

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové

Doktorský studijní program
Oční lékařství

**Implantace umělých rohovek AlphaCor a KeraKlear u pacientů s těžkým
postižením rohovky: dlouhodobé výsledky.**

**Implantation of artificial corneas AlphaCor and KeraKlear in patients with
severe corneal disorder: long-term outcomes.**

MUDr. Mariya Burova

Školitel: prof.MUDr. Naďa Jirásková, Ph.D.

Hradec Králové, 2013

Obhajoba dne:

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové, 17.7.2013**Mariya Burova**

Poděkování:

Děkuji prof.MUDr. Pavlu Rozsívalovi, CSc., FEBO, přednostovi Oční kliniky Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, za možnost absolvovat doktorské studium, za jeho odborné vedení a podporu ve studiu.

Děkuji mé školitelce prof.MUDr. Nadě Jiráskové, Ph.D. za pomoc při výběru tématu této práce, za trpělivost, vstřícnost, odborné vedení, cenné rady a podporu v průběhu studia.

Děkuji všem mojim kolegům, kteří mě při přípravě této práce jakkoli podpořili odborně, intelektuálně či morálně.

Rovněž chci poděkovat své rodině za podporu, trpělivost a pochopení, kterých bylo zapotřebí při zpracovávání této práce.

V Hradci Králové, dne 17.7.2013

Mariya Burova.

Seznam použitých zkratk

| | |
|---------------------|---|
| ACAID | anterior chamber aquired immunodeviation |
| ALK | anterior lamellar keratoplasty |
| ASCRS | American Society of Cataract and Refractive Surgery |
| CE | Conformité Européenne (European Conformity) |
| D | dioptrie |
| DALK | deep anterior lamellar keratoplasty |
| DLEK | deep lamellar endothelial keratoplasty |
| DMEK | Descemet membrane endothelial keratoplasty |
| DSAEK | Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty |
| DSEK | Descemet's stripping endothelial keratoplasty |
| e-PTFE | lehčený (expanded) polytetrafluorethylen |
| FDA | Food and Drug Administration |
| HSV | Herpes Simplex Virus |
| IPN | interpenetrating polymer network |
| Kpro | keratorpotéza |
| LK | lamelární keratoplastika |
| MALK | mid anterior lamellar keratoplasty |
| mm | milimetr |
| NKZO | nejlépe korigovaná zraková ostrost |
| OOKP | Osteo-Odonto-Keratoprotéza |
| PHEMA | poly-2-hydroxyethylmethakrylát |
| PK | perforující keratoplastika |
| PKIOČ | předněkomorová umělá nitrooční čočka |
| PLK | posterior lamellar keratoplasty |
| PMMA | polymethylmethakrylát |
| PPV | pars plana vitrektomie |
| RPM | retroprostetická membrána |
| SALK | superficial anterior lamellar keratoplasty |
| TALK | total anterior lamellar keratoplasty |
| WHO | World Health Organization |
| ZKIOČ | zadněkomorová umělá nitrooční čočka |
| ZO | zraková ostrost |

Obsah

| | | |
|--------|---|----|
| 1. | Úvod do problematiky..... | 7 |
| 1.1. | Rohovka..... | 7 |
| 1.1.1. | Vývoj rohovky..... | 7 |
| 1.1.2. | Anatomie rohovky..... | 8 |
| 1.1.3. | Inervace rohovky..... | 10 |
| 1.1.4. | Výživa rohovky..... | 10 |
| 1.2. | Příčiny rohovkové slepoty..... | 10 |
| 1.3. | Transplantace rohovky..... | 11 |
| 1.3.1. | Historie transplantace rohovky..... | 11 |
| 1.3.2. | Klasifikace transplantace rohovky..... | 12 |
| 1.4. | Umělá rohovka..... | 14 |
| 1.4.1. | Historie implantace umělé rohovky..... | 14 |
| 1.4.2. | Typy keratoprotéz..... | 15 |
| 1.4.3. | Možné komplikace implantace umělé rohovky..... | 20 |
| 1.5. | Umělá rohovka AlphaCor..... | 20 |
| 1.5.1. | Základní charakteristiky implantátu..... | 21 |
| 1.5.2. | Indikace a kontraindikace implantace keratoprotézy AlphaCor..... | 22 |
| 1.5.3. | Chirurgická technika..... | 23 |
| 1.5.4. | Pooperační péče..... | 24 |
| 1.5.5. | Komplikace implantace AlphaCor..... | 25 |
| 1.6. | Umělá rohovka KeraKlear..... | 25 |
| 1.6.1. | Základní charakteristiky implantátu..... | 26 |
| 1.6.2. | Indikace a kontraindikace k implantaci umělé rohovky KeraKlear..... | 26 |
| 1.6.3. | Chirurgický postup při implantaci KeraKlear..... | 27 |
| 1.6.4. | Pooperační péče..... | 28 |
| 1.6.5. | Komplikace operace implantace KeraKlear..... | 28 |
| 2. | Cíle disertační práce..... | 29 |
| 3. | Keratoprotéza AlphaCor : soubor a použitá metodika..... | 30 |
| 3.1. | Charakteristika souboru..... | 30 |
| 3.2. | Metodika..... | 32 |
| 3.2.1. | Předoperační vyšetřování a péče..... | 32 |
| 3.2.2. | Operační průběh a pooperační péče..... | 33 |
| 3.2.3. | Pooperační vyšetřování pacientů..... | 34 |

| | | |
|--------|---|----|
| 4. | Vlastní výsledky implantace umělé rohovky AlphaCor..... | 35 |
| 4.1. | Nejlépe korigovaná zraková ostrost..... | 35 |
| 4.2. | Pooperační komplikace a jejich řešení..... | 35 |
| 4.2.1. | Dehiscence rohovkové tkáně hostitele kolem keratoprotézy..... | 35 |
| 4.2.2. | Vznik depozit na optické části umělé rohovky AlphaCor..... | 38 |
| 4.2.3. | Retroprostetická membrána..... | 39 |
| 4.2.4. | Glaukom..... | 39 |
| 4.2.5. | Komplikace nesouvisející s keratoprotézou AlphaCor..... | 39 |
| 4.3. | Sledovací doba pacientů a doba udržení AlphaCor in situ..... | 41 |
| 5. | Keratoprotéza KeraKlear: soubor a použitá metodika..... | 43 |
| 5.1. | Charakteristika souboru..... | 43 |
| 5.2. | Metodika..... | 44 |
| 5.2.1. | Předoperační vyšetřování a péče..... | 44 |
| 5.2.2. | Operační průběh a pooperační péče..... | 45 |
| 5.2.3. | Pooperační vyšetřování pacientů..... | 45 |
| 6. | Vlastní výsledky implantace umělé rohovky KeraKlear..... | 47 |
| 6.1. | Nejlépe korigovaná zraková ostrost..... | 47 |
| 6.2. | Pooperační komplikace a jejich řešení..... | 47 |
| 6.3. | Sledovací doba pacientů a doba udržení umělé rohovky KeraKlear in situ..... | 48 |
| 7. | Diskuse..... | 49 |
| 8. | Závěr..... | 52 |
| 9. | Literatura..... | 53 |

1. Úvod do problematiky.

Onemocnění postihující rohovku jsou jednou z hlavních příčin slepoty na celém světě. Podle světové zdravotnické organizace (WHO; Geneva, Switzerland) trpí bilaterální slepotou 45 milionů lidí. Z toho u 6 až 8 milionů lidí způsobuje slepotu těžké postižení rohovky [1,2]. Incidence slepoty způsobené onemocněním rohovky je dána mnoha faktory, zejména existencí oftalmologické péče a jejími standardy [3,4].

Zlepšení zrakových funkcí u pacientů se zákaly rohovky je možné pouze chirurgicky. Transplantace dárcovské rohovky sice může vrátit pacientovi zrak, vždy však hrozí riziko rejekce dárcovského štěpu. Toto riziko je větší u následujících stavů: těžké poleptání rohovky, oční jizevnatý pemfigoid, Moorenův vřed, Stevensův-Johnsonův syndrom, herpetická keratitida, trauma a těžký syndrom suchého oka a samozřejmě po opakovaných neúspěšných keratoplastikách [5]. U některých pacientů je riziko odloučení dárcovského štěpu tak velké (95%), že jedinou nadějí na zlepšení zrakových funkcí je implantace umělé rohovky [6].

1.1. Rohovka.

Rohovka je transparentní avaskulární tkáň, která tvoří přední část povrchu oční koule (tunica fibrosa oculi). Rohovka má optickou mohutnost přibližně 43 dioptrií a je nejdůležitějším refrakčním prostředím. Průměr rohovky je 11,5 mm vertikálně a 12 mm horizontálně. Tloušťka centrální části rohovky je 560 μm , periferní část rohovky dosahuje tloušťky 650 - 1000 μm . Směrem k limbu se rohovka oplošťuje, centrální meridián je většinou silněji zakřiven, což odpovídá fyziologickému rohovkovému astigmatismu. Slzný film hraje důležitou roli v ochraně povrchu rohovky [7,8].

1.1.1. Vývoj rohovky.

Po delaminaci čočkového váčku od povrchového ektodermu pokračuje růst přední části očního pohárku. Povrchový ektoderm představuje dobrý materiál pro epitel rohovky a jeho sekrece tvoří hrubou matrix budoucího stromatu. Tento acelulární materiál produkuje kolagenové fibrily, glykosaminoglykany a kyselina hyaluronová. Buňky neurální lišty migrující mezi rohovkový epitel a delaminovaný čočkový váček se stávající mění v keratocyty a produkují stroma.

Prostor přední komory se prohlubuje růstem očního pohárku dopředu a vnořováním čočky hlouběji. Vaskularizovaná pupilární membrána vznikající z vnitřní vrstvy mezenchymu ohraničuje zadní část přední komory. V centru této membrány vzniká zornice, zatímco periferní část pupilární membrány je základem pro stroma duhovky. Ze zevní vrstvy mezenchymu postupně vznikají Bowmannova membrána, stroma a endotel rohovky.

Základní složku primárního stromatu rohovky tvoří kolagen I a II secernovaný mezenchymálními buňkami. Do primárního stromatu migrují kapilární endoteliální buňky i mezenchymální buňky produkující kyselinu hyaluronovou a hyaluronidasu, které způsobují nejprve zduření, posléze retrakci stromatu, čímž rohovka získává správný tvar, denzitu a transparentnost [9,10].

1.1.2. Anatomie rohovky.

Rohovka se skládá z pěti základních vrstev: epitelu, Bowmanovy membrány, stromatu, Descemetové membrány a endotelu (obr.1).

- Rohovkový epitel je skvamózní nekeratinizující epitel tvořený 5-7 vrstvami buněk, které jsou navzájem spojeny desmozomy. Vrstva cylindrických buněk nasedá na bazální membránu. Nad ní jsou dvě až tři vrstvy buněk polygonálních a přibližně tři vrstvy buněk skvamózních. Povrch epitelu tvoří mikrokilky umožňující přilnutí mucinu, vnitřní vrstvy slzného filmu [8]. Kromě popsaných elementů obsahuje rohovkový epitel i relativně velké množství imunokompetentních buněk, které hrají důležitou roli v takových procesech jako hojení rány, rejekce transplantátu apod. Důležitou roli v imunologické odpovědi oka na rohovkový transplantát mají dendritické Langerhansovy buňky, které jsou přítomné v periférii rohovky [11-15].

Tloušťka rohovkového epitelu je 50-60 μm . Rohovkový epitel má vysokou regenerační kapacitu, obnovuje se v průměru každých 7 dní.

- Bowmannova membrána je tenká (8-12 μm) transparentní vrstva bez regenerační aktivity. Tato membrána je složena z náhodně uspořádaných kolagenních vláken typu I, III, V a VI a je umístěna mezi bazální membránou rohovkového epitelu a stromatem [16].
- Stroma (substantia propria) představuje přibližně 90% tloušťky rohovky. Skládá se z vláken kolagenu (zejména typu I, ale i typu III, V, VI) velmi pravidelného uspořádání. Toto uspořádání je důležité pro uchování průhlednosti rohovky. Kolagenní vlákna jsou obklopena extracelulární matrix (glykosaminoglykany a proteoglykany). Mezi kolagenními vlákny jsou uloženy keratocyty. Jsou to velmi ploché buňky hvězdicovitého

tvary, které spolu komunikují množstvím výběžků a mezibuněčnými komplexy. Další komponentou jsou nervová vlákna (stromální nervový plexus), makrofágy a příležitostně i bílé krvinky. Rohovkové stroma za normálních okolností neobsahuje ani krevní ani lymfatické cévy [8,15,16].

- Descemetova membrána leží mezi stromatem a endotelem rohovky. Tato membrána je silná 8-12 μm a patří mezi nejpevnější bazální membrány v lidském těle. Je složena z vláken kolagenu typu IV, VII a VIII a je produkována endotelem rohovky [15,16].
- Rohovkový endotel je tvořen jednou vrstvou hexagonálních buněk, jejichž intercelulární spoje brání průniku komorové vody do stromatu rohovky, avšak umožňují transport důležitých látek. Insuficience těchto buněk může vyústit v rohovkový edém, který snižuje transparentnost. Endotelové buňky mají velmi malou regenerační schopnost. Při narození se jejich počet pohybuje okolo 4000 buněk/ mm^2 , během života tento počet klesá a ve stáří se pohybuje okolo 2000 buněk/ mm^2 [16]. Defekty endotelu jsou uzavírány migrací a zvětšováním velikosti stávajících buněk [8]. Za kritickou hodnotu pro udržení transparency rohovky se považuje 600 buněk/ mm^2 [17].

1. slzný film

2. epitel

- 2a - povrchové buňky
- 2b - kubické buňky
- 2c - bazální cylindrické buňky

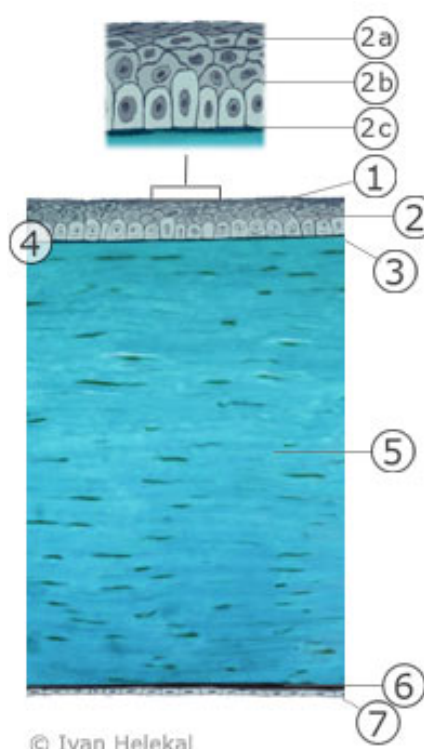
3. bazální membrána

4. Bowmanova vrstva

5. stroma

6. Descemetova membrána

7. endotel



© Ivan Helekal

Obr.1. Struktura rohovky.

1.1.3. Inervace rohovky.

Rohovka má ze všech tkání v těle největší počet senzitivních nervových zakončení na mm². Rohovka je senzitivně inervovaná z první větve n.trigeminus větvemi n.opthalmicus, n.nasociliaris a nn.ciliares breves. Má též sympatickou inervaci z ganglion cervicale superior. Při průchodu oblastí limbu nervy ztrácejí myelinovou pochvu. Poškození rohovkového epitelu způsobí intenzivní bolest, která je následována reflexním slzením a neovladatelným sevřením víček [8].

1.1.4. Výživa rohovky.

Rohovka je avaskulární tkáň s velmi pomalým metabolismem. Kyslík a výživné metabolity (glukóza a aminokyseliny) přijímá difuzí z kapilár při limbu, difuzí a aktivním transportem z komorové tekutiny a difuzí z prekorneálního slzného filmu [8]. Za hlavní zdroj výživy je považována komorová voda (asi 90%). Největší část energie potřebné k zabezpečení buněčné funkce spotřebovává sodíko-draslíková pumpa, která udržuje vysokou koncentraci draslíku a nízkou koncentraci sodíku uvnitř buněk. Tímto způsobem je regulován objem buněk, stejně tak příjem glukózy, aminokyselin a dalších metabolitů.

1.2. Příčiny rohovkové slepoty.

Tzv. rohovková slepota je poměrně častým jevem v rozvojových zemích. Podle údajů Světové zdravotnické organizace (WHO) z roku 2002 oboustranná slepota z důvodů zkalení rohovky postihuje přibližně 1,9 milionů lidí (5,1% celkového počtu nemocných postižených oboustrannou slepotou). V zemích třetího světa jsou příčinou rohovkové slepoty i onemocnění, která jsou v oblastech s dobrou oftalmologickou péčí dobře léčitelná, ať již farmakologicky či chirurgicky. K nejčastějším příčinám patří infekční keratitidy (bakteriální, virové a mykotické keratitidy, trachom, onchocerkóza, lepra a ophthalmia neonatorum). Časté jsou však i nutriční příčiny rohovkové slepoty (těžký syndrom suchého oka včetně xeroftalmie způsobené nedostatkem vitamínu A). Rovněž pokročilá stadia rohovkových degenerací či dystrofií mohou způsobit slepotu [18].

