v meridiánu strmém. Metoda se v současnosti využívá minimálně. Je spojena s komplikacemi, jako je nestabilita rohovkové topografie, ztenčení a jizvení rohovky. [57]

4 Další ektázie rohovky

Existuje několik dalších ektatických degenerací rohovky. Vyskytují se méně často než keratokonus. Pro správnou diagnostiku a terapii je potřeba je odlišit. [3, 7]

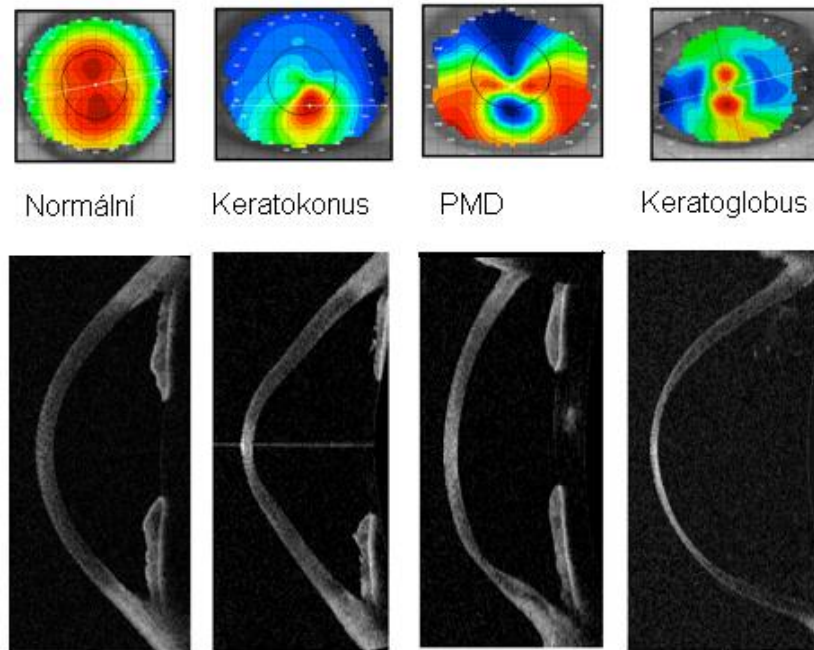
4.1 Pelucidní marginální degenerace (PMD)

Jedná se o periferní ektatické onemocnění rohovky, které se podobá keratokonu. Je také oboustranné, progresivní a nezánětlivé onemocnění. Periferie rohovky se vyklenuje a ztenčuje o 1 až 2 mm nejčastěji v dolních kvadrantech. PMD nemá příznaky jako jsou Vogtovy striae, Fleischerův prstenec, vaskularizace. Nález na topografické mapě může být označován jako „kissing birds“. V důsledku širší rozteče kolagenu v oblasti rohovkového stromatu může dojít k patofyziologii rohovkového tenčení. Narušení Bowmanovy membrány se může vyskytovat také. Na štěrbinové lampě je možno pozorovat jemné záhyby Descemetovy membrány. Terapie není jednoduchá, ale díky novým materiálům kontaktních čoček je možná. Používají se RGP čočky, sklerální a semisklerální čočky, měkké torické, hybridní i piggyback čočky. V případě chirurgické léčby se provádí periferní lamelární keratoplastika nebo klínovitá keratektomie. [3, 5, 22, 35]

4.2 Keratoglobus

Keratoglobus je vzácná vrozená anomálie rohovky. Často se nejedná o progresivní onemocnění. Rohovka je celkově ztenčená a vyklenutá nejvíce od střední periferie k limbu. Vyskytuje se u pacientů s Ehlers-Danlovým syndromem viz kap. 3.2.1.3 Onemocnění pojivové tkáně. Tloušťka rohovky je tenčí o 1/3 a více než normální rohovka. Vyznačuje se také hlubokou přední komorou nad 5 mm. Možný je výskyt drobných trhlin Descemetské membrány, který má za následek fokální edém

stromatu. Terapie keratokonu je pomocí měkkých nebo pevných kontaktních čoček. V některých případech je nutná lamelární keratoplastika. Indikací pro perforující keratoplastiku je centrální jizvení rohovky. [3, 7]



Obr. 26: Topografické průřezy snímků rohovkových ektázií a normální rohovky [42]

5 Praktická část

Praktická část je zaměřena na pacienty, kteří podstoupili zákrok Corneal Collagen Cross linking (CXL) metodou s odstraněním epitelu (epi off). Zákrok, u kterého se provádí abraze epitelu, je popsán v kapitole 3.6.3.2 CXL s odstraněním epitelu (epi off). Zásadním cílem bylo ověřit, zda po zákroku dochází k tvarovým změnám na rohovce v čase. Rohovka byla pro účely studie charakterizována vhodnými metrickými parametry. Vybrané parametry byly určeny na základě dříve provedených studií.

Cílem zákroku je stabilizovat rohovku a zabránit progresi keratokonu. Z předchozích studií bylo sledováno snížení astigmatismu a hodnoty keratometrie, k nepatrnému zlepšení došlo u UCVA a BCVA. Tloušťka rohovky se zmenšila 6 měsíců po zákroku, po 12 měsících se obnovila přibližně na hodnotu jako před provedením CXL [58]. V naší studii byly sledovány změny maximálně po 6 měsících od zákroku, proto bylo předpokládáno, že u zrakové ostrosti, subjektivní refrakce a keratometrických dat nedojde k významným změnám. U pachymetrie bylo očekáváno ztenčení rohovky.