V rozvinutých zemích je léčba rohovkových onemocnění na vysoké úrovni a stále se zlepšuje. Přesto jsou onemocnění, která mohou působit výrazný pokles či ztrátu zraku navzdory

nejmodernější léčbě (recidivující herpetické keratitidy, těžké poleptání, Steven's Johnsonův syndrom či oční jizevnatý pemphigoid).

1.3. Transplantace rohovky.

Transplantace rohovky (keratoplastika) je chirurgický zákrok, při němž se nemocná rohovka nahrazuje dárcovským rohovkovým štěpem.

1.3.1. Historie transplantace rohovky.

Termín „keratoplastika“ byl zaveden roku 1824 doktorem Franzem Reisingerem, který navrhoval náhradu postižené lidské rohovky rohovkou zvířete [19,20]. Do počátku 20.století je popsáno více pokusů o transplantaci rohovky s použitím xenotransplantátů (dárce a příjemce jsou jedinci dvou různých druhů). Tyto pokusy však neměly úspěch.

První úspěšnou penetrující keratoplastiku provedl 7. prosince 1905 v Olomouci prof. Eduard Zirm (přednosta očního oddělení olomoucké nemocnice, obr.2.a,b) . Vzhledem k tomu, že tato historicky velmi důležitá událost změnila podstatnou měrou další směr v operativě rohovky a navíc se odehrála na území nynější České Republiky (tehdejšího Rakouska-Uherska), má podrobnější popis své místo i v této disertační práci.

Pacient 45-letý zemědělec Alois Glogar oslepl na obě oči po poleptání louhem 15 měsíců před operací. Jako dárcovskou rohovku použil tehdy Prof. Zirm rohovku 11- letého chlapce Karla Brauera. Tento chlapec oslepl po penetrujícím poranění s nitroočním cizím tělískem v červenci roku 1905. Vzhledem k tomu, že kovové nitrooční tělísko se nepodařilo z oka vyjmout a hrozilo nebezpečí vzniku sympatické oftalmie, rozhodl se Prof. Zirm enukleovat toto slepé a potencionálně nebezpečné oko a použít jeho rohovku jako štěpu k transplantaci rohovek Glogara. Transplantace byla provedena v hluboké celkové anestezii, obě oči byly transplantovány v jedné době. Oba rohovkové štěpy připravil prof. Zirm z jedné dárcovské rohovky. Rohovkový štěp o průměru 5 mm z periferie dárcovské rohovky použil pro pravé oko příjemce a terč o stejné velikosti vytrepanovaný z centrální části dárcovské rohovky pro levé oko pacienta. Přestože se rohovkový štěp v pravém oku odhojil a musel být záhy odstraněn, levý transplantát zůstal čirý. Zraková ostrost levého oka se zlepšila na 3/20 s korekcí +5 sférických dioptrií a do blízka byl pacient schopen číst Jaegrovu tabulky č. 16. [21,22].



Obr.2 a, b.: prof.Eduard Zirm.

Ve svých publikacích prof.Zirm pojmenoval několik hlavních zásad nezbytných k úspěchu transplantace: striktní použití lidské rohovky jako transplantátu, důkladná anestezie a přísné dodržování pravidel antiseptiky [19]. V roce 1920 doktor Anton Elschning (Praha) zveřejnil svoji sérii perforujících keratoplastik. Tento mistr rohovkové chirurgie během svého života provedl přes 180 keratoplastik, z nichž 22% operací bylo úspěšných [23].

K pokroku v transplantologii rohovek výrazně přispěl ruský oftalmolog profesor V.P.Filatov. Jeho největším úspěchem byla v roce 1931 provedená náhrada postižené rohovky za rohovku získanou od zemřelého dárce. Tak prof.Filatov významně ovlivnil dostupnost této operace [24,25].

Další velmi důležitou osobou v oblasti rohovkové chirurgie byl Ramon Castroviejo, který zavedl nové techniky operace a celou řadu speciálních nástrojů [25,26].

První oční tkáňová banka byla založena R.Townley Patonem v New Yorku v r.1945.

Vzhledem k prohloubení znalostí z anatomie a fyziologie rohovky, imunologie transplantace, technickému vylepšení operačních mikroskopů a instrumentaria se keratoplastika stala běžným chirurgickým výkonem v oftalmologii.

1.3.2. Klasifikace transplantace rohovky.

Podle typu transplantátu rozlišujeme keratoplastiku perforující a lamelární.

Perforující keratoplastika (PK) spočívá v odstranění postižené rohovky v celé tloušťce a náhradě rohovkou dárce. Operace se provádí kruhovým trepanem o různé velikosti, jímž je vytrepanována dárcovská a i příjemcova rohovka. Velikost trepanu je volena dle velikosti patologické léze na rohovce (3-10 mm) . Dárcovský terč se našije na mateřskou rohovku

neresorbovatelným atraumatickým stehem (nylon 10.0) pokračující suturou nebo jednotlivými stehy [27,28].

Lamelární keratoplastika (LK) je transplantací rohovky, u níž není nahrazena rohovka v plně tloušťce jako u perforující keratoplastiky, ale jsou nahrazeny pouze určité vrstvy rohovky. Lamelární keratoplastiku rozdělujeme na přední a zadní podle vrstev, které potřebujeme nahradit dárcovskou tkání. Při přední lamelární keratoplastice (anterior lamellar keratoplasty - ALK) se chirurgicky nahrazuje různé množství rohovkové tkáně s ponecháním Descemetovy membrány a endotelu příjemce. Dle tloušťky nahrazeného stromatu lze přední lamelární keratoplastiku dále dělit na povrchovou (superficial anterior lamellar keratoplasty - SALK), střední (mid anterior lamellar keratoplasty - MALK), hlubokou (deep anterior lamellar keratoplasty - DALK) a úplnou (total anterior lamellar keratoplasty - TALK) [29,30].

Jako zadní lamelární keratoplastiku (posterior lamellar keratoplasty - PLK) v současné době označujeme všechny lamelární transplantace, při nichž je nahrazena Descemetova membrána a endotel, a to s nebo bez přilehlé části stromatu [30].

Dnes existují tři typy zadních lamelárních keratoplastik. Hluboká lamelární endoteliální keratoplastika (DLEK – deep lamellar endothelial keratoplasty) spočívá v odstranění zadního stromatu spolu s postiženým endotelem pomocí intrastromálních trepanů a vpravení dárcovské lamely (část zadního stromatu, Descemetova membrána a zdravý endotel) do přední komory, kde je fixována pouze tlakem bubliny vzduchu. Další formou endoteliální transplantace je DSEK (Descemet's stripping endothelial keratoplasty), kde je Descemetova membrána odstraněna z příjemcovy rohovky a nahrazena dárcovskou tkání (částí zadního stromatu rohovky s Descemetovou membránou a endotelem). Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) je modifikací DSEK, při které je dárcovská tkáň připravená pomocí speciálního mikrokeratomu a arteficiální přední komory [31,32]. Nejnovější metodu zadní lamelární keratoplastiky přináší technika DMEK (Descemet membrane endothelial keratoplasty) – transplantace Descemetovy membrány s endotelem (bez stromatu) [33]. Samotná Descemetova membrána s endotelem je velmi tenká a fragilní, proto je provedení této operace velmi obtížné. Z tohoto důvodu byla vyvinuta technika transplantace Descemetovy membrány se stromálním lemem (DMEK-S). Centrální část lamely je tvořena pouze z Descemetovy membrány a endotelu a na ni navazuje úzký kruhovitý lem tvořený také hlubokými vrstvami stromatu [34,35].

Výhodami přední lamelární keratoplastiky jsou rychlejší rehabilitace, minimalizace rizika nitroočního poškození a endoteliální rejekce štěpu. Nevýhodami této operace jsou případné reziduální opacity v hlubokých vrstvách stromatu, opacity mezi lamelou a příjemcovou tkání a jednoznačně náročnější operační technika.

Zadní lamelární keratoplastika ve srovnání s perforující keratoplastikou má minimální vliv na astigmatismus a bulbus zůstává tektonicky stabilní, což výrazně snižuje riziko vzniku pooperačních komplikací. Nevýhodou je opět relativně obtížná operační technika [34].

Podle lokalizace dále rozlišujeme keratoplastiku centrální a excentrickou.

Dalším důležitým kritériem klasifikace transplantací rohovky je výše rizika vzniku rejekční reakce. Obecně lze říci, že transplantace rohovky patří mezi nejúspěšnější transplantace. Důvodem vysoké úspěšnosti je imunologická privilegovanost rohovkové tkáně, která je dána její avaskularitou, chybějící lymfatickou drenáží a nízkým počtem antigen-prezentujících buněk. Na této úspěšnosti se podílí jistou měrou tzv. ACAID fenomén (z anglického anterior chamber acquired immunodeviation), který se projevuje určitým stupněm inhibice buněčné imunity v přední komoře. Každé trauma, infekce či například opakované rohovkové chirurgické zákroky však znamenají příliv antigenů a snížení imunologické úspěšnosti transplantace rohovky. Pokud provádíme transplantaci na zjizvené vaskularizované rohovce (zejména s hlubokou vaskularizací) je riziko rejekce transplantátu vysoké (tzv. rizikové keratoplastiky)

1.4. Umělá rohovka.

Jak již bylo uvedeno, jedinou nadějí na zlepšení zrakové ostrosti u pacientů s vysokým stupněm rizika rejekce transplantátu je náhrada poškozené tkáně umělou rohovkou.

1.4.1. Historie implantace umělé rohovky.

Již víc než 200 let se vědci snaží vyvinout ideální umělou rohovku. První myšlenky náhrady postižené rohovky umělým materiálem se připisují Pellier de Quengsymu, který v roce 1789 ve svojí knize „Précis ou cours d'opérations sur la chirurgie des yeux“ navrhoval implantaci tenkého konvexního skla se stříbrnou obrubou do oka pacienta a popisoval chirurgické nástroje vhodné k tomuto výkonu. Pravděpodobně se však jednalo o teoretické pojednání, protože nejsou zanedbány případy použití této metody v praxi [36,37]. První pokusy nahradit zkalenou rohovku umělým materiálem (nejčastěji sklem) se objevily v 19. století (Nussbaum, Heusser, Hippel, Dimmer, Salzer) [36,38,39,40].

Na začátku 20. století byla provedena první úspěšná transplantace dárcovské rohovky, která vyvolala pokles zájmu oftalmologů o keratoprotézy a zvýšení zájmu o práci s dárcovskou tkání. Jakmile se však zjistilo, že ne u všech pacientů s postižením rohovky může být transplantace

dárcovské rohovky úspěšná, zájem o vyvinutí vyhovující keratoprotézy mezi vědci znovu narůstá [36]. V době druhé světové války americký oftalmolog Stone zaznamenal, že fragmenty plastů hluboce zanořené do rohovek vojáků po úrazech při vojenských zásazích byly dobře tolerovány. V roce 1947 proto Stone začal provádět první pokusy implantací umělých rohovek vyrobených z polymethylmethakrylátu (PMMA) do očí králíků. Implantáty nahrazovaly rohovku příjemce v celé tloušťce a odloučily se během dvou týdnů. Proto v roce 1949 Stone implantoval umělou rohovku intralamelárně. Tyto pokusy měly větší úspěch. Keratoprotéza byla tolerována po dobu celého jednoho roku [5,36,41].

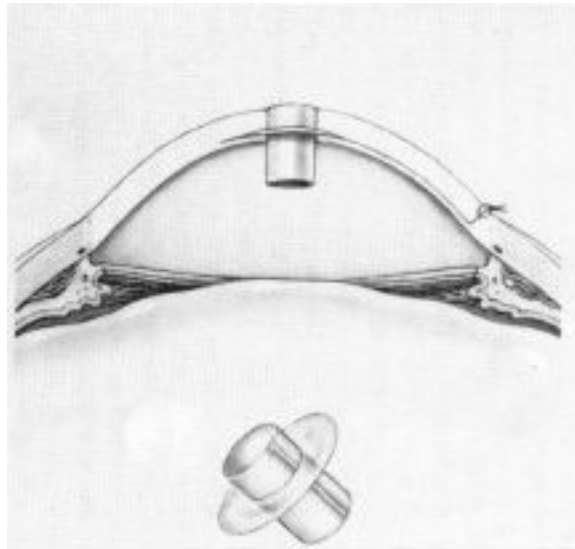
Použití PMMA jako materiálu k výrobě umělých rohovek bylo začátkem nového období v historii keratoprotéz. V tomto období se na vyvoji nových typů keratoprotéz podíleli známí oftalmologové jako Cardona, Castroviejo, Strampelli, Choyce, Girard, Vodovozov, Fyodorov, Dohlman, Pintucci, Caldwell a další. [42].

1.4.2. Typy keratoprotéz.

Standardní design umělých rohovek používaných v současné době je velice podobný designu Stoneovy keratoprotézy. U všech je centrální optická část z plastického materiálu. Způsoby fixace implantátu k rohovce příjemce se však liší.

Cardonova keratoprotéza.

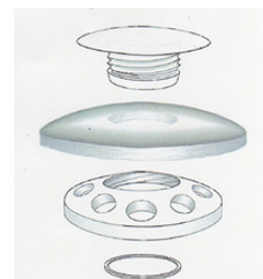
Na základě poznatku, že u perforujících implantátů dojde v brzké době k jejich vyloučení a naopak že, intralamelární implantáty zůstávají dlouhodobě tolerovány, Cardona začátkem 60. let 20. století zkonstruoval model „intralamelárně-perforující“ umělé rohovky. Tento model keratoprotézy se skládá z optického závitového cylindru a opěrného perforovaného plochého segmentu a bývá podle svého tvaru označován jako „nut and bolt“ [5,6]. Keratoprotéza se vkládá do intralamelární kapsy s následující suturou. Pro lepší fixaci Cardona používal korneální nebo sklerokorneální štěp pokrytý spojivkou. Pro vaskularizované rohovky (po chemickému poleptání nebo při očním jizevnatému pemfigoidu) Cardona, Castroviejo a DeVoe vytvořili „through-and-through“ keratoprotézu (obr.3), která se skládá z optického cylindru a plochého perforovaného opěrného segmentu (Teflon). Tento model se implantuje do otvoru v rohovce o průměru 3 mm. Na povrch implantátu se našije štěp tibiální okostice s malým centrálním otvorem, jímž projde optický cylindr. Keratoprotéza a okostice se pak přikryjí spojivkovou tkání [5,43].



Obr.3: Cardonova keratoprotéza „through-and-through“.

Dohlmanova (Bostonská) keratoprotéza.

Bostonská keratoprotéza byla vytvořena Dohlmanem v 60. letech 20. století a postupně byla zdokonalena vzhledem k ne úplně povzbudivým výsledkům implantace jejích prvních typů. Tato keratoprotéza se skládá z předního a zadního polymethylmetakrylátových (PMMA) disků. K přednímu disku je připevněna optická část ve tvaru cylindru o průměru 3,35 mm. Technika implantace spočívá v tom, že se nejprve připraví dárcovský rohovkový štěp o průměru 8,5 mm, v jehož centru se trepanuje “okénko” o průměru 3,0 mm. Do takto vytvořeného “okénka” se fixuje optický element, který spojuje přední a zadní disk. Tím je dárcovský štěp spojen s oběma disky. Pro fixaci zadního disku se používá titanový prstenec (obr.4). Dále operátor trepanuje vlastní rohovku pacienta, zároveň s tím, je-li to nutné, odstraňuje synechie, provádí operaci katarakty případně jiné nitrooční výkony. Do takto připraveného lůžka přiřívá předem vytvořený implantát, skládající se z dárcovského terče a keratoprotézy. V závěru operace je nasazena kontaktní čočka [44,45].



Obr.4: Dohlmanova Kpro.

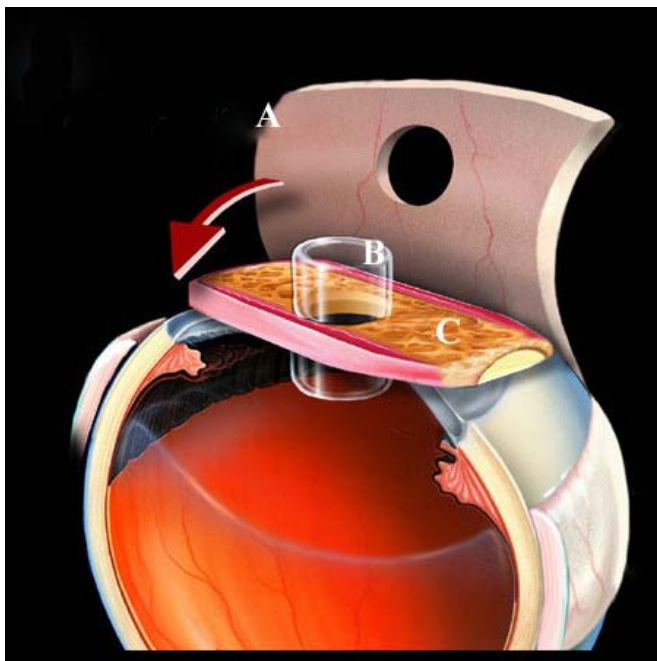
(Zdroj: http://www.rieyeinstitute.com/artificial_cornea.htm)

Osteo-Odonto-Keratoprotéza.