5.1 Metodika

Do této retrospektivní studie bylo zařazeno 27 očí od 19 pacientů. Z toho 3 ženy (3 oči) a 16 mužů (24 oči). Věkové rozmezí v době zákroku CXL činilo 19 až 37 let. Průměrný věk pacientů byl 31 ± 5 let. Pacienti podstoupili zákrok v období od ledna 2010 do července 2012 na Evropské oční klinice Lexum v Ostravě. Pacienti byli před zákrokem informováni a poučeni, následně podepsali souhlas s poskytnutím zdravotního výkonu. Celkový vzorek můžeme charakterizovat průměrnou subjektivní refrakcí $0,0 \pm 2,4$ D ve sférické hodnotě. Cylindrická hodnota činila průměrně $-2,5 \pm 1,6$ D. Byl použit zápis se záporným cylindrem. Vízus s nejlépe stanovenou korekcí činil před zákrokem $0,80 \pm 0,27$. Stupeň keratokonu nebyl znám.

Byly sledovány parametry před zákrokem, s kterými byl proveden rozdíl s hodnotami 1, 3 a 6 měsíců po zákroku. Mezi sledované parametry byl zařazen naturální vízus (*UCVA* – uncorrected visual acuity), vízus s nejlépe stanovenou korekcí (*BCVA* – best corrected visual acuity), subjektivní refrakce (*SPH* – sférická hodnota, *CYL* – cylindrická hodnota) udaná v D. Dále centrální keratometrie (K_{max} , K_{min}) měřena v D, pachymetrie vrcholu rohovky (d_v) a pachymetrie nejtenčího místa na rohovce (d_n) měřena v μm . Centrální keratometrie byla měřena přístrojem Nidek RKT 7700, pachymetrie byla měřena pomocí přístroje Oculus Pentacam.

V jednotlivých časových obdobích po zákroku nebyl vyhodnocen pro daný parametr vždy celý vzorek pacientů, jelikož pro každé období nebyla k dispozici veškerá pooperační data. 1 měsíc po zákroku bylo zaznamenáno 24 hodnot pro *UCVA*, 23 hodnot pro *BCVA*, sférickou a cylindrickou hodnotu. Pro centrální keratometrii (K_{max} a K_{min}) bylo měřeno 22 hodnot. Pachymetrie vrcholu a nejtenčího místa rohovky (d_v a d_n) byla zaznamenána u 23 očí. 3 měsíce po zákroku bylo měřeno 25 hodnot u *UCVA*, d_v a d_n . 24 měření bylo zaznamenáno u sférické a cylindrické hodnoty. Centrální keratometrie byla měřena u 22 očí. 6 měsíců po provedení zákroku bylo k dispozici 26 hodnot pro *UCVA*, d_v a d_n . 24 hodnot bylo použito pro *BCVA*. U sférické a cylindrické složky bylo měřeno 23 očí. U centrální keratometrie bylo použito 21 hodnot. U jednoho pacienta byla hodnota naturálního vízu 3 metry prsty, tato hodnota byla pro účely analýzy aproximována hodnotou vízu 0,01.

Ke zpracování dat byl použit program Microsoft Office Excel 2007. Porovnávání sledovaných dat bylo provedeno pomocí párového t-testu na střední hodnotu. Testy byly prováděny na hladině významnosti 0,05 (5 %), tj. hypotéza o rovnosti dat byla zamítnuta, pokud byla pravděpodobnost zamítnutí správné hypotézy menší než 5 %.

U každého výsledku je též v závorce uvedena mezní hladina významnosti p , při které by byla testovaná rovnost dat právě zamítnuta.

5.2 Výsledky studie

Průměrné hodnoty všech sledovaných parametrů a jejich směrodatné odchylky jsou uvedeny v tabulce 7.

		Před zákrokem	1 M po zákroku	3 M po Zákroku	6 M po zákroku
UCVA	Průměr	0,34	0,32	0,36	0,38
	σ	0,30	0,25	0,30	0,29
BCVA	Průměr	0,80	0,80	0,87	0,87
	σ	0,27	0,23	0,21	0,21
SPH [D]	Průměr	-0,05	-0,14	-0,04	0,41
	σ	2,43	2,32	2,59	2,46
CYL [D]	Průměr	-2,49	-2,96	-2,97	-3,13
	σ	1,62	1,72	2,03	2,03
K_{max} [D]	Průměr	45,2	44,8	43,8	43,9
	σ	4,8	3,8	3,0	3,3
K_{min} [D]	Průměr	48,9	48,7	47,2	46,7
	σ	6,0	5,0	4,5	3,9
d_v [μm]	Průměr	486	464	471	477
	σ	30	36	29	31
d_n [μm]	Průměr	473	447	453	458
	σ	36	34	29	29

Tab. 7: Přehled jednotlivých průměrných hodnot a jejich směrodatných odchylek. M – měsíc, σ – směrodatná odchylka

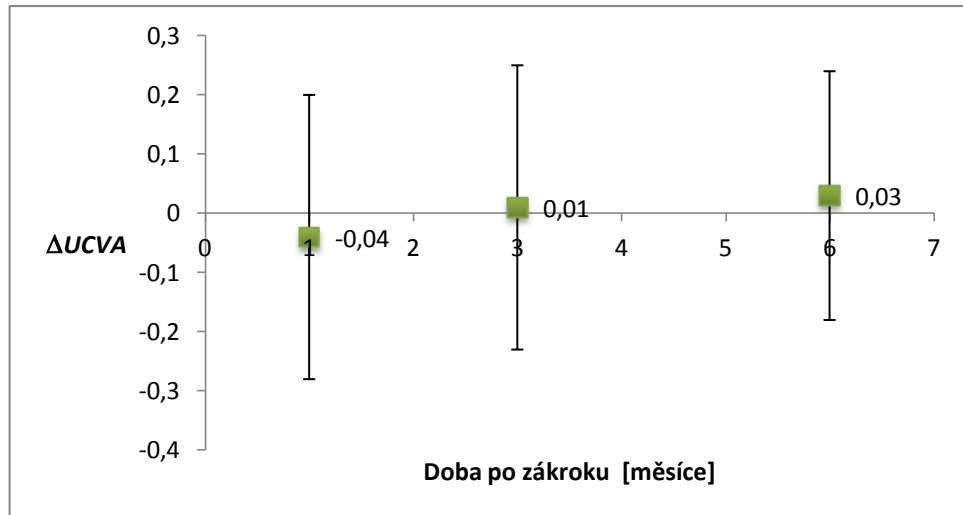
Tabulka 8 udává hodnoty rozdílu Δ před zákrokem s hodnotami 1, 3 a 6 měsíců po zákroku CXL. Červenou barvou jsou zvýrazněny statisticky významné změny. Záporná hodnota znamená pokles.

		1 M po zákroku	3 M po zákroku	6 M po zákroku
$\Delta UCVA$	Průměr	-0,04	0,01	0,03
	σ	0,24	0,24	0,21
$\Delta BCVA$	Průměr	0,00	0,07	0,09
	σ	0,17	0,22	0,24
ΔSPH	Průměr	-0,25	0,01	0,23
	σ	1,48	1,07	1,12
$\Delta CYL [D]$	Průměr	-0,28	-0,30	-0,34
	σ	1,13	1,29	1,39
$\Delta K_{max} [D]$	Průměr	0,2	-0,7	-0,6
	σ	1,7	1,9	2,2
$\Delta K_{min} [D]$	Průměr	0,4	-0,9	-1,1
	σ	4,4	3,1	4,0
$\Delta d_v [\mu m]$	Průměr	-18	-13	-8
	σ	23	17	21
$\Delta d_n [\mu m]$	Průměr	-24	-19	-14
	σ	36	32	35

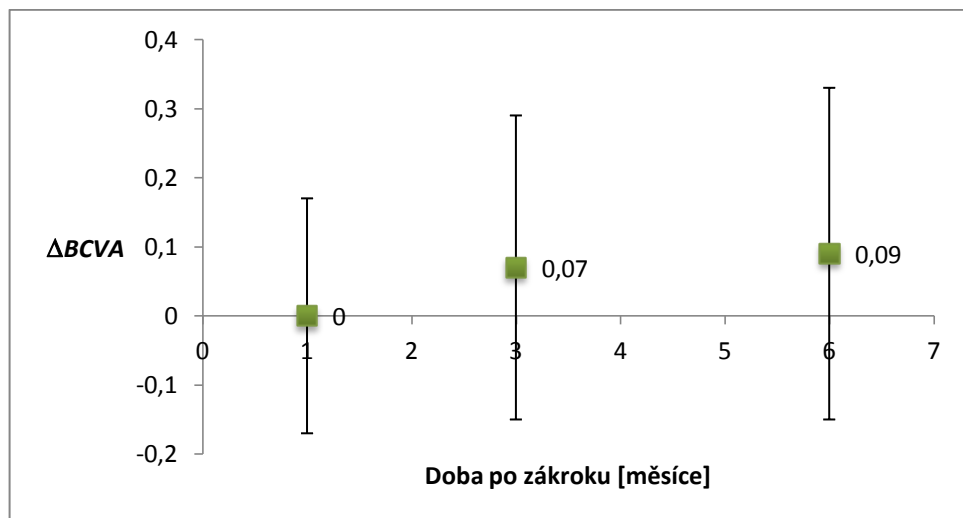
Tab. 8: Rozdíl jednotlivých hodnot ve třech časových obdobích (1, 3 a 6 měsíců po zákroku CXL). Záporná hodnota znamená pokles, statisticky významné změny jsou uvedeny červeně,

M – měsíc, Δ - rozdíl, σ – směrodatná odchylka

Prvním sledovaným parametrem byla zraková ostrost naturální a s korekcí. Po žádném ze tří časových období nedošlo u těchto parametrů ke statisticky významným změnám (pro $UCVA$ po 1, 3 a 6 měsících $p_1 = 0,380$; $p_3 = 0,842$; $p_6 = 0,441$, pro $BCVA$ po 1, 3 a 6 měsících $p_1 = 0,857$; $p_3 = 0,144$; $p_6 = 0,096$). Grafy 1 a 2 obsahují střední hodnoty $\Delta UCVA$, $\Delta BCVA$ zrakové ostrosti, které jsou vyznačeny čtvercem. Od těchto hodnot je vynesena směrodatná odchylka.