V 60. letech minulého století italský profesor Strampelli použil k výrobě keratoprotézy kořenovou část zubu (autologní materiál) jako opěrnou část implantátu. Vytvořil tak jeden z typů Osteo-Odonto-Keratoprotézy (OOKP), která časem byla modifikována Falcinellim – žákem profesora Strampelliho. Implantace této keratoprotézy je velice náročný výkon, proto by se měla používat pouze u zvlášť nepříznivých stavů. Osteo-Odonto-Keratoprotéza se skládá z optického PMMA cylindru, fixační části vytvořené z dentální tkáně a části bukální sliznice.

Implantace OOKP probíhá ve dvou fázích. V první fázi se pacientovi odstraní zdravý molární zub s jeho kořenem a fragmentem přilehající kosti. Ze zubu se vyřízne tenká destička, v níž se vytvoří otvor, do kterého se vloží optický cylindr. Vytvořený komplex se všívá pacientovi do tváře z vnitřní strany, což pomáhá zachovat jeho vitalitu. Zároveň se provádí povrchová keratektomie, u níž se odstraňuje rohovkový epitel, a k Bowmanově membráně se přišívá kousek bukální sliznice.

V druhé fázi (za 6-8 týdnů) se pod naříznutou bukální sliznicí vkládá transplantační komplex (OOKP), který se před tím odstraní z vnitřní strany tváře pacienta. Poté se bukální sliznice znovu přišívá na povrch komplexu. Nad optickým cylindrem se vytvoří otvor (Obr.5). Po vhojení keratoprotézy jsou možné ještě kosmetické úpravy [46,47].



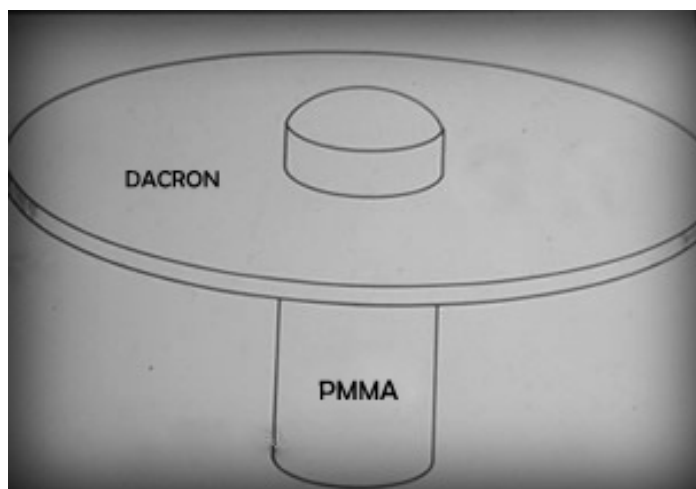
- A. bukální sliznice**
- B. optický cylindr**
- C. dentální tkáň**

2009 (c) Stephen F. Gordon

Obr.5: Druhá fáze implantace Osteo-Odonto-Keratoprotézy.

Pintucciho keratoprotéza.

V roce 1979 byla vyvinuta nová keratoprotéza, jejíž autorem byl Stefano Pintucci. Model a technika implantace umělé rohovky se od té doby neustále zlepšovaly. Její 0,6 mm tenká periferní opěrná část „skirt“ je vyrobena z Dakronu (Polyethyleneterephthalate). Tento materiál je měkký, ohebný a chemicky inertní. Periferní opěrná část keratoprotézy je spojena s optickým cylindrem vyrobeným z PMMA (Obr.6). Průměr cylindru je 4 mm. Implantace Pintucciho keratoprotézy probíhá ve dvou fázích. V první fázi se v dolním víčku (ze zevní strany) vytvoří kapsa, do níž se dává implantát. Kapsa se zašívá a implantát se tam ponechává 45 dnů ke kolonizaci dakronové opěrné části buňkami pojivové tkáně. Potom se vypreparuje štěp orální sliznice z dolního rtu, který se našívá na povrch rohovky příjemce. Druhá fáze probíhá za 45 dnů v celkové anestezii. Kolonizovaná keratoprotéza se vyjme z kapsy v dolním víčku pacienta. Štěp orální sliznice se preparuje k odhalení rohovky příjemce. Dále se v centru rohovky pomocí trepanu vytvoří otvor průměru 4 mm. Do přední komory se implantuje zadní část optického cylindru. Dakronová opěrná část se sešívá s vlastní rohovkou tak, že je opěrná část umístěna nad rohovkou. Vše je přikryto štěpem orální sliznice, v kterém se též vytvoří otvor o průměru 4 mm pro přední část optického cylindru [48,49,50].



Obr.6: Pintucciho keratoprotéza.

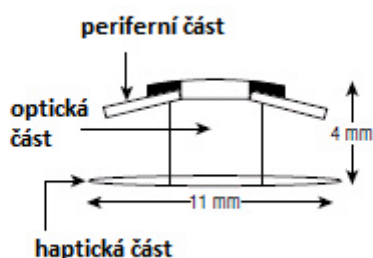
Seoul-Type keratoprotéza.

V 90. letech 20. století korejští vědci navrhli nový typ keratoprotézy – Seoul-Type Kpro. Tato umělá rohovka má též centrální optickou a periferní fixační část. Optická část je tvořena dlouhým optickým cylindrem s houbovým předním okrajem. Fixační část se skládá ze dvou komponentů. První je periferní fixační část tzv. „skirt“, určený k fixaci do rohovkové tkáně

hostitele. Druhý komponent – haptický, k fixaci do sklery. Tak se dosahuje lepší mechanická stabilita implantátu v oku.

Optický cylindr je vyroben z PMMA, jeho rozšířený okraj však je vyroben z fluorovaného silikonu. Optický cylindr má stejný průměr i délku – 4 mm. Jeho přední okraj má průměr 6mm a tloušťku 0,2 mm. Periferní fixační část („skirt“) je porézní a je vyrobena buď z lehčeného polytetrafluorethylenu (e-PTFE) nebo z polyuretanu (Obr.7). Tyto materiály se liší velikostí pórů. U e-PTFE je velikost póru 20 μ m, u polyuretanu – 40 μ m. Haptiky seoulské keratoprotézy jsou vyrobeny z polypropylenu.

Chirurgická technika implantace je následující: operatér provádí povrchovou trepanaci rohovky o průměru 6 mm se současnou 360° intralamelární disekcí zbylé rohovky, aby se vytvořila intrastromální kapsa délky 2 mm. Poté se odstraňuje čočka, provádí se sektorální iridektomie a částečná přední vitrektomie. Do oka se vkládá implantát, haptiky se přišívají ke sklěře z vnitřní strany (ab interno technique). „Skirt“ se vkládá do vytvořené korneální kapsy a přišívá se 8 jednotlivými stehy. Povrch keratoprotézy se překrývá amnionovou membránou [51,52].



Obr.7: Seoul-Type keratoprotéza.

Keratoprotéza MIKOF.

Umělá rohovka MIKOF byla vynalezena ruskými oftalmology v Moskevském komplexu oční mikrochirurgie Fyodorova. Tento implantát má dvě části: centrální tvrdý optický cylindr z PMMA (o průměru 2,5 mm) a titanový rám. Umělá rohovka MIKOF se implantuje ve dvou fázích. V první fázi se v rohovce pacienta přes limbus vytvoří intrastromální lamelární kapsa velikosti 6x8 mm. Pro preparaci rohovky se používá tunelový nůž. Do kapsy se vkládá titanový rám.

Za 3 měsíce po první fázi se provádí druhá fáze operace, během níž se trepanuje přední a zadní lamela rohovky s vytvořením „okénka“ o průměru 2,5 mm (přední) a 2,2 mm (zadní). Přes

přední otvor se do titanového rámu zašroubovává optický cylindr. Cestou pars plana vitrektomie se odstraňují duhovka, čočka a přední sklivec [53].

Keratoprotézy AlphaCor a KeraKlear budou popsány v samostatných kapitolách.

1.4.3. Možné komplikace implantace umělé rohovky.

Navzdory velké snaze v vytvoření dokonalé umělé rohovky, dnes taková zatím neexistuje. Implantace keratoprotézy selhávají hlavně kvůli pooperačním komplikacím.

Nejzávažnější pooperační komplikací je vyloučení (extruze) keratoprotézy, kterému obvykle předchází pozvolná dehiscence a následující ztráta tkáně hostitele kolem implantátu („tissue melting“), dislokace keratoprotézy s prosakováním komorové tekutiny. Vznik retroprostetické membrány (RPM) je častou komplikací implantace umělé rohovky. Přesná etiologie a patogeneze retroprostetické membrány není dosud objasněna. Předpokládá se, že vznik RPM může vyvolat buď nedostatečné uzavření rány nebo imunologická odpověď příjemce na cizorodý materiál. Zahuštění a kontrakce retroprostetické membrány může způsobit zvýšení tlaku na keratoprotézu a její vyloučení. Implantace umělé rohovky může být rovněž komplikována vznikem nitrooční infekce. Dalšími komplikacemi implantace umělé rohovky jsou glaukom, amoce sítnice, nitrooční krvácení, katarakta a ukládání depozit do optické části keratoprotézy. Pacienti mají často glaukom již před implantací umělé rohovky a stav se po implantaci keratoprotézy ještě zhoršuje. Pokročilá glaukomová optikopatie je jednou z hlavních příčin ztráty zraku oka s implantovanou keratoprotézou [6,36].

1.5. Umělá rohovka AlphaCor.

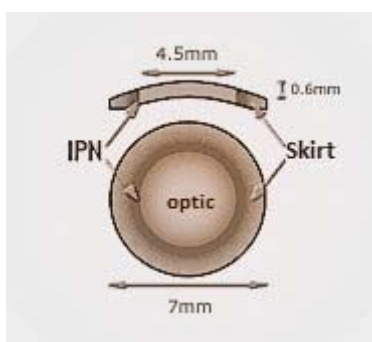
V roce 1990 vědecký tým profesora Chirily (Lions Eye Institute of Western Australia) vyvinul nový model keratoprotézy vyrobené z polymerního materiálu poly-2-hydroxyethylmethakrylátu (PHEMA) [36]. Charakteristické vlastnosti tohoto polymeru mohou být modifikovány změnami obsahu vody a činidel ovlivňujících počátek a průběh procesu polymerizace. Při polymerizaci v prostředí s obsahem více než 45% vody vzniká opákní, heterogenní, makroporézní, houbovitý PHEMA polymer. Při polymerizaci s významně nižším obsahem vody vzniká neporézní či mikroporézní transparentní polymer. Z těchto důvodů je PHEMA velmi vhodný pro výrobu keratoprotéz, protože umožňuje zhotovit implantát obsahující jak centrální optickou

transparentní část, tak periferní porézní neprůhlednou část z materiálu stejného chemického složení. Navíc transparentní PHEMA hydrogel má podobné refrakční vlastnosti jako rohovka. Implantáty z tohoto polymeru prokázaly dobrou biokompatibilitu in vitro i u pokusných zvířat [6,54,55,56].

Umělá rohovka AlphaCor je zdokonalenou variantou Chirilovy keratoprotézy. Výzkum tohoto implantátu probíhá od roku 1998. V roce 2002 získala keratoprotéza AlphaCor FDA (Food and Drug Administration, USA) certifikát. Tuto keratoprotézu je rovněž možno používat v zemích Evropské unie, protože má i CE (European Conformity) certifikát.

1.5.1. Základní charakteristiky implantátu.

Jedná se o disk o průměru 7,0 mm vyrobený z PHEMA. Jeho tloušťka je 0,6 mm. Centrální mikroporézní část disku (core) je transparentní a plní optickou funkci. Průměr centrální části je 4,5 mm. Periferní část disku (skirt) je neprůhledná, porézní, bíle zbarvená a slouží k fixaci implantátu do lůžka hostitele procesem tzv. biointegrace (obr.8). Tento proces je charakterizován kolonizací makroporů aktivními fibroblasty a vrůstáním cévních kapilár. Obě oblasti (core i skirt) jsou propojeny speciální zónou vytvořenou vzájemnou penetrací polymerů (interpenetrating polymer network IPN).



Obr.8: design keratoprotézy AlphaCor.

Umělá rohovka AlphaCor je ohebná a tvar má podobný dárcovské rohovce. Nepřítomnost neohebných komponent minimalizuje mechanické napětí a umožňuje měření nitroočního tlaku.

Existují dvě varianty keratoprotézy AlphaCor: AlphaCor-A má optickou mohutnost přibližně +58 dioptrií (D) a používá se u afakických očí, AlphaCor-P má optickou mohutnost přibližně +42 D a používá se u fakických či pseudofakických očí [6,25].

1.5.2. Indikace a kontraindikace implantace keratoprotézy AlphaCor.

Výběr vhodných pacientů k implantaci AlphaCor je spolu s precizně provedenou operací rozhodujícím faktorem úspěchu implantace.

Jsou dobře identifikovány faktory predikující, kdy náhrada poškozené rohovky dárcovským štěpem nebude úspěšná. Mezi nimi jsou hlavně hluboká vaskularizace rohovky příjemce v několika kvadrantech a stav po opakovaných neúspěšných perforujících keratoplastikách. A právě tito nemocní jsou vhodnými kandidáty na implantaci umělé rohovky AlphaCor.

Zraková ostrost (ZO) postiženého oka by měla být v rozmezí 20/200 (0,1) – projekce světla.

Pacienti, u kterých zvažujeme implantaci AlphaCor, by měli mít dobrou funkci víček a dostatečnou produkci slz.

U pacientů s preexistujícím glaukomem je nutno kompenzovat nitrooční tlak před implantací umělé rohovky.

Kandidáti na operaci by měli mít funkční sítnici. K vyloučení odchlípení sítnice se pacientům provádí ultrazvukové B-scan vyšetření.

U pacientů po opakovaných penetrujících keratoplastikách se dodržuje odstup od poslední penetrující keratoplastiky minimálně 12 měsíců, protože neúplně zahojená operační rána komplikuje vytvoření lamelární kapsy v rohovce při implantaci AlphaCor.

U pacientů s komplikovanou kataraktou se doporučuje provést extrakci katarakty před implantací keratoprotézy, případně ji lze provést v první fázi implantace.

Implantace AlphaCor je kontraindikována u akutních či chronicky probíhajících zánětlivých procesech, při těžkém syndromu suchého oka, u dětí a mladistvých do 18 let, u pacientů neschopných dodržovat pooperační léčebný režim a docházet na pravidelné kontroly a u nemocných s prokázaným postižením zadního segmentu oka.

Též se nedoporučuje provádět implantaci AlphaCor u pacientů, jejichž stav neumožňuje celkovou anestezii trávající 1-2 hodiny. Další kontraindikací je kouření, vzhledem k ukládání pigmentových depozit do optické části keratoprotézy s následujícím zhoršením vidění [6].

Dříve se nedoporučovala operace i u pacientů s anamnézou herpetického poškození rohovky z důvodu možné reaktivace zánětlivého procesu po rozsáhlém intralamelárním rohovkovém výkonu a vzniku dehiscenci rohovkové tkáně kolem AlphaCor [57]. Ale klinické výsledky ukázaly, že herpetická infekce není statisticky významným rizikovým faktorem [58] pro extruzi AphaCor.

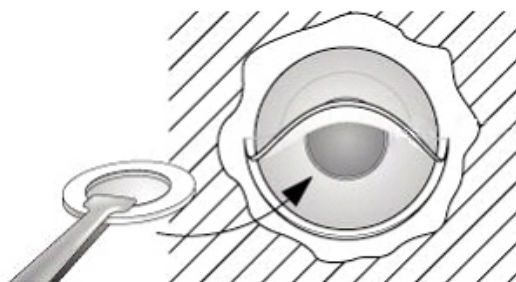
1.5.3. Chirurgická technika.

Implantace keratoprotézy AlphaCor probíhá ve dvou fázích. V první fázi vytváříme korneální lamelární kapsu. Příjemcova rohovka se pomocí speciálního disekčního nože rozdělí na přední a zadní lamelu. V centru vnitřní (zadní) lamely se vytrepanuje „okénko“ o průměru 3-3,5 mm. Pokud pacient má svoji vlastní čočku čirou nebo umělou nitrooční čočku, čočka se ponechává a k implantaci se používá standardní AlphaCor-P. U afakického oka se dle potřeby provádí přední vitrektomie a používá se AlphaCor-A (keratoprotéza s větší optickou mohutností).

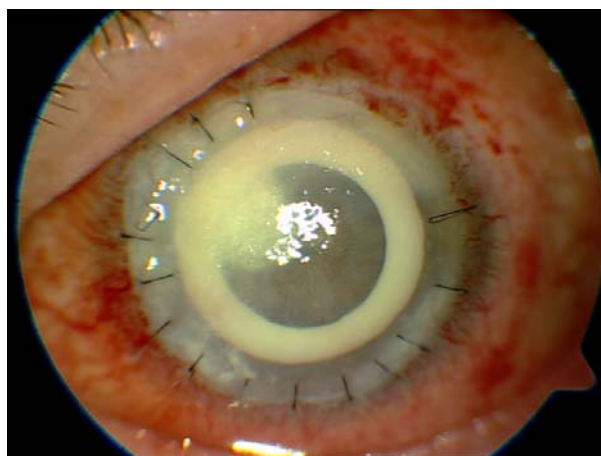
S keratoprotézou AlphaCor musíme manipulovat velmi opatrně, aby nedošlo k jejímu poškození.