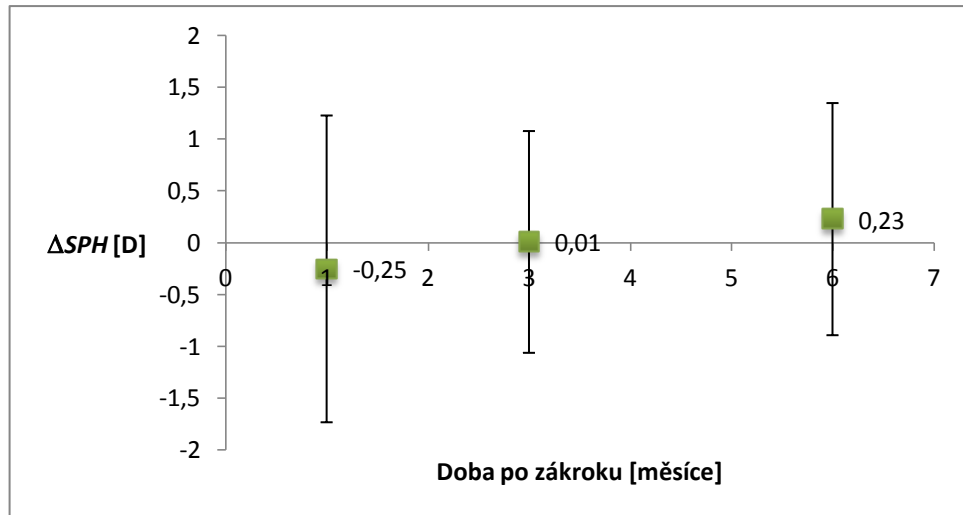


Graf 1: Střední hodnoty $\Delta UCVA$ a směrodatné odchylky ve třech časových obdobích po zákroku. Svislé čáry prezentují chybové úsečky, jejichž délka je dvojnásobkem směrodatné odchylky.

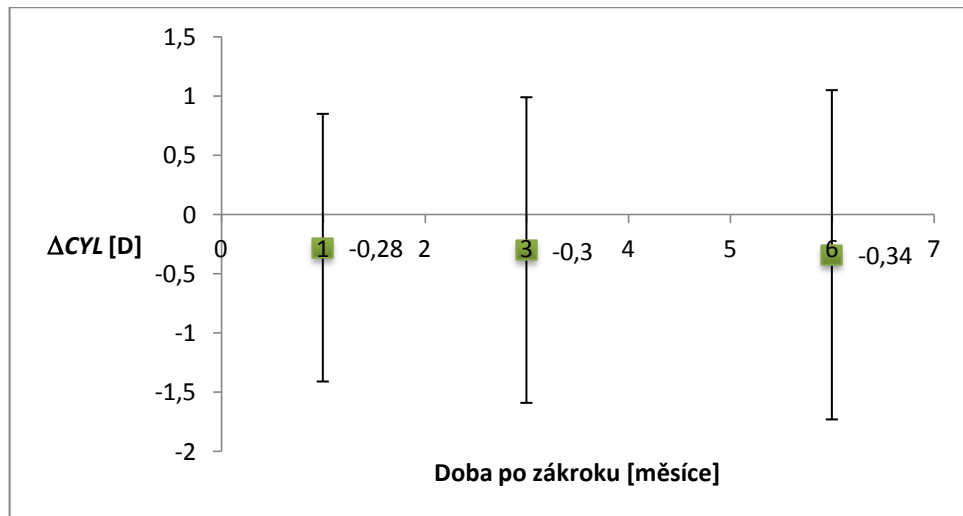


Graf 2: Střední hodnoty $\Delta BCVA$ a směrodatné odchylky ve třech časových obdobích. Svislé čáry prezentují chybové úsečky, jejichž délka je dvojnásobkem směrodatné odchylky.

U subjektivní refrakce byly sledovány změny ve sférické a cylindrické hodnotě. Ani v tomto případě ke statisticky významným změnám nedošlo (pro *SPH* po 1, 3 a 6 měsících $p_1 = 0,446$; $p_3 = 0,962$; $p_6 = 0,361$, pro *CYL* $p_1 = 0,261$; $p_3 = 0,281$; $p_6 = 0,273$). Střední hodnoty změny refrakce se směrodatnou odchylkou jsou zaneseny v grafech 3 a 4.

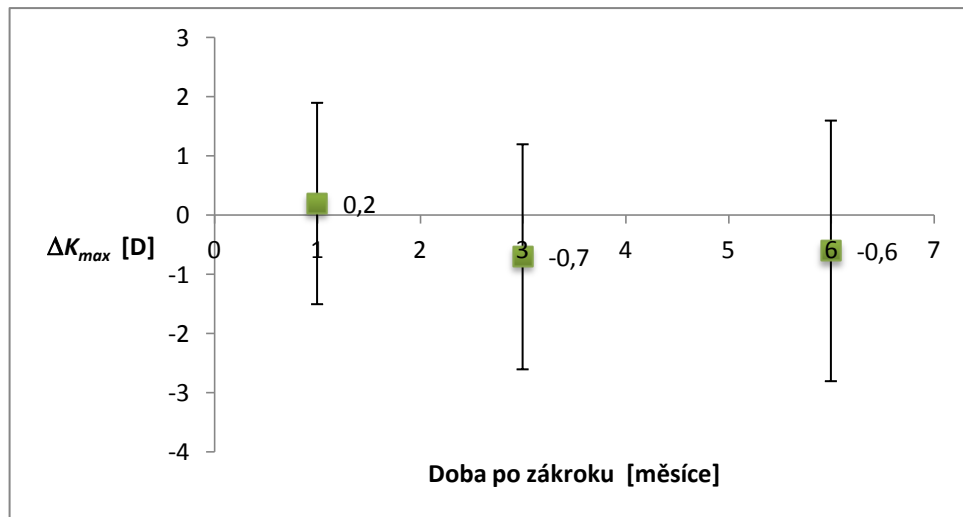


Graf 3: Střední hodnoty ΔSPH a směrodatné odchylky ve třech časových obdobích. Svislé čáry prezentují chybové úsečky, jejichž délka je dvojnásobkem směrodatné odchylky.

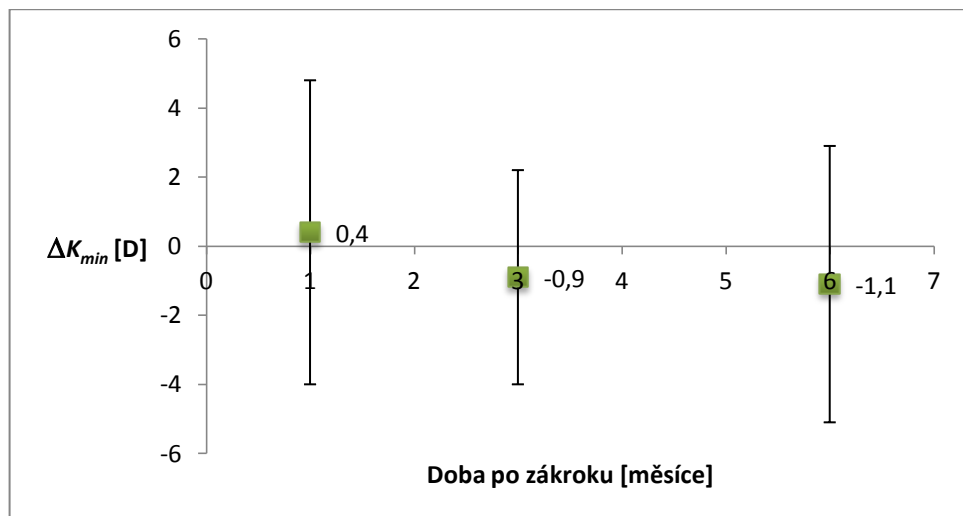


Graf 4: Střední hodnoty ΔCYL a směrodatné odchylky ve třech časových obdobích. Svislé čáry prezentují chybové úsečky, jejichž délka je dvojnásobkem směrodatné odchylky.

U keratometrických dat K_{max} a K_{min} nepozorujeme statisticky významné změny (pro K_{max} po 1, 3 a 6 měsících $p_1 = 0,568$; $p_3 = 0,109$; $p_6 = 0,205$, pro K_{min} $p_1 = 0,632$; $p_3 = 0,202$; $p_6 = 0,236$). V grafu 5 a 6 jsou vyznačeny střední hodnoty ΔK_{max} a ΔK_{min} se směrodatnými odchylkami.

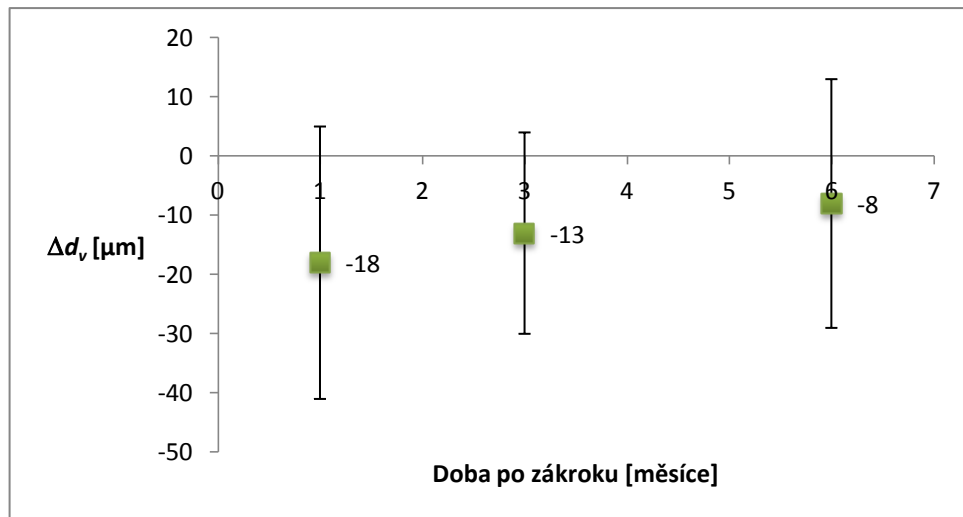


Graf 5: Střední hodnoty ΔK_{max} a směrodatné odchylky ve třech časových obdobích. Svislé čáry prezentují chybové úsečky, jejichž délka je dvojnásobkem směrodatné odchylky.



Graf 6: Střední hodnoty ΔK_{min} a směrodatné odchylky ve třech časových obdobích. Svislé čáry prezentují chybové úsečky, jejichž délka je dvojnásobkem směrodatné odchylky.

Posledními sledovanými parametry byly pachymetrie vrcholu a nejtenčího místa rohovky. U d_v došlo ke statisticky významnému ztenčení rohovky po 1 a 3 měsících ($p_1 = 0,001$; $p_3 = 0,001$). Po 6 měsících po zákroku již nebyla sledována statisticky významná změna ($p_6 = 0,080$). Kdežto u pachymetrie nejtenčího místa rohovky bylo zaznamenáno statisticky významné ztenčení ve všech třech časových intervalech ($p_1 = 0,004$; $p_3 = 0,007$; $p_6 = 0,047$). Grafy 7 a 8 znázorňují střední hodnoty změny pachymetrie s jednotlivými směrodatnými odchylkami. Změna se s časem zmenšuje, je pozorován návrat do původní hodnoty.