Při práci s AlphaCor se používá speciální pinzeta bez zoubků, zářezů nebo žlábků.

AlphaCor se vloží do lamelární kapsy tak, že optická část keratoprotézy leží nad „okénkem“ v zadní lamelle. Keratoprotéza musí být dobře centrována vzhledem k optické ose. Zevní (přední) lamela zůstává intaktní a překrývá implantát. Operační rána se uzavírá jednotlivými stehy 10/0 nylon. Na konci operace se aplikuje subkonjunktivální injekce steroidů s antibiotikem. Tato první fáze implantace umělé rohovky AlphaCor se provádí v celkové anestezii (obr.9,10).

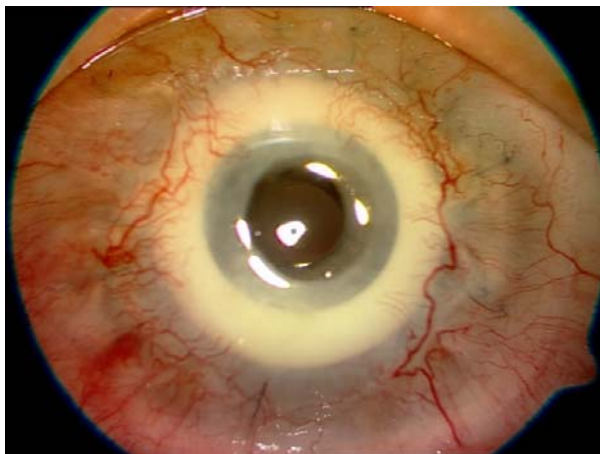


Obr.9: první fáze implantace AlphaCor.



Obr.10: stav po první fázi operace.

Ke druhé fázi operace přistupujeme nejdříve za tři měsíce po první fázi. V jejím průběhu velice opatrně trepanujeme centrální část zevní lamely trepanem o průměru 3,0 mm (Obr.11). Tím se docílí „otevření“ optické osy a zlepšení zrakových funkcí operovaného oka. Odstranění centrální části zevní lamely musí být velmi šetrné, nesmí dojít k poškození optické části AlphaCor.



Obr.11: stav po druhé fázi operace.

Druhá fáze může být odložena nebo od ní můžeme i úplně odstoupit, pokud biointegrace implantátu ještě není dostatečná nebo pokud došlo ke ztenčení přední lamely. Tuto fázi implantace AlphaCor provádíme v lokální – topické anestezii [6].

1.5.4. Pooperační péče.

Po implantaci umělé rohovky AlphaCor jsou nezbytné časté a pravidelné kontroly, při kterých se zjišťují subjektivní pocity pacienta, vyšetřují se zrakové funkce, funkce víček, kvalita slzného filmu, integrita bulbu, stav spojivky, poloha a biointegrace implantátu, transparence centrální optické části a nitrooční nález, pokud to je možné. Nitrooční tlak lze posoudit palpačně nebo tonopenem.

Pooperační lokální léčba spočívá v dlouhodobém podávání antibiotik a steroidů. Antibiotika by měla být širokospektrá a baktericidní. Celkově se doporučuje dlouhodobě podávat i doxycyklin (Deoxymykoin tbl.) v dávce 2x denně 100 mg perorálně. Toto antibiotikum tetracyklinové řady má inhibiční efekt na tvorbu a působení kolagenáz, které mohou nepříznivě ovlivnit proces biointegrace a fixace implantátu do lůžka hostitele. Též je vhodné lokální podávání očních mastí obsahujících tetracyklinová antibiotika (např., Laticyn), pokud tyto léky jsou dostupné.

Pro výrazný inhibiční efekt na tvorbu a působení kolagenáz doporučuje výrobce keratoprotézy AlphaCor lokální 1% Medroxyprogesteron, který však v České Republice není komerčně dostupný. Vhodnou alternativou je lokální 0.05% emulze cyklosporinu A (Restasis, Allergan). Zvýšený nitrooční tlak se léčí lokálními antiglaukomatiky. V případě potřeby můžeme podávat i antiglaukomatika celkově. Brimonidin (Alphagan, Allergan) a Levobunolol (Betagan, Allergan) jsou však kontraindikovány pro lokální použití, neboť hrozí nebezpečí ukládání pigmentových depozit do optické části AlphaCor. Není-li konzervativní léčba účinná, doporučuje se operační řešení vysokého nitroočního tlaku. Metodou volby může být cyklokryokoagulace nebo implantace drenážních implantátů.

1.5.5. Komplikace implantace AlphaCor.

Nejzávažnějšími komplikacemi, které mohou vzniknout po implantaci AlphaCor, jsou dehiscence tkání s obnažením periferní části keratoprotézy, ukládání depozit do optické části a vznik retroprostetické membrány. V případě dehiscence tkání je možno překrýt implantát buď spojivkovým lalokem nebo sklerálním štěpem. Při vyloučení keratoprotézy je nutno ji explantovat a provést standardní penetrující keratoplastiku.

Ukládání depozit do optické části AlphaCor může být příčinou ztráty její transparence. Obecně mají hydrofilní akrylátové polymery tendenci k ukládání kalciových depozit, které mohou vznikat jak na povrchu tak i uvnitř optické zóny. Povrchová depozita lze odstraňovat buď pomocí aktivního prostředku k čištění měkkých kontaktních čoček OptiFree SupraClens (Alcon) nebo excimer laserovou abrazí.

Retroprostetická membrána je fibrózní uzavření otvoru v zadní lamelle vlastní rohovky. V případě, že snižuje zrakové funkce, je možné se pokusit ji chirurgicky odstranit.

Po implantaci AlphaCor se může zvýšit nitrooční tlak z důvodu dočasného uzavření komorového úhlu, zbytku viskomateriálu v přední komoře nebo jako reakce na lokálně podávané steroidy.

Implantace AlphaCor není spojena s zvýšeným rizikem vzniku pooperační endoftalmitidy, makulárního edému nebo odchlípení sítnice [6,59].

1.6. Umělá rohovka KeraKlear.

Umělá rohovka KeraKlear byla vyvinutá zakladatelem společnosti KeraMed Inc., doktorem Yichieh Shiuey začátkem 21. století.

Tato keratoprotéza obdržela certifikační značku CE (European Conformity) v Evropě, zatím však není schválena FDA k použití v USA [60].

KeraKlear je měkká, ohebná a implantuje se intralamelárně injektorem. Implantace KeraKlear je jednofázová operace nevyžadující dárcovskou rohovkovou tkáň, čímž se liší od implantace většiny ostatních keratoprotéz [61].

1.6.1. Základní charakteristiky implantátu.

KeraKlear je umělá rohovka o průměru 7 mm vytvořená z ohebného a pevného patentovaného akrylového kopolymeru. Keratoprotéza má průhlednou optickou část o průměru 4 mm a průhlednou periferní část obsahující 18 otvorů. Těmito otvory při implantaci vedeme stehy, které fixují implantát do lůžka příjemce.

V současné době existuje pouze jeden typ KeraKlear s optickou mohutností +44D (obr.12).



Obr.12: umělá rohovka KeraKlear.

(zdroj – <http://www.inoftal.com/productosPA.htm>)

1.6.2. Indikace a kontraindikace k implantaci umělé rohovky KeraKlear.

Stejně jako u keratoprotézy AlphaCor je výběr vhodných pacientů k implantaci KeraKlear spolu s precizně provedenou operací rozhodujícím faktorem úspěchu implantace.

Obecně jsou vhodnými kandidáty na implantaci umělé rohovky KeraKlear pacienti s těžkým poškozením rohovky a malou nebo žádnou nadějí na zlepšení zrakových funkcí dárcovskou penetrující keratoplastikou.

Zraková ostrost postiženého oka by měla být v rozmezí 20/200 (0,1) – projekce světla.

Pacienti, u kterých zvažujeme implantaci KeraKlear, by měli mít dobrou funkci víček a dostatečnou produkci slz. U pacientů s preexistujícím glaukomem je nutno kompenzovat nitrooční tlak před implantací umělé rohovky. Kandidáti na operaci by měli mít funkční sítnici. K vyloučení odchlípení sítnice se u pacientů provádí ultrazvukové B-scan vyšetření.

U nemocných po opakovaných penetrujících keratoplastikách se dodržuje odstup od poslední penetrující keratoplastiky minimálně 12 měsíců, aby mohla být bezpečně vytvořena lamelární kapsa v rohovce pro implantaci KeraKlear.

Z výše uvedeného je zřejmé, že indikační schéma pro implantaci KeraKlear je velmi podobné jako pro implantaci AlphaCor.

Implantace KeraKlear je kontraindikována u akutních či chronicky probíhajících zánětlivých procesů, při těžkém syndromu suchého oka, u dětí a mladistvých do 18 let, u pacientů neschopných dodržovat pooperační léčebný režim a docházet na pravidelné kontroly, u nemocných s prokázaným postižením zadního segmentu oka.

1.6.3. Chirurgický postup při implantaci KeraKlear.

Jak již bylo výše uvedeno, probíhá implantace KeraKlear v jedné fázi a není k ní potřeba dárcovský materiál. Operace může být provedena i v lokální anestezii, celková anestezie je vhodná u rizikových či nespolupracujících pacientů. Při operaci se po vytvoření tunelového řezu vypreparuje intralamelární kapsa. Po zavedení proužku pevného tenkého materiálu (tzv. glide) tunelovým řezem do intralamelární kapsy se vytřepekuje v zevní lamele centrální „okénko“ – otvor o průměru 3,5 mm. Poté je glide vyjmut a do intralamelární kapsy je zavaděčem implantován KeraKlear. Periferní část je fixována v příjemcově rohovce jednotlivými stehy, vedenými otvory v periferní části KeraKlear.

Výrobce původně deklaroval, že keratoprotéza KeraKlear je vhodná jak pro nepenetrující implantaci (která bylo výše popsána), tak pro penetrující implantaci, při které se vytváří i otvor v zadní lamele. Na základě našich zkušeností však nemůžeme penetrující způsob implantace pro praxi v žádném případě doporučit. I při nepatrné mikroperforaci zadní (vnitřní) lamely došlo k extruzi implantátu v krátké době (11 dní) po implantaci.

1.6.4. Pooperační péče.

I po implantaci umělé rohovky KeraKlear (stejně jako u AlphaCor) jsou nezbytné časté a pravidelné kontroly, při kterých se zjišťují subjektivní pocity pacienta, vyšetřují se zrakové funkce, funkce víček, kvalita slzného filmu, integrita bulbu, stav spojivky, poloha a biointegrace implantátu a nitrooční nález, pokud to je možné.

Pooperační lokální léčba spočívá v dlouhodobém podávání antibiotik a steroidů. Antibiotika by měla být širokospektrá a baktericidní. Pro optimalizaci slzného filmu aplikujeme umělé slzy. V případě potřeby můžeme použít i měkkou kontaktní čočku.

1.6.5. Komplikace implantace KeraKlear.

Nejzávažnější komplikací, která může vzniknout po implantaci KeraKlear, je stejně jako u AlphaCor, dehiscence tkání s obnažením periferní části keratoprotézy. V případě dehiscence tkání je možno překrýt implantát buď spojivkovým lalokem nebo sklerálním štěpem. Při vyloučení keratoprotézy je nutno ji explantovat a provést standardní penetrující keratoplastiku.

2. Cíle disertační práce.

Předkládaná práce je zaměřena na výzkum účinnosti, bezpečnosti a tolerance umělých rohovek AlphaCor a KeraKlear u pacientů s těžkým postižením rohovky.

Cílem práce je:

1. Zhodnotit dlouhodobé výsledky implantace umělé rohovky AlphaCor
2. Zjistit hlavní pooperační komplikace a rizikové faktory implantace umělé rohovky AlphaCor
3. Zhodnotit dlouhodobé výsledky implantace umělé rohovky KeraKlear
4. Zjistit hlavní pooperační komplikace a rizikové faktory implantace umělé rohovky KeraKlear.

3. Keratoprotéza AlphaCor : soubor a použitá metodika.

3.1. Charakteristika souboru.

Umělá rohovka AlphaCor byla implantována 15 pacientům (15 očí), z toho 14 mužům (93%) a 1 ženě (7%). Průměrný věk pacientů v době operace byl 57 let, rozmezí 30 až 81 let.

Všichni pacienti byli operováni v letech 2004-2009.

Indikací k implantaci bylo těžké chemické poleptání očí u 7 pacientů (47%), penetrující poranění (dilacerace bulbu) u dvou pacientů (13%), herpetická infekce (Herpes Simplex Virus, HSV) u jednoho pacienta (7%), bulózní keratopatie rohovky u 4 pacientů (27%) a oční jizevnatý pemfigoid u jednoho pacienta (7%). Indikace k implantaci AlphaCor jsou ještě uvedeny v Tabulce 1.

Tab.1: Indikace k implantaci AlphaCor

| Rohovkové postižení | Počet pacientů | |
|--------------------------|----------------|-----|
| | (n=) | % |
| Chemické poleptání | 7 | 47% |
| Bulózní keratopatie | 4 | 27% |
| HSV | 1 | 7% |
| Oční jizevnatý pemfigoid | 1 | 7% |

U 7 pacientů (47%) se jednalo o oboustranné postižení, zatímco u 8 pacientů (53%) byly zrakové funkce druhého oka zachované.

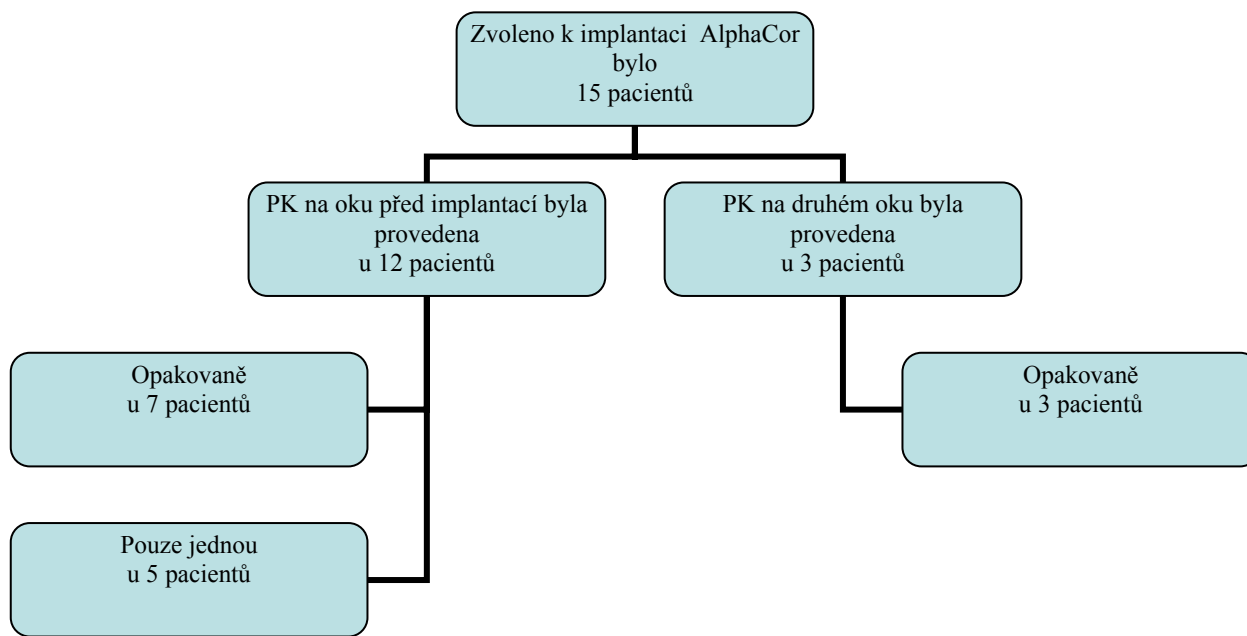
Předoperační zraková ostrost všech pacientů je zobrazena v tabulce 2.