Graf 7: Střední hodnoty Δd_v a směrodatné odchylky ve třech časových obdobích. Svísle čáry prezentují chybové úsečky, jejichž délka je dvojnásobkem směrodatné odchylky.



Graf 8: Střední hodnoty Δd_n a směrodatné odchylky ve třech časových obdobích. Svísle čáry prezentují chybové úsečky, jejichž délka je dvojnásobkem směrodatné odchylky.

5.3 Diskuze

V praktické části byly prokázány všechny uvedené předpoklady. Bylo prokázáno několik statisticky významných rozdílů po operaci CXL. Jednalo se o tloušťku vrcholu a nejtenčího místa rohovky. Konkrétní hodnoty, u kterých se tyto rozdíly projeví, jsou uvedeny v tabulce 8.

V naší studii bylo statisticky významné ztenčení vrcholu po 1 a 3 měsících ($-18 \pm 23 \mu\text{m}$; $-13 \pm 17 \mu\text{m}$). Po 6 měsících od zákroku již nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ($-8 \pm 21 \mu\text{m}$). Změnami tloušťky rohovky u keratokonických a

ektatických rohovek po provedení CXL se zabývala též studie [58]. Pomocí přístroje Pentacam byla měřena tloušťka vrcholu rohovky a nejtenčí místo rohovky před zákrokem CXL a 1, 3, 6 a 12 měsíců po provedení zákroku. Do studie bylo zařazeno 82 očí, 54 s keratokonem a 28 s ektázií po operaci LASIK. Tloušťka vrcholu rohovky vykazovala statisticky významné ztenčení 1 měsíc po zákroku, průměrná změna odpovídala hodnotě $-23,0 \pm 27,8 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$), dále mezi 1. a 3. měsícem, průměrná změna $-7,2 \pm 20,8 \mu\text{m}$ ($p < 0,002$). Následoval významný nárůst tloušťky vrcholu rohovky mezi 3. a 6. měsícem a to $+19,6 \pm 21,8 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$) a mezi 6. a 12. měsícem $+6,4 \pm 22,3 \mu\text{m}$ ($p = 0,01$). Změna pachymetrie vrcholu od předoperačního stavu do 12. měsíce po operaci se neprokázala jako statisticky významná ($p = 0,06$). Z obou studií tedy vyplývá, že následkem zákroku CXL se rohovka stává tenčí a po čase se obnovuje její výchozí tloušťka. Příčina a důsledky změny tloušťky rohovky po CXL zůstávají nadále neobjasněny.

Naše studie zjistila nevýznamné změny v *UCVA*, *BCVA* a keratometrii. Průměrná hodnota *UCVA* byla před zákrokem $0,3 \pm 0,3$ a 6 měsíců po zákroku činila $0,4 \pm 0,3$. *BCVA* před zákrokem byla průměrně $0,8 \pm 0,3$. *BCVA* po 6 měsících od zákroku $0,9 \pm 0,2$. Rozdíl K_{max} činil po 1 měsíci od zákroku $0,4 \pm 3,4$ D, po 6 měsících od zákroku se snížil na $-1,1 \pm 4,0$ D. Tyto výsledky se neshodují s údaji z dalších provedených výzkumů, viz [59, 60]. Publikace [59] prezentuje změnu v *UCVA*, *BCVA*, maximální keratometrie a dalších parametrů ve stejném časovém období, tj. 1, 3 a 6 měsíců po CXL. Změny byly sledovány u rohovek s keratokonem nebo ektázií. Průměrná hodnota *UCVA* se změnila z hodnoty $0,84 \pm 0,34$ před zákrokem na $0,77 \pm 0,37$ po zákroku ($p = 0,04$). Před zákrokem činila *BCVA* $0,35 \pm 0,24$, po zákroku $0,23 \pm 0,21$ ($p < 0,001$). Maximální hodnota keratometrie se snížila z původní hodnoty rozdílu $1,7 \pm 3,9$ D na hodnotu $1,0 \pm 2,5$ D ($p = 0,08$). Pacienti s keratokonem vykazovali větší zlepšení v topografických měřeních než pacienti s ektázií. U hodnoty *BCVA* a maximální keratometrie se projevilo zhoršení po 1 měsíci od výchozího stavu. Po 1, 3 a 6 měsících následovala stabilizace.

V práci [60] je uvedena změna *UCVA*, *BCVA* a keratometrie ve stejném časovém období. Průměrná hodnota *UCVA* a *BCVA* před zákrokem činila 0,15 a 0,55. 6 měsíců po operaci CXL došlo ke zlepšení zrakové ostrosti u *UCVA* průměrně na 0,3 a *BCVA* na 0,7. Průměrné zakřivení rohovky bylo 49,50 D před operací a snížilo se na 48,30 D po 6 měsících od provedení CXL. Výsledná hodnota *UCVA* před zákrokem se zvýšila z 0,3 na 0,4 6 měsíců po zákroku. Hodnota *BCVA* se taktéž zvýšila z 0,8 na hodnotu 0,9

6 měsíců po zákroku. Průměrné zakřivení rohovky před zákrokem bylo 47,0 D, 6 měsíců po zákroku se zakřivení snížilo průměrně na 45,3 D. Výsledky potvrzují, že nejvíce konzistentní zlepšení po CXL je v poklesu zakřivení rohovky.

V naší práci se některé získané výsledky ve sledovaném pooperačním období podstatně neliší s jinými publikovanými studiemi. Studie [58] v souladu s našimi výsledky potvrzuje změny pachymetrie nejtenčího místa rohovky v období do 6 měsíců, po 12 měsících tyto změny byly prokázány. Ztenčení vrcholu rohovky se potvrdilo ve studii [58] a to do 6 měsíců po zákroku. Po 12 měsících tyto změny již nebyly prokázány. V naší studii se toto ztenčení potvrdilo pouze do 3. měsíce po zákroku. To znamená, že po operaci je výrazná tendence k navrácení tloušťky rohovky v nejtenčím místě do původní hodnoty. Změny vízu byly prokázány v předchozí studii [59] a to 6 měsíců po zákroku. Náš výzkum nezaznamenal významné zlepšení vízu po 6 měsících od provedení zákroku. Významné zlepšení keratometrických dat po 6 měsících po zákroku bylo zaznamenáno ve studii [60]. Naše studie nevykazovala u keratometrických dat statisticky významné změny po 6 měsících.

6 Závěr

Diplomová práce je zaměřena na moderní metody terapie keratokonu. Práce je rozdělena na dvě hlavní části, teoretickou a praktickou. V teoretické části je popsána anatomie a fyziologie rohovky. Uvedeny jsou metrické parametry rohovky, jednotlivé vrstvy, výživa a inervace. V další kapitole je uvedena historie keratokonu, příčiny vzniku, příznaky, vyšetření a klasifikace onemocnění. Stěžejní kapitolou teoretické části je terapie keratokonu, kde jsou popsány jednotlivé možnosti korekce a léčby. Důraz je kladen na moderní metodu stabilizace rohovky CXL a možné kombinace s jinými technikami. Je popsána metoda s odstraněním a bez odstranění epitelu rohovky. Zmíněna je terapie pomocí ICRS, keratoplastika a jiné. Poslední kapitola teoretické části se zabývá dalšími ektatickými onemocněními rohovky jako je pelucidní marginální degenerace a keratoglobus.

Část praktická je věnována operační technice CXL a ověření, zda po provedení zákroku dochází ke změnám na rohovce. Porovnání bylo ve třech časových obdobích od zákroku a to 1, 3 a 6 měsíců. Byly srovnávány změny vízu, subjektivní refrakce, keratometrie a pachymetrie vždy s předoperačními hodnotami. Sledovaná data byla srovnávána na základě párového t-testu na střední hodnotu. V tabulce 8 jsou znázorněny rozdíly změn jednotlivých parametrů. Projevilo se ztenčení ve vrcholu rohovky 1 a 3 měsíce po zákroku. Došlo také ke ztenčení nejtenčího místa rohovky 1, 3 a 6 měsíců po provedení zákroku CXL. U jiných parametrů nebyly prokázány statisticky významné změny. Získané výsledky se z části shodují s výsledky jiných publikovaných prací [58, 59, 60]. Z toho vyplývá, že technika ke zpevnění rohovky CXL neslouží ke korekci refrakční vady vzniklé keratokonem, ale může měnit strukturu rohovky.

Použitá literatura

- [1] CORBETT Melanie, ROSEN Emanuel, O'BRART David. *Corneal Topography Principles and Applications*. BMJ Books 1999, ISBN 0-7279-1068-X
- [2] ČIHÁK, Radomír. *Anatomie 3*, 1.vydání. Praha: Grada Publishing, 1997. ISBN 80-7169-140-2
- [3] KUČHYNKA, Pavel a kol. *Oční lékařství*, 1.vydání. Praha: Grada Publishing, 2007. ISBN 978-80-247-1163-8
- [4] RUTRLE, Miloš. *Brýlová optika*. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1993, ISBN 80-7013-145-4
- [5] WANG, Ming. *Irregular Astigmatism Diagnosis and Treatment*. Slack Incorporated 2008, ISBN 978-1-55642-839-5
- [6] http://www.kst.cz/web/?page_id=2807
- [7] VAVERKA, Jan. *CXL v obraze konfokální mikroskopie u pacientů s keratokonem: diplomová práce*. Brno: Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, 2011.
- [8] <http://keratokonus.webnode.cz/anatomie-a-fyziologie/>
- [9] <http://img.medscape.com/fullsize/migrated/575/573/eop575573/>
- [10] http://www.4oci.cz/suche-oko_4c615
- [11] http://mydryeyes.com/what_is_a_healthy_tear_film.cfm
- [12] <http://lwigalelab.wordpress.com/the-research/corneal-innervation/>
- [13] <http://www.keratoconus.com/5.html>
- [14] <http://www.lexum.cz/files/lexum-02-2011.pdf>
- [15] <http://lwigalelab.wordpress.com/the-research/>
- [16] [http://eyesurgerycostarica.com/Crosslinking-\(keratokonus-patients\).html#cite_note-puco-0](http://eyesurgerycostarica.com/Crosslinking-(keratokonus-patients).html#cite_note-puco-0)
- [17] BRŮNOVÁ Blanka. *Příčiny keratokonu, 1. část*. Česká oční optika, roč. 53, 2012, č. 3, str. 18 – 21, ISSN 1211-233X
- [18] BRŮNOVÁ Blanka. *Příčiny keratokonu, 2. část*. Česká oční optika, roč. 53, 2012, č. 4, str. 14 – 17, ISSN 1211-233X
- [19] <http://www.slideshare.net/hmirzaeee/keratoconus-presentation>
- [20] <http://www.videnie.sk/choroby-oka/keratokonus/102-prejavy>
- [21] <http://emedicine.medscape.com/article/1196836-overview#aw2aab6b3>
- [22] <http://www.pacificu.edu/optometry/ce/courses/15167/etiologypg2.cfm#Corneal>