Tab.2: Předoperační zraková ostrost

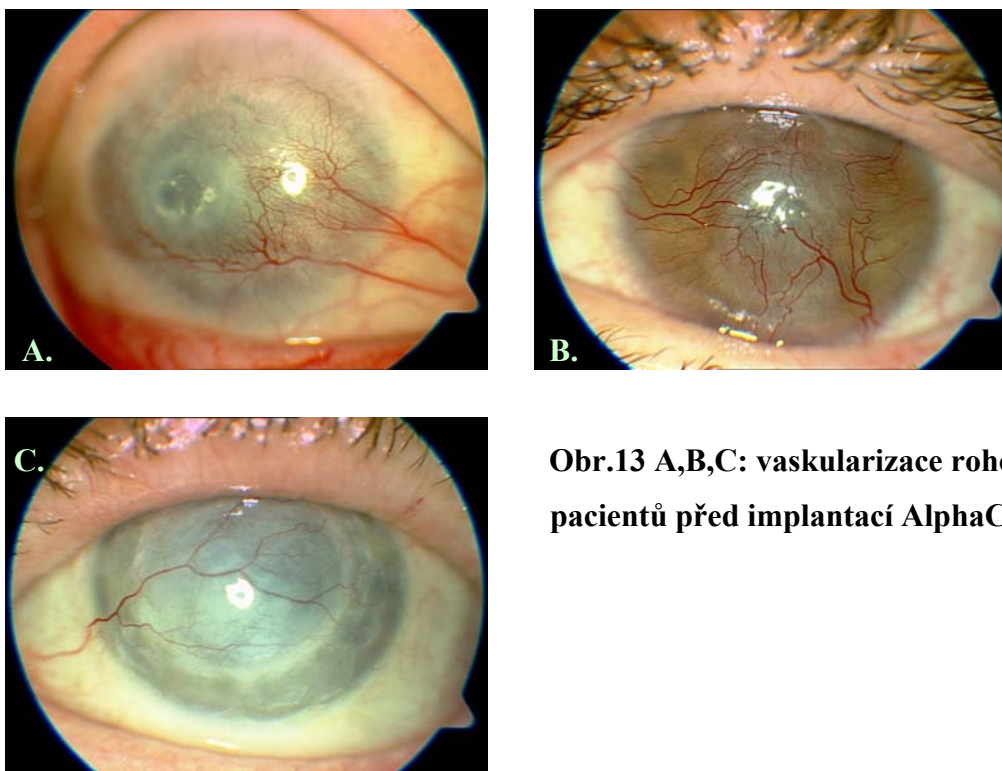
| Počet pacientů | ZO |
|----------------|----------------------|
| 9 | Pohyb ruky před okem |
| 1 | 0,1/50 (0,002) |
| 1 | 0,2/50 (0,004) |
| 1 | 0,25/50 (0,005) |
| 1 | 0,3/50 (0,006) |
| 1 | 1/50 (0,02) |
| 1 | 2/50 (0,04) |

Dvanáct pacientů (80%) podstoupilo před implantací AlphaCor neúspěšnou penetrující keratoplastiku na oku, do kterého byla keratopotéza implantována, 7 z nich opakovaně. Tři pacienti (20%) neprodělali keratoplastiku na oku před implantací umělé rohovky, ale měli opakovanou transplantaci dárcovské rohovkové tkáně na druhém oku (Diagram 1).

Diagram 1. Počet předchozích penetrujících keratoplastik u našich pacientů.



Všichni pacienti před implantací AlphaCor měli vaskularizovanou rohovku ve třech až čtyřech kvadrantech (Obr.13).



Obr.13 A,B,C: vaskularizace rohovky u pacientů před implantací AlphaCor.

U 4 pacientů (27%) bylo oko před implantací AlphaCor fakické, u 5 pacientů (33%) afakické, u 6 pacientů (40%) pseudofakické, z toho v 5 případech se jednalo o zadněkomorovou umělou nitrooční čočku (ZK IOČ) a v jednom případě Morcher zadněkomorový implantát (Morcher IOČ). (Tab.3).

Tab.3: Stav oka před implantací z pohledu přítomnosti vlastní či umělé nitrooční čočky.

| Stav oka | Počet pacientů | |
|--------------------|----------------|-----|
| | (n=) | % |
| Fakické oko | 4 | 27% |
| Afakické oko | 5 | 33% |
| Pseudofakické oko: | 6 | 40% |
| • ZKIOČ | 5 | 33% |
| • Morcher IOČ | 1 | 7% |

Sedm pacientů (47%) mělo sekundární glaukom, který byl kompenzován po předchozí trabekulektomi (často i s použitím antimetabolitů) nebo cyklokryokoagulaci. V jednom případě (7%) měl pacient oboustranný pseudoexfoliační glaukom.

Jeden pacient měl v anamnéze prodělanou panuveitidu oka před implantací AlphaCor.

3.2. Metodika.

3.2.1. Předoperační vyšetřování a péče.

Všichni pacienti před chirurgickým zákrokem byli podrobně vyšetřeni. Nejlépe korigovanou zrakovou ostrost (NKZO) jsme vyšetřovali pomocí Snellenových optotypů a Jaegrových tabulek; přední segment oka na štěrbinové lampě. Stav zadního segmentu oka byl orientačně posouzen pomocí ultrazvukového B-scan vyšetření, protože vzhledem k nálezům na rohovce biomikroskopické či oftalmoskopické vyšetření očního pozadí nebylo možné. U všech pacientů jsme na digitální fundus kameře FF450+IR, Carl Zeiss provedli fotografii předního segmentu oka.

U pacientů s glaukomem byl nitrooční tlak lokální farmakoterapií dobře kompenzován před plánovanou implantací AlphaCor. Všichni pacienti byli poučeni o nutnosti pravidelné hygieny víček a celoživotní léčby.

Jednomu pacientovi se symblefary, jizevnatým entropiem a trichiázou při očním jizevnatém pemfigoidu jsme provedli chirurgickou rekonstrukci víček a opakovanou elektroepilaci řas před implantací keratoprotézy AlphaCor.

Ke zlepšení kvality slzného filmu všichni pacienti před operací aplikovali umělé slzy.

Před operací každý pacient podepsal informovaný souhlas.

3.2.2. Operační průběh a pooperační péče.

Chirurgický zákrok byl proveden na našem pracovišti dvěma operátory (prof. Pavel Rozsival a prof. Nad'a Jirásková) u všech pacientů kromě jednoho, jenž byl operován prof. Bleckmannem na Schlosspark klinice v Berlíně. Jednalo se o první fázi implantace a důvodem byly v té době ne zcela vyřešené legislativní záležitosti možnosti implantovat AlphaCor v České republice.

První fáze implantace AlphaCor u všech pacientů proběhla v celkové anestezii.

Současně s implantací AlphaCor u dvou pacientů (13%) jsme extrahovali zkalenou čočku.

Kontinuální cirkulární kapsulorhexe, extrakapsulární extrakce katarakty a bimanuální irigace/aspirace byla provedena „okénkem“ v centrální části zadní lamely rohovky pacienta.

Jednomu pacientovi byla implantována zadněkomorová umělá nitrooční čočka (ZK IOČ).

Operované oko druhého pacienta zůstalo afakickým. V tomto případě byl použit model AlphaCoru typu A.

Pooperačně jsme nezaznamenali žádné komplikace.

Druhá fáze implantace umělé rohovky AlphaCor se uskutečnila pouze u 10 pacientů (67%) s odstupem 3 až 38 měsíců po první fázi (průměr 8,2 měsíců, medián 4 měsíce). Dlouhý odstup (38 měsíců) u jednoho pacienta byl z důvodu ztenčení přední lamely. Tuto komplikaci jsme řešili přešitím spojivkového laloku. Po dobrém vhojení implantátu pacient podstoupil druhou fázi operace.

Odložení druhé fáze operace u čtyřech pacientů do současnosti je opět z důvodu ztenčení přední lamely a opoždění biointegrace. Jeden pacient utrpěl po první fázi implantace úraz se ztrátou keratoprotézy.

Pooperačně byli všichni pacienti léčeni lokálně podávaným tobramycinem 0,3% nebo chloramfenikolem 0,5% a dexamethasonem 0,1% (Tobradex gtt. nebo Spersadex gtt.) 5x denně

do operovaného oka po dobu jednoho měsíce po první fázi operace s následujícím postupným vysazováním. U všech pacientů jsme lokálně podávali i umělé slzy (Tears Naturale II, Vidisic gel, Arufil gtt.).

Ke korekci pooperačních refrakčních chyb a/nebo k povrchové ochraně implantátu byla v 11 případech nasazena jednorázová měkká kontaktní čočka.

Všichni pacienti dlouhodobě užívali celkově Doxycycline 100mg 2x denně per os.

Medroxyprogesterone (1%) v České Republice není dostupný, proto nebyl v našem souboru lokálně podáván.

3.2.3. Pooperační vyšetřování pacientů.

Z vlastních zkušeností jsme se poučili, že u pacientů s implantovanou keratoprotézou nelze stanovit jednotný plán pooperační péče. Každý pacient potřeboval individuální přístup, individuální rozvrh kontrol v závislosti na jeho potížích a na pooperačních komplikacích.

Při každé kontrole byla pacientovi nejprve vyšetřena nejlépe korigovaná zraková ostrost pomocí Snellenových optotypů a Jaegrových tabulek, nitrooční tlak jsme posuzovali palpačně nebo měřili pomocí Tono-Penu XL. Dále byl na štěrbinové lampě vyšetřen přední segment oka. Poté byla na digitální fundus kameře pořízena fotografie předního segmentu se zaměřením na umělou rohovku AlphaCor.

Stav zadního segmentu jsme posuzovali pomocí ultrazvukového B-scan vyšetření. U těch pacientů, kteří časem podstoupili druhou fázi operace, jsme byli schopni částečně vyšetřit oční pozadí biomikroskopicky či pomocí přímého oftalmoskopu.

4. Vlastní výsledky implantace umělé rohovky AlphaCor.

4.1. Nejlépe korigovaná zraková ostrost.

Průměrná předoperační nejlépe korigovaná zraková ostrost u našich pacientů byla pohyb ruky před okem. Pooperační nejlépe korigovaná zraková ostrost na operovaném oku byla v rozmezí pohyb ruky před okem až 0,8. U 5 pacientů (33%) z našeho souboru zraková ostrost zůstala na úrovni pohybu ruky před okem.

U 6 pacientů (40%) jsme zaznamenali výrazné zlepšení vidění operovaného oka jak do dálky (do 0,2 až 0,8), tak do blízka (J.č.4 až J.č.1). U 3 pacientů (20%) se nejlépe korigovaná zraková ostrost pooperačně zlepšila nevýrazně (do 0,006 až 0,03). U jedné pacientky se vidění na operovaném oku zhoršilo (z 0,04 na 0,01).

Je důležité zmínit, že 9 pacientů z našeho souboru mělo patologii zadního segmentu omezující zrakovou funkci operovaného oka. Sedm z těchto pacientů mělo sekundární glaukom způsobující defekty v zorném poli. Jedna pacientka měla věkem podmíněné degenerativní změny na sítnici. Jeden pacient trpící pseudoexfoliativním glaukomem obou očí navíc v minulosti na operovaném oku prodělal granulomatózní panuveitidu. Další (pacient se sekundárním glaukomem) měl navíc posttraumatické jizevnaté změny na sítnici operovaného oka silně omezující jeho zrakový potenciál. Je nutno upozornit, že se zraková ostrost operovaného oka pacientů během sledování měnila. Faktory ovlivňující zrakovou ostrost pacientů našeho souboru byly progresse katarakty, vznik retroprostetické membrány a ukládání depozit uvnitř a/nebo na povrchu optické části keratoprotézy.

Hodnoty nejlépe korigované zrakové ostrosti jsou shrnuty v Tab.4.

4.2. Pooperační komplikace a jejich řešení.

4.2.1. Dehiscence rohovkové tkáně hostitele kolem keratoprotézy.

Pooperační ztenčení a ztráta rohovkové tkáně překrývající periferní část keratoprotézy jsme v našem souboru zaznamenali u 10 pacientů (67%) (Obr.14). U 3 pacientů jsme překryli defekt spojivkovým lalokem (Obr.15). U jednoho pacienta byl implantát překryt sklerálním štěpem (Obr.16). Jednomu pacientovi bylo postižené místo překryto amniovou membránou a zároveň

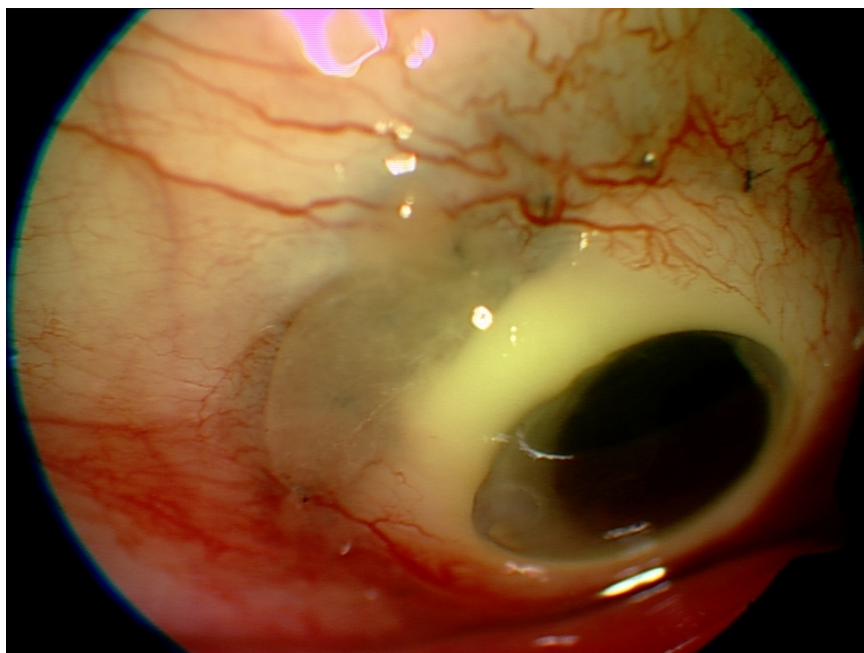
| Číslo pac. | Předoper. NKZO | Pooperační NKZO | | | | | | | | | | | | | |
|------------|----------------|---|-------------------------------|------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------|---------|------------|---------|---------|---------|--|
| | | Počet měsíců po první fázi implantace AlphaCor. | | | | | | | | | | | | | |
| | | 6měs. | 12měs. | 18 měs. | 24 měs. | 30 měs. | 36 měs. | 42 měs. | 48 měs. | 54 měs. | 60 měs. | 66 měs. | 72 měs. | 78 měs. | |
| 1 | P.r. | 0,4; J.č.1 | 0,4; J.č.1 | 0,4; J.č.1 | 0,4 | 0,15 | 0,3 | 0,15; exp. | | | | | | | |
| 2 | 0,005 | 0,01 | 0,03 | P.r.; exp. | | | | | | | | | | | |
| 3 | P.r. | P.r. | P.r. | P.r. | P.r. | P.r. | P.r. | P.r. | P.r. | P.r. | P.r.; exp. | | | | |
| 4 | 0,004 | 0,8; J.č.1 | 0,8; J.č.1 | 0,8; J.č.1 | 0,125 | 0,02 | 0,02; exp. | | | | | | | | |
| 5 | P.r. | P.r. | P.r.; exp. | | | | | | | | | | | | |
| 6 | 0,006 | 0,15; J.č.1 | 0,3 | 0,1; exp. | | | | | | | | | | | |
| 7 | P.r. | P.r. | ?? pac. odjel do jiného státu | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 0,002 | 0,2; J.č.3 | 0,1 | 0,1 | 0,3; J.č.3 | 0,2; J.č.3 | 0,3 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,06 | 0,1 | 0,1 | |
| 9 | 0,02 | 0,25; J.č.4; exp. | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | P.r. | P.r. | P.r. | P.r.; exp. | | | | | | | | | | | |
| 11 | 0,04 | 0,01 | 0,01 | P.r. | P.r. | P.r. | P.r. | P.r. | P.r. | P.r. | P.r. | P.r. | | | |
| 12 | P.r. | 0,2; J.č.2 | P.r. | P.r. | P.r. | P.r. | 0,006 | 0,008 | 0,008 | 0,004 | 0,004 | | | | |
| 13 | P.r. | P.r. | P.r. | P.r. | Tarzorafie; světlocit | Tarzorafie světlocit | Tarzorafie; světlocit | Tarzorafie; světlocit | | | | | | | |
| 14 | P.r. | 0,01; týden po I.fázi úraz | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | P.r. | 0,01 | 0,005 | P.r. | P.r. | světlocit | | | | | | | | | |

NKZO – nejlépe korigovaná zraková ostrost; P.r. – pohyb ruky; exp. – explantace keratoprotézy

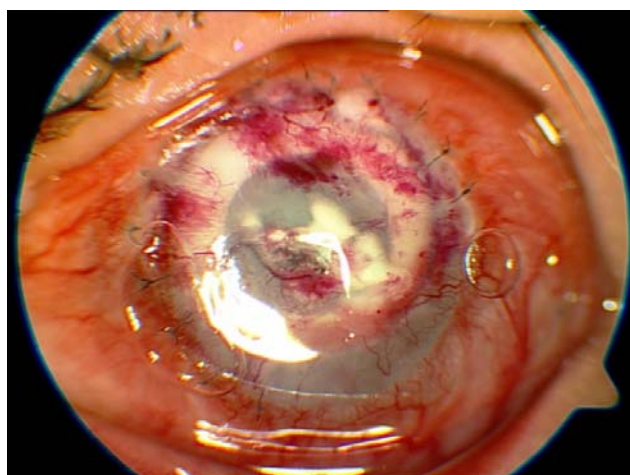
Tab.4: nejlépe korigovaná zraková ostrost pacientů před a po implantaci umělé rohovky AlphaCor po celou dobu sledování.

sklerálním štěpem. V jednom případě byla tato komplikace řešena nejprve přišíáním amniové membrány a spojivkového laloku, pro recidivu komplikace jsme AlphaCor překryli spojivkovým lalokem a sklerálním štěpem. Pro vysoké riziko odloučení keratoprotézy jsme museli u tohoto pacienta nakonec přistoupit dokonce k parciální tarzorafii.

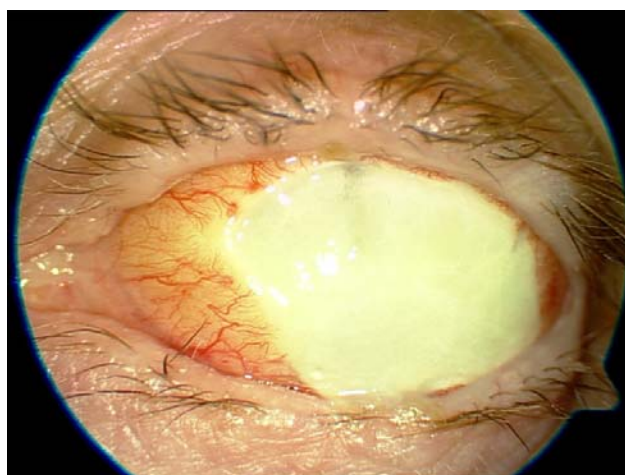
U 6 pacientů (40%) byla pro dehiscenci rohovkové tkáně a částečnou extruzi implantátu (obr.17) provedena explantace AlphaCor keratoprotézy současně s penetrující keratoplastikou.



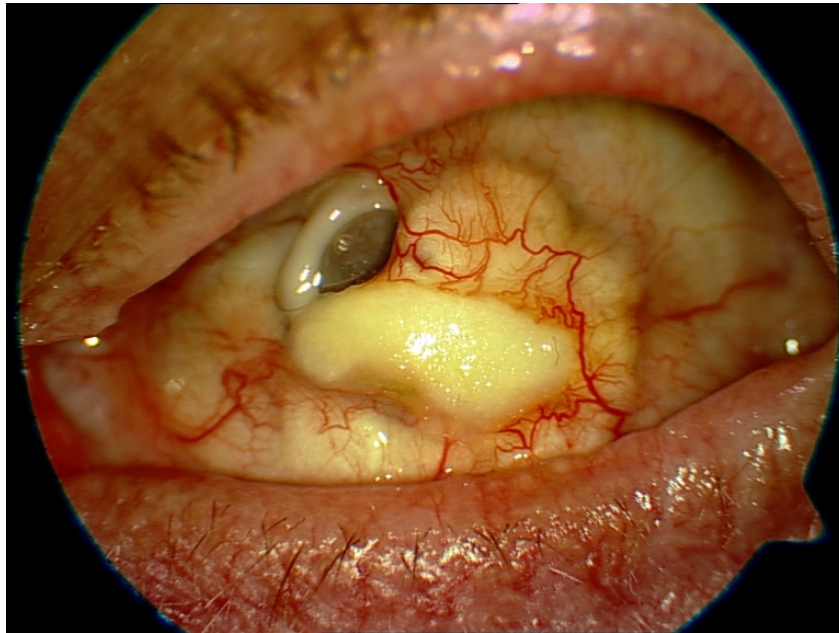
Obr.14: dehiscence rohovkové tkáně překrývající periferní část AlphaCor.



Obr.15: Keratoprotéza AlphaCor překrytá spojivkovým lalokem.



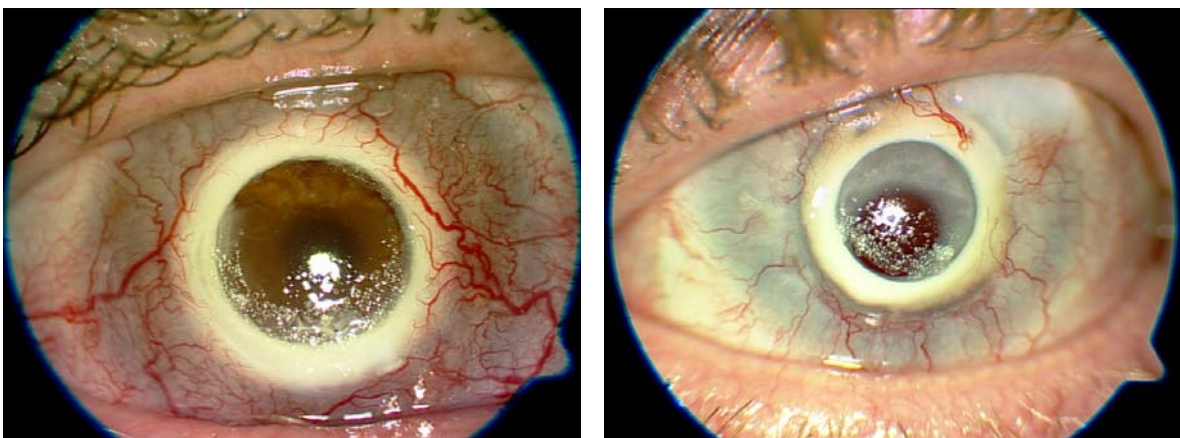
Obr.16: Keratoprotéza překrytá sklerálním štěpem.



Obr.17: Parciální extruze keratoprotézy překrýté vstřebavajícím se sklerálním štěpem.

4.2.2. Vznik depozit na optické části umělé rohovky AlphaCor.

Tuto komplikaci jsme zaznamenali v 7 případech (47%). Třem pacientům jsme povrchová depozita odstraňovali aktivním čističem Opti-Free SupraClens. U jednoho z nich byla navíc opakovaně provedena excimer laserová abraze. Nevýrazné usazeniny na povrchu AlphaCor u dalších třech pacientů čištění nepotřebovaly. U jednoho pacienta bylo použito mechanické čištění. Obrázky č.18 a 19 ukazují výše popsanou komplikaci.



Obr.18, 19: Povrchová depozita na optické části umělé rohovky AlphaCor.

4.2.3. Retroprostetická membrána.

Fibrózní uzávěr otvoru v zadní lamelle vlastní rohovky (obr.20) byl zaznamenán u třech pacientů (20%). Pouze v jednom případě bylo řešení chirurgické, po odstranění centrální části retroprostetické membrány se vidění na operovaném oku však nezlepšilo. Pacientovi jsme provedli ultrazvukové vyšetření oka, při kterém vzniklo podezření na hemoftalmus, který se ale následnou pars plana vitrektomií (PPV) nepotvrdil. Při pars plana vitrektomii byl zjištěn nález sychsis scintilans a provedeno její částečné odstranění (v rámci možností). Zraková ostrost na operovaném oku zůstala beze změn a odpovídala pohybu ruky před okem.



Obr.20: Retroprostetická membrána.

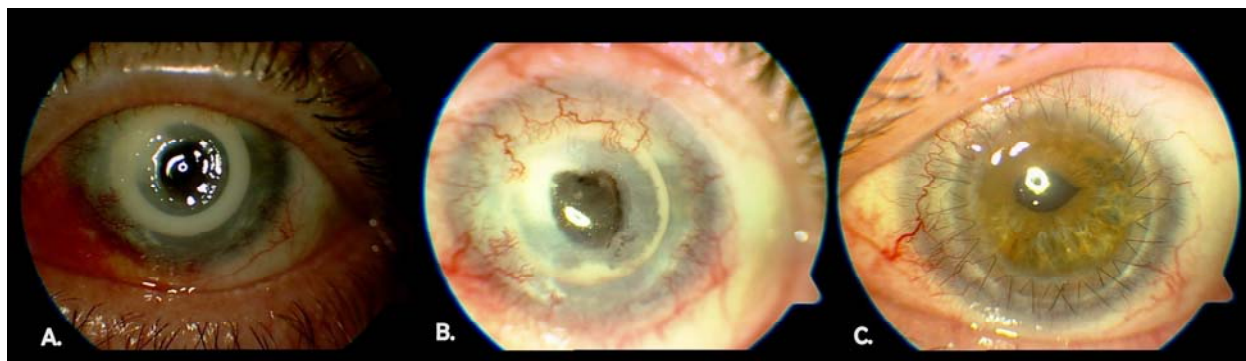
4.2.4. Glaukom.

Akutní elevaci nitroočního tlaku operovaného oka jsme pozorovali u dvou pacientů (13%). V prvním případě se nitrooční tlak zvýšil za šest dnů po první fázi implantace AlphaCor. Vzhledem k neúčinnosti farmakoterapie byla pacientovi provedena cyklokryokoagulace, po které se nitrooční tlak snížil a stabilizoval a jiná léčba již nebyla potřebná. U druhého pacienta jsme zaznamenali zvýšení nitroočního tlaku za 3 měsíce po první fázi operace. V tomto případě se nitrooční tlak kompenzoval lokálním podáním Timoptolu 0,5% gtt. 2x denně.

4.2.5. Komplikace nesouvisející s keratoprotézou AlphaCor.

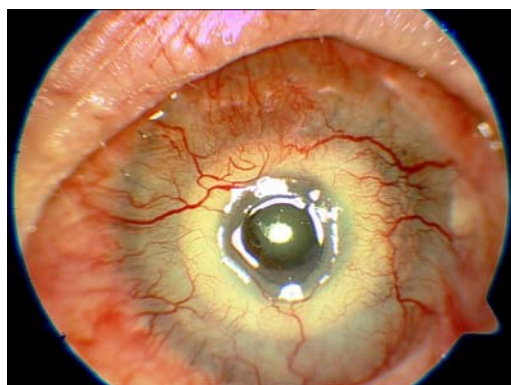
U třech pacientů (20%) z našeho souboru v různém čase po první fázi operace (1 týden, 5 měsíců a 14 měsíců po) došlo k penetrujícímu poranění oka s keratoprotézou. U pacienta, který prodělal

úraz týden po první fázi operace, se při revizi rány zjistila nepřítomnost AlphaCor. Stav byl řešen přešitím přední lamely. Pacienti, kteří prodělali penetrující poranění operovaného oka za 5 a 14 měsíců po první fázi operace, dosáhli před úrazem výrazného zlepšení zrakové ostrosti (0,25 a 0,15). U obou těchto pacientů se při revizi rány zjistila perforace keratoprotézy vyžadující explantaci umělé rohovky a provedení penetrující keratoplastiky (obr.21).

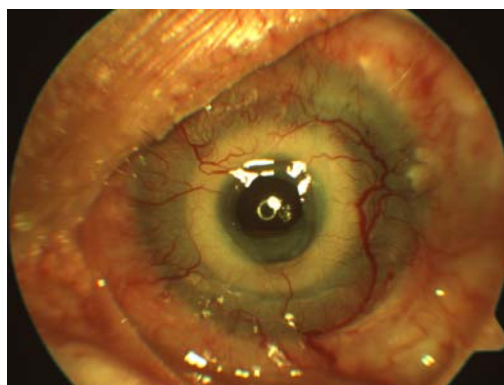


Obr.21: A. pacient po druhé fázi implantace AlphaCor; B. penetrující poranění operovaného oka; C. stav po penetrující keratoplastice a explantaci perforované keratoprotézy AlphaCor.

Další komplikací, se kterou jsme se u jednoho pacienta (7%) setkali, byla progresa katarakty na operovaném oku. Tento stav byl vyřešen za 18 měsíců po druhé fázi operace fakoemulsifikací zkalené čočky s implantací zadněkomorové umělé nitrooční čočky (Obr.22,23). Zákrok proběhl úspěšně a pooperační nejlépe korigovaná zraková ostrost pacienta se zlepšila z 0,1 na 0,3.



Obr.22: Progresa katarakty na oku s keratoprotézou AlphaCor.



Obr.23: Stav po operaci katarakty na oku s keratoprotézou AlphaCor.

Jiné pooperační komplikace jako endoftalmitida, odchlípení sítnice a vitritida jsme v našem souboru nepozorovali.

Incidence pooperačních komplikací je shrnuta v Tab.5.

Tab.5: Incidence pooperačních komplikací u pacientů po implantaci AlphaCor.

| Komplikace | Počet pacientů | |
|--|----------------|-----|
| | (n=) | % |
| • Dehiscence rohovkové tkáně překrývající keratoprotézu AlphaCor | 10 | 67% |
| • Optická depozita | 7 | 47% |
| • RPM | 3 | 20% |
| • Glaukom | 2 | 13% |
| • Trauma | 3 | 20% |
| • Komplikovaná katarakta | 1 | 7% |

4.3. Sledovací doba pacientů a doba udržení AlphaCor in situ.

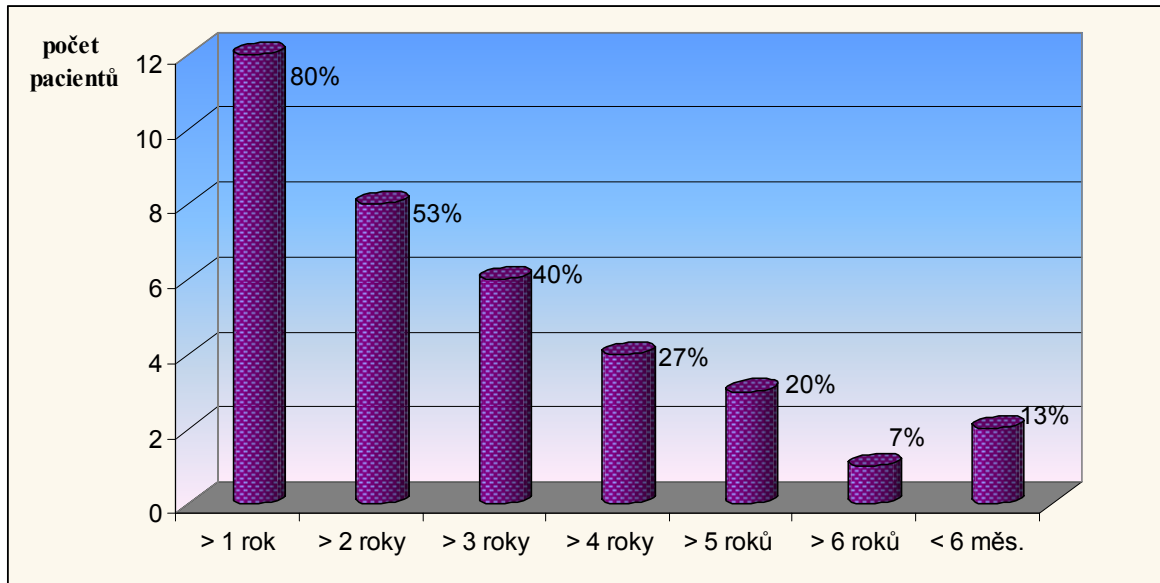
Sledovací doba pacientů po implantaci umělé rohovky AlphaCor se pohybovala od 1 týdne do 6,5 roků (33 měsíců v průměru). Sledovací doba koresponduje s dobou udržení implantátu in situ, po explantaci (ztrátě) keratoprotézy AlphaCor jsme sice pacienty dále sledovali, ale výsledky nejsou zahrnuty v této práci. U 12 pacientů (80%) tato doba byla 1 rok a více, u 8 pacientů (53%) více než 2 roky, u 6 pacientů (40%) více než 3 roky. Pouze u 4 nemocných (27%) sledovací doba a doba udržení AlphaCor in situ překročila 4 roky (Graf 1). Nejdelší sledovací doba a doba udržení umělé rohovky v našem souboru je 6,5 roků, a to u pacienta s očním jizevnatým pemfigoidem. Keratoprotéza tohoto pacienta se udržuje in situ i nyní a zraková ostrost operovaného oka je 0,1.

Tři pacienti v našem souboru měli sledovací dobu méně než 1 rok. Dva pacienti z toho prodělali úraz oka (tedy komplikaci nezávislou na implantátu). Jeden pacient (cizinec – Slovák) přestal po devíti měsících chodit na kontroly na naší kliniku z důvodů finančních – zdravotní pojištění.

K dnešnímu dni je umělá rohovka AlphaCor in situ u 5 pacientů, 9 pacientům byla provedena její explantace a u 1 pacienta není její osud znám.

Hlavními příčinami explantace či ztráty keratoprotézy AlphaCor v našem souboru byly dehiscence tkáně kolem implantátu (u 6 pacientů) a penetrující poranění operovaného oka (u 3 pacientů).

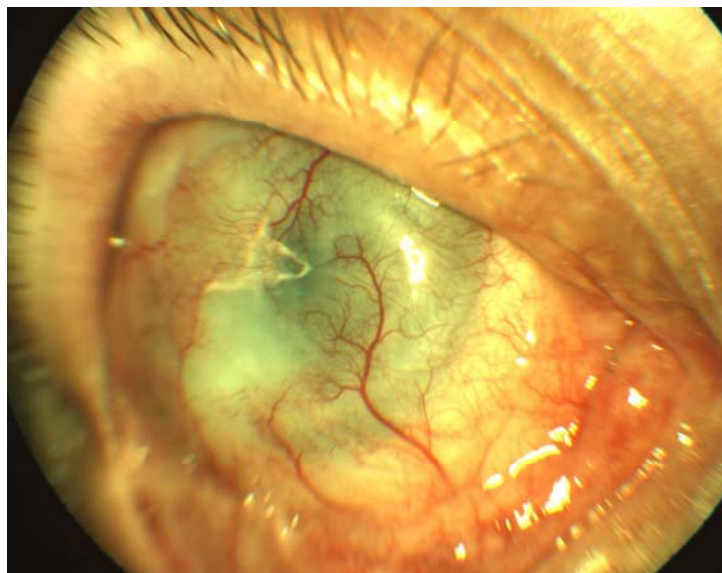
Graf 1: Doba udržení keratoprotézy AlphaCor in situ.