- [23] <http://ebm.rsmjournals.com/content/226/7/653.full>
- [24] <http://www.theeyeglassfactory.com/Keratoconus.html>
- [25] <http://keratoconusinfo.wordpress.com/corneal-hydrops/>
- [26] <http://eyedolatry.blogspot.cz/2012/08/the-patients-guide-to-keratoconus.html>
- [27] <http://www.optometricmanagement.com/articleviewer.aspx?articleid=71420>
- [28] PETROVÁ Sylvie, BENEŠ Pavel. *Jednodušší vyšetření keratokonu*. Česká oční optika, roč. 53, 2012, č. 2, str. 36 - 37, ISSN 1211-233X
- [29] <http://www.pentacam.com/sites/messsprinzip.php>
- [30] ROZSÍVAL, Pavel. *Oční lékařství*, 1. vydání. Galén, 2006, ISBN 80-7262-404-0
- [31] HLOŽÁNEK, Martin. *Přístrojová technika v oftalmologii*. Praha: ART et FACT, 2006, ISBN 80-902160-9-9
- [32] <http://www.clspectrum.com/articleviewer.aspx?articleid=105191>
- [33] http://www.oculus.de/cz/sites/detail_ger.php?page=405
- [34] SINJAB, Mazen. *Quick Guide to the Management of Keratoconus*. Berlin: Springer-Verlag, 2012, ISBN 978-3-642-21839-2
- [35] KLEMENSOVÁ, Regina. *Analýza rohovky - výukové materiály k předmětu Analýza rohovky*, Katedra optiky PřF UP v Olomouci, Olomouc, 2012
- [36] <http://www.mivision.com.au/strengthening-keratoconus-management/>
- [37] http://augen.uniklinikum-dresden.de/pdf_dateien/vortraege/Behandlung_des_Keratokonius.pdf
- [38] <http://www.augenoperation.de/index.php/keraengl.html>
- [39] LOHRENGEL, Silke. *Keratoconus - výukové materiály*, Katedra optiky PřF UP v Olomouci, Olomouc, 2011
- [40] <http://www.lensdesign.ca/orbscan.htm>
- [41] EFRON, Nathan. *Contact lens practice*, 2. vydání. Elsevier 2010, ISBN 978-0-7506-8869-7
- [42] <http://www.kerasoftic.com/en/eye-care-professional>
- [43] MUSILOVÁ, Lenka. *Úvod do pevných KČ - výukové materiály*, Katedra optiky PřF UP v Olomouci, Olomouc, 2009
- [44] PLUHÁČEK, František. *Měření a analýza parametrů rohovky - výukové materiály*, Katedra optiky PřF UP v Olomouci, Olomouc, 2010
- [45] <http://thesclerallenscenter.com/services/>
- [46] <http://www.centrooftalmologicocostarica.com/crosslinking-%28keratokonus-patients%29.html#!eye-sugeries-english/c16p7>

- [47] PERLOVÁ, Lenka. *Změny tvaru rohovky v důsledku CCL, včetně změny aberací vyšších řádů: diplomová práce*. Brno: Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, 2011
- [48] RABINOWITZ, Yaron. *Collagen-Cros Linking. What you should know about this potential new treatment for keratoconus and ectasia*. Ophthalmology management, 2009
- [49] <http://www.marketownoptical.com.au/keratoconus.html>
- [50] *Informace pro pacienty – Léčba keratokonu metodou CCL*. Evropská oční klinika LEXUM, Ostrava 2012
- [51] <http://www.ocxls.org/about/history-of-cxl>
- [52] <http://www.cross-linking.it/testo.php?t=130953113290625>
- [53] VAVERKA, Jan. *Keratokonius – možnosti korekce a léčby: bakalářská práce*. Brno: Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, 2009
- [54] LEVIN Leonard A., NILSSON Siv F.E., VER HOEVE James, WU Samuel M., KAUFMAN Paul L., ALM Albert. *Adler's physiology of the eye*, 11. vydání, Elsevier 2011, ISBN 978-0-323-05714-1
- [55] AMBRÓSIO, Renato. *Improvements made in diagnosis, treatment of early keratoconus*. Ocular surgery news, U.S. Edition, 2011
- [56] http://www.mediphacos.com/br/publicacoes/icrs_plus_crosslinking.pdf
- [57] <http://www.videni.cz/nemoci-oci/keratokonus/44-lecba-keratokonu>
- [58] GREENSTEIN Steven, SHAH Vinnie, FRY Kristen, HERSH Peter. *Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results*. Journal of Cataract & Refractive Surgery, Vol. 37, 2011
- [59] HERSH Peter, GREENSTEIN Steven, FRY Kristen. *Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results*. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 2011, pp. 149–160
- [60] ABBONDANZA Marco, ABDOLRAHIMZADEH Barmak, ZUPPARDO Mauro. *Refractive Changes Following CXL*. Journal of Cataract & Refractive Surgery Today, August 2009