5. Keratoprotéza KeraKlear: soubor a použitá metodika.

5.1. Charakteristika souboru.

Do souboru byli zařazeni čtyři pacienti (čtyři oči), všichni jsou muži. Průměrný věk byl 66,75 let (44-83 let). Všichni pacienti byli operováni v letech 2010-2012. Indikací k implantaci keratoprotézy bylo vážné chemické poleptání oka (obr.24) u jednoho pacienta (25%), kongenitální rohovková degenerace u jednoho pacienta (25%) a bulózní rohovková dystrofie u dvou pacientů (50%). Dva pacienti (50%) byli slepí na obě oči a dva pacienti (50%) měli zachované zrakové funkce druhého oka.



Obr.24: oko pacienta po těžkém chemickém poleptání.

Průměrná zraková ostrost oka před operací byla 0,017 (v rozmezí pohyb ruky před okem – 0,04). Všichni čtyři pacienti (100%) na oku zvoleném k implantaci umělé rohovky KeraKlear v minulosti prodělali neúspěšnou penetrující keratoplastiku. U třech pacientů (75%) se penetrující keratoplastika několikrát opakovala (2 až 3krát). Před operací bylo jedno oko (25%) fakické, tři oči (75%) byly pseudofakické. Ve dvou případech se jednalo o zadněkomorovou umělou nitrooční čočku (ZKIOČ), v jednom případě o předněkomorovou umělou nitrooční čočku (PKIOČ) (Tab.6). Dva pacienti měli sekundární glaukom, který byl lokální léčbou kompenzován.

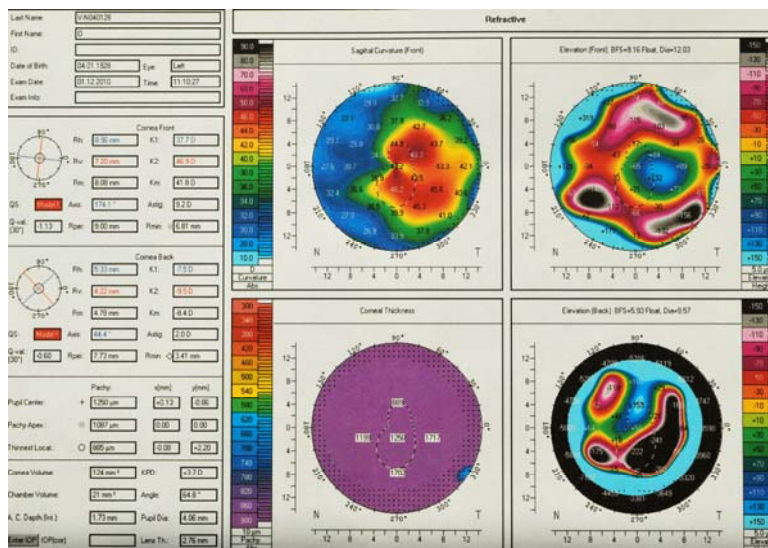
Tab.6 : Stav oka před implantací umělé rohovky KeraKlear.

| Rohovkové postižení | Počet pacientů | Stav oka před operací | Počet pacientů |
|---|----------------|--|----------------|
| <ul style="list-style-type: none"> Chemické poleptání | 1 | | |
| <ul style="list-style-type: none"> kongenitální rohovková degenerace | 1 | <ul style="list-style-type: none"> Fakické oko | 1 |
| <ul style="list-style-type: none"> Bulózní keratopatie | 2 | <ul style="list-style-type: none"> Pseudofakické oko: | 3 |
| | | ZKIOČ | 2 |
| | | PKIOČ | 1 |

5.2. Metodika.

5.2.1. Předoperační vyšetřování a péče.

Všichni čtyři pacienti byli před operací podrobně oftalmologicky vyšetřeni. Nejlépe korigovanou zrakovou ostrost jsme určovali pomocí Snellenových optotypů. Přední segment byl vyšetřen na šterbinové lampě, k posouzení stavu zadního segmentu bylo použito ultrazvukové B-scan vyšetření. Tloušťku rohovky (rohovkovou pachymetrii, Obr.25) jsme hodnotili pomocí Scheimpflugovy kamery (Pentacam, Oculus).



Obr.25: měření centrální části rohovky pomocí Scheimpflugovy kamery (Pentacam) u pacienta před implantací KeraKlear.

Poté byla na digitální fundus kameře provedena fotografie předního segmentu. Nitrooční tlak jsme měřili tonopenem nebo pneumotonometrem, u pacientů s glaukomem jsme nitrooční tlak kompenzovali lokální antiglaukomovou terapií.

Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s operací a byli důkladně poučeni o nutnosti dodržování pooperační léčby a docházení na pravidelné kontroly.

5.2.2. Operační průběh a pooperační péče.

Tři pacienty ze souboru jsme operovali v celkové a jednoho pacienta v lokální anestezii. Operace provedli dva oční chirurgové našeho pracoviště (prof. Pavel Rozsival a prof. Nad'a Jirásková). Pouze u jednoho pacienta byl k vytvoření intralamelární kapsy a vstupního tunelu použit femtosekundový laser Ziemer. U ostatních pacientů byl tento proces pro vážné zjizvení rohovky proveden manuálně speciálními noži. U všech pacientů se jednalo o lamelární formu implantace, t.j. náhradu pouze předních vrstev postižené rohovky. To znamená, že ve všech případech byla provedena excize centrální části pouze přední (zevní) lamely rohovky.

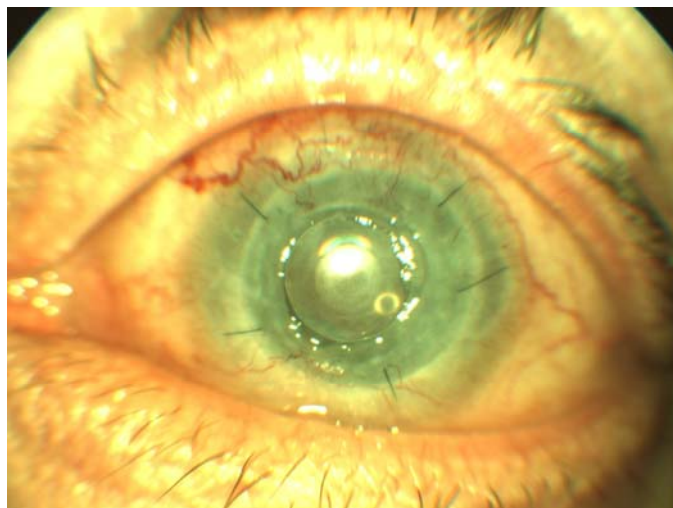
Peroperačně jsme nezaznamenali žádnou závažnou komplikaci, pouze u jednoho pacienta (u kterého jsme k vytvoření intralamelární kapsy použili femtosekundový laser) bylo podezření na mikroperforaci vnitřní lamely.

Pooperačně byl všem pacientům nasazen lokálně tobramycin 0,3% a dexamethasone 0,1% (Tobradex gtt.) 5x denně do operovaného oka. U jednoho pacienta jsme pro recidivující výrazné dráždění operovaného oka terapii tobramycinem změnili na terapii neomycinem a polymyxinem (Maxitrol gtt.). U jednoho pacienta jsme lokální antibiotickou léčbu pro chronickou blefarokonjunktivitidu obou očí často měnili, pacient postupně dostával v kapkách gentamicin, levofloxacin a chloramfenikol. Celkově pacienti neužívali nic.

5.2.3. Pooperační vyšetřování pacientů.

Frekvence pooperačních kontrolních vyšetření našich pacientů byla individuální a řídila se klinickým nálezem operovaného oka. Při každé návštěvě jsme na Snellenových optotypech vyšetřovali nejlépe korigovanou zrakovou ostrost. Nitrooční tlak jsme většinou měřili pneumatickým tonometrem, případně jsme používali tonopen nebo posuzovali nitrooční tlak palpačně.

Dále jsme na štěrbinové lampě vyšetřovali přední segment operovaného oka, při tom jsme posuzovali stav a polohu keratoprotézy, stav rohovky a spojivky, průhlednost zadní rohovkové lamely ležící za implantátem. O každém pacientovi jsme vedli podrobnou fotodokumentaci (Obr.26).



Obr.26: oko pacienta po implantaci KeraKlear.

6. Vlastní výsledky implantace umělé rohovky KeraKlear.

6.1. Nejlépe korigovaná zraková ostrost.

Průměrná nejlépe korigovaná zraková ostrost na oku před implantací KeraKlear se rovnala 0,017. Pooperačně se průměrná nejlépe korigovaná zraková ostrost zlepšila na 0,054 (tedy trojnásobně). U jednoho pacienta (25%) se zraková ostrost nezměnila, stále odpovídala pohybu ruky před okem. U třech pacientů (75%) jsme na operovaném oku zaznamenali mírné zlepšení zrakové ostrosti. Hodnoty nejlépe korigované zrakové ostrosti pacientů před a po operaci jsou shrnuty v Tab.7.

Tab.7: NKZO pacientů před a po implantaci KeraKlear.

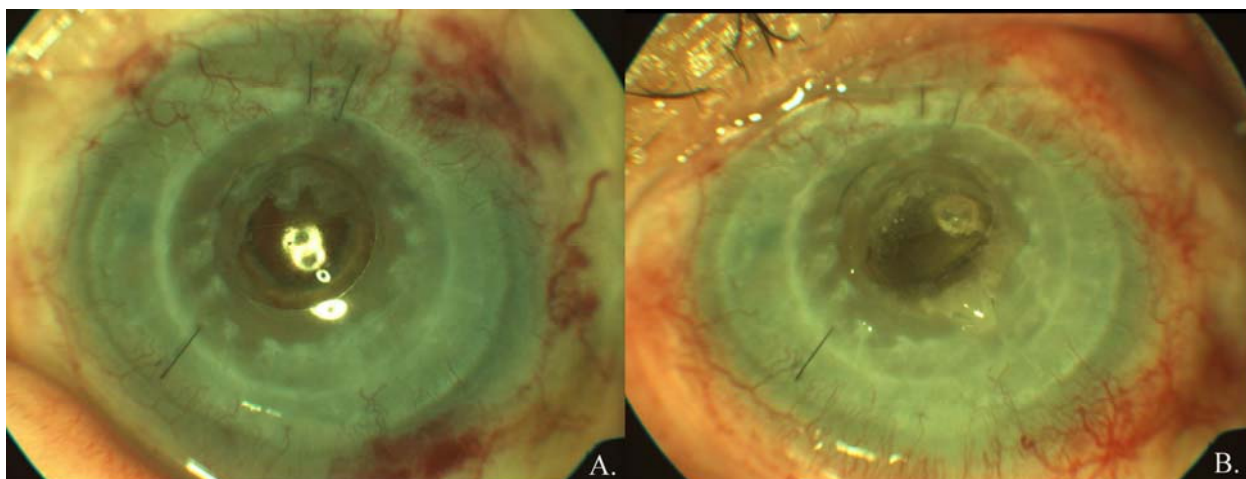
| Číslo pac. | Předoperační NKZO | Pooperační NKZO |
|------------|-------------------|-----------------|
| 1 | 0,02 | 0,1 |
| 2 | 0,04 | 0,1 |
| 3 | 0,008 | 0,015 |
| 4 | Pohyb ruky | Pohyb ruky |

6.2. Pooperační komplikace a jejich řešení.

Pooperační komplikace v tomto souboru jsme zaznamenali u třech pacientů. U jednoho pacienta došlo za 11 dnů po implantaci k parciální extruzi umělé rohovky (Obr.27). Tomuto pacientovi byla intralamelární kapsa vypreparována femtosekundovým laserem a s největší pravděpodobností došlo k mikroperforaci vnitřní lamely již peroperačně. Tento stav byl vyřešen explantací KeraKlear a penetrující keratoplastikou.

U druhého pacienta za 5 měsíců po operaci došlo k úplnému vyloučení keratoprotézy s rupturou bulbu (patrně po úraze) a stav bylo nutno řešit eviscerací bulbu.

U třetího pacienta jsme za 25 měsíců po implantaci KeraKlear v operovaném oku pozorovali elevaci nitroočního tlaku. Tento pacient měl před implantací kompenzovaný sekundární glaukom. Stav jsem řešili cyklokryokoagulací.



Obr.27: A.stav po implantaci KeraKlear, normální poloha keratoprotézy; B. Parciální extruze keratoprotézy dole u č.5.

6.3. Sledovací doba pacientů a doba udržení umělé rohovky KeraKlear in situ.

Doba udržení KeraKlear in situ a zároveň i sledovací doba pacientů se pohybovala od 11 dnů do 26 měsíců (9,3 měsíců v průměru). U jednoho pacienta se umělá rohovka udržuje víc než 2 roky. U dalšího pacienta je KeraKlear stále in situ, je 6 měsíců po operaci. U dvou ostatních pacientů byla sledovací doba kratší než 6 měsíců.

7. Diskuse.

Implantace umělé rohovky je jedinou nadějí na zlepšení zrakové ostrosti u pacientů s těžkým poškozením rohovky, u nichž by transplantace dárcovské tkáně nebyla úspěšná. V této studii většina pacientů opakovaně prodělala neúspěšnou perforující keratoplastiku na oku zvoleném k implantaci umělé rohovky jak v prvním (AlphaCor), tak i v druhém souboru (KeraKlear).

Téměř všichni pacienti měli před implantací keratoprotézy preexistující mnohonásobnou oční patologii a omezení pooperační zrakové ostrosti bylo očekávané. Naše data v časné fázi studie odpovídající časnému pooperačnímu období jsou však povzbudivá. Většina pacientů po implantaci AlphaCor (60%) a po implantaci KeraKlear (75%) udávala zlepšení zrakové ostrosti na operovaném oku a subjektivní spokojenost s výsledkem operace.

Keratoprotézy AlphaCor a KeraKlear jsou alternativou transplantace dárcovské rohovky [60,62]. Implantace těchto umělých rohovek nevyžaduje použití dárcovské tkáně. Navíc v případě vážné pooperační komplikace je k záchraně oka ve většině případů možnost provedení perforující keratoplastiky [58,60].

Jedním z hlavních podnětů k vyvinutí keratoprotézy AlphaCor byla eliminace klasické trojice vidění ohrožujících pooperačních komplikací po jiných typech keratoprotéz: endoftalmitida, progresivní glaukom a odchlípení sítnice [58,59]. Z naší studie vyplývá, že tento cíl se daří dosahovat. Endoftalmitidu ani odchlípení sítnice jsme v našem souboru pacientů po implantaci AlphaCor nezaznamenali.

Dřívější studie autorů Hicks a spol.[58] zahrnující výsledky u nejrozsáhlejšího dosud publikovaného souboru (304 očí u 302 pacientů) ukazuje, že riziko vzniku pooperační endoftalmitidy a odchlípení sítnice v jejich sérii bylo ve srovnání s výskytem těchto komplikací u jiných keratoprotéz velice nízké [63,64]. Minimální riziko vzniku nitrooční infekce a odchlípení sítnice souvisí s designem keratoprotézy AlphaCor a její intralamelární implantací, která je ve srovnání s implantací ostatních typů keratoprotéz méně invazivní.

Netland a spol.[65] ve svojí studii uvádějí, že glaukom je běžnou komplikací u pacientů s keratoprotézou a často vyžaduje nejenom farmakologickou léčbu, ale i implantaci glaukomových drenážních implantátů. Hicks a spol. [58] však ukazují, že implantace AlphaCor nezvyšuje preexistující riziko zvýšení nitroočního tlaku. V naší práci jsme elevaci nitroočního tlaku zaznamenali ve 2 případech (13%). Jeden pacient byl úspěšně léčen lokálním podáním antiglaukomatik, druhému pacientovi byla provedena cyklokryokoagulace a následně došlo ke kompenzaci glaukomu. To je ve shodě s výsledky ostatních autorů [58,59]. Navíc glaukom a/nebo přítomnost drenážního implantátu v oku neovlivňují udržení umělé rohovky in situ.

Různí autoři [58,66,67] uvádějí dehiscenci rohovkové tkáně kolem implantátu jako běžnou komplikaci implantace AlphaCor. V naší studii jsme pozorovali tuto komplikaci více než u poloviny pacientů (67%). Je prokázáno, že důležitou roli v nepříznivé odpovědi tkáně příjemce na implantovanou umělou rohovku má sekrece enzymů. V případě, že je jejich produkce extenzivní, nastává zvýšení rizika vzniku dehiscence rohovkové tkáně a uvolnění keratoprotézy či její extruze [59]. Coassin a spol. [68] si povšimli výrazné exprese různých prozánětlivých cytokinů a jen malého množství zánětlivých buněk u třech pacientů s implantovanou keratoprotézou AlphaCor, kterou bylo následně nutno explantovat pro dehiscenci tkáně rohovky příjemce v pozdním pooperačním období. Je dobře známo, že poškození epiteliálních buněk prozánětlivými cytokiny může stimulovat myofibroblastickou diferenciaci keratocytů [62].

Na základě tohoto Coassin a spol. předpokládali, že defekt epitelu nad periferní částí implantátu („skirt“) jinak dobře integrované keratoprotézy může vyvolat kaskádu imunochemických reakcí a procesů buněčné diferenciace a způsobit dehiscenci tkáně rohovky s následující extruzí implantátu. Z toho plyne, že pro dlouhodobé udržení AlphaCor in situ je úplná a stabilní epitelizace celého implantátu stejně důležitá jako jeho dokonalá biointegrace ve stromatu rohovky hostitele. V naší studii byla dehiscence tkání kolem umělé rohovky AlphaCor nejčastější příčinou explantace keratoprotézy (67%), což je srovnatelné s obdobnými výsledky studie Hicks a spol. [58]. V této studii byla většina explantací AlphaCor (64,5%) také provedena z důvodu výše zmíněné komplikace.

Doba udržování keratoprotézy AlphaCor in situ v našem souboru a v souboru Hicks a spol. byla velmi podobná. Pravděpodobnost udržení implantátu in situ je ovlivněna výběrem pacientů k implantaci keratoprotézy, kvalitou před- a pooperační péče o pacienty a hlavně přítomností či nepřítomností faktorů způsobujících dehiscenci rohovkové tkáně příjemce. Za jeden z takových faktorů bylo dříve považováno herpetické poškození rohovky v anamnéze pacienta [57]. Nová data však prokazují, že herpetická infekce rohovky v anamnéze není statisticky významným rizikovým faktorem ztráty rohovkové tkáně příjemce a následné extruze implantátu [58]. V našem souboru prodělal herpetickou infekci oka před operací pouze jeden pacient. U něj však vliv tohoto faktoru na ztenčení a ztrátu rohovkové tkáně kolem implantátu nebylo možné posoudit, jelikož týden po implantaci prodělal penetrující poranění operovaného oka s následující ztrátou keratoprotézy.

Porušený slzný film, známky chronické meibomitidy a/nebo blefaritidy, jizevnaté změny spojivky autoimunitního původu také zvyšují riziko vzniku dehiscence tkání a vyloučení implantátu [58]. Toto je dobře pochopitelné, neboť všechny výše uvedené faktory mohou způsobit defekt epitelu rohovky hostitele.

Oční jizevnatý pemfigoid je považován za relativní kontraindikaci k implantaci AlphaCor [59,69]. Je zajímavé, že v naší studii dosáhl pacient s tímto chronickým onemocněním po předoperační optimalizaci stavu víček velmi dobrých dlouhodobých výsledků: zraková ostrost se výrazně zlepšila, pacient je s výsledkem velice spokojený, doba udržení keratoprotézy in situ je 6,5 roků.

V naší studii jsme ukládání depozit do optické části keratoprotézy AlphaCor pozorovali ve 47% očí. Za hlavní faktory způsobující tuto komplikaci jsou pokládány kouření a současná aplikace lokálních steroidů a β -blokátorů. I když všichni naši pacienti byli poučeni o zákazu kouření, vyloučit působení tohoto faktoru nemůžeme. Současnému užívání lokálních steroidů a β -blokátorů jsme se snažili vyhýbat.

V našem souboru implantovaných keratoprotéz AlphaCor jsme ve třech případech (20%) zaznamenali komplikaci nesouvisející s keratoprotézou – penetrující poranění operovaného oka v různém pooperačním období.

Keratoprotéza KeraKlear byla dalším modelem ve vývojové řadě nových typů keratoprotéz a při svém uvedení na trh měla ambici stát se onou “dokonalou” náhradou rohovky. K jejím kladům patří relativně jednoduchý způsob implantace, který probíhá v jedné fázi malým řezem k vytvoření vstupního tunelu pro vložení keratoprotézy. Další výhodou je, že nevyžaduje použití rohovkové tkáně od dárce.

Vargas a Shiuey referovali na kongresu Americké společnosti pro kataraktovou a refrakční chirurgii (ASCRS) v roce 2012 o výsledcích prvního rozsáhlejšího souboru pacientů s implantovanou keratoprotézou KeraKlear (16 očí 16 pacientů). V této studii bylo zlepšení pooperační zrakové ostrosti dosaženo u všech pacientů, nebyla zaznamenána žádná významná pooperační komplikace. Konkrétně se nevyskytla žádná endoftalmitida, extruze implantátu, retroprostetická membrána ani glaukom, které jsou relativně běžnými komplikacemi u jiných typů keratoprotéz [60].

V našem souboru jsme na rozdíl od výše zmíněné studie zaznamenali tři závažné komplikace: parciální extruzi implantátu u jednoho pacienta, rupturu bulbu s keratoprotézou u druhého pacienta a elevaci nitroočního tlaku v operovaném oku u třetího pacienta. První případ se řešil explantací KeraKlear a perforující keratoplastikou. U druhého pacienta bylo nutno pro závažnost stavu provést evisceraci operovaného oka. U třetího pacienta byla elevace nitroočního tlaku léčená cyklokryokoagulací.

Dle našich zkušeností není tedy umělá rohovka KeraKlear “ideální” keratoprotézou a její implantace je indikována jen v případech, kdy není naděje na zlepšení zraku jinými metodami. Vzhledem k vysokému riziku extruze implantátu při mikroperforaci vnitřní lamely doporučujeme její implantaci pouze metodou lamelární neperforující.

8. Závěr.

V této práci byly zhodnoceny dlouhodobé výsledky implantace umělé rohovky AlphaCor a umělé rohovky KeraKlear. Byly zhodnoceny indikace, metodika peroperační i pooperační péče a dlouhodobé výsledky.

Na základě našich zkušeností můžeme konstatovat, že implantace umělé rohovky AlphaCor i KeraKlear je vhodnou alternativou náhrady rohovky u pacientů s malou nebo žádnou nadějí na úspěšnou transplantaci dárcovské tkáně.

Jedná se o nemocné s mnohočetnou oční patologií, kteří vyžadují nadstandardní léčbu. Chirurgické zákroky jsou složité a má je provádět zkušený operatér s erudicí v rohovkové chirurgii (transplantace rohovky). Neméně důležitá je pro úspěšnost implantace i pečlivá pooperační péče, která je dlouhodobá (často doživotní).

9. Literatura.

1. The prevention of blindness: report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, 1973:10-11 (WHO Technical Report Series, No. 518).
2. Rajesh Sinha, Namrata Sharma, Rasik B. Vajpayee: Corneal Blindness— Present Status. *Cataract & Ref Surg Today*. 2005 October: 59-61.
3. John P. Whitcher, M. Srinivasan, Madan P. Upadhyay: Corneal blindness: a global perspective. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001, 79 (3)
4. Smith GTH, Taylor HR. Epidemiology of corneal blindness in developing countries. *Ref Corneal Surg*. 1991;7:436-439.
5. Caldwell DR. The soft keratoprosthesis. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1997;95:751-802.
6. Jirásková N., Rozsival P. AlphaCor – umělá náhrada rohovky. *Trendy soudobé oftalmologie*. Svazek 5. 2008; 17-27.
7. Krachmer, J.H., Mannis, M.J., Edward, J.H.: *Cornea*, 2nd Edition, Elsevier MOSBY, 2005
8. Kuchyňka P. a kol.: *Oční lékařství*. Grada Publishing, 2007
9. Vacek Z.: *Embryologie pro pediatrii*. nakl.: Karolinum. 2., dopl. vyd., 1992
10. Kvapilíková, K.: *Anatomie a embryologie oka*. Brno, Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 2000
11. Jager MJ, Bradley D, Atherton S, Streilein JW: Presence of Langerhans cells in the central cornea linked to the development of ocular herpes in mice. *Exp Eye Res* 1992, 54(6):835-841.
12. Niederkorn JY: The immune privilege of corneal allografts. *Transplantation* 1999, 67(12):1503-1508.
13. Streilein JW, Toews GB, Bergstresser PR: Corneal allografts fail to express Ia antigens. *Nature* 1979, 282(5736):326-327.
14. Hamrah P, Zhang Q, Liu Y, Dana MR: Novel characterization of MHC class II-negative population of resident corneal Langerhans cell-type dendritic cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002, 43(3):639-646.
15. Kierszenbaum A., Tres L.: *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*. 3rd Ed, Elsevier Saunders, 2012.
16. Forrester JV: *The Eye Basic sciences in Practice*, second edition. Edinburgh: W. B. Saunders; 2002.
17. Waring GO, 3rd, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR: The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology* 1982, 89(6):531-590.

18. Burton MJ.: Corneal blindness: Prevention, treatment and rehabilitation. *Community Eye Health Journal*. 2009 December; 22(71): 33–35.
19. Moffatt SL, Cartwright VA, Stumpf TH: Centennial review of corneal transplantation. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005, 33(6):642-657.
20. Forstot S.L. and Kaufman H.E.: Corneal Transplantation. *Annual Review of Medicine*, 1977, Vol. 28: 21-35.
21. Zirm EK: Eine erfolgreiche totale Keratoplastik (A successful total keratoplasty). 1906. *Refract Corneal Surg* 1989, 5(4):258-261.
22. Armitage W.J., Tullo A.B., Larkin D.F.P.: The first successful full thickness corneal transplant: a commentary on Eduard Zirm's landmark paper of 1906. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(10): 1222–1223.
23. Elschmig A. Keratoplasty. *Archives of Ophthalmology* 1930; 4: 165-173.
24. Filatov V. Transplantation of the cornea. *Archives of Ophthalmology* 1935; 13: 321-347.
25. Brightbill F.S. *Corneal surgery: Theory Technique and Tissue*, 4ed, 2008.
26. Dhanda RP.: Keratoplasty-recent experiences. *Indian J Ophthalmol* 1961, 9 (3): 43-50.
27. Rozsival P. et al.: *Oční lékařství*. Galén, 2006.
28. Urminský J., Rozsival P., Lorencová V.: Astigmatismus a perforující keratoplastika. *Trendy soudobé oftalmologie*. Svazek 3. Galén, 2006; 221-241.
29. John T, Malbran ES: Classification of lamellar corneal surgery. In John T(Ed): *Surgical Techniques in Anterior and Posterior Lamellar Corneal Surgery*, Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., pp 36-46, ch. 4, 2006.
30. Studený P.: Lamelární keratoplastika. *Trendy soudobé oftalmologie*. Svazek 4. Galén, 2007; 221-253.
31. Hycl J, Trybučková L. *Atlas oftalmologie*. Praha: Triton 2008.
32. John T.: *Corneal endothelial transplant : (DSAEK, DMEK & DLEK)*. New Delhi, Jaypee-Highlights Medical Pub., 2010.
33. Hlinomazová Z., Horáčková M., Pirnerová L.: DMEK Transplantace Descemetovy membrány s endotelem časně a pozdní pooperační komplikace. *Česká a slovenská oftalmologie*, Praha: ČLS J. Ev. Purkyně, 2011, roč. 67, č. 3, s. 75-79.
34. Siveková D.: Možnosti lamelární transplantace rohovky. *Medicína* 81-82.
35. Jedlicka J, Awad O.: Differences in Deep Lamellar Keratoplasties. *Review of Cornea&Contact lenses*. Available at: <http://www.reviewofcontactlenses.com/content/d/disease/c/21283/> (Accessed 17/6/2010).

36. Chirila T.V., Hicks C.R., Dalton P.D. et al.: Artificial cornea. *Progress in Polymer Science*. Jan 1998, Vol. 23, No. 3: 447-473.
37. Dartt D.A., Bex P., D'Amore P. et al.: *Ocular Periphery and Disorders*. Academic Press; 1st.ed, 2011, 576.
38. Day R.: Artificial Corneal Implants. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1957; 55: 455–475.
39. Cardona H.: Keratoprosthesis; acrylic optical cylinder with supporting intralamellar plate. *Am J Ophthalmol*. 1962; 54:284–294.
40. Giles CL, Henderson JW. Keratoprosthesis: current status. *Am J Med Sci*. 1967; 253(2), 239–242.
41. Stone WJ, Herbert E. Experimental study of plastic material as replacement for the cornea. *Am J Ophthalmol* 1953; 36:168–173.
42. Пучковская Н.А., Якименко С.А., Непомнящая В.М.: Ожоги глаз. *Медицина*, 2001; 272.
43. Castroviejo R., Cardona H., DeVoe A.G.: The present status of prosthokeratoplasty. *Tr. Am. Ophth. Soc.*, vol. 67, 1969, 207-234.
44. Dohlman C.H., Harissi-Dagher M. The Boston Keratoprosthesis: A New Threadless Design. *Digital Journal of Ophthalmology*. 2007; V.13, Number 3.
45. Dohlman J.G., Foster C.S., Dohlman C.H. Boston Keratoprosthesis in Stevens-Johnson Syndrome: A case of using infliximab to prevent tissue necrosis. *Digital Journal of Ophthalmology*. 2009; V.15, Number 1.
46. Liu C., Paul B., Tandon R. et al.: The Osteo-Odonto-Keratoprosthesis (OOKP). *Seminars in Ophthalmology*. 2005; 20: 113-128.
47. Donald T.H. Tan, Andrew B.G. Tay, Julian T.S. Therg et al.: Keratoprosthesis Surgery for End-stage Corneal Blindness in Asian Eyes. *Ophthalmology*. 2008; V.115. 3: 503-510.
48. Maskati Q.B., Maskati B.T.: Asian experience with the Pintucci keratoprosthesis. *Indian J Ophthalmol* 2006;54:89-94.
49. Pintucci S, Pintucci F. The Dacron Felt colonisable KP. *Refract Corn Surg* 1993;9:196-197.
50. Pintucci S, Pintucci F, Caiazza S et al.: The Dacron felt colonisable Keratoprosthesis after 15 years. *Eur J Ophthalmol* 1996;6:125-130.
51. Lee J.H., Wee W.R., Chung E.S. et al. Development of a Newly Designed Double-Fixed Seoul-Type Keratoprosthesis. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118:1673-1678.
52. Kim M.K., Lee S.M., Lee J.L. et al.: Long-term outcome in ocular intractable surface disease with Seoul-type keratoprosthesis. *Cornea*. 2007; 26(5):546-551.
53. Huang Y, Yu J, Liu L et al.: Moscow eye microsurgery complex in Russia keratoprosthesis in Beijing. *Ophthalmology*. 2011; V.118(1): 41-46.

54. Chirila T.V., Chen Y.C., Griffin B.J. et al.: Hydrophilic sponges based on 2-hydroxyethyl methacrylate. I. effect of monomer mixture composition on the pore size. *Polym Int.*, 1993, 32, 221-232.
55. Chen Y.C., Chirila T.V. and Russo A.V.: Hydrophilic sponges based on 2-hydroxyethyl methacrylate. II. Effect of monomer mixture composition on the equilibrium water content and swelling behaviour. *Mater. Forum*, 17(1): 57-65, 1993.
56. Chirila T.V., Constable I.J., Crawford G.J. et al.: Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) sponges as implant materials: *In vivo* and *in vitro* evaluation of cellular invasion. *Biomaterials*, 14(1): 26-38, 1993.
57. Hicks CR, Crawford GJ, Tan DT et al.: Outcomes of implantation of an artificial cornea, AlphaCor: effects of prior ocular herpes simplex infection. *Cornea*. 2002;21(7):685-90.
58. Hicks CR, Crawford GJ, Dart JK et al.: AlphaCor: Clinical outcomes. *Cornea*. 2006; 25(9):1034-42.
59. Jirásková N, Rozsival P, Burova M et al.: AlphaCor artificial cornea: clinical outcome. *Eye*. 2011; 25(9):1138-46.
60. Vargas J, Shiuey Y.: Foldable artificial cornea offers alternative to corneal transplantation. *Ocular Surgery News U.S. Edition*. Available at: <http://www.healio.com/ophthalmology/cornea-external-disease/news/print/ocular-surgery-news/> (accessed 25/8/2012).
61. Pineda, Roberto II; Shiuey Yichieh. The KeraKlear Artificial Cornea: A Novel Keratoprosthesis. *Tech Ophthalmology*. 2009;7(3);101-104.
62. Jiraskova N., Werner L, Mamalis N et al.: Histologic evaluation of AlphaCor keratoprosthesis explanted following various complications. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2012; 156:XX.
63. Nouri M, Terada H, Alfonso EH, et al. Endophthalmitis after keratoprosthesis: incidence, bacterial causes, and risk factors. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:484–489.
64. Ray S, Khan BF, Dohlman CH, et al. Management of vitreoretinal complications in eyes with permanent keratoprosthesis. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:559–566.
65. Netland PA, Terada H, Dohlman CH. Glaucoma associated with keratoprosthesis. *Ophthalmology*. 1998;105:751–757.
66. Holak SA, Holak HM, Bleckmann H.: AlphaCor keratoprosthesis: postoperative development of six patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(4):535-9.
67. Trichet E, Carles G, Matonti F. et al.: Alphacor™ keratoprosthesis: Device, surgical technique and clinical outcomes. *J Fr Ophtalmol*. 2013;36(5):393-401.

68. Coassin M, Zhang C, Green WR et al.: Histopathologic and immunologic aspects of alphacor artificial corneal failure. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(5):699-704.
69. Nada Jiraskova, Pavel Rozsival, Vera Velika et al.: AlphaCor Implantation in Patient with Ocular Cicatricial Pemphigoid. *Research Article J Clin Exp Ophthalmol* 2012, S2